

Hypertension og præeklampi

Forfattere

Mette Christensen, Introduktionslæge, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Regionshospitalet Randers
Anne Cathrine Godtfredsen, Afdelingslæge, Afdelingen for Kvindesygdomme og Fødsler, Esbjerg Sygehus

Fariha Morsal Olawi, Introduktionslæge, Operation og Intensiv, Regionshospitalet Viborg

Lisa Grange Persson, Kursist, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Holbæk Sygehus

Kasper Pihl, Overlæge, Obstetrisk Afdeling, Rigshospitalet

Jannie Dalby Salvig, Cheflæge, Kvindesygdomme & Fødsler, Aarhus Universitetshospital

Gitte Skajaa, Kursist, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Regionshospitalet Randers

Marianne Jenlev Vestgaard, Afdelingslæge, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Nordsjællands Hospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Forfattere til tidligere udgaver:

2018:

Lise Hald Nielsen, Iben Sundtoft, Marianne Jenlev Vestgaard, Lisa Persson, Lone Storgaard, Berit Woetmann Pedersen, Louise Bjørkholt Andersen, Marianne Johansen og Jannie Dalby Salvig (tovholder: Jannie Dalby Salvig)

2017:

Jannie Dalby Salvig, Berit Booth; Lise Hald Nielsen, Iben Sundtoft, Marianne Jenlev Vestgaard, Gitte Skajaa, Lisa Persson, Lone Storgaard, Berit Woetmann Pedersen og Marianne Johansen (tovholder: Marianne Johansen)

2012:

Jacob Lykke, Birgit Bødker, Marie Søgaard, Malou Barbosa; Åse Klemmensen, Berit Woetmann Pedersen, Jette Stensgaard, Lone Storgaard, Ulla Bang, Jannie Dalby Salvig (tovholder: Jannie Dalby Salvig)

2007:

Lillian Kempf, Frank Pedersen og Marianne Johansen

2003:

Kristjar Skajaa, Ulla Bang, Hanne Jensen, Tine Mortensen

2001:

Marianne Johansen, Niles Kjærgaard, Jesper Legarth, Jannie Dalby Salvig, Kristjar Skajaa og Charlotte Wilken-Jensen.

Korrespondance

Marianne Jenlev Vestgaard, marianne.jenlev.vestgaard@regionh.dk

Jannie Dalby Salvig, jannie.dalby.salvig@rm.dk

Status

Første udkast: December 2023

Diskuteret på Sandbjerg: Januar 2024

Korrigeret udkast dato: 18.02.24

Endelig udkast dato:

Indholdsfortegnelse

<u>Resumé af kliniske rekommandationer</u>	3
<u>Forkortelser</u>	7
<u>Indledning</u>	8
<u>Klassifikation af hypertensive lidelser i graviditeten</u>	9
<u>Litteratursøgningsmetode</u>	10
<u>Evidensgradering</u>	10
<u>Definition af hypertension og præeklamsi</u>	10
<u>Blodtryksmåling og whitecoat-hypertension</u>	13
<u>Proteinuri</u>	15
<u>Biomarkører som diagnostisk supplement</u>	17
<u>Profylakse til risikogrupper</u>	22
<u>Håndtering af hypertension og præeklamsi i graviditeten</u>	27
<u>Antihypertensiv behandling</u>	32
<u>Magnesium sulfat</u>	37
<u>Væsketerapi</u>	41
<u>Postpartum håndtering</u>	42
<u>Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere</u>	48

Resumé af kliniske rekommandationer

Definition af hypertension og præeklamsi

Der henvises i øvrigt også til skemaet med klassifikation af hypertensive lidelser på side 9.

Kliniske rekommandationer

Styrke

Hypertension defineres som BT ≥ 140 mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk ved min. to lejligheder med mindst fire timers mellemrum. Ved svær hypertension (BT ≥ 160 systolisk og/eller ≥ 110 mmHg diastolisk) kan diagnosen hypertension bekræftes indenfor et kortere interval (min.) for at facilitere rettidig og relevant anti-hypertensiv behandling	D
Præeklamsi defineres som hypertension ledsaget af mindst et af følgende nyopståede tegn på organdysfunktion: <ul style="list-style-type: none">- Signifikant proteinuri: albumin/kreatinin-ratio ≥ 200 mg/g- Hæmatologiske komplikationer: trombocytopeni ($< 100 \times 10^9/l$), DIC eller hæmolyse (haptoglobin $< 0,3$ g/l)- Nyrepåvirkning: kreatinin ≥ 90 mmol/l- Leverpåvirkning: ALAT ≥ 2 x øvre referenceinterval for GA- Lungeødem- Svære neurologiske manifestationer: Eklamsi, bevidsthedspåvirkning, blindhed, stroke, klonus, svær hovedpine eller persisterende flimmerskotomer- Utero-placental dysfunktion: UL-estimeret vægt $< -15\%$ og flowforandringer eller UL-estimeret vægt $< -22\%$, foetus mortuus og/eller abruptio placentae.	D
Nedenstående kriterier for præeklamsi med tegn til svær sygdom betragtes som faktorer, der bør føre til øget klinisk opmærksomhed: <ul style="list-style-type: none">- Svær hypertension: BT ≥ 160 mmHg systolisk og/eller ≥ 110 mmHg diastolisk- Trombocytter $< 100 \times 10^9/l$- Kreatinin ≥ 100 mmol/l- ALAT ≥ 2 x øvre referenceinterval for GA- DIC- Hæmolyse (haptoglobin $< 0,3$ g/l)- Lungeødem- Svære neurologiske manifestationer: Eklamsi, bevidsthedspåvirkning, blindhed, stroke, klonus, svær hovedpine eller peristerende flimmerskotomer	D

Blodtryksmåling og white-coat hypertension

Kliniske rekommandationer

Styrke

Måling af BT bør ske standardiseret: Den gravide hviler siddende i en stol med ryggen mod ryglænet, armene på armlænen og begge fødder i gulvet i 5 min uden at tale med BT-manchet i korrekt størrelse på en afklædt arm. Der måles mindst to blodtryk ved forhøjet værdi. Gennemsnittet af de to sidste målinger anvendes.	B
Ved nyopstået ikke-svær hypertension uden symptomer eller tegn på præeklamsi bør diagnosen om muligt bekræftes med standardiseret hjemme-BT-måling for at udelukke whitecoat-hypertension	C
Hypertension ved hjemme-BT defineres ved BT ≥ 140 mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk	D

Proteinuri

Kliniske rekommandationer

Styrke

Urinstix kan anvendes som screening for proteinuri	B
--	---

Ved mistanke om præeklamsi og min. 2+ for protein på urinstix, bør urinen såvidt muligt sendes til kvantitativ proteinbestemmelse (albumin/kreatinin-ratio)	B
Albumin/kreatinin-ratio på ≥ 200 mg/g sættes som cut-off for signifikant proteinuri	D
Såfremt kvantitativ proteinbestemmelse ikke kan lade sig gøre, kan min. +2 for protein på urinstix betragtes som signifikant proteinuri	D
Ved konstateret proteinuri efter uge 20 er det ikke nødvendigt yderligere at kontrollere for proteinuri ved urinstix eller urin albumin/kreatinin-ratio. Dette kan forholde sig anderledes hos kvinder med kendt eller mistanke om nyresygdom eller diabetes.	D

Biomarkører som diagnostisk supplement

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
PIGF-baseret diagnostik kan anvendes som supplement til øvrige kliniske og parakliniske undersøgelser til at forudsige udvikling af præeklamsi og progression til svær sygdom blandt gravide med mistanke om eller manifest præeklamsi, især før GA 37	B

Profylakse til risikogrupper

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Vedr. Acetylsalicylsyre (Magnyl) som profylakse henvises til guideline "Acetylsalicylsyre i graviditeten" (2021)	-
Calciumtilskud kan overvejes hos kvinder med calciummangel og høj risiko for præeklamsi – fx ved tidligere early-onset præeklamsi.	B
Metformin, D-vitamin eller statiner anbefales ikke som profylakse mod præeklamsi.	B

Håndtering af hypertension og præeklamsi i graviditeten

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Gravide med velbehandlet BT, fravær af subjektive symptomer og normal eller let påvirket, stabil biokemi kan følges ambulant. Dette gælder også kvinder, der har været indlagt og nu opfylder ovenstående kriterier. Betydende co-morbiditet bør være en skærpende faktor for evt. mere intensivt kontrolforløb og/eller indlæggelse.	D
Ambulant kontrol af hypertension eller præeklamsi kan foregå ved fremmøde eller som hjemmemonitorering efter de lokale forhold	B
Tilvækstskanninger anbefales ved gestationel og kronisk hypertension min. hver 4. uge og ved præeklamsi min. hver 2.-3. uge efter individuel vurdering, ofte hyppigere ved forværring og/eller tegn til FGR.	D
Gravide med præeklamsi anbefales igangsættelse senest ved GA 37-38.	B
Gravide med præeklamsi og tegn til alvorlig, progredierende sygdom som fx gentagne episoder med svær hypertension trods behandling med 3-stofs antihypertensiva, progressiv trombocytopeni, progressiv stigning i nyre- og/eller levertal, lungeødem, svære neurologiske symptomer, eklamsi, abruptio placentae eller tegn til føtal kompromittering, anbefales forløsning snarest muligt (timer til døgn) forudgået af stabilisering af kvinden og evt. under dække af krampeprofylakse	D
Kvinder med gestationel hypertension og kronisk hypertension anbefales igangsat ved GA 38-40 efter individuel vurdering.	B

Antihypertensiv behandling

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Antihypertensiv behandling er sædvanligvis indiceret ved vedvarende blodtryk \geq 140 mmHg systolisk og/eller \geq 90 mmHg diastolisk.	B
Ved moderat hypertension foretrækkes peroral antihypertensiv behandling for at undgå pludselig, drastisk blodtryksfald.	D
Behandlingsmål (target) for blodtrykket er langsom reduktion til systolisk blodtryk $<$ 135 mmHg og diastolisk blodtryk $<$ 85 mmHg.	B
Før indledning af anæstesi og epidural analgesi skal antihypertensiva være opstartet og der tilstræbes BT $<$ 150/100 mmHg.	D
Labetalol, Nifedipin og Methyldopa er ligeværdige førstevalgspræparater til behandling af moderat hypertension i graviditeten.	B
Methyldopa er dyrt og kan være svært at skaffe, hvilket kan tages med i overvejelserne omkring valg af præparat	D
Labetalol bør ikke være førstevalg af antihypertensiva ved prægestationel diabetes	B

Magnesium sulfat (MgSO₄)

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
MgSO ₄ profylakse er indiceret ved præeklamsi med ukontrollabelt BT, cerebralialia, hyperrefleksi, klonus, epigastrielle smerter og/eller HELLP-syndrom.	A
Eklamsi behandles med MgSO ₄ , idet den primære effekt er at forebygge nye krampetilfælde.	A
MgSO ₄ er kontraindiceret ved kendt AV-blok og relativt kontraindiceret ved myastenia gravis og nedsat nyrefunktion (P-kreatinin $>$ 300 mikromol/l eller eGFR 0-30ml/min)	D

Væsketerapi

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved præeklamsi med tegn på svær sygdom eller klinisk mistanke om overhydrering (ødemer) tilstræbes: <ul style="list-style-type: none">• Væskebalance peripartum med 0-balance, og postpartum med negativ balance ($>$1000 ml/døgn)• Væskeindgift begrænses til maksimalt 80 ml/time (2 liter/døgn). Ved euvolæme patienter skal væskerestriktion fortsætte, indtil diuresen kommer i gang og er sufficient	D
Oliguri er hyppigt forekommende umiddelbart postpartum. Ved urinproduktion $<$ 40 ml/time over 6-8 konsekutive timer eller anuri i 2 konsekutive timer overvejes væskebolus og/eller behandling med diuretika (Furosemid 5-80 mg i.v.) afhængig af den kliniske situation (hypovolæmi bør udelukkes). Ved manglende effekt involveres anæstesiolog.	D
Ved blødning erstattes initielt 1:1 med krystalloid. Ved præeklamsi med tegn på svær sygdom eller klinisk overhydrering tilstræbes maksimalt at give 1 liter krystalloid og ved øvrige præeklamsi tilfælde maximalt at give op til 2 liter krystalloid.	D

Postpartum håndtering

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Antihypertensiva fortsættes som udgangspunkt uændret umiddelbart postpartum	B
Udtrapning af antihypertensiva bør som udgangspunkt tidligst påbegyndes på 7. dagen (dog afhængig af den kliniske situation), når BT ligger stabilt $<$ 135/85 mmHg og pt. er velbefindende	B

Ved de novo hypertension (BT > 140/90 mmHg) post partum opstartes antihypertensiva. Ved behov for længerevarende behandling med antihypertensiva fx ved kronisk hypertension, kan førstevalg fx være ACE-hæmmerne tabl. Enalapril eller Captopril (der er godkendt ved amning, øvrige ACE-hæmmere er ikke godkendt ved amning). ACE-hæmmere kan opstartes, når kreatinin er stabil (men ikke nødvendigvis normal) efter fødslen.	B
Debut af præeklamsi post partum behandles som ved antenatal debut	B
Præeklamsi patienter monitoreres ved kontrol af biokemiske værdier (væsketal, hæmatologi og levertal) hver 4.-6. time i den akutte fase. Ved klinisk bedring og værdier, der går mod normalisering af biokemien, kontrolleres sjældnere og evt. først ved udskrivelse mhp fastlæggelse af videre plan.	D
Ved hypertensive tilstande kan NSAID anvendes som smertestillende post partum, medmindre kreatinin > 90 mmol/l. Ved lave trombocytter bør NSAID anvendes med forsigtighed.	B
Blødningsprofylakse inkl. profylaktisk syntocinon-drop anbefales ved præeklamsi med tegn til svær sygdom	B
Tromboseprofylakse i form af lavmolekylært heparin (LMWH) bør overvejes ved præeklamsi med tegn til svær sygdom indtil pt. er fuldt mobiliseret (typisk 6 dage eller mere), medmindre pågående blødningsrisiko/lave trombocytter og afhængigt af pt's øvrige risikofaktorer. Se DSOG/DSTHs vejledning om tromboseprofylakse.	-
Vedr. udredning for trombofili, henvises til DSTHs vejledning om udredning for trombofili (2020), der anbefaler: <ul style="list-style-type: none"> - Hos gravide, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, anbefales post-partum udredning for antifosfolipidantistoffer - Hos gravide, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, findes der ikke evidens, der understøtter post-partum udredning af hereditær trombofili, da dette ikke har behandlingsmæssig konsekvens 	-
Kvinder, der har haft gestationel hypertension eller præeklamsi, bør informeres om den øgede risiko for hhv. kronisk hypertension og kardiovaskulær- og nyresygdom senere i livet og anbefales opfølgning hos egen læge	D

Forkortelser

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists
ALAT, Alaninaminotransferase
APLA, Antifosfolipid antistof syndrome
APTT, Koagulation, overflade induceret
ASAT Aspartataminotransferase
BT, Blodtryk
CVP, Centralt vene tryk
CTG, cardiotocografi
DIC, Dissemineret intravaskulær koagulation
D-dimer, Fibrin degraderings produkt
FIGO, Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique
FVL, Faktor V Leiden mutation
GA, Gestationsalder
HELLP, Hemolysis, Elevated Liverenzymes, Low Platelets
INR, Koagulation, vævs-faktor induceret
KFNT, Koagulations faktor normal test
LDH, Lactatdehydrogenase
ISSHP, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUGR, Intrauterine Growth Restriction, intrauterin væksthæmning
IVF, In vitro fertilisation
LMWH, Low Molecular Weight Heparin, lavmolekylært heparin
MgSO₄, Magnesiumsulfat
NNT, number needed to treat
NSAID, Non steroide antiinflammatorika
NS, Navlesnor
PE, Præeklampsi
PGV, Protrombin mutation
PIGF, Placental Growth Factor
PTSD, Post traumatisk stress disorder
UACR, urin albumin creatinine ratio
RCT, Randomized controlled trial
RDS, Respiratory distress syndrome
RR, Relativ risiko
SD, Standard deviation
SGA, Small for Gestational Age
sFlt-1, Soluble fms-like tyrosine kinase-1
SST, Sundhedsstyrelsen
WHO, World Health Organization

Indledning

Afgrænsning af emnet:

Ud over at definere hypertensive lidelser i graviditeten har denne guideline til formål at beskrive diagnostik, monitorering og behandling af gravide og barslende med hypertensive graviditetslidelser.

Denne guideline omhandler ikke screening for præeklamsi i tidlig graviditet.

Se desuden DSOG's guideline "Acetylsalicylsyre i graviditeten" (2021) for retningslinjer vedr. screening for og forebyggelse af præeklamsi med acetylsalicylsyre (Magnyl). For anæstesiologisk håndtering af gravide med præeklamsi henvises til DASAIM's vejledning (2023). For retningslinjer vedr. risikovurdering og anbefaling af tromboseprofylakse til gravide og barslende henvises til DSOG/DSTH's vejledning. Vedr. udredning for trombofili henvises til DSTH's retningslinje om udredning for trombofili (2020).

Fokusområder for revisionen i 2024 har været:

- Definition af præeklamsi
- Håndtering af proteinuri
- Biomarkører som diagnostisk supplement
- Behandlingsgrænser ved hypertension og valg af antihypertensiva
- Håndtering af gravide med hypertension og præeklamsi
- Postpartum håndtering af hypertension og præeklamsi

Definitioner:

Hypertensive lidelser klassificeres efter timing af debut og ledsagende tegn på præeklamsi. Korrekt klassifikation og diagnose er af afgørende betydning for den videre håndtering. Det er vigtigt, at BT er målt standardiseret: den gravide bør sidde i en stol med korrekt størrelse BT-manchet på armen, og der måles mindst to blodtryk ved forhøjet værdi. Gennemsnittet af de to sidste målinger anvendes.

Hypertension:

- $BT \geq 140$ mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk ved min. to lejligheder med mindst fire timers mellemrum

Svær hypertension:

- $BT \geq 160$ mmHg systolisk og/eller ≥ 110 mmHg diastolisk målt i konsultationen eller hjemme ved min. to lejligheder. Ved svær hypertension kan diagnosen hypertension bekræftes inden for et kortere interval (min.) for at facilitere rettidig og relevant anti-hypertensiv behandling

Hypertensiv krise:

- $BT \geq 180$ mmHg systolisk og/eller ≥ 115 mmHg diastolisk

Klassifikation af hypertensive lidelser i graviditeten

Kronisk (essentiell) hypertension	Hypertension erkendt forud for eller tidligt i graviditeten < GA 20
Whitecoat-hypertension	Forhøjet konsultations-BT, men normalt hjemme-BT <140/90 mmHg. Tilstanden er ofte kendt fra før graviditeten
Gestationel hypertension	Nyopstået hypertension med debut ved GA ≥ 20
Præeklamsi	Gestationel hypertension ledsaget af mindst et af følgende nyopståede tegn på organ dysfunktion <ul style="list-style-type: none"> - Signifikant proteinuri: albumin/kreatinin-ratio ≥ 200 mg/g - Hæmatologiske komplikationer: trombocytopeni (< 100 x 10⁹/l), DIC eller hæmolyse (haptoglobin <0,3 g/l) - Nyrepåvirkning: Kreatinin ≥ 90 mmol/l - Leverpåvirkning: ALAT ≥ 2 x øvre referenceinterval for GA - Lungeødem - Svære neurologiske manifestationer: Eklamsi, bevidsthedspåvirkning, blindhed, stroke, klonus, svær hovedpine eller persisterende flimmerskotom - Utero-placental dysfunktion: UL-estimeret vægt < -15% og flowforandringer eller UL-estimeret vægt < -22%, foetus mortuus og/eller abruptio placentae.
Præeklamsi "overbygning" på kronisk hypertension	Kronisk hypertension ledsaget af nytillkomne tegn på præeklamsi-relateret organ dysfunktion som defineret ovenfor.
HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets)	Samtidig forekomst af alle tre af følgende kriterier uanset blodtryk: <ul style="list-style-type: none"> - hæmolyse (haptoglobin <0,3 g/l) - ALAT ≥ 2 x øvre referenceinterval for GA - trombocytter < 100 x 10⁹/l
Præeklamsi med tegn på svær sygdom	HELLP syndrom <i>eller</i> præeklamsi med min. ét nyopstået tegn på svær sygdom: <ul style="list-style-type: none"> - Svær hypertension: BT ≥ 160 mmHg systolisk og/eller ≥ 110 mmHg diastolisk - Trombocytter < 100 x 10⁹/l - Kreatinin ≥ 100 mmol/l - ALAT ≥ 2 x øvre referenceinterval for GA - DIC - Hæmolyse (haptoglobin <0,3 g/l) - Lungeødem - Svære neurologiske manifestationer: Eklamsi, bevidsthedspåvirkning, blindhed, stroke, klonus, svær hovedpine eller persisterende flimmerskotom
Eklamsi	Universelle kramper i forbindelse med graviditet, fødsel eller puerperium uden anden påviselig ætiologi.

NB! Uanset sværhedsgrad indebærer præeklamsi en risiko for akut, alvorlig forværring. Af samme årsag bør betegnelserne mild, let, moderat og svær præeklamsi begrænses. Under graviditeten kan kriterierne for præeklamsi med tegn på svær sygdom opfattes som skærpene faktorer, der bør øge den kliniske opmærksomhed

Litteratursøgningsmetoder

Der er foretaget søgninger i PubMed frem til december 2023, men guidelinen er ikke baseret på en systematisk litteraturgennemgang. Der er foretaget litteratursøgning inden for hvert underafsnit og den i guidelinen allerede eksisterende litteratur er opdateret, hvor det er skønnet relevant.

Evidensgradering

Der er i denne guideline benyttet Oxford gradering af evidensen.

Definition af hypertension og præeklamsi

Kliniske rekommandationer

Styrke

Hypertension defineres som BT ≥ 140 mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk ved min. to lejligheder med mindst fire timers mellemrum. Ved svær hypertension (BT ≥ 160 systolisk og/eller ≥ 110 mmHg diastolisk) kan diagnosen hypertension bekræftes indenfor et kortere interval (min.) for at facilitere rettidig og relevant anti-hypertensiv behandling	D
Præeklamsi defineres som hypertension ledsaget af mindst et af følgende nyopståede tegn på organdysfunktion: <ul style="list-style-type: none">- Signifikant proteinuri: albumin/kreatinin-ratio ≥ 200 mg/g- Hæmatologiske komplikationer: trombocytopeni ($< 100 \times 10^9/l$), DIC eller hæmolyse (haptoglobin $< 0,3$ g/l)- Nyrepåvirkning: kreatinin ≥ 90 mmol/l- Leverpåvirkning: ALAT ≥ 2 x øvre referenceinterval for GA- Lungeødem- Svære neurologiske manifestationer: Eklamsi, bevidsthedspåvirkning, blindhed, stroke, klonus, svær hovedpine eller persisterende flimmerskotom- Utero-placental dysfunktion: UL-estimeret vægt $< -15\%$ og flowforandringer eller UL-estimeret vægt $< -22\%$, foetus mortuus og/eller abruptio placentae	D
Nedenstående kriterier for præeklamsi med tegn til svær sygdom betragtes som faktorer, der bør føre til øget klinisk opmærksomhed: <ul style="list-style-type: none">- Svær hypertension: BT ≥ 160 mmHg systolisk og/eller ≥ 110 mmHg diastolisk- Trombocytter $< 100 \times 10^9/l$- Kreatinin ≥ 100 mmol/l- ALAT ≥ 2 x øvre referenceinterval for GA- DIC- Hæmolyse (haptoglobin $< 0,3$ g/l)- Lungeødem- Svære neurologiske manifestationer: Eklamsi, bevidsthedspåvirkning, blindhed, stroke, klonus, svær hovedpine eller persisterende flimmerskotomer	D

Problemstilling:

Definitionen af præeklamsi har ændret sig efter årtusindskiftet, således at proteinuri ikke længere er obligat for diagnosen. Dette er bredt anerkendt internationalt og afspejler sig i obstetriske selskabers diagnostiske kriterier (1), mens grænserne for og typerne af organpåvirkning diagnostisk for præeklamsi, varierer.

Evidens:

Generelt er kriterierne fra ISSHP (2) bredere end kriterierne fra det amerikanske selskab ACOG (3), da flere elementer medtages i definitionen, og laboratoriegrænserne er mindre konservative. Flere studier indikerer, at anvendelse af ISSHPs kriterier fremfor de ældre kriterier med proteinuri alene fører til, at 20-40% flere kvinder diagnosticeres med præeklamsi frem for gestationel hypertension alene, mens antallet kun øges med <20% ved anvendelse af ACOGs mere snævre kriterier (4-6).

Grænsen for trombocytopeni som diagnostisk kriterie for præeklamsi er omdiskuteret. ISSHP (2) anbefaler at hæve grænsen for trombocytopeni til $150 \cdot 10^9/l$, mens ACOG (3) anbefaler en grænse på $100 \cdot 10^9/l$. Et prospektivt studie af gravide i uge 35-36 har sammenlignet ACOGs og ISSHPs definition direkte og finder bedre sensitivitet for komplikationer og svær hypertension med ISSHPs kriterier end med ACOGs (7), dog uden at specificiteten er undersøgt. Denne tendens bekræftes i et dansk kohortestudie, som viser en tendens til større sensitivitet for maternelle komplikationer til præeklamsi ved anvendelse af ISSHPs definition, men på bekostning af specificiteten ved anvendelse af ISSHPs fremfor ACOGs kriterier (8). Samme studie indikerer, at kvinder med gestationel hypertension uden progression til præeklamsi jf. ISSHPs definition på fødselstidspunktet har samme risiko for maternelle og perinatale komplikationer som efter normal graviditet (8). Et amerikansk studie undersøger associationen mellem de enkelte parametre i PE-definitionen og risikoen for præeklamsi-relaterede komplikationer. Trombocytter under 100 er associeret med en højere risiko for komplikationer end trombocytter under 150, og begge parametre er stærkere korreleret til komplikationer end f.eks. præeklamsi-symptomer (3). På DSOGs guidelinemøde 2024 fandt man ikke grundlag for at ændre trombocytgrænsen i definitionen for præeklamsi og fastholder grænsen for trombocytter på $\leq 100 \cdot 10^9/l$.

I ISSHPs opdaterede definition fra 2021 er gestationel hypertension ledsaget af påvirkede angiogeneseproteiner (forhøjet sFlt1/PlGF ratio) diagnostisk for præeklamsi (2). Dette kriterie er knap så udbredt internationalt (4). Et nyere studie finder højere sensitivitet for også maternelle PE-relaterede komplikationer, når uteroplacental dysfunktion i form af forhøjet sFlt-1/PlGF medtages, end når den udelades (1). Da kun få afdelinger i Danmark i 2024 har indført brugen af angiogeneseproteiner i klinikken, er dette kriterium for uteroplacental dysfunktion ikke medtaget i nærværende guideline.

Præeklamsi med tegn på svær sygdom

Det er omdiskuteret, hvorvidt svær præeklamsi som sygdomsenhed har sin berettigelse. ISSHP anbefaler ikke at præeklamsi klassificeres som mild eller svær, da præeklamsi uanset sværhedsgrad indebærer en risiko for akut forværring. Gruppen bag denne revision er enig i, at begreberne mild, let, moderat eller svær præeklamsi bør begrænses. Vi har alligevel valgt at definere tegn på svær sygdom som faktorer, der bør skærpe den kliniske opmærksomhed. Efter endt graviditet kan disse faktorer anvendes mhp. at rådgive om bl.a. håndtering i en evt. fremtidig graviditet og af hensyn til kodning. Definitionen af præeklamsi med tegn på svær sygdom læner sig op af ”severe features” som defineret ved ACOG (3).

HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelets)

HELLP er en form for præeklamsi med tegn på svær sygdom, som oftest ses blandt gravide med præeklamsi, men også kan forekomme hos gravide med normalt blodtryk (9). Hyppigheden i Danmark er opgjort til 0,3% af gravide (10). Symptomer på HELLP inkluderer voldsom kvalme, eksplosive opkastninger, trykken i epigastriet og/eller under højre kurvatur, ømhed svarende til leveren, uspecifik almen utilpashed og blødningstendens. HELLP behandles som præeklamsi med tegn på svær sygdom. Komplikationer til HELLP inkluderer leverruptur, DIC, eklamsi og anuri. (11).

Eklamsi

Universelle kramper i forbindelse med graviditet, fødsel eller puerperium uden anden påviselig ætiologi karakteriseres som eklamsi og 86% har ved første krampeanfald allerede diagnosen præeklamsi. Tilstanden er sjælden og optræder med en hyppighed i Danmark med 4-5 tilfælde per 10.000 fødende. I en skandinavisk opgørelse optrådte eklamsi i 40% af tilfældene før fødslen, 29% under fødslen og 31% efter fødslen. Der er beskrevet eklamptiske tilfælde op til en uge efter fødslen, men risikoen anses for at være lille mere end to døgn efter fødslen (12).

Referencer

1. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines—similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb 1;226(2, Supplement):S1222–36.
2. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar 1;27:148–69.
3. ACOG. ACOG Practice Bulletin: Gestational Hypertension and Preeclampsia. 2020.
4. Bouter AR, Duvekot JJ. Evaluation of the clinical impact of the revised ISSHP and ACOG definitions on preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Jan 1;19:206–11.
5. Khan N, Andrade W, De Castro H, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Impact of new definitions of pre-eclampsia on incidence and performance of first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):50–7.
6. Reddy M, Fenn S, Rolnik DL, Mol BW, da Silva Costa F, Wallace EM, et al. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb 1;224(2):217.e1-217.e11.
7. Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 May 1;224(5):518.e1-518.e11.
8. Persson, Lisa Grange. PhD Thesis: The PreEclampsia, Angiogenesis, Cardiac dysfunction and Hypertension (PEACH) Study: Exploring the origins and definitions of preeclampsia. 2021:1–198.

9. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Part 1):981–91.
10. Klemmensen ÅK, Olsen SF, Østerdal ML, Tabor A. Validity of Preeclampsia-related Diagnoses Recorded in a National Hospital Registry and in a Postpartum Interview of the Women. *Am J Epidemiol.* 2007 Jul 15;166(2):117–24.
11. 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.
12. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, Ivarsson A, Ingemarsson I, Langhoff-Roos J, Henriksen T, Straume B, Oian P. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(8):929-36.

Blodtryksmåling og whitecoat-hypertension

Resume af evidens

Evidensgrad

Standardiseret BT-måling påvirker den målte værdi	2b
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Måling af BT bør ske standardiseret: Den gravide hviler siddende i en stol med ryggen mod ryglænet, armene på armlæn og begge fødder i gulvet i 5 min uden at tale med BT-manchet i korrekt størrelse på en afklædt arm. Der måles mindst to blodtryk ved forhøjet værdi. Gennemsnittet af de to sidste målinger anvendes.	B
Ved nyopstået ikke-svær hypertension uden symptomer eller tegn på præeklamsi bør diagnosen om muligt bekræftes med standardiseret hjemme-BT-måling for at udelukke whitecoat-hypertension	C
Hypertension ved hjemme-BT defineres ved BT \geq 140 mmHg systolisk og/eller \geq 90 mmHg diastolisk	D

Problemstilling:

BT varierer fysiologisk med bl.a. aktivitetsniveau, tidspunkt på døgnet, psykisk tilstand, stilling og hydreringsgrad. Ved at måle BT under standardiserede forhold minimeres disse påvirkningers indflydelse på den målte værdi, hvilket er vigtigt, da hypertensive graviditetslidelser diagnosticeres på baggrund af BT-målingerne.

Evidens:

Når der måles et forhøjet BT, er det udbredt klinisk praksis at gentage målingen efter hvile, men under hvilke forhold og hvor hyppigt målingen skal gentages savnes der konsensus omkring. Dansk Hypertensionsselskab advokerer for, at man skal fortsætte med at gentage målingen med få minutters mellemrum, indtil man får 2 værdier, der varierer <5 mmHg fra hinanden.

Nedenstående retningslinjer for BT-måling i graviditeten tager udgangspunkt i retningslinjerne fra det Europæiske Selskab for Hypertension ESH (1), International Society of Hypertension (2) og Dansk Hypertensionsselskab (3). For korrekt blodtryksmåling bør den gravide have været i ro i 5

minutter, ikke have røget 30 minutter forud for målingen, sidde i et roligt rum ved stuetemperatur i en stol med ryglæn med begge fødder på gulvet uden korslagte ben, have afslappede skuldre og manchetten placeret i hjertehøjde. Manchetten bør anbringes tætsiddende og glat på overarmen uden at give stase. Manchetten skal helst anbringes direkte på huden og bør placeres således, at underkanten er et par cm fri af albuebøjningen. Det er vigtigt at anvende en BT-manchet i korrekt størrelse, idet en for lille manchet giver et falsk forhøjet BT, mens en for stor manchet giver en falsk lav måling. Et lille (n=60) dansk studie af BT-målinger foretaget på indlagte gravide og barslende med hypertension viste et gennemsnitligt fald på 7/2 mmHg fra de kliniske målte værdier ved at følge ovenstående retningslinjer for korrekt BT-måling (4).

BT bør ligge stabilt hele døgnet og bør ikke være afhængig af, hvornår der indtages antihypertensiva.

Whitecoat-hypertension defineret ved forhøjet konsultations-BT med normalt hjemme-BT er ofte kendt før graviditeten. Tilstanden er i mindre studier vist at forekomme hos mindst hver tredje gravide med hypertension (5). Kvinder med whitecoat-hypertension ser ud til at have et mildere forløb og bedre perinatalt outcome end kvinder med hypertension (5). Hos ikke-gravide defineres white coat hypertension som klinik-blodtryk højere end 140/90 mmHg og hjemme-BT under 135/85 mmHg (6).

I graviditeten er der ikke entydig evidens for, at hjemme-BT ligger lavere end klinik-BT. Der er i 2022 gennemført et Delphi konsensus-studie på vegne af ISSHP, som bekræfter, at der internationalt savnes enighed om grænsen for hjemme-BT hos gravide blandt klinikere (7). Et mindre dansk studie af raske gravide indikerer, at grænsen for hjemme-BT muligvis bør ligge min. 10 mmHg under grænsen for konsultations-BT (8). Et systematisk review fandt dog stor variation i forskellen på konsultations- og hjemme-BT med en gennemsnitlig forskel på 3/4 mmHg (9). En senere *individual patient data*-metaanalyse finder, at der ikke er forskel på klinik- og hjemme-BT blandt normotensive (10). Der findes derfor ikke holdepunkter for at anbefale en lavere grænse for hjemme-BT end for klinik-BT.

Da kvinder med whitecoat-hypertension har øget risiko for at udvikle gestationel hypertension eller præeklampsi, bør kvinder med whitecoat-hypertension opfordres til jævnlig monitorering af BT hjemme (11,12).

Referencer:

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334–57.
3. Guidelines – DAHS [Internet]. [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.dahs.dk/guidelines/>

4. Lihme F, Hedetoft K, Persson L, Lykke J. Comparison of clinical blood pressure measurements to measurements according to guidelines in women admitted to the maternity ward for hypertension. *Dan J Obstet Gynaecol.* 2022 Dec 21;1(1):33–41.
5. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112(5):601–6.
6. Sajadieh A, Bojer AS, Christensen KL, Bang LE, Pareek M, Olsen MH. Arteriel hypertension [Internet]. *Dansk Cardiologisk Selskab.* 2023 [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://nbv.cardio.dk/hypertension>
7. Johnson S, Gordijn S, Damhuis S, Ganzevoort W, Brown M, von Dadelszen P, et al. Diagnosis and Monitoring of White Coat Hypertension in Pregnancy: an ISSHP Consensus Delphi Procedure. *Hypertension.* 2022 May;79(5):993–1005.
8. Vestgaard M, Carstens Søholm J, Kjærhus Nørgaard S, Ásbjörnsdóttir B, Ringholm L, Damm P, et al. Home blood pressure in pregnancy—the upper reference limit. *Blood Press Monit.* 2019 Aug;24(4):191.
9. Tran K, Padwal R, Khan N, Wright MD, Chan WS. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc Open Access J.* 2021 Apr 1;9(2):E642–50.
10. Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, Roberts N, Stevens R, Heneghan C, et al. How Do Home and Clinic Blood Pressure Readings Compare in Pregnancy? *Hypertension.* 2018 Sep;72(3):686–94.
11. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar 1;27:148–69.
12. Johnson S, Liu B, Kalafat E, Thilaganathan B, Khalil A. Maternal and Perinatal Outcomes of White Coat Hypertension During Pregnancy. *Hypertension.* 2020 Jul;76(1):157–66.

Proteinuri

Resume af evidens

Evidensgrad

Urinstix er uspecifik til vurdering af proteinuri.	2a
--	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Urinstix kan anvendes som screening for proteinuri	B
--	---

Ved mistanke om præeklamsi og min. 2+ for protein på urinstix, bør urinen såvidt muligt sendes til kvantitativ proteinbestemmelse (albumin/kreatinin-ratio)	B
Albumin/kreatinin-ratio på ≥ 200 mg/g sættes som cut-off for signifikant proteinuri	D
Såfremt kvantitativ proteinbestemmelse ikke kan lade sig gøre, kan min. +2 for protein på urinstix betragtes som signifikant proteinuri	D
Ved konstateret proteinuri efter uge 20 er det ikke nødvendigt yderligere at kontrollere for proteinuri ved urinstix eller urin albumin/kreatinin-ratio. Dette kan forholde sig anderledes hos kvinder med kendt eller mistanke om nyresygdom eller diabetes.	D

Problemstilling:

Hvordan måles proteinuri i graviditeten og hvorledes tolkes denne? Urinstix er ikke specifik til vurdering af proteinuri med såvel lav sensitivitet og specificitet. Det anbefales derfor at verificere en positiv urinstix (2+) med kvantitativ bestemmelse. Den sande cut-off værdi for significant proteinuri ved måling af albumin-creatinin ratio er usikker. Vi har i samråd med danske nefrologer valgt cut-off for albumin-creatinin ratio på 200 mg/g, idet albumin ca. udgør 2/3 af kroppens protein og dermed svarer valgte cut-off til en udskillelse på 300 mg protein/døgn.

Evidens:

Den glomerulære filtrationsrate (GFR) stiger med ca. 25% i GA 6 til ca. 50% i GA 12. Urin protein udskillelse øges i løbet af en normal graviditet fra 60-90mg/dl til 180-250mg/dl målt over 24 timer. Øgning i proteinudskillelse skyldes dels hyperfiltrationen i løbet af graviditeten, men også en øget glomerulær permeabilitet.

Optimalt anvendes midt-strålen i morgen-urin til vurdering af proteinuri, men tilfældig spot-urin kan også bruges. Urinstix anvendes til screening for proteinuri og ved $\geq 2+$ sendes urinen til kvantitativ bestemmelse af urin albumin/kreatinin ratio. Ved konstateret proteinuri ved kvantitativ måling efter uge 20 kontrolleres urinen som udgangspunkt ikke yderligere i graviditeten. Dette kan forholde sig anderledes hos kvinder med kendt eller mistanke om nyresygdom eller diabetes. Såfremt der konstateres signifikant proteinuri før uge 20 konfereres med nefrolog i forhold til eventuel udredning for tilgrundliggende nyresygdom.

Referencer:

1. Magee LA et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. <https://isshp.org/wp-content/uploads/2023/09/ISSHP-2021-guidelines.pdf>
2. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri, Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, 2015.
3. Bartal MF, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. AJOG 2022; vol 226, issue 2,supplement: 819-834.

4. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens* 2015 Oct;5(4):298-302.
5. Baba Y, Yamada T, Obata-Yasuoka M, Yasuda S, Ohno Y, Kawabata K, et al. Urinary protein-to-creatinine ratio in pregnant women after dipstick testing: prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015 Dec 14;15(1):331-015-0776-9.
6. Cote AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008 May 3;336(7651):1003-1006.
7. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014 May;36(5):416-438.
8. Roberts JM, August P, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin ML, et al. Hypertension in Pregnancy. 2013.

Biomarkører som diagnostisk supplement

Resume af evidens

Evidensgrad

PIGF-baseret diagnostik er velegnet til at prædiktere udvikling af præeklamsi blandt gravide mistænkt for præeklamsi, især før GA 37	2a
PIGF-baseret diagnostik kan bidrage til prædiktion af svær præeklamsi blandt gravide mistænkt for eller diagnosticeret med præeklamsi før GA 37	2b
PIGF-baseret diagnostik kan bidrage til at nedsætte risikoen for alvorlige komplikationer hos den gravide med symptomer på præterm præeklamsi, uden at frekvensen af neonatale komplikationer øges	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

PIGF-baseret diagnostik kan anvendes som supplement til øvrige kliniske og parakliniske undersøgelser til at forudsige udvikling af præeklamsi og progression til svær sygdom blandt gravide med mistanke om eller manifest præeklamsi, især før GA 37	B
--	---

Problemstilling:

Prædiktion og diagnostik af præeklamsi og progression til alvorlig sygdom blandt symptomatiske gravide kan være vanskelig ud fra nuværende mest anvendte kliniske og parakliniske parametre (1).

Angiogeneseproteinerne PIGF og sFlt-1 spiller en rolle i udviklingen af præeklamsi. Ved placentar iskæmi frigives anti-angiogenetiske faktorer fra placenta, bl.a. proteinet soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), og samtidig falder frigivelsen af det pro-angiogenetiske protein placental growth factor (PIGF). Denne angiogenetiske ubalance kan medføre maternel endotel dysfunktion og dermed bl.a. de klassiske tegn på præeklamsi: hypertension og proteinuri (2). Da angiogenetisk ubalance afspejler placentar dysfunktion, indgår forhøjet sFlt-1/PIGF som diagnostisk kriterium for præeklamsi i det internationale præeklamsi-selskab ISSHPs nyeste retningslinjer (3).

Prædiktions af præeklamps

Præeklamps er associeret med en stigning i sFlt-1/PIGF, som kan detekteres flere uger før klinisk symptomdebut (4). Flere studier har vist, at angiogeneseproteiner kan anvendes til prædiktions af præeklamps blandt gravide med mistanke om sygdommen (5–9). Ud over præeklamps er angiogenetisk ubalance associeret med normotensiv IUGR, intrauterin fosterdød og normal graviditet efter uge 37 (10). Flere studier indikerer, at ratioen af sFlt-1/PIGF kan være overlegen i forhold til PIGF alene (2,5,9). Der er publiceret to større og utallige mindre studier af sFlt-1/PIGF ratio målt på kommercielt tilgængelige assays. I et prospektivt studie af 1050 gravide (GA 24-36+6) med symptomer eller tegn på præeklamps fandt man en negativ prædiktiv værdi på 99,3% for udvikling af præeklamps indenfor en uge ved sFlt-1/PIGF < 38 (5). Et case-kontrol-studie af 1149 gravide (GA>20) fandt en sensitivitet på >95% ved stort set samme cutoff: sFlt-1/PIGF < 33, mens øvre cutoff afhænger af GA: 85 ved GA under og 110 ved GA ≥ 34 uger (6). På baggrund af bl.a. disse studier har NICE siden 2016 anbefalet anvendelse af PIGF-baseret diagnostik i form af ratioen eller PIGF alene både til rule-out og rule-in ved mistanke om præeklamps før uge 37 (11). I et dansk retrospektivt kohortestudie fra Odense af 501 symptomatiske gravide efter GA 20 finder man, at sFlt-1/PIGF ≥ 33 som enkeltmåling har en negativ prædiktiv værdi på hhv. 97% og 93% for udvikling af præeklamps indenfor hhv. 1 og 4 uger, mens den positive prædiktive værdi ved dette cutoff er hhv. 49% og 57% (12). Forfatterne konkluderer, at et cutoff på 66 er optimalt (12).

Der foreligger tre randomiserede studier ang. indførelse af biomarkører i håndtering af gravide med tegn på præeklamps. Et multicenter-studie af n=1023 gravide med tegn på præterm præeklamps randomiserede de gravide til reveal eller non-reveal af PIGF (13). Der var ingen signifikant forskel i incidensen af PE i de to grupper, men tid til diagnose var kortere i reveal-gruppen (1,9 dage vs. 4,1 i non-reveal-gruppen, p=0,03). Risikoen for alvorlige maternelle komplikationer (bl.a. eklamps, lungeødem, nyre-/leversvigt) var signifikant lavere i reveal-gruppen: aRR 0,32 (95% CI 0,11-0,95; justeret for tid og center). Der var ingen signifikant forskel på frekvensen af neonatal indlæggelse eller gestationsalder ved forløsning mellem de to grupper, men en non-signifikant tendens til større frekvens af alvorlig neonatal morbiditet i reveal-gruppen ved meget lav PIGF < 12pg/ml (37.7% vs. 25.5% i non-reveal-gruppen; aOR 1,95 (95% CI 0,64-6,00)). Frekvensen af betapred-dækning før forløsning var større i reveal-gruppen (14). Imidlertid fandt et tilsvarende RCT i Irland (n=2313) ingen forskel i hverken komplikationsrate eller tid til diagnose mellem *reveal-* og *non-reveal-*gruppen (15). I det irske studie var over halvdelen af deltagerne dog primært mistænkt for præeklamps pga. samtidig mistanke om IUGR, hvilket kan have påvirket resultatet. I et randomiseret studie fra Oxford (16), hvor 370 kvinder med tegn på præterm præeklamps blev randomiseret til reveal vs. non-reveal af sFlt-1/PIGF ratio, fandtes ingen forskel i antallet af indlæggelser i reveal-gruppen, men i denne gruppe blev alle kvinder med forløsningskrævende præeklamps indlagt mod 83% i non-reveal-gruppen. Studiet indikerede ligeledes, at anvendelse af ratioen bidrager til at målrette indlæggelser mod dem, der er i størst risiko for komplikationer: indlagte i reveal-gruppen havde signifikant øget biokemisk påvirkning ift. ikke-indlagte, og deres børn havde lavere Apgar-scores og større frekvens af SGA, mens der var mindre udtalt forskel mellem indlagte og ikke-indlagte i non-reveal-gruppen (16). Yderligere et observationelt studie fra Tyskland undersøger, hvordan klinisk beslutningstagen ændres ved at måle sFlt-1/PIGF på gravide med mistanke om præeklamps (median GA 34+0 uger) (17). Ved brug af ratioen kunne 11% af gruppen undgå indlæggelse ifht. ved almindelig klinisk vurdering, mens man ved 5,9% ændrede planen til indlæggelse efter måling af sFlt-1/PIGF.

Prædiktions af komplikationer til præeklamps

Flere studier påviser en association mellem angiogenetisk ubalance og risikoen for komplikationer til præeklamps blandt kvinder med sygdommen. Komplikationer kan være både maternelle og føtale og omfatter bl.a. HELLP, abruptio, lungeødem, eklamps, IUGR, intrauterin fosterdød, neonatal død og

præterm fødsel. Flere studier tyder på, at sFlt-1/PIGF kan bidrage til at prædiktere udvikling af tegn på svær sygdom blandt kvinder diagnosticeret med præeklamps. I 2021 konkluderede en metaanalyse, at sFlt-1/PIGF er lovende til prædiktation af komplikationer til allerede erkendt præeklamps, men at man pga. heterogenicitet bør afvente videre studier (18). I mellemtiden er der publiceret to større arbejder. Et amerikansk studie (n=1043) finder, at sFlt-1/PIGF < 38 blandt gravide med præeklamps efter uge 20 har en negativ prædiktiv værdi på 0,92 for udvikling af præeklamps med tegn til svær sygdom indenfor 2 uger, mens ratio > 85 har en positiv prædiktiv værdi på 0,56 (19). I et andet amerikansk studie af n=1014 gravide indlagt med gestationel hypertension eller præeklamps i GA 23-35 var der signifikant forskel på ratioen ved svær og ikke-svær PE (svær PE: median sFlt-1/PIGF 200 (IQR 53-458), ikke-svær PE: median sFlt-1/PIGF 6 (IQR 3-26)). Ifølge studiet var sFlt-1/PIGF 40 det optimale cutoff til at skelne mellem svær og ikke-svær PE 40 (20).

I et spansk RCT fra 2021 (n=178) blev gravide med ikke-svær PE ved GA 34-36 randomiseret til reveal vs. non-reveal af PIGF. Studiet viste, at gravide i reveal -armen havde halvt så stor risiko for progression til PE med tegn på svær sygdom som i non-reveal-armen (aRR 0,50 (95% CI 0,33-0,76)) uden at øge den neonatale morbiditet (21). I modsætning hertil viste et observationelt multicenterstudie fra Storbritannien af gravide med ikke-svær PE ved GA 34-36, at PIGF alene og som ratio havde begrænset værdi i prædiktation af behov for forløsning indenfor 7 dage (22).

Hurtig stigning i ratioen ser ud til at være forbundet med større risiko for komplikationer til præeklamps (23,24). Blandt 100 gravide indlagt på mistanke om præeklamps havde de kvinder, der udviklede komplikationer, højere ratio ved indlæggelsen samt større dag-til-dag stigning i ratioen (15,1 vs. 2,7 hos gravide uden komplikationer) (24).

Hvorvidt svært forhøjet ratio er forbundet med øget risiko for komplikationer er undersøgt i flere studier. Et studie fra 2015 viste, at svært forhøjede værdier af sFlt-1/PIGF (> 655 ved GA <34+0; > 201 ved GA ≥ 34+0) var tæt forbundne med behov for forløsning indenfor 48 timer (25). Et senere retrospektivt kohortestudie af 237 kvinder med svært forhøjet ratio sFlt-1/PIGF > 655 bekræfter, at dette er forbundet med øget risiko for svær præeklamps med maternelle komplikationer og/eller svær IUGR (26).

Referencer:

1. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2022 May 12;386(19):1817–32.
2. 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 Mar 1;111(5):649–58.
3. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2022 Mar 1;27:148–69.
4. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. N Engl J Med. 2004 Feb 12;350(7):672–83.

5. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13–22.
6. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlemback D, Zeisler H, Calda P, et al. New Gestational Phase–Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia. *Hypertension*. 2014(63):346–52.
7. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Jan 1;27(2):132–44.
8. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation*. 2012 Feb 21;125(7):911–9.
9. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2014 Aug 1;52(8):1159–68.
10. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, Jiménez EAL, et al. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug;16(8):19009–26.
11. NICE. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. National Institute for Health and Care Excellence; 2023.
12. Andersen LLT, Helt A, Sperling L, Overgaard M. Decision Threshold for Kryptor sFlt-1/PlGF Ratio in Women With Suspected Preeclampsia: Retrospective Study in a Routine Clinical Setting. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 7;10(17):e021376.
13. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 May 4;393(10183):1807–18.
14. Duhig KE, Myers JE, Gale C, Girling JC, Harding K, Sharp A, et al. Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected Preeclampsia: A stratified analysis of the PARROT trial. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Mar;23:41–7.
15. Hayes-Ryan D, Khashan AS, Hemming K, Easter C, Devane D, Murphy DJ, et al. Placental growth factor in assessment of women with suspected pre-eclampsia to reduce maternal morbidity: a stepped wedge cluster randomised control trial

(PARROT Ireland). *BMJ*. 2021 Aug 13;374:n1857.

16. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019 Oct;74(4):983–90.
17. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLOS ONE*. 2016 May 31;11(5):e0156013.
18. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Jan;137(1):72.
19. Suresh S, Patel E, Mueller A, Morgan J, Lewandowski WL, Verlohren S, et al. The additive role of angiogenic markers for women with confirmed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Nov 7 [cited 2023 Feb 8]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937822021597>
20. Thadhani R, Lemoine E, Rana S, Costantine MM, Calsavara VF, Boggess K, et al. Circulating Angiogenic Factor Levels in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *NEJM Evid*. 2022 Nov 22;1(12):EVIDoa2200161.
21. Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, et al. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep 1;225(3):308.e1-308.e14.
22. Duhig KE, Seed PT, Placzek A, Sparkes J, Hendy E, Gill C, et al. Prognostic indicators of severe disease in late preterm pre-eclampsia to guide decision making on timing of delivery: The PEACOCK study. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Jun 1;24:90–5.
23. Schaarschmidt W, Rana S, Stepan H. The course of angiogenic factors in early- vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome. *J Perinat Med*. 2013 Sep 1;41(5):511–6.
24. Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, Berg AH, Geahchan C, Wenger JB, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul 1;215(1):89.e1-89.e10.
25. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):241–6.
26. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values

for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio. J Am Heart Assoc. 2020 Apr 9;9(7):e015548.

Profylakse til risikogrupper

Resume af evidens

Evidensgrad

Der kan være effekt af calcium tilskud til at forebygge præeklamsi, men formentlig kun hos kvinder med calciummangel.	2a
Der er på foreliggende litteratur ikke evidens for en forebyggende effekt af Metformin, D-vitamin eller statiner.	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Vedr. Acetylsalicylsyre (Magnyl) som profylakse henvises til guideline ”Acetylsalicylsyre i graviditeten” (2021)	-
Calciumtilskud kan overvejes hos kvinder med calciummangel og høj risiko for præeklamsi – fx ved tidligere early-onset præeklamsi. Der er ikke indikation for generel screening for calciummangel.	B
Metformin, D-vitamin eller statiner anbefales ikke som profylakse mod præeklamsi.	B

Problemstilling:

Hvilke muligheder, hvis nogen, er der for at forebygge hypertensive lidelser og præeklamsi i graviditeten.

Magnyl:

Se venligst guideline ”[Acetylsalicylsyre i graviditeten](#)” (2021) for retningslinjer vedr. behandling med acetylsalicylsyre (Magnyl) til forebyggelse af præeklamsi.

Calcium

Evidens:

Sundhedsstyrelsen anbefaler gravide at indtage ½ liter mælk dagligt eller 500 mg/dg calcium som tilskud. Epidemiologiske studier har fundet en øget forekomst af præeklamsi i områder med lavt calcium indtagelse. Det understøttes ved fund af lavere calcium blandt kvinder med præeklamsi i forhold til raske gravide. Der er fremsat flere hypoteser vedrørende virkningsmekanismen. Lavt calcium indtag kunne medføre hypertension via stimulation af parathyroidea og/eller via renin frigørelse og dermed vasokonstriktion (1) Andre studier har peget på, at calcium tilskud reducerer kontraktiliteten af glatte muskelceller i uterus og dermed øger NO syntesen, hvilket fører til vasodilatation i de uterine og systemiske kar (2). Det nyeste Cochrane review fra 2018 inkluderede 13 studier med i alt 15730 kvinder. Man fandt en overordnet 55% risikoreduktion ved indtagelse af calcium på mindst 1 g/dag (RR 0.45 (95% CI, 0.31, 0.65)) og effekten var mest tydelig for kvinder der med et lavt calcium indtag (RR 0.36 (95% CI, 0.20, 0.65)) Dog vurderede forfatterne, at effekten kunne være overestimeret grundet inklusion af mange mindre studier som fandt stor effekt af calcium tilskud samt mulig publikationsbias (3) En nyere stor meta-analyse fra 2022, sammenlignede høj dosis calciumtilskud (> 1 g/dag) med lav dosis calciumtilskud (< 1 g/dag) samt placebo til forebyggelse af præeklamsi. De inkluderede 25 studier med i alt 15038 kvinder og fandt en 51% risikoreduktion for både højdosis (RR 0.49, 95% CI 0.36-0.66) samt lavdosis calciumtilskud (RR 0.49, 95% CI 0.36-0.65), men kun for kvinder med calciummangel (4).

Evidensen indikerer at der kan være effekt af calcium tilskud for at forebygge præeklamsi, men formentlig kun hos kvinder med calciummangel.

Metformin

Evidens:

Metformin har igennem mange år primært været brugt til behandling af type 2 diabetes. Derudover er der påvist en gunstig effekt ved behandling af infertilitet hos kvinder med PCOS. Metformin har formentlig en endothelie beskyttende effekt. I metaanalyser er der fundet en mulig nedsat dødelighed af kardiovaskulær årsag hos metformin brugere sammenlignet med placebo samt andre orale antidiabetika (5,6).

Metformin har igennem flere år været brugt i første trimester ved PCOS. Derudover bruges metformin i nogle lande til behandling af gestationel diabetes og type 2 diabetes, blandt andet i England. I Danmark har der ikke været tradition for at bruge metformin i graviditeten, fraset ved PCOS i første trimester.

Metformin passerer placenta og der er en bekymring for en langtidspåvirkning hos børnene. Der findes 2 års opfølgning på børn eksponeret in utero for metformin, hvor man har fundet en øget mængde subkutant fedt på skuldre og overarme hos de eksponerede (7,8).

En metaanalyse af fra 2015 af Zhao et al, sammenlignede effekten af metformin og insulin til behandling af GDM (9). Primær outcome var, blandt mange, forekomsten af gestationel hypertension og præeklamsi. I 3 RCT-studierne med i alt 553 kvinder, der fik metformin og 557, som fik insulin, fandt man en reduceret RR for PIH (pregnancy induced hypertension) på 0.53 (95%CI, 0.31-0.90). Præeklamsi blev undersøgt i 5 af studierne, med i alt 818 kvinder i metformin-gruppen og 816 i insulin-gruppen og RR var her 0.81 (95%CI, 0.55-1.17) og således ikke signifikant. I en nyere metaanalyse fra 2017 undersøgte Alqudah et al. risikoen for præeklamsi hos kvinder, der tog metformin. De inkluderede 5 RCT som sammenligner metformin (n = 611) med placebo (n = 609) og fandt ingen forskel i risiko for præeklamsi [combined/pooled RR, 0.86 (95% CI 0.33–2.26); P = 0.76; I2 = 66%]. De undersøgte også fire kohorte studie og fandt ligeledes manglende signifikant effekt af metformin sammenlignet med placebo [RR, 1.21 (95% CI 0.56–2.61); P = 0.62; I2 = 30%] (10).

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

D-vitamin

Evidens:

Ved indtagelse gennemgår D-vitamin 2 hydroxyleringer i kroppen, først til 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) og anden gang til den aktive metabolit 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D), som også kaldes calcitriol (11).

D-vitamin har betydning for calciummetabolismen og flere studier tyder på, at D-vitamin, lige som calcium, har betydning for blandt andet kardiovaskulære lidelser, hypertension, adipositas, diabetes mellitus og præeklamsi (12,13). Dette menes at ske gennem direkte og indirekte regulering af bl.a. cytokiner, inflammatoriske processer og renin-angiotensin systemet (RAS), men de præcise mekanismer er fortsat ikke helt klarlagt (13).

Nogle studier har vist at kvinder med præeklamsi har et lavere D-vitamin niveau på diagnosetidspunktet end baggrundsbeholdningen, og samt at D-vitamin niveau var lavt allerede inden sygdomsstart (11).

Den præcise virkningsmekanisme er fortsat uafklaret, men sammenhængen mellem D-vitamin status og renin-angiotensin systemet (RAS) og dets rolle i forbindelse med hypertension menes at bidrage. Placenta bidrager med ca. 50% af D-vitamin niveauet hos gravide, og i præeklamsi, hvor placenta menes at være dysfunktionel, bliver der ikke produceret sufficente mængder af vitaminet (14).

Flere studier, metaanalyser og reviews, har antydnet sammenhæng mellem lavt D-vitamin niveau og øget risiko for at udvikle præeklampsii under graviditet (11,12,16,17), mens andre nyere studier har vist det modsatte (14, 15)

Malm et al fandt i et case-control studie fra 2023, ingen sammenhæng mellem lave niveauer af D-vitamin i tidlig gravitet og risiko for at udvikle præeklampsii senere i graviditeten (15). Ligeledes fandt Benachi et al. i 2020 i deres case-control studie heller ikke en sammenhæng mellem lavt D-vitamin og præeklampsii (14).

Bodnar et al. fandt en 5 x øget risiko for præeklampsii, hvis man i tidlig graviditet (< GA 22) havde en D-vitamin koncentration på mindre end 37.5 nmol/liter, uafhængig af etnicitet, GA ved prøvetagning, præ-gravid BMI, samt uddannelsesniveaue (16). Ali et al. fandt i et RCT, at 100ug D-vitamin dagligt til kvinder med D-vitamin mangel reducerede forekomsten af præeklampsii signifikant (17).

Forskning peger på, at D-vitamin muligvis spiller en rolle ved præeklampsii, men om præeklampsii kan forebygges med D-vitamin tilskud er fortsat uafklaret. Der er fortsat behov for større kliniske randomiserede studier.

Statiner

Evidens

Der er, som før beskrevet i denne guideline, ved præeklampsii fundet øget forekomst af anti-angiogene faktorer som Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) og soluble endoglin (sEng), som binder de pro-angiogene faktorer, samt vascular endothelial growth factor (VEGF) og Placental growth factor (PlGF).

Statiner bliver hyppigt brugt til behandling af kardiovaskulære lidelser. Statiner har ikke blot en kolesterol sænkende effekt, men også en endotel beskyttende egenskab. Det menes, at statiner muligvis virker på præeklampsii ved at bedre den ubalance, der er opstået omkring de angiogene faktorer (18). Flere studier har undersøgt effekten af statiner på præeklampsii i dyremodeller. Her er der, i rottomodeller, fundet en positiv effekt på de angiogene faktorer (PlGF, VEGF, sFlt-1 og sEng) (19, 20).

Ifølge pro.medicin.dk bør statiner ikke anvendes under graviditet grundet utilstrækkelige data, men flere studier har undersøgt brugen af statiner hos gravide i 1. trimester uden tegn på teratogen effekt (18, 21, 22). Der er en teori om, at de hydrofile statiner (Pravastatin) er bedre end de lipofile statiner grundet nedsat evne til at passere placenta (21).

I 2021 udkom et stort multicenter RCT, som inkluderede 1120 kvinder med høj risiko for at udvikle præeklampsii. De blev enten opstartet i 20mg Pravastatin eller placebo i GA 35-37. Det primære outcome var præeklampsii diagnose mellem randomisering og fødsel. Der blev ikke fundet en effekt af Pravastatin på risiko for præeklampsii. Den meget korte behandlingstid på max en 4-6 uger er dog værd at bemærke (23). I 2020 udkom et RCT, hvor man ønskede at undersøge hvorledes 3 dages behandling med 40 mg Pravastatin kunne påvirke sFlt-1 koncentration eller s-Flt-1:PlGF ratio efter early-onset præeklampsii (GA 24-32). Der blev ikke fundet nogen forskel mellem de Pravastatin-behandlede og placebo-gruppen. Igen kan man bemærke den korte behandlingstid (24).

Flere studier med tidligere behandlingsstart, brug af højere doser eller brug af mere potente statiner er nødvendige.

På den foreliggende litteratur kan statiner ikke anbefales som forebyggende mod præeklampsii.

Referencer:

1. Villar J, Repke J, Belizan J. Relationship of blood pressure, calcium intake, and parathyroid

hormone.

2. Carroli G, Merialdi M, Wojdyla D, et al. Effects of calcium supplementation on uteroplacental and fetoplacental blood flow in low-calcium-intake mothers: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(1):45.e1-45.e9.
3. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 1;10(10):CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5. PMID: 30277579; PMCID: PMC6517256.
4. Woo Kinshella ML, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, Elango R, Cormick G, Belizan JM, Hofmeyr GJ, Magee LA, von Dadelszen P; PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022 Oct;129(11):1833-1843. doi: 10.1111/1471-0528.17222. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35596262.
5. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221-228.
6. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2070-2080.
7. Damm P, Mathiesen ER. Diabetes: Therapy for gestational diabetes mellitus--time for a change? *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):327-328.
8. Simmons D. Safety considerations with pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus. *Drug Saf*. 2015;38(1):65-78.
9. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: A meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):111-120.
10. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, McClements L. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2018 Feb;35(2):160-172. doi: 10.1111/dme.13523. PMID: 29044702.
11. Hyppönen, E. E. (2013). "Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta- analysis." *Annals of nutrition and metabolism* 63(4): 331-340.
12. Von Versen-Höynck, F. F. (2014). "Vitamin D antagonizes negative effects of preeclampsia on fetal endothelial colony forming cell number and function." *PloS one* 9(6): e98990.

13. Mandarino, N. R., et al. (2015). "Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease?" *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 9: 40-49.
14. Benachi A, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Senat MV, Haidar H, Jani J, Guizani M, Jouannic JM, Haguet MC, Winer N, Masson D, Courbebaisse M, Elie C, Souberbielle JC. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study. *Clin Nutr.* 2020 Feb;39(2):440-446. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.015. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30799191.
15. Malm G, Lindh CH, Hansson SR, Källén K, Malm J, Rylander L. Maternal serum vitamin D level in early pregnancy and risk for preeclampsia: A case-control study in Southern Sweden. *PLoS One.* 2023 Feb 7;18(2):e0281234. doi: 10.1371/journal.pone.0281234. PMID: 36749741; PMCID: PMC9904465.
16. Bodnar, L. M. L. M. (2007). "Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia." *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(9): 3517-3522.
17. Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, Khattab AF. Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia & #x2013 Randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(2):557–563. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.023
18. Morton, S. S. (2013). "Statins in pregnancy." *Current opinion in obstetrics & gynecology* 25(6): 433- 440.
19. Bauer, A. J. A. J. (2013). "Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension." *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)* 61(5): 1103-1110.
20. Saad, A. F. A. F. (2014). "Effects of pravastatin on angiogenic and placental hypoxic imbalance in a mouse model of preeclampsia." *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 21(1): 138-145.
21. Edison, R. J. R. J. (2004). "Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure." *The New England journal of medicine* 350(15): 1579-1582.
22. Winterfeld, U. U. (2013). "Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study." *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 120(4): 463-471.
23. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, De Paco Matallana C, Cicero S, Greco E, Singh M, Janga D, Del Mar Gil M, Jani JC, Bartha JL, Maclagan K, Wright D, Nicolaides KH: "Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia". *Circulation.* 2021;144(9):670. Epub 2021 Jun 24.

24. Ahmed, A, Williams, DJ, Cheed, V, Middleton, LJ, Ahmad, S, Wang, K, Vince, AT, Hewett, P, Spencer, K, Khan, KS, Daniels, JP, for the StAmP trial Collaborative Group. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG* 2020; 127: 478– 48

Håndtering af hypertension og præeklamsi i graviditeten

Resume af evidens

Evidensgrad

Kvinder med hypertension, hvor BT er velbehandlet (target BT < 140/90 mmHg), har lavere sandsynlighed for at udvikle svær hypertension, uden at behandlingen øger risikoen for neonatale komplikationer.	1b
Kvinder med hypertension eller præeklamsi udvalgt til ambulant kontrol kan følges ved fremmøde eller ved hjemme-monitorering med sammenligneligt maternelt og neonatalt udkomme.	1b
Igangsættelse af fødslen hos kvinder med præeklamsi uden tegn på svær sygdom ved GA 37+0 giver bedre maternelt udkomme end en afventende tilgang uden øget neonatale risici.	1b
Ved præeklamsi uden tegn på svær sygdom ved GA imellem 34+0-36+6 kan der være maternelle fordele ved igrangsættelse, mens der neonatalt er en øget risiko for behov for indlæggelse på neonatal afsnit, uden der dog ser ud til at være en øget neonatal morbiditet.	1b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Gravide med BT <140/90 mmHg, fravær af subjektive symptomer og normal eller let påvirket, stabil biokemi kan følges ambulant. Dette gælder også kvinder, der har været indlagt og nu opfylder ovenstående kriterier efter opstart af antihypertensiva. Betydende co-morbiditet bør være en skærpnde faktor for evt. mere intensivt kontrolforløb og/eller indlæggelse.	D
Ambulant kontrol af hypertension eller præeklamsi kan foregå ved fremmøde eller som hjemmemonitorering efter de lokale forhold	B
Tilvækstskanninger anbefales ved gestationel- og kronisk hypertension min. hver 4. uge og ved præeklamsi min. hver 2.-3. uge efter individuel vurdering, ofte hyppigere ved forværring og/eller tegn til FGR.	D
Gravide med præeklamsi anbefales igrangsættelse senest ved GA 37-38.	B
Gravide med præeklamsi og tegn til alvorlig, progredierende sygdom som fx gentagne episoder med svær hypertension trods behandling med 3-stofs antihypertensiva, progressiv trombocytopeni, progressiv stigning i nyre- og/eller levertal, lungeødem, svære neurologiske symptomer, eklamsi, abruptio placenta eller tegn til føtal kompromittering, anbefales forløsning snarest muligt (timer til døgn) forudgået af stabilisering af kvinden og evt. under dække af krampeprofylakse	D
Kvinder med gestationel hypertension og kronisk hypertension anbefales igrangsæt ved GA 38-40 efter individuel vurdering.	B

Problemstilling:

Hvordan håndteres gravide med hypertension og præeklamsi?

Visitation af gravide mistænkt for præeklamsi

1. Kriterier for visitation til akut vurdering i obstetrisk regi

Gravide med mindst én af følgende:

- BT > 140/90 mmHg hos egen læge eller jordemoder ledsaget af proteinuri på urinstiks ($\geq 2+$) **og/eller** subjektive symptomer på præeklamsi
- BT > 150/100 mmHg uanset om pt. har symptomer eller ej
- Svære subjektive symptomer på præeklamsi uanset BT

2. Kriterier for henvisning inden for de næste dage i obstetrisk regi:

- BT 140-149/90-99 mmHg uden proteinuri eller subjektive symptomer

Kriterier for ambulant kontrol, når diagnosen hypertension eller præeklamsi er stillet og relevant antihypertensiva er opstartet

Ved hypertension og præeklamsi støtter følgende faktorer som udgangspunkt, at den gravide kan følges ambulant, under forudsætning af, at den gravide vurderes selv at kunne henvende sig ved symptomer på præeklamsi eller forhøjet BT (vedvarende BT > 140/90 mmHg eller enkeltmålinger $\geq 150/100$ mmHg):

- BT << 150/100 mmHg
- Fravær af subjektive symptomer
- Normal eller kun let påvirket, stabil paraklinik

Skærpet opmærksomhed ved comorbiditet som højt BMI, diabetes, nyresygdom og systemisk lupus, og/eller FGR, specielt ved påvirkede føtale flow, der kan indicere tættere kontrol eller indlæggelse.

Kvinder, der har været indlagt til stabilisering og efterfølgende opfylder ovenstående kriterier, kan følges ambulant.

Ambulant kontrolregime efter opstart af behandling

- Ved BT <140/90 mmHg ambulant kontrol indenfor 7 dage
- Ved diastolisk BT 90-99 mm Hg og/eller systolisk BT 140-149 mmHg ambulant kontrol indenfor 2-4 dage
- Ved systolisk BT ≥ 150 mmHg og/eller diastolisk BT ≥ 100 mmHg ses pt inden for samme døgn
- Ambulant kontrol kan foregå ved fremmøde eller som hjemmemonitorering efter de lokale forhold (1-7). Ved hjemme-monitorering bør der være særlig fokus på at kvinden er compliant.

Kronisk hypertension og gestationel hypertension

- Hvis velbehandlet kronisk hypertension, da som udgangspunkt ambulant kontrol hver 2.-4. uge. Ikke-velbehandlet hypertension kan indicere ugentlige kontroller.
- Blodprøver ved første ambulante besøg derefter ved forværring eller mistanke til præeklamsi.
- BT og urinstiks 1-2 gange ugentligt ved gestationel hypertension og ved hvert besøg for kronisk hypertension.
- Tilvækstskanning efter individuel vurdering, som udgangspunkt min. hver 4. uge og hyppigere ved stigende BT

- CTG hvis klinisk relevant.

Præeklamsi

- BT ofte indiceret flere gange ugentligt, som minimum 2 gange.
- Blodprøver som udgangspunkt ugentligt. Hyppigere ved klinisk forværring.
- Tilvækstskanning, vand og flow ved diagnose og dernæst som udgangspunkt hver 2.-3. uge, dog hyppigere ved vigende vækst, tegn til FGR eller tegn til forværring.
- CTG hvis klinisk relevant

Kriterier for indlæggelse/tættere monitorering

Nedenstående forhold øger risikoen for alvorlig progression, og indlæggelse bør overvejes med henblik på stabilisering og vurdering af det videre forløb.

- Vedvarende BT $\geq 150/100$ mmHg
- Svær eller progredierende påvirkning af biokemien
- Svære subjektive symptomer

Monitorering under indlæggelse

- Mål BT hvert 15-30 min indtil BT $< 150/100$ mmHg og dernæst 3-4 gange om dagen
- Ved gestationel hypertension urinstix som udgangspunkt 1 gang ugentligt
- Blodprøver ved ankomst og dernæst som udgangspunkt hver til hver anden dag, evt. hyppigere ved forværring
- CTG ved ankomst og dernæst kun hvis klinisk relevant
- Tilvækstskanning ved diagnosetidspunkt. Gentages efter 2-3 uger, hyppigere ved klinisk forværring og/eller tegn til FGR

Forløsning

- Gestationel hypertension og kronisk hypertension igangsættes ved GA 38-40 efter individuel vurdering (8-10).
- Gravide med præeklamsi anbefales igangsat ved GA 37-38 forudsat stabilt blodtryk ($< 140/90$ mmHg) og velbefindende patient (8,11-17).
- Gravide med præeklamsi og samtidig tegn til progredierende alvorlig sygdom som gentagne episoder med svær hypertension trods behandling med 3-stofs antihypertensiva, progressiv trombocytopeni, progressiv stigning i nyre- og/eller levertal, lungeødem, svære neurologiske symptomer, eklamsi, abruptio placenta eller tegn til føtal kompromittering, anbefales forløsning snarest muligt (timer til døgn) forudgået af stabilisering af kvinden og evt. under dække af krampeprofylakse (8,14,15). Før GA 34+0 bør den gravide om muligt være dækket ind med betapred før forløsningen.
- Forløsningsstidspunktet ved præeklamsi bør ikke alene afhænge af mængden af proteinuri eller øgningen i denne (8).

Anæstesiologisk håndtering ifm. forløsning jf. DASAIM 23

(<https://dasaim.dk/guides/praeeklamsi-eklamsi-en-klinisk-guideline/>): Neuroaksial analgesi anbefales frem for fuld bedøvelse (cave: koagulopati) ved behov for bedøvelse til fx sectio eller intrauterin palpation. Anlæggelse af neuroaksial blokade forudsætter trombocytter $> 75 \times 10^9/l$. Ved stabil præeklamsi bør koagulationstal og trombocytter være max. 6 timer gamle. Ved ustabil præeklamsi karakteriseret ved progredierende biokemisk påvirkning, bevidsthedspåvirkning, intraktabel svær hypertension, HELLP eller eklamsi bør koagulationstal og trombocytter være max 2 timer gamle. Beslutning vedr. neuroaksial blokade tages af anæstesien.

Transport/overflytning af patienter med præeklampsi med tegn på alvorlig sygdom

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

Referencer

1. Tucker KL, Hinton L, Green M, Chappell LC, McManus RJ. Using self-monitoring to detect and manage raised blood pressure and pre-eclampsia during pregnancy: the BUMP research programme and its impact. *Hypertens Res.* 2023 Dec 7. doi: 10.1038/s41440-023-01474-w. Epub ahead of print. PMID: 38062200.
2. Zizzo AR, Hvidman L, Salvig JD, Holst L, Kyng M, Petersen OB. Home management by remote self-monitoring in intermediate- and high-risk pregnancies: A retrospective study of 400 consecutive women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Jan;101(1):135-144. doi:
3. Xydopoulos G, Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, Fordham R, Khalil A. Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population: cost-minimization study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Apr;53(4):496-502. doi: 10.1002/uog.19041. Epub 2019 Mar 12. PMID: 29516615.
4. Erfan Kalafat, Karin Leslie, Amar Bhide, Basky Thulaganathan, Asma Khalil; Pregnancy outcomes following home blood pressure monitoring in gestational hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2019 Oct;18:14-20doi:10.1016/j.preghy.2019.07.006.Epub 2019 Jul 15.
5. Josephus F M van den Heuvel, A Tita Lely, Jolijn J Huisman, Jaap C A Trappenburg, Arie Franx, Mireille N Bekker: SAFE□HOME:Digital health platform facilitating a new care path for women at increased risk of preeclampsia – A case-control study. *Prenancy Hypertens.*2020 Oct 22:30-36.doi:10.1016/j.preghy.2020.07.006.Epub 2020 Jul 18.
6. Mireille N Bekker, Maria P H Koster, Willem R Keusters, Wessel Ganzevoort, Jiska M de Haan-Jebbink, Koen L Deurloo, Laura Seeber, David P van der Ham, Nicolaas P A Zuithoff, Geert W J Frederix, Josephus F M vand den Heuvel, Arie Franx; Home telemonitoring versus hospital care in complicated pregnancies in the Netherlands: a randomized, controlled non-inferiority trial (HoTel). *Lancet Digit Health* 2023 Mar;5(3):e116-e124.doi: 10.1016/S2589-7500(22)00231-X
7. Sua Li, Qing Yang, Shuya Niu, Yu Liu; Effectiveness of Remote Fetal Monitoring on Maternal-Fetal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Publications*: Published:22.02.2023. Vol 11. 2023

8. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar 1;27:148–69.
9. Harper LM, Biggio JR, Anderson S, Tita AT. Gestational age of delivery in pregnancies complicated by chronic hypertension. *Obstet Gynecol*. 2016;127:1101–1109. doi: 10.1097/AOG.0000000000001435
10. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1781-1792. doi: 10.1056/NEJMoa2201295. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35363951; PMCID: PMC9575330.
11. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. 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 Sep 19;374(9694):
12. Beardmore-Gray A, Seed PT, Fleminger J, Zwertbroek E, Bernardes T, Mol BW, Battersby C, Koopmans C, Broekhuijsen K, Boers K, Owens MY, Thornton J, Green M, Shennan AH, Groen H, Chappell LC. Planned delivery or expectant management in preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Aug;227(2):218-230.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.034. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35487323.
13. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, Linsell L, Chiocchia V, Greenland M, Placzek A, Townend J, Marlow N, Sandall J, Shennan A; PHOENIX Study Group. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1181-1190. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31963-4. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31472930; PMCID: PMC6892281.
14. Magee LA, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407–417. doi: 10.1056/NEJMoa140459
15. ACOG. ACOG Practice Bulletin: Gestational Hypertension and Preeclampsia. 2020
16. NICE. Hypertension in pregnancy: Diagnosis and Management (NG133) 2019

Antihypertensiv behandling

Resume af evidens

Evidensgrad

Antihypertensiv behandling reducerer risikoen for udvikling af svær hypertension med omkring 50%.	1a
Labetalol er muligvis mere effektiv end Methyldopa til at reducere risikoen for udvikling af svær hypertension.	1a
Methyldopa, Labetalol og Nifedipin er ligeværdige præparater til behandling af hypertension i graviditeten ved moderat hypertension.	2b
Labetalol kan maskere og forlænge symptomer på hypoglykæmi.	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Antihypertensiv behandling er sædvanligvis indiceret ved vedvarende blodtryk \geq 140 mmHg systolisk og/eller \geq 90 mmHg diastolisk.	B
Labetalol, Nifedipin og Methyldopa er ligeværdige førstevalgspræparater til behandling af moderat hypertension i graviditeten.	B
Methyldopa er dyrt og kan være svært at skaffe, hvilket kan tages med i overvejelserne omkring valg af præparat til behandling af hypertension	D
Ved moderat hypertension foretrækkes peroral antihypertensiv behandling for at undgå pludselig, drastisk blodtryksfald.	D
Behandlingsmål (target) for blodtrykket er langsom reduktion til systolisk blodtryk $<$ 135 mmHg og diastolisk blodtryk $<$ 85 mmHg.	B
Før indledning af anæstesi og epidural analgesi bør antihypertensiv behandling være opstartet og der tilstræbes BT $<$ 150/100 mmHg.	D
Labetalol bør ikke være førstevalg af antihypertensiva ved prægestationel diabetes	B

Problemstilling:

Hvornår opstartes antihypertensiva i graviditeten og med hvilke præparater?

Behandlingsalgoritme

	Akut behandling	Vedligeholdelsesbehandling
Moderat hypertension BT 140-159 / 90-109 mmHg	Ved BT 140-149/90-99 mmHg: Ikke nødvendigt med mindre symptomatisk pt. (men der opstartes vedligeholdelsesbehandling) Ved BT 150-159/100-109 mmHg: Tabl. Labetalol (Trandate®) 100 mg p.o.	<ul style="list-style-type: none"> • Tabl. Labetalol (Trandate®) 100-200 mg x 3-4 p.o. <li style="text-align: center;"><i>eller</i> • Tabl. Nifedipin depot (Adalat®) 30-120 mg x 1 (30-60 mg x 2) <li style="text-align: center;"><i>eller</i> • Tabl. Methyldopa (Aldomet®) 250-500 mg x 3-4 p.o. (først effekt efter cirka 1 døgn)

		Gives evt. i kombination
Svær hypertension BT 160-180 / 110-115 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Tabl. Labetalol (Trandate®) 200 mg p.o. <p style="text-align: center;"><i>eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabl. Nifedipin (Cordaflex®)* Første dosis 10 mg p.o. kan gentages med 30 min. interval (max dosis 60 mg) <p>Ved manglende effekt af peroral behandling eller ved gastrointestinale symptomer (fx opkast) indledes i.v. behandling Der indledes direkte med iv. behandling ved BT ≥ 160/110 mmHg og subjektive symptomer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trandate 5-10 mg i.v. Derefter 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg med 10 minutters interval (max dosis 220 mg/døgn) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabl. Labetalol (Trandate®) 200-400 mg x 4 p.o. <i>evt. suppleret med</i> • Tabl. Methyldopa (Aldomet®) 250-500 mg x 3-4 p.o. <i>og/eller</i> • Tabl. Nifedipin depot (Adalat®) 30-120 mg x 1 p.o. (30-60 mg x 2)
Akut behandling		
Hypertensiv krise BT ≥ 180/115 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Indikation for akut reduktion af blodtrykket indenfor 1 time • Involver anæstesiologisk speciallæge mhp intensiv monitorering af BT. • BT måles mindst hvert 5 minut indtil BT < 160/110 mmHg (kontinuerlig invasiv blodtryksmåling kan være indiceret) • Der startes direkte med Labetalol (Trandate®) 5-10 mg i.v. Derefter 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg med 5 minutters intervaller (max dosis 220 mg/døgn) <p style="text-align: center;"><i>eller</i></p> <p>Ved manglende effekt heraf eller kontraindikation for Labetalol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nepresol i.v., idet dette gives i form af 6,25 mg i.v. Kan gentages x 3 med 30 minutters interval. Kan også køre som infusion. Se DASAIMs vejledning 23. 	

	ved svigt af behandling overvej:
	<ul style="list-style-type: none"> • Natriumnitroprusside iv-infusion . Se DASAIMs vejledning 23

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

Moderat hypertension

Der er generelt konsensus om at opstarte antihypertensiv behandling i graviditeten ved BT $\geq 140/90$ mmHg. Dette er i overensstemmelse med reviderede anbefalinger fra ISSHP (2021) og NICE (2019) [1,2]. ACOG (2020) anbefaler dog først behandling ved BT $\geq 160/110$ mmHg [3]. Der er generelt en bekymring for kompromittering af fosterets vækst med risiko for væksthæmning ved antihypertensiv behandling. Det er tidligere beskrevet, at et diastolisk BT under 70 mmHg indebærer risiko for lavere fødselsvægt og perinatal død, især hvis BT sænkes for hurtigt [4,5]. I det følgende gennemgås nyere evidens på området.

Der foreligger sparsom evidens for hvornår antihypertensiv behandling bør opstartes. Der foreligger et enkelt RCT (CHAP Trial), som sammenligner behandling ved BT $>140/90$ mmHg vs. $\geq 160/105$ mmHg hos gravide med kronisk hypertension [6]. Efter opstart af behandling var target for BT i begge grupper $< 140/90$ mmHg. Studiet viste en signifikant reduktion i risikoen for udvikling af præeklamsi (RR 0.80) og iatrogen præterm fødsel før GA 35+0 (RR 0.73) ved aktiv behandling ved BT $>140/90$ mmHg. Der var ingen forskel i det primære safety outcome SGA (fødselsvægt <10 og <5 percentilen). Resultaterne er sammenlignelige med det tidligere CHIP studie hvor man ikke fandt forskel i forekomsten af SGA (fødselsvægt <10 og <3 percentilen) mellem grupperne med 'tight control' (dBT 100 mmHg) og 'less-tight control' (dBT 85 mmHg) [7].

I et stort Cochrane review fra 2018 undersøgte man effekten af antihypertensiv behandling ved mild-moderat hypertension i graviditeten [8]. Aktiv behandling versus placebo/ekspekterende behandling halverede risikoen for udvikling af svær hypertension (RR 0,49 [95%CI 0,40-0,60]), men havde ingen signifikant effekt på de øvrige outcomes (herunder præterm fødsel og SGA). I subgruppe-analyser blev effekten af de forskellige antihypertensiva sammenholdt over for hinanden. Betablokkere viste sig mere effektive til at reducere risikoen for svær hypertension end behandling med methyldopa (RR 0,74 [95%CI 0,59-0,93], $I^2=62\%$). Et nyt stort systematisk review og netværks-metaanalyse beskriver også, at labetalol er mere effektiv til at reducere risikoen for svær hypertension i forhold til methyldopa (overall OR 0,51 [0,27-0,95]). Desuden beskrives en reduktion i risikoen for præeklamsi ved behandling med labetalol (overall OR 0,73 [0,54-0,99]), men ingen signifikant effekt ved behandling med methyldopa eller calciumantagonister [9].

Generelt betragtes labetalol, methyldopa og nifedipin som ligeværdig behandling af hypertension i graviditeten ifølge ISSHP (2021), SFOG (2022) og ACOG (2020) [1,3,10]. I den engelske tradition (senest udtrykt i NICE guidelinen fra 2019 [2]) anbefaler man labetalol som førstevalg, sekundært en calcium-antagonist og sidst methyldopa. I amerikanske standardværker (fx Chesley's 2009) synes methyldopa at være førstevalg, idet der er flest follow-up-studier, der bekræfter sikkerheden omkring dette præparat, og da ingen andre præparater har vist sig mere effektive. Sekundære analyser af CHIPS-studiet (2016) [11,12] viste, at resultaterne i CHIPS ikke afhang af, om man havde behandlet med labetalol eller methyldopa. Pga. residual counfounding konkluderer gruppen bag CHIPS-studiet dog, at labetalol og methyldopa er ligeværdige præparater. Aktuelt (2024) er methyldopa dyrt og kræver ansøgning om enkelttilskud, hvilket kan tages i betragtning ved præparatvalg.

Der er sparsom evidens omkring behandlingsmål (target) for antihypertensiv behandling i graviditeten. I CHIPS-studiet sammenholdt man effekten af en 'mindre stram' behandling (target dBT=100 mmHg) vs. en 'stram behandling' (target dBT=85 mmHg) hvor i alt 1030 gravide med hypertension (kronisk og gestationel) blev randomiseret [7]. Man fandt ingen signifikant forskel mellem grupperne i primære outcomes som var et composite outcome af perinatale komplikationer. Sekundære outcomes var maternelle komplikationer, og her fandt man en signifikant større risiko for udvikling af svær hypertension i gruppen med mindre stram antihypertensiv behandling (aOR 1,80 [95%CI 1,34-2,38]). Det gennemsnitlige blodtryk i gruppen med 'stram behandling' var 133/85 mmHg - hvilket ligger til grund for mange videnskabelige selskabers valg af target.

Svær hypertension

Der er evidens for, at svær hypertension skal behandles akut, da det er en risikofaktor for alvorlige maternelle komplikationer som intracerebral blødning. I CEMACH rapporten fra 2007 fandt man, at den næsthøypigste årsag til maternel død ved præeklamsi var cerebral hæmorrhagi, oftest pga. underbehandling af hypertension. Andre alvorlige komplikationer som lungeødem og abruptio placentae ses hyppigere ved svær gestationel hypertension uden proteinuri end ved mild til moderat præeklamsi [13].

Hypertensiv krise

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

Ved hypertensiv krise ses en akut elevation i den vaskulære modstand, hvilket giver endothelskade. Disse skader aktiverer koagulationssystemet, hvilket medfører okklusion af de små blodkar og dermed hypoperfusionsskader på organer som hjerne, nyrer og hjerte. Den øgede forekomst af lungeødem skyldes et øget hydrostatisk tryk, der opstår på baggrund af et øget blodvolumen kombineret med nedsat kolloid-osmotisk tryk. Hypertensiv encefalopati formodes at opstå pga. forstyrrelser i den cerebrale vaskulære autoregulation og i blod-hjerne-barrieren, hvilket medfører vasogent ødem, særligt i parietal- og occipitallapperne. Det er vist, at særligt en stigning i det systoliske blodtryk øger risikoen for hjerneblødning og dermed maternel død [14].

Den anbefalede behandling ved hypertensiv krise er parenteral Labetalol. Parenteral Hydralazine anvendes på linje med Labetalol i flere lande, men præparatet er aktuelt ikke markedsført i Danmark. Et review fra 2016 viser at behandling med peroral Nifedipin er ligeværdig med parenteral Labetalol ved hypertensiv krise [15].

Magnesiumsulfat anbefales ikke brugt som antihypertensiva ved hypertensiv krise, men ved eklamsi eller behov for krampeprofylakse. Den medicinske behandling anbefales opstartet på stamafdelingen for at undgå forsinkelse i iværksat behandling. Der er ikke indikation for kardiell monitorering, men der anbefales kontinuerlig CTG. Endvidere anbefales kontrol af BT hvert 10. minut i 1 time når et

acceptabelt BT er opnået, herefter hver 15. minut i 1. time, hver 30 minut i 1 time og herefter hver 4. time.

Referencer

1. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022;27:148–69. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>.
2. NICE. Hypertension in pregnancy: Diagnosis and Management (NG133) 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng133 (accessed August 31, 2022).
3. ACOG. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135:e237–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>.
4. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, et al. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:394–401. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x>.
5. Steer PJ, Little MP, Kold-Jensen T, Chapple J, Elliott P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births: prospective study. *BMJ* 2004;329:1312. <https://doi.org/10.1136/bmj.38258.566262.7C>.
6. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>.
7. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404595>.
8. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD002252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252.pub4>.
9. Bone JN, Sandhu A, Abalos ED, Khalil A, Singer J, Prasad S, et al. Oral Antihypertensives for Nonsevere Pregnancy Hypertension: Systematic Review, Network Meta- and Trial Sequential Analyses. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2022;79:614–28. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18415>.
10. SFOG. Hypertension i graviditeten. 2022.
11. Magee LA, CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2016;123:1143–51. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13569>.

12. Magee LA, CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, et al. Control of Hypertension In Pregnancy Study randomised controlled trial-are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2016;123:1135–41. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13568>.
13. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Walkinshaw SA, CHIPS Study Group. Control of hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:429–36. <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0073-y>.
14. Clark SL, Christmas JT, Frye DR, Meyers JA, Perlin JB. Maternal mortality in the United States: predictability and the impact of protocols on fatal postcesarean pulmonary embolism and hypertension-related intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:32.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.031>.
15. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2016;123:40–7. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13463>.

Magnesium sulfat

Resume af evidens

Evidensgrad

Magnesiumsulfat (MgSO ₄) er det foretrukne antikonvulsivum til behandling og forebyggelse af eklampsi	1b
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

MgSO ₄ profylakse er indiceret ved præeklampsi med ukontrollabelt BT, cerebralial, hyperrefleksi, klonus, epigastriske smerter og/eller HELLP-syndrom.	A
Eklampsi behandles med MgSO ₄ , idet den primære effekt er at forebygge nye krampetilfælde.	A
MgSO ₄ er kontraindiceret ved kendt AV-blok og relativt kontraindiceret ved myastenia gravis og nedsat nyrefunktion (P-creatinin > 300 mikromol/l eller eGFR 0-30ml/min)	D

Doserings- og monitoreringsskema

Krampe behandling (Eklampsi)	
Bolus	100 ml (20 mmol, 5 g) gives i.v. over min. 5 minutter (Infusionshastighed 1000 ml/time)
Vedligeholdelse	Infusionshastighed 20 ml/time sv.t 1 g/time Behandlingsvarighed min. 24 timer efter sidste krampeanfald. Kramper under Mg-infusion skal behandles med ny MgSO ₄ bolus på 2,5-5 g over 5 min afhængig af tidsinterval siden sidste bolus (< 4 timer: 10mmol, > 4 timer: 20mmol)
Profylaktisk behandling (HELLP, ukontrollabelt BT, cerebralial, hyperrefleksi, klonus og/eller epigastriske smerter.)	

Bolus	100 ml (20 mmol, 5 g) gives i.v. over minimum 5 minutter (Infusionshastighed 1000 ml/time)
Vedligeholdelse	Infusionshastighed 20 ml/time sv.t 1 g/time Behandlingsvarighed afhængig af den kliniske tilstand, der vurderes løbende. Tilstræbes opretholdt i 24 timer, hvorefter ny status og stillingtagen til evt. fortsættelse
Monitorering	
Hver 2. time	Vurdering af sene-reflekser, respirationsfrekvens > 16 og timediuere > 25 ml
Ved bevarede senereflekser forekommer overdosering ikke.	
P-Mg	P-Mg skal måles ved klinisk mistanke om overdosering eller hvis reflekser ikke kan vurderes pga spinal/epidural anæstesi. Terapeutisk niveau: Plasma-koncentration 2 - 3,5 mmol/l
Overdosering	
Sløve senereflekser Respirationsfrekvens < 12/min Oliguri < 100 ml/4 timer	Infusionshastighed halveres
Ophævede reflekser Resp. insufficiens Timediurese < 20ml	Infusion stoppes Når reflekser er til stede og resp. er sufficient genoptages infusion med ½ hastighed
Antidot	Calciumgluconat 1 g/10 ml (2,3 mmol) eller Calciumclorid 2,5 mmol (0,5 mmol/ml, 5 ml) over 10 minutter
Almindelige bivirkninger	
Cirka 1/3 får bivirkninger	Flushing, svedtendens, kvalme, fornemmelse af at "en tung dyne bliver placeret over en". Reduktion i indløbshastigheden kan være nødvendigt.

Problemstilling:

Hvordan håndteres krampe-profylakse og krampe-behandling med Magnesium sulfat?

Magnesiumprofylakse og behandling

MgSO₄ virkningsmekanisme og interaktioner

Magnesiumsulfats virkningsmekanisme er kun delvis klarlagt. MgSO₄ virker både som krampebehandling og krampeproylaktisk via stabilisering af det neuronale membranpotentiale. MgSO₄ virker ligeledes antihypertensivt via direkte kardilatation, både i materielle muskulære modstandskar, og formentlig også i de uteroplacentære kar.

Den antikonvulsive effekt tilskrives blandt andet cerebral vasodilatation og dermed reduceret cerebral iskæmi, perifer vasodilatation med blodtryksfald til følge, blokade af den epileptogene NMDA-receptor samt blokade af Ca^{2+} receptoren ved den synaptiske kløft og dermed modulation af den neuromuskulære transmission (1,2).

Magnesiumsulfat som krampeprofylakse ved præeklamsi

Magnesiumsulfats krampeforebyggende virkning har været meget omdiskuteret. Der er 4 større randomiserede, kontrollerede studier, som har undersøgt den forebyggende effekt af MgSO_4 på krampetilfælde ved præeklamsi. MAGPIE (3) undersøgelsen er det største studie på området, og omfattede 10.141 patienter fra 175 sygehuse i 33 lande. Her sammenlignede man MgSO_4 virkning ifht. placebo. Man fandt, at NNT for at hindre et eklamptisk anfald hos patienter med let til moderat præeklamsi var 109 og 63 hos patienter med svær præeklamsi. Der var stor heterogenitet blandt patienterne i forhold til kliniske karakteristika og mulighed for obstetrisk/intensiv observation og pleje. Mere end halvdelen af patienterne kom fra lande, hvor den perinatale mortalitet er over dobbelt så stor som i Danmark. Der indgik ca. 1.560 patienter fra lande med perinatal mortalitet, der er sammenlignelig med den danske, hvilket rejser tvivl om i, hvilken udstrækning resultaterne fra MAGPIE studiet er repræsentativt for den danske patientgruppe.

WHO, FIGO og ISSHP anbefaler MgSO_4 som forebyggende behandling til kvinder med præeklamsi. Rekommandationerne skelner ikke mellem sværhedsgraden af præeklamsi (4). ACOG anbefaler MgSO_4 til patienter med svær præeklamsi og anerkender, at der mangler konsensus omkring MgSO_4 som krampeprofylakse (5).

Medicinsk behandling af eklamsi

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

MgSO₄ administration, dosering og infusionsvarighed

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

NICE-guidelinen fra 2019 (7) anbefaler at der administreres MgSO_4 intravenøst, med en bolusdosis på 4 g i.v over 5 min, efterfulgt af MgSO_4 infusion 1g/time i 24 timer. Hvis der tilkommer eklamsi skal infusionen fortsætte i 24 timer herefter. Krampeanfald under pågående infusion skal behandles med ny MgSO_4 bolus på 2-4 g over 5-15 min. Dette regime anbefales ligeledes af RCOG, ISSHP og i en ny svensk guideline (8, 9, 10).

Den optimale varighed af magnesiumsulfatprofylakse er forsøgt undersøgt i den svenske guideline (10). Her konkluderes det udfra litteraturgennemgang, at der ikke er grundlag for at ændre på den nuværende behandlingsvarighed på 24 timer. Dette anbefales også fra NICE 2019, RCOG 2010, ISSHP 2021 og ACOG 2013 (7, 8, 9, 11). Et systematisk review fra 2022 (12) peger på at kortere behandlingstid post partum ikke øger risikoen for eklamsi, men at der ikke er nok power bag studierne til at konkludere noget.

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

Overdosering kan vurderes vha. klinisk undersøgelse, da det forårsager tab af dybe senereflekser og respirationsdepression. P-Mg²⁺ skal måles ved klinisk mistanke om overdosering eller hvis reflekser og respiration ikke kan vurderes pga. spinal/epidural anæstesi. Hvis der er bortfald af dybe senereflekser skal infusionen standses.

I den svenske guideline anbefales klinisk kontrol og ved mistanke om overdosering kontrol af plasma Mg (10).

ISSHP (9) anbefaler kontrol af blodtryk, puls, respirations frekvens og iltmætning hver ½ time samt kontrol af diurese og reflekser hver time. Dertil opmærksomhed på øvrige symptomer på toxicitet som døsighed, slørret tale eller muskulær svaghed. NICE, RCOG og ACOG har ingen generelle rekommandationer for monitorering (7, 8, 11). Dog påpeger ACOG i Practice bulletin fra 2018 (13) at der skal udvises forsigtighed ved påvirket nyrefunktion, og at kliniske tegn på overdosering som ovenfor nævnt kan forekomme.

Magnesiumsulfats toksicitet er relateret til plasmakoncentrationen af magnesium. Terapeutisk niveau ligger mellem 2-3,5 mmol/l (14). Der er imidlertid ingen videnskabelige undersøgelser, som har sammenholdt magnesiumkoncentration med risikoen for eklampsi og der er således ingen dokumentation for den angivne terapeutiske koncentration. Profylaktisk MgSO₄ indicerer ikke alene intensiv overvågning, men den samlede kliniske vurdering afgør behov for overvågning.

Tab af dybe sene reflekser ses ved plasma værdier på 4-5 mmol/l, respirationsdepression ved 5-7,5 mmol/l og hjertestop ved 10-12,5 mmol/l.

Risikoen for magnesium-overdosering må anses som beskeden ved brug af doseringen anbefalet i denne guideline, hvorfor p-Mg²⁺ ikke skal måles rutinemæssigt. Stoffet udskilles primært via nyrerne, hvorfor timediuresen (TD) nøje skal observeres. Hvis TD < 25 ml/time skal infusionen standses.

Behandling af overdosering af MgSO₄ er Calciumgluconat 1 g/10 ml (2,3 mmol) eller Calciumclorid 2,5 mmol (0,5 mmol/ml, 5 ml) over 10 minutter.

Dette ophæver ligeledes den krampehæmmende effekt.

MgSO₄ er kontraindiceret ved AV blok og svært nedsat nyrefunktion (pro.medicin.dk). Derudover er det også relativt kontraindiceret hos patienter med myastenia gravis (15, 16). Hvis behandling med MgSO₄ er tvungende nødvendigt ved myastenia gravis skal dette være i under tæt observation og i samarbejde med anæstesiolog grundet risiko for respirationsdepression.

Referencer

1. Belfort MA et al. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 661-666.
2. Hatab MR et al. The effect of magnesium sulfate on large cerebral artery blood flow in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 187-192
3. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-1890
4. Roberts JM, Villar J, Arulkumaran S. Preventing and treating eclamptic seizures. *BMJ* 2002; 325:609
5. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159

6. The Eclampsia Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-63
7. Nice Guideline 2019, Hypertension in pregnancy: diagnosis and management
8. RCOG. The management of severe preeclampsia/eclampsia. 2010
9. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022;27:148–69. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>.
10. SFOG. Hypertension i graviditeten. 2022.
11. ACOG. ACOG Practice Bulletin: Gestational Hypertension and Preeclampsia. 2020
12. Okonkwo et al *Obstet Gynecol* 2022 Duration of Postpartum Magnesium Sulphate for the Prevention of Eclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis *Apr* 1;139(4):521-528. doi: 10.1097
13. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891. PMID: 32443079.
14. Sibai BM et al. Reassessment of intravenous MgSO₄ therapy in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1981; 57:199
15. Massey et al 2014 Pregnancy and myasthenia gravis, *Feb*;20(1 *Neurology of Pregnancy*):115-27. doi:
16. Norwood F et al Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 May;85(5):538-43. doi: 10.1136

Væsketerapi

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved præeklampsia med tegn på svær sygdom eller klinisk mistanke om overhydrering (ødemer) tilstræbes: <ul style="list-style-type: none"> • Væskebalance peripartum med 0-balance, og postpartum med negativ balance (>1000 ml/døgn) • Væskeindgift begrænses til maksimalt 80 ml/time (2 liter/døgn). Ved euvolæme patienter skal væskerestriktion fortsætte, indtil diuresen kommer i gang og er sufficient 	D
Oliguri er hyppigt forekommende umiddelbart postpartum. Ved urinproduktion < 40 ml/time over 6-8 konsekutive timer eller anuri i 2 konsekutive timer overvejes	D

væskebolus og/eller behandling med diuretika (Furosemid 5-80 mg i.v.) afhængig af den kliniske situation (hypovolæmi bør udelukkes). Ved manglende effekt involveres anæstesiolog.	
Ved blødning erstattes initielt 1:1 med krystalloid. Ved præeklamsi med tegn på svær sygdom tilstræbes maksimal indgift af 1 liter krystalloid og ved øvrige præeklamsi tilfælde kan gives op til maksimalt 2 liter krystalloid..	D

Problemstilling:

Der er sparsom litteratur og evidens omkring væsketerapi ved præeklamsi. Anbefalingerne er derfor overvejende baseret på konsensus. Desuden henvises til DASAIM 2023.

Evidens:

Ved præeklamsi ses øget forekomst af hæmokoncentrering og reduceret plasmavolumen som kan forårsage dehydrering med intravaskulær hypovolæmi og øget interstitiel væskeophobning i form af ødemer (inkl. hjerne- og lungeødem). Postpartum er der især betydelig risiko for udvikling af lungestase/ødem.

I behandlingen af præeklamsi med tegn på alvorlig sygdom er restriktiv væsketerapi derfor essentiel for at reducere risikoen for overhydrering og lungeødem. Desuden bør man generelt være tilbageholden med infusion af væske (krystalloider) og ved blødning overvejes erstatning med blodprodukter tidligere end vanligt.

Det basale væskebehov er 1 ml/kg/time - dvs. cirka 80 ml/time eller 2 liter/døgn.

Postpartum håndtering

Resume af evidens:

Evidensgrad

Præeklamsi kan opstå de novo postpartum	1a
Risikoen for post-partum blødning er øget ved præeklamsi	3b
NSAID behandling post partum ved hypertensive tilstande er ikke associeret til forværring af hypertension.	1b
Præeklamsi er associeret med øget risiko for udvikling af kardiovaskulær- og nyre- sygdom senere i livet	1b
Følgende antihypertensiva kan anvendes under amning: Labetalol (Trandate), Nifedipin (Adalat), Enalapril, Captopril (men ikke andre ACE-hæmmere eller angiotensin-II receptor antagonist), Atenolol og Metoprolol.	4-5

Kliniske rekommandationer

Styrke

Antihypertensiva fortsættes som udgangspunkt uændret umiddelbart postpartum	B
Udtrapning af antihypertensiva bør som udgangspunkt tidligst påbegyndes på 7. dagen (dog afhængig af den kliniske situation), når BT ligger stabilt < 135/85 mmHg og pt. er velbefindende	B
Ved de novo hypertension (BT > 140/90 mmHg) post partum opstartes antihypertensiva. Ved behov for længerevarende behandling med antihypertensiva fx ved kronisk hypertension, kan førstevalg fx være ACE-hæmmerne tabl. Enalapril eller Captopril (der er godkendt ved amning, øvrige ACE-hæmmere er ikke godkendt)	B

ved amning). ACE-hæmmere kan opstartes, når kreatinin er stabil (men ikke nødvendigvis normal) efter fødslen.	
Debut af præeklamsi post partum behandles som ved antenatal debut	B
Præeklamsi patienter monitoreres ved kontrol af biokemiske værdier (væsketal, hæmatologi og levertal) hver 4.-6. time i den akutte fase. Ved klinisk bedring og værdier, der går mod normalisering af biokemien, kontrolleres sjældnere og evt. først ved udskrivelse mhp fastlæggelse af videre plan.	D
Ved hypertensive tilstande kan NSAID anvendes som smertestillende post partum, medmindre kreatinin > 90 mmol/l. Ved lave trombocytter bør NSAID anvendes med forsigtighed.	B
Blødningsprofylakse inkl. profylaktisk syntocinon-drop anbefales ved præeklamsi med tegn til svær sygdom	B
Tromboseprofylakse i form af lavmolekylært heparin (LMWH) bør overvejes ved præeklamsi med tegn til svær sygdom indtil pt. er fuldt mobiliseret (typisk 6 dage eller mere), medmindre pågående blødningsrisiko/lave og afhængigt af pt's øvrige risikofaktorer. Se DSOG/DSTHs vejledning om tromboseprofylakse.	-
Vedr. udredning for trombofili, henvises til DSTHs vejledning om udredning for trombofili (2020), der anbefaler: <ul style="list-style-type: none"> - Hos gravide, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, anbefales post-partum udredning for antifosfolipidantistoffer - Hos gravide, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, findes der ikke evidens, der understøtter post-partum udredning af hereditær trombofili, da dette ikke har behandlingsmæssig konsekvens 	-
Kvinder, der har haft gestationel hypertension eller præeklamsi, bør informeres om den øgede risiko for hhv. kronisk hypertension og kardiovaskulær- og nyresygdom senere i livet og anbefales opfølgning hos egen læge	D

Antihypertensiva postpartum

Den perorale antihypertensive behandling skal fortsætte efter fødslen, trods evt. spontant BT-fald umiddelbart efter forløsningen, medmindre BT ligger meget lavt (< 110/70 mmHg), da BT i mange tilfælde stiger igen på 3.-6. dagen (1,2,3). Studier har vist at god BT-kontrol de første måneder efter en graviditet med hypertensive tilstand kan føre til mindre stivhed i aorta (4) og et lavere BT og dermed lavere kardiovaskulære risici på lang sigt (5,6). En større RCT (5) fandt, at det at kvinder efter en hypertensive graviditet selv målte hjemme-BT mhp. at opnå god BT-kontrol de første 6 uger post partum, var associeret med lavere diastolisk BT 6 mdr. post partum samtidig med at stort set alle (>95%) kvinderne kunne klare sig uden antihypertensiva.

Når BT ligger stabilt < 135/85 mmHg på 5.-7. dagen post partum, og pt. er subjektivt velbefindende, kan udtrapning af antihypertensiva langsomt påbegyndes, dog ved præeklamsi med tegn til alvorlig sygdom tidligst efter én uge (1,2,3).

Princippet for udtrapning er, at doseringen halveres hvert 2.-7. døgn såfremt BT fortsat er stabilt < 135/85 mmHg. Hastigheden på udtrapningen afhænger af den kliniske situation. Ved flere præparater trappes ét præparat typisk ud ad gangen. Methyldopa er blevet anbefalet udtrappes først grundet den formodet bivirkningsprofil med bl.a. en association til post partum depression. Ved litteraturgennemgang har det ikke været muligt at finde litteratur, der støtter denne sammenhæng. MHRS (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) gennemgang af studier fandt, at depression kun blev rapporteret i ét ud af 21 gennemgåede studier i relation til Methyldopa. I 2019

ændrede NICE (1) deres anbefaling til, at Methyldopa om nødvendigt kan fortsættes post partum. ISSHP 2021 (3) finder heller ikke grund til betydende bekymring for at anvende Methyldopa post partum. Ud fra et forsigtighedsprincip kan man vælge at udtrappe Methyldopa først, dog må hensynet til hurtig udtrapning af Methyldopa ikke føre til, at pt. udtrappes for hurtigt af antihypertensiva. Dernæst kan Trandate udtrappes og til sidst Adalat Oros. Plan for udtrapning bør fremgå af epikrisen til egen læge. Udtrapning af antihypertensiv medicin kan foregå enten 1) via egen læge, 2) ved egen udtrapning (hjemme BT-målinger) efter en nøje lagt plan, som evt. bakkes op af telefon-konsultation med kontaktlæge eller 3) ambulans via barselsgangen eller medicinsk afdeling afhængig af lokale forhold og patientens tilstand evt. suppleret med hjemme BT-målinger. Patienten kan udskrives ved stabilt BT < 140/90 mmHg, såfremt hun er subjektivt velbefindende. Ved behov for fortsat antihypertensiv behandling kan patienten evt. måle BT hjemme.

De novo hypertension (BT > 140/90 mmHg) post partum behandles med antihypertensiva. Debut af præeklamsi postpartum behandles som ved antenatal debut (1,2,3). Postpartum debut sker oftest i løbet af det første døgn postpartum og yderst sjældent efter 7 dage. Følgende antihypertensiva kan anvendes under amning: Labetalol (Trandate), Nifedipin (Adalat), Enalapril, Captopril (men ikke andre ACE-hæmmere eller angiotensin-II receptor antagonist), Atenolol og Metoprolol. Af hensyn til compliance er det hensigtsmæssigt at opstarte et præparat, der kan administreres én gang dagligt, fx ACE-hæmmeren Enalapril. Dansk Nefrologisk Selskab angiver, at ACE-hæmmere kan opstartes, når kreatinin er stabil (men behøver ikke nødvendigvis at være normal) efter fødslen. Ved tvivl, da kontakt til nefrolog.

Patienter, der er i fortsat antihypertensiv behandling ved udskrivelse henvises til opfølgning hos e.l.

Post partum blødning

Risikoen for post partum blødning er 2-3 gange øget ved præeklamsi (7). Der anbefales derfor konc. syntocinon-drop post partum ved præeklamsi med tegn til svær sygdom. Håndtering af post partum blødning som vanligt, idet Methergin er kontraindiceret (giver BT-forhøjelse). Vedr. væsketerapi henvises i øvrigt til afsnittet tidligere i denne guideline.

Smertestillende post partum

I et stort review og metaanalyse (8) fandt man at brugen af NSAID post partum ved hypertensive tilstande ikke var associeret med en stigning i BT. Ved hypertensive tilstande kan NSAID derfor anvendes post partum som smertestillende, dog bør NSAID ikke anvendes i en situation med hastigt aftagende nyrefunktion og ved kreatinin > 90 mmol/l, bør der konfereres med nefrolog inden administration af NSAID forsigtighed i brugen af NSAID ved lave trombocytter (3).

Tromboseprofylakse

Se venligst DSOG/DSTHS vejledning om tromboseprofylakse.

Proteinuri postpartum

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

Risiko for kardiovaskulær sygdom senere i livet

Hypertensive lidelser i graviditeten øger risikoen for kardiovaskulære- og nyesygdomme senere hen i livet. I et dansk registerstudie (6), der inkluderede 1,5 millioner førstegangsfødende, var den justerede

risiko for hypertension inden for de første 5 år efter graviditeten 4-10 gange øget hos kvinder med hypertensive tilstande i graviditeten sammenlignet med kvinder uden. En metaanalyse af mere end 10 millioner kvinder (9) finder, at graviditet med præeklamsi sammenlignet med graviditet uden gav en 2 gange øget risiko for kardiovaskulær sygdom i løbet af de første 10 år efter graviditeten. Man bør ved udskrivelsen informere kvinden om den øgede risiko for kardiovaskulær sygdom samt i epikrisen til egen læge understrege dette og lægge op til at kvinden følges op. Tilsvarende er der øget risiko for kronisk hypertension blandt gravide med gestationel hypertension, hvorfor disse kvinder bør opfordres til årlig BT-måling hos e.l.

Kontrol i næste graviditet

Præeklamsi uden tegn på alvorlig sygdom i index graviditet kræver ingen ekstra kontrol, hvis kvinden er velinformeret om sygdomstegn/symptomer.

HELLP/eklamsi/præeklamsi med IUGR og/eller abruptio udløser mere intensiv svangreomsorg i efterfølgende graviditet.

Forebyggende tiltag i næste graviditet

Se venligst guideline ”[Acetylsalicylsyre i graviditeten](#)” (2021) for retningslinjer vedr. behandling med acetylsalicylsyre (Magnyl) til forebyggelse af præeklamsi.

Se venligst i øvrigt afsnittet om profylaktiske tiltag tidligere i denne guideline.

Vedr. udredning for trombofili, henvises til DSTHs vejledning om udredning for trombofili (2020), der anbefaler:

- Hos gravide, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, anbefales post-partum udredning for antifosfolipidantistoffer
- Hos gravide, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, findes der ikke evidens, der understøtter post-partum udredning af arvelig trombofili, da dette ikke har behandlingsmæssig konsekvens.

Referencer:

- 1) NICE. Hypertension in pregnancy: Diagnosis and Management (NG133) 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng133
- 2) ACOG. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol 2020;135:e237–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>.
- 3) Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice
- 4) Ying W, Catov JM, Ouyang P. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk. J Am Heart Assoc. 2018 Sep 4;7(17):e009382. doi: 10.1161/JAHA.118.009382. PMID: 30371154; PMCID: PMC6201430
- 5) Cairns AE, Tucker KL, Leeson P, Mackillop LH, Santos M, Velardo C, Salvi D, Mort S, Mollison J, Tarassenko L, McManus RJ; SNAP-HT Investigators. Self-Management of

Postnatal Hypertension: The SNAP-HT Trial. *Hypertension*. 2018 Aug;72(2):425-432. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10911. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967037.

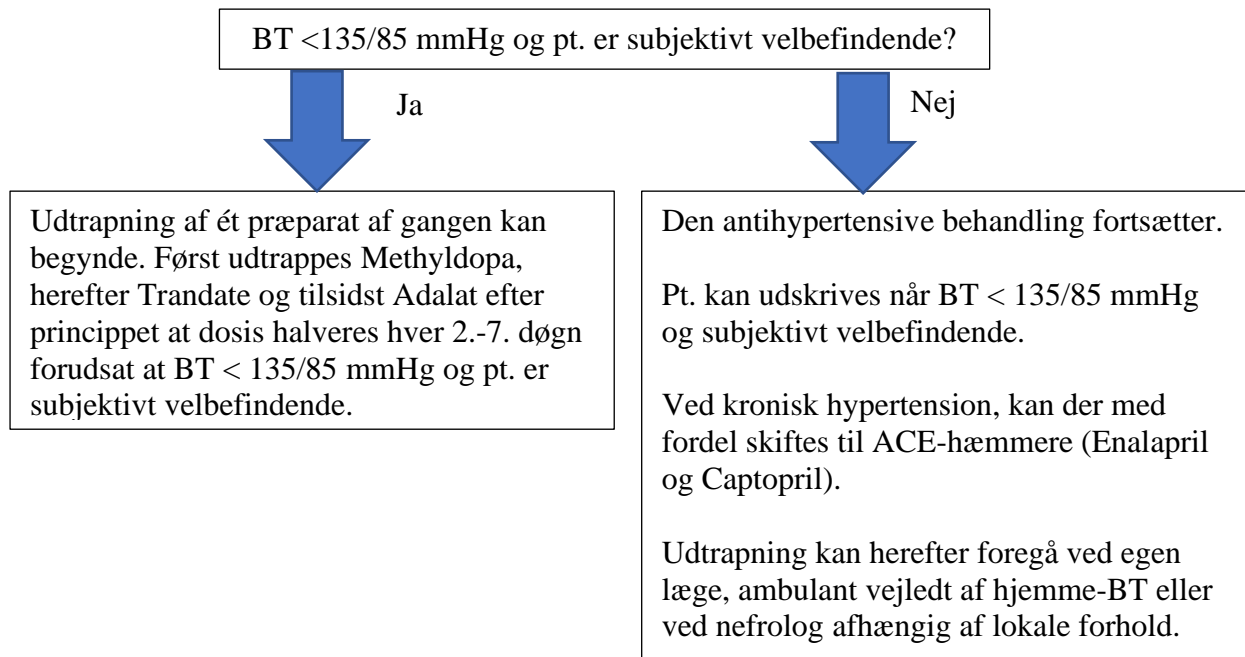
- 6) Giorgione V, Jansen G, Kitt J, Ghossein-Doha C, Leeson P, Thilaganathan B. Peripartum and Long-Term Maternal Cardiovascular Health After Preeclampsia. *Hypertension*. 2023 Feb;80(2):231-241. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18730. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35904012.
- 7) Michael S. Kramer et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013-11-01, Volume 209, Issue 5, Pages 449.e1-449.e7
- 8) Premkumar A, Ayala NK, Miller CH, Grobman WA, Miller ES. Postpartum NSAID Use and Adverse Outcomes among Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2021 Jan;38(1):1-9. doi: 10.1055/s-0040-1713180. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32682329.
- 9) Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, Flacco ME, Frusca T, Ghi T. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 May;57(5):698-709. doi: 10.1002/uog.22107. PMID: 32484256.

Postpartum håndtering af antihypertensiv behandling

Den antihypertensive behandling* fortsætter som udgangspunkt post partum (med mindre vedvarende BT < 110/70 mmHg og pt. er klinisk påvirket af hypotension)

OBS: ved de novo hypertension (BT > 140/90 mmHg) opstartes antihypertensiva

Udtrapning af antihypertensiva opstartes på 5.-7 dagen postpartum, når BT < 135/85 mmHg og pt. er subjektivt velbefindende**. Ved præeklampsi med tegn til svær sygdom opstartes udtrapning først efter 7 dage.



*Methyldopa, Trandate, Adalat, Enalapril og Captopril (men ikke andre ACE-hæmmere) er godkendt til brug ved amning

**OBS: BT stiger ofte på 3.-6 dagen postpartum (ofte samtidig med at mælken løber til).

Appendiks 1: COI for forfattere

Forfatterene til denne guideline har ingen interessekonflikter