

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi

Annetine Staff – OUS-Ullevål og Rikshospitalet (Annetine.Staff@ous-hf.no)

Anne Kvie – Stavanger universitetsjukehus

Eldrid Langesæter (anestesilege) – OUS-Rikshospitalet

Trond Melbye Michelsen – OUS-Rikshospitalet

Kjartan Moe – Bærum sykehus

Kristin Melheim Strand – St. Olavs hospital

Magdalena Værnesbranden – Sykehuset Østfold Kalnes

Pål Øian – Universitetssykehuset Nord-Norge

Sammendrag av anbefalinger

Ny definisjon av preeklampsi

Vi *anbefaler* at preeklampsi defineres som nyoppstått hypertensjon etter svangerskapsuke 20 kombinert med nyoppstått proteinuri **ELLER** andre tegn på organ dysfunksjon. Dette er i samsvar med andre oppdaterte veiledere (IV).

Reduksjon av risiko for hypertensive svangerskapskomplikasjoner

Vi *anbefaler* kvinner med høy risiko for preeklampsi inntak av lavdose acetylsalisylsyre (75-150 mg) per os om kvelden fra svangerskapsuke 12 og frem til fødsel (ved 75 mg daglig) (Ib) **ELLER** til uke 36 (ved 150 mg daglig) (Ib).

Vi *anbefaler* at gravide med SLE og fosfolipidantistoffer eller antifosfolipidsyndrom bruker lavmolekylært heparin i tillegg til lavdose acetylsalisylsyre (se kapittel; Inflammatoriske revmatiske sykdommer).

Kvinner med kronisk hypertensjon

Vi *anbefaler* blodtrykksbehandlingsmål <140/90 mmHg i svangerskapet (Ib).

Vi *anbefaler* å ikke bruke angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitorer eller angiotensin II-reseptorantagonister i svangerskapet pga. risiko for føtale misdannelser (III).

Blodtrykksbehandling ved preeklampsi

Vi *anbefaler* blodtrykksbehandling ved blodtrykk $\geq 150/100$ mmHg for å unngå maternelle komplikasjoner som hjerneblødning, hypertensiv encefalopati og kramper (Ia).¹ Målet er ikke normalisert blodtrykk, men diastoliske verdier 80-100 mmHg og systoliske verdier <150 mmHg. Høyt systolisk trykk øker risikoen for hjerneblødning (III).²

Vi *foreslår* labetalol eller nifedipin som førstevalg blant antihypertensiva (Ib).

Forløsning ved ukomplisert preeklampsi

Vi *anbefaler* igangsettelse av fødsel av alle preeklampsigraviditeter fra uke 37 (Ib), samt *foreslår* å diskutere med kvinnen fordeler/ulempes av forløsning også mellom uke 34 og 37 (Ia).

Ved eklampsi eller preeklampsi med alvorlige kliniske tegn

Vi *anbefaler* støtdose med MgSO₄, deretter 24 timers vedlikeholdsdose med MgSO₄ (Ia).

Postpartumoppfølging

Vi *anbefaler* lavere blodtryksmål (f.eks. 130-140/80-90 mmHg) postpartum enn i graviditeten ved preeklampsi. Vi *anbefaler* oppmerksomhet om eklampsifare også postpartum (III).

Vi *anbefaler* å informere kvinner med gjennomgått preeklampsi eller svangerskapshypertensjon om økt risiko for hypertensjon i et nytt svangerskap, spesielt dersom de har hatt alvorlig preeklampsi, HELLP, eklampsi og/eller forløsning før uke 34. Vi *foreslår* regelmessig helse- og blodtrykkskontroll av alle kvinner som har gjennomgått preeklampsi eller svangerskapshypertensjon (III-IV).

Normotensive kvinner kan også utvikle hypertensjon postpartum

Vi *foreslår* blodtrykkskontroll av alle kvinner i timene etter fødsel for å avdekke sen debut av hypertensiv svangerskapskomplikasjon (III-IV) (se kapittel; ONEWS: overvåkning etter fødsel).

Søkestrategi

Ikke-systematisk søk og oppdatering av forrige veileder. Oppdateringer er gjort ut fra forfatterens erfaring fra klinisk arbeid og forskning og ved bruk av "Pyramidesøk" via Helsebiblioteket (<http://www.helsebiblioteket.no/>) med oppslagsverkene Cochrane reviews, "Up to date", "Best Practice", samt retningslinjer fra National Institute for Health and Care Excellence (NICE) og International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).

Definisjoner¹⁻⁴

Kronisk hypertensjon

Kjent hypertensjon før svangerskapet *eller* vedvarende blodtrykk ≥ 140 mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk før 20. svangerskapsuke. "Superimposed" preeklampsi diagnostiseres dersom pasienten i tillegg får minst ett **nyoppstått tegn på maternell organaffeksjon** etter 20. svangerskapsuke forenlig med preeklampsi (se under), for eksempel proteinuri.

Svangerskapshypertensjon

Nyoppstått hypertensjon uten proteinuri eller maternell organaffeksjon etter 20. svangerskapsuke (blodtrykk ≥ 140 mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk). Opp til 25% utvikler etter hvert preeklampsi.

Preeklampsi (oppdatert definisjon likestiller andre tegn på preeklampsi-organaffeksjon med proteinuri)

Nyoppstått hypertensjon **etter 20. svangerskapsuke** (blodtrykk ≥ 140 mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk), i kombinasjon med minst ett annet **nyoppstått tegn på maternell/placentær organaffeksjon**:

- Proteinuri (nyreaffeksjon):
 - ≥ 0.3 g per 24 timer (lite brukt klinisk fordi tidkrevende)
 - eller (tilfeldig urinprøve) protein/kreatinin ratio > 30 mg/mmol (dette tilsvarer 0.26 mg/mg, dvs forenklet brukes en ratio > 0.3)
 - eller $\geq +1$ på urin stix ved minimum to målinger (dersom metodene over ikke er tilgjengelige)
- Forhøyet kreatinin (nyreaffeksjon) ($> 90 \mu\text{mol/l}$)
- Forhøyete transaminaser og/eller epigastriesmerter (leveraffeksjon)
- Kraftig hodepine, persisterende synsforstyrrelser, eklampsi (nevrologiske komplikasjoner)
- Hematologiske forstyrrelser (trombocytter $< 100 \times 10^9/l$, DIC, hemolyse)
- Føtal tilveksthemming (FGR; fetal growth restriction). Klinisk er det viktig å være klar over at FGR kan debutere før blodtrykksøkning (dvs. preeklampsiutvikling).

I meget sjeldne tilfeller, slik som ved mola hydatidosa, kan preeklampsi debutere før 20. svangerskapsuke.

Merknad til 2020-utgaven av Veilederen: **Preeklampsi diagnosen har endret definisjon siden forrige utgave** fordi preeklampsisyndromet kan gi en rekke symptomer, funn og tegn. Proteinuri er ikke alltid til stede, spesielt gjelder dette i begynnelsen av sykdomsforløpet. Fødselsregistre bør ideelt inkludere hvilke symptomer, funn og tegn som ligger til grunn for preeklampsi diagnosen for hver enkelt graviditet (f.eks. om proteinuri er tilstede eller ikke), slik at data kan sammenlignes mellom epoker med forskjellige preeklampsidefinisjoner.

Alvorlige preeklampsitegn (preeklampsi samt tillegg av en eller flere av følgende funn/symptomer)

- Vedvarende blodtrykk $\geq 160/110$ mmHg (til tross for adekvat blodtrykksbehandling)
- Smerter i epigastriet, uvelhet
- Kraftig hodepine og/eller andre cerebrale symptomer (irritabilitet, synsforstyrrelser, hyperrefleksi)
- Raskt økende ødemer
- Lungeødem (dyspne, cyanose)
- Eklampsi
 - Vi anbefaler ikke kontroll av reflekser som ledd i diagnostikk av alvorlig preeklampsi, fordi hyperrefleksi forekommer hos mange friske og er i stor grad en subjektiv vurdering¹
- Konsentrert urin med oliguri (<500 ml/24 timer)
- Nyoppstått nyreaffeksjon med dobling av kreatinin *eller* kreatinin >90 $\mu\text{mol/l}$
- Partiell eller komplett HELLP-syndrom (Hemolysis - Elevated Liver enzymes - Low Platelets), skyldes
 - Hemolyse (mikroangiopatisk hemolytisk anemi): påvises ved lav haptoglobin i serum (<0.2 g/l) (eventuelt forhøyet LD og/eller bilirubin)
 - Leveraffeksjon: påvises ved forhøyet ASAT, ALAT og LD
 - Lave/fallende (gjentatte) trombocytter: <100 x 10⁹/l
- Proteinuri ≥ 3 g per 24 timer er også inkludert som tegn på alvorlig organaffeksjon, men gjentatte proteinurimålinger anbefales ikke ved etablert preeklampsidiagnose, med mindre mistanke om nefrotisk syndrom,¹ pga. lav prediksjonsverdi for kliniske utfall.⁵

Eklampsi

Generaliserte kramper som opptrer under svangerskap, fødsel eller de første syv dager etter fødsel, der det samtidig foreligger preeklampsi eller svangerskapshypertensjon (alle alvorlighetsgrader) uten andre nevrologiske årsaker til krampene.

Forekomst^{6,7}

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner sees hos 7-10 % av alle gravide i Norge:

Kronisk hypertensjon: 1-2 %, Svangerskapshypertensjon: 4-5 %, Preeklampsi: 3 %.

Eklampsi: Insidens 5/10 000 fødsler. Eklampsi kan opptre tidlig i svangerskapet (ved mola hydatidosa), men de aller fleste tilfeller sees i siste del av graviditeten hos pasienter med alvorlig preeklampsi. 40 % av eklampsitilfellene skjer før fødselen, 30 % intrapartum og 30 % postpartum. Eklampsi intra- og postpartum forekommer oftest ved termin, mens eklampsi antepartum opptrer oftest før svangerskapsuke 37.

Etiologi/patogenese^{8,9}

Preeklampsi er en sykdom som forutsetter tilstedeværelse av placentært vev, men der maternell predisposisjon også spiller en vesentlig rolle. Hos en del, spesielt ved tidlig innsettende preeklampsi komplisert med FGR, foreligger mangelfull utvikling av den maternoplacentære sirkulasjon (spiralarteriene). Sentralt i utviklingen av de maternelle symptomene er økt systemisk inflammasjon med vaskulær (endotelial) dysfunksjon

sekundært til proinflammatoriske stoffer fra den dysfunksjonelle placenta. De fleste organer påvirkes i varierende grad.

Preeklampsi kan inndeles i tidlig, med fødsel <graviditetsuke 34⁺⁰ eller sen, med fødsel ≥uke 34⁺⁰. Andre bruker uke 37 som grense. En inndeling basert på svangerskapsvarighet ved start av sykdommen ville være ønskelig, men sykdomsstart er ofte vanskelig å bestemme sikkert grunnet varierende hyppighet av og tidspunkt for svangerskapsoppfølging med blodtrykksmålinger. Ved tidlig innsettende preeklampsi vil placentadysfunksjon være tilstede tidlig i svangerskapet, og føtal tilveksthemming sees derfor oftere. Tidlig preeklampsi er også lettere å predikere i første trimester, ved kombinasjon av maternelle faktorer, angiogenetiske proteiner som PlGF (placental growth factor) i mors blod og arteria uterina-Dopplerfunn.¹⁰

Kronisk hypertensjon er oftest essensiell, men sekundær hypertensjon må mistenkes hos kvinner under 40 år. Sekundær hypertensjon skyldes oftest nyresykdom.

Årsaken til eklamptiske anfall er ikke kjent, men de cerebrovaskulære forandringene har likhetstrekk med hypertensiv encefalopati.¹¹ Dette inkluderer tap av autoreguleringen av den cerebrale blodstrømmen med påfølgende hyperperfusjon og utvikling av cerebralt ødem. Endringer i blod-hjernebarrieren ved preeklampsi kan gi utvikling av PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) og cerebralt insult. Dette kan medføre alvorlige cerebrale langtidskonsekvenser. Med avansert CT-apparatur kan cerebrale forandringer sees i ca. 50 % av tilfellene. EEG er ofte patologisk de første dager etter eklampsianfall, men vil som regel normaliseres etter noen uker.

Risikofaktorer

Tabell 1 viser risikofaktorer for preeklampsi (referanselisten er ikke komplett).^{1,12-17}. Forslag til mekanismer for hvorfor disse påvirker risikoen; se oversiktsartikkel.¹⁸

Risikofaktorer for preeklampsi/svangerskapshypertensjon	
Pregestasjonelle	Tidligere preeklampsi med alvorlige tegn/forløsning før uke 34 og/eller tilveksthemmet foster
	Kronisk hypertensjon (per definisjon kan dette ikke være en risikofaktor for svangerskapshypertensjon)
	Nyresykdom (inkl. nyretransplantasjon)
	Primiparitet/primigraviditet
	Maternell overvekt/fedme (risiko øker lineært fra KMI/BMI 28 kg/m ²)
	Høy maternell alder (>40 år)
	Pregestasjonell diabetes mellitus
	Autoimmune sykdommer (f.eks. systemisk lupus erythematosus og antifosfolipid-syndrom)
	Kort tid fra første samleie med barnefar til svangerskapet
	Lang tid fra forrige svangerskap (>10 år)
	Kvinner med genetisk afrikansk bakgrunn*
	Arv: preeklampsi hos mor/søstre
Gestasjonelle	Flerlinger eller andre svangerskap med stor placenta (f.eks. mola)
	Føtal tilveksthemming (FGR)
	Svangerskapsdiabetes
	Arteria uterina notch/økt PI
	Lavt nivå av sirkulerende Placental Growth Factor (PIGF)
	Gravid etter assistert befruktning med eggdonasjon**

*Disse studieobservasjonene, for det meste fra USA, gjenspeiles ikke i Medisinsk fødselsregisters tall fra Norge: Fødekvinne i Norge som selv er født i Nord-Afrika/Midtøsten har signifikant lavere preeklampsi og svangerskapshypertensjonsrisiko enn kvinner født i Norge. For kvinner selv født i et afrikansk land sør for Sahara, er risikoen for preeklampsi som for kvinner født i Norge, mens risikoen for svangerskapshypertensjon er lavere.¹⁹

**Assistert befruktning er sannsynligvis ikke en uavhengig risikofaktor for preeklampsi, men eggdonasjon er et dokumentert unntak.¹⁷

- Trombofili gir også økt risiko for preeklampsi men klinisk er det ikke funnet kost-nytte-effektivt å screene for dette.
- Notch/høy PI i arteria uterina gir økt risiko for preeklampsi. Undersøkelsen har høy negativ prediktiv verdi slik at unødige undersøkelser i spesialisthelsetjenesten kan reduseres ved normal test. Det er usikker helseøkonomisk gevinst av denne undersøkelsen. Det anbefales ikke rutinemessig arteria uterina-undersøkelser i svangerskapsuke 23-24, men notch/høy PI kan være en faktor i en samlet vurdering av noen høyrisikosvangerskap. Screening med ultralyd av arteria uterina i uke 11-14 inngår sammen med biomarkører (PIGF), BMI og gjennomsnittlig arterielt blodtrykk (MAP) i en screening for preeklampsi med risikokalkulator foreslått av Fetal Medicine Foundation.²⁰ Kombinasjoner av risikofaktorer gir bedre prediksjon av preeklampsi enn enkeltfaktorer alene. Tidlig screening i svangerskapet inngår ikke i det offentlige helsetilbudet i Norge i dag, og kost-nytte-vurdering for Norge foreligger ikke.

Diagnostikk^{1,3,21}

Kliniske symptomer (subjektive) på preeklampsi

Ved stigende blodtrykk i svangerskapet skal en alltid vurdere symptomer som kan varsle om alvorlig preeklampsiutvikling, slik som "dårlig form", rask vektøkning/ ødemer, (kraftig) hodepine, synsforstyrrelser, tungpust med trykk for brystet, kvalme, oppkast, epigastriesmerter eller irritabilitet/uro. Tilstanden er uforutsigbar og kan utvikles til en alvorlig og livstruende tilstand på kort tid, fra timer til dager.

Kliniske tegn (objektive funn) på preeklampsi

Preeklampsi diagnostiseres ved forhøyet blodtrykk og proteinuri *eller* andre organfunksjonstegn som beskrevet under definisjoner. Preeklampsi gir klinisk et maternelt syndrom pga. systemisk vaskulær inflammasjon, der mange organer er affisert (og tilkjennegis ved hypertensjon, proteinuri/annen organaffeksjon, ødem og aktivert koagulasjon) og i tillegg økt risiko for et føtalt syndrom (veksthemming, fosterhypoksi, placentalskade, intrauterin fosterdød og prematuritet). Ved sent innsettende preeklampsi dominerer oftest de maternelle symptomer og funn, mens ved tidlig innsettende preeklampsi vil både maternelle symptomer og funn og føtale funn sees i ulik grad. Også sen preeklampsi kan ha alvorlige maternelle og føtale konsekvenser, for eksempel ved HELLP- og eklampsiutvikling. Føtale funn er placentasvikt med tilveksthemming og føtoplacentære sirkulasjonsendringer, og eventuelt CTG-patologi.

Eklampsiforvarsel

Svært mange (nesten 90 %) som utvikler eklampsi har kliniske symptomer (intens pannehodepine, men også kvalme, smerter i epigastriet, synsforstyrrelser, irritabilitet eller uro) i tillegg til diagnostisert preeklampsi før de får eklampsianfall. Eklampsi er en alvorlig komplikasjon som er assosiert med økt morbiditet (hjernesvikt) og mortalitet for mor og barn.

Differensialdiagnostikk

Differensialdiagnoser til alvorlig preklampsi og HELLP-syndrom kan være

- Nyresykdom
- Hepatitt (autoimmun og infeksiøs)
- Gastroenteritt/gastritt/ulcus
- Gallesykdom/pankreatitt
- Forverring av SLE
- Akutt fettlever i graviditet (AFLP)
- Hemolytisk uremisk syndrom (HUS)
- Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), trombocytopenier ved autoimmunitet
- Appendisitt/andre årsaker til akutt abdomen
- Migræne (dersom debuterer i svangerskapet)
- Infeksjoner, særlig ved nyreaffeksjon (f.eks. Hantavirus, CMV etc.)

Det kan være vanskelig å vurdere om en pasient med kronisk hypertensjon også har utviklet preeklampsi (ca. 20 % risiko), særlig når proteinuri i utgangspunktet er ledd i sykdomsbildet ved kronisk hypertensjon.

Ved diagnostisering av preeklampsi hos pasienter med proteinurisk nefropati (før 20 uker) og kronisk hypertensjon må diagnosen preeklampsi basere seg på andre preeklamptiske tegn, som kliniske symptomer, placentær affeksjon (tilveksthemming), raskt stigende blodtrykk, transaminasestigning og aktivering av hemostasen (fallende trombocytter etc.). Spesielt vanskelig er det å skille "flare up" hos pasienter med nefropatisk SLE og forverring av preeklampsi. Enkeltstudier har vist at placentaderiverte biomarkører (f.eks. PIGF) kan bidra til avklaring mellom placentær og nyresviktpatologi.²² Rådføring med regionsykehusets kvinneklinikk foreslås.

Differensialdiagnoser til eklampsi er epilepsi eller andre sykdommer som kan gi kramper (delirium, tumor cerebri, infeksjoner etc.).

Oppfølging^{1,3,21}

Ved preeklampsi henvises pasienten til fødeavdelingen. Ved lette former for preeklampsi kan poliklinisk oppfølging i spesialisthelsetjenesten med få dagers kontrollintervall være aktuelt. Situasjonen kan endre seg på kort varsel, og innleggelse ved fødeavdeling er nødvendig ved alvorlig preeklampsi for å redusere maternell og føtal morbiditet og å unngå mortalitet. Klinisk kontinuitet i oppfølgingen er viktig, også etter innleggelse.

Utelukke preeklampsiutvikling med sirkulerende placentaderiverte biomarkører ved mistenkt, men ikke bekreftet, preeklampsi

NICE-retningslinjer fra 2016²³ og 2019²⁴ anbefaler bruk av angiogenetiske blodprøver i svangerskapet (Elecsys immunoassay for sFlt-1/PIGF ratio, og Triage PIGF test) hos kvinner med mistanke om preeklampsi mellom svangerskapsuke 20 og 35,^{25,26} for å bidra til å utelukke preeklampsi (og dermed sannsynligvis sykehusinnleggelse) innen de neste 1-2 uker. PARROT-studien fra 2019 viste at avdekking av PIGF-nivået hos kvinner med mistenkt preeklampsi førte til færre maternelle komplikasjoner, kortere tid til preeklampsidiagnose,²⁷ samt bedre helseøkonomi.²⁸ Laboratorieanalysene for disse biomarkørene er ikke refusjonsberettiget i Norge per mars 2020. Folkehelseinstituttet utførte i 2019-20 en medisinsk metodevurdering (health technology assessment) og konkluderte med at dagens kunnskap er utilstrekkelig til å konkludere om denne biomarkørtestingen vil medføre bedret kliniske utfall og økonomiske innsparinger i Norge.

Videre undersøkelser ved bekreftet preeklampsi

- BT-målinger: hyppighet avhengig av klinisk vurdering
- Proteinuri: Tradisjonelt har man fortsatt å måle proteinurigrad selv der proteinuri er objektivisert og proteinuri ≥ 3 g per 24 timer er også inkludert som tegn på alvorlig organaffeksjon. Gjentatte proteinuri-målinger *anbefales ikke* ved «klassisk» preeklampsi-diagnose (med hypertensjon og verifisert proteinuri), pga. lav prediksjonsverdi for klinisk utfall⁵
- Blodprøver: Hb, trombocytter, ASAT/ALAT/LD, urinsyre, kreatinin
 - Ved alvorlig preeklampsi og HELLP anbefales i tillegg: albumin, bilirubin, INR, APTT, fibrinogen, D-Dimer, antitrombin og haptoglobin. ProBNP foreslås ved alvorlig dyspnoe
 - Ved mistanke om akutt fettlever bør det tas tilleggsundersøkelser som: ammoniakk, venøs glukose, leukocytter, triglyserider og total kolesterol

- CTG, eventuelt med korttidsvariabilitet
- Ultralyd:
 - Føtometri (vurdere asymmetri, tilvekstvurdering) og biofysisk profil
 - Dopplerundersøkelse (arteria umbilicalis og arteria cerebri media, og ev. ductus venosus etter vurdering),²⁹ se kapittel; Intrauterin veksthemming
- Tett klinisk oppfølging for raskt å avdekke utvikling av alvorlige preeklampsi-tegn (se over)

Klinisk vurdering av forløsningstidspunkt ved erkjent preeklampsi

Den eneste endelige behandlingen av de maternelle symptomene ved preeklampsi eller ved utvikling av HELLP-syndrom er forløsning. Ved svært tidlig innsettende preeklampsi (før 28-30 uker) anbefales det at forløsning diskuteres med regionens kvinneklinikk.

Svangerskapsvarighet <34 uker: Tilstanden vurderes fra dag til dag, og særlig ved uttalt prematuritet prøver man å forlenge svangerskapet dersom dette anses som det beste for fosteret. Risikoen for ekstremt for tidlig fødte barn må kontinuerlig balanseres mot den maternelle risiko ved å fortsette svangerskapet.^{8, 11} Foreliggende randomiserte studier og observasjonelle studier indikerer at ekspektans kan gi bedre neonatale utfall ved preeklampsi før 34 uker.³⁰ Uansett eklampsisrisiko anbefales magnesiumsulfat før planlagt preterm forløsning (opp til uke 31+6) for føtal nevroproteksjon (se kapittel; Truende for tidlig fødsel).

Tilstander som ikke er forenlige med ekspektans er eklampsi, progredierende HELLP, alvorlig FGR der det vurderes som høy risiko for intrauterin fosterdød, eller alvorlig preeklampsi som forverres klinisk eller laboratoriemessig (f.eks. DIC-utvikling).

Svangerskapsvarighet 34+0 uker til 36+6 uker (sen preterm): En RCT fra Storbritannia (PHOENIX) har nylig vist at planlagt forløsning innen to dager av kvinner med preeklampsi mellom uke 34 og 37 gir færre alvorlige maternelle komplikasjoner, uten økning i nyfødtkomplikasjoner bortsett fra flere innleggelser på nyfødtafdeling, sammenlignet med ekspektans.³¹ Mange av de gravide i PHOENIX-studien hadde imidlertid mottatt steroider til føtal lungemodning selv etter uke 34, noe som ikke omtales i britiske eller norske retningslinjer pga. manglende kost-nytte-evalueringer for barnets helse på kort versus lang sikt. Andelen keisersnitt ble færre med planlagt forløsning enn ekspektans. I tillegg ga aktiv forløsning et bedre helseøkonomisk resultat.³¹ Tidligere anbefalinger om ekspektans ved ukomplisert preeklampsi uke 34-37 var basert på den mindre Hypitat-II-studien,³² som viste en ikke-signifikant reduksjon av maternelle komplikasjoner, men en økt andel neonatal respiratorisk distress-syndrom ved avslutning av svangerskapet. Vår 2020-anbefaling baseres på PHOENIX-studien,³¹ samt en meta-analyse av RCTer,³³ med sammenstilling av individuelle data, som også viste at forløsning mellom uke 34 og 37 reduserte risiko for maternelle komplikasjoner (eklampsi, HELLP). Denne meta-analysen fant som forventet at risiko for føtal lungekomplikasjon var avhengig av svangerskapslengde, uten økt risiko etter uke 36.

Vi foreslår derfor (la) at ekspektans av (ukomplisert) preeklampsi mellom uke 34 og 37 (ved tilfredsstillende kliniske forhold) erstattes med delt beslutningsprosess, der den gravide informeres om mulige fordeler (færre alvorlige maternelle komplikasjoner og mindre

keisersnittrisiko) og ulemper (noe oftere nyfødttinnleggelse pga. prematuritet) av aktiv forløsning versus ekspektans under observasjon.

Svangerskapsvarighet ≥ 37 uker: Ved uke 37⁺⁰ og preeklampsi, *anbefaler vi* at svangerskapet avsluttes (dvs. starte induksjon eller planlegge sectio dersom vaginal fødsel ikke er mulig) for å redusere risiko for komplikasjoner som HELLP og eklampsi. Ifølge en multisenter, randomisert studie (HYPITAT)³⁴, der kvinner enten ble indusert eller ble behandlet med ekspektans ved svangerskapshypertensjon eller mild preeklampsi, hadde induksjonsgruppen bedre maternelt utfall uten flere keisersnitt. Det var ikke forskjeller mellom gruppene i neonatale utfall.

Symptomer og funn som indikerer behov for snarlig forløsning

Mor

- Høyt blodtrykk med behov for økende doser antihypertensiva
- Økende hodepine, synsforstyrrelser
- Økende ødemer, forverret allmenntilstand
- HELLP-utvikling med raskt fallende trombocytter
- Alvorlig/økende leveraffeksjon
- Lungeødem
- Kreatininstigning
- Eklampsi

Vi *foreslår* tett samarbeid mellom fødselslege og anestesilege ved pasienter med alvorlig preeklampsi mtp risikovurdering, forløsningsmetode og postoperativ overvåking.³⁵

Foster

- Patologisk CTG, eventuelt med computerbasert registrering av korttidsvariabilitet¹³
- Oligohydramnion/alvorlig intrauterin veksthemming/patologiske dopplerfunn (se kapittel; Intrauterin veksthemming). Funnene ved doppler bør diskuteres med kompetent kollega ved egen avdeling/eventuelt ved sykehus med spesialkompetanse. Det gjelder særlig ved fare for betydelig prematuritet (<28-30 uker). Aktuelle alarmerende dopplerparametre: opphevet eller reversert flow i arteria umbilicalis, sentralisering til arteria cerebri media, eventuelt økt PI i ductus venosus.

Forløsningstidspunkt ved kronisk hypertensjon eller svangerskapshypertensjon^{1,3}

Vi *anbefaler ikke* å forløse før uke 37 dersom den gravide med kronisk hypertensjon eller svangerskapshypertensjon ikke utvikler maternelle eller føtale komplikasjoner. Vi *foreslår* at det hos kvinner med isolert hypertensjon avventes induksjon til 39 fullgåtte uker. Vi *anbefaler* at disse gravide følges tett på slutten av svangerskapet og postpartum pga. økt risiko for økende blodtrykk og preeklampsiutvikling.

Vurdering av forløsningsmåte

Keisersnitt versus vaginal forløsning må vurderes individuelt, der mange faktorer må tas hensyn til (blant annet svangerskapsvarighet, modenhet av cervix, paritet, alvorlighetsgrad av preeklampsi, fosterets tilstand, annen komorbiditet/risiko og avdelingens generelle obstetriske og anesthesiologiske beredskap). Induksjon og vaginal forløsning er generelt et trygt og godt alternativ ved preeklampsi ved termin.³⁴

Behandling

Dersom prematuritetsfare

Lungemodning av fosteret med kortikosteroider til mor (svangerskapsuke 23/24-34) gir økt overlevelse og andre kliniske fordeler (Ia)¹⁴, se kapittel; Truende for tidlig fødsel.

Blodtrykksbehandling

Det mangler store antihypertensivastudier hos gravide. En Cochrane-oversikt fra 2018 konkluderer med at behandling av mild til moderat hypertensjon i svangerskapet reduserer risikoen for alvorlig hypertensjon, mens effekten på andre utfall er uavklart.³⁶

Hovedhensikten med å unngå høyt BT er å redusere risiko for cerebral blødning hos den gravide. Dessverre har ikke hypertensjonsbehandling av kvinner med svangerskapshypertensjon eller preeklampsi hatt andre ønskede effekter, slik som redusert forekomst av tilveksthemming etc.

ISSHPs 2018-retningslinjer³⁷ angir lavere behandlingsmål for blodtrykk i svangerskapet (110-140/85 mmHg) enn hva vi har praktisert i Norge (150/80-100 mmHg). For gravide med kronisk hypertensjon og annen primær eller sekundær sykdom, f.eks. nyresykdom, vil et normotensivt behandlingsmål (110-140/85 mmHg) være fornuftig, både før og under graviditeten. Retningslinjen fra ISSHP er imidlertid ikke basert på dokumenterte fordeler for kvinnen eller barnet ved preeklampsi, men på en RCT hos gravide med kronisk hypertensjon eller svangerskapshypertensjon (uten proteinuri), der lavere blodtrykksmål og strengere antihypertensivt regime ga færre episoder av alvorlig hypertensjon.³⁸ Det er altså ingen holdepunkter for ytterligere gunstig effekt av blodtrykksbehandling hos preeklampsiske kvinner ved BT <150/100 mmHg. En for streng blodtrykksregulering kan føre til veksthemming hos fosteret (Ia).³⁶

Det er ikke holdepunkter for at ett blodtrykksmedikament er bedre enn et annet. Vi mener det viktigste er å få erfaring med noen få medikamenter som brukes i hele landet. I Norge brukes labetalol og nifedipin i dag som likestilte førstevalg foran metyldopa (på grunn av bivirkningsprofil og senere effekt enn labetalol og nifedipin), mens NICE guidelines anbefaler labetalol som førstevalg ved preeklampsi og svangerskapshypertensjon.³ Vi foreslår å opprettholde gjeldende praksis med labetalol og nifedipin som likestilte førstevalg.

De vanligste antihypertensiva som brukes i graviditet i Norge er

- **Labetalol** (alfa- og betablokker) tabletter
 - Dosering: 100 mg x 2, økende til 200 mg x 3-4. Ved alvorlig refraktær hypertensjon kan daglige doser på 2400 mg (600 mg x 4) gis.
 - Effekt: maks plasmakonsentrasjon 1-2 timer etter inntak.
 - Annet: Kombinasjon med nifedipin i doser som anført nedenfor kan forsøkes. Vanskelig kontrollerbart blodtrykk kan være uttrykk for en forverring, og en samlet vurdering av indikasjon for forløsning anbefales.
 - Amming: Trygt å bruke ved amming.
- **Nifedipin** (kalsiumantagonist) tabletter
 - Dosering: 10 mg x 2, økende til maks 40 mg x 2/døgn. Alternativt depottabletter, 30 mg x 1, kan økes til 30 mg x 2 eller 60mg x 1.
 - Effekt: virkning etter 45-60 minutter.
 - Amming: Trygt å bruke ved amming.
- **Metyldopa** (sympatikushemmer) tabletter
 - Dosering: 250 mg x 2-3. Kan økes til 500 mg x 3, maks dose 1000 mg x 3.¹³
 - Effekt: virkning etter 3-8 timer, full effekt etter 12 timer. Dette medikamentet egner seg ikke der akutt blodtrykkssenkning er viktig.
 - Annet: Vurderes høyere doser av metyldopa, kan det være nyttig å velge kombinasjon med labetalol eller nifedipin på grunn av fare for bivirkninger (munntørrhet, obstipasjon, depressive tegn).
 - Amming: Trygt å bruke ved amming.

Blodtrykksbehandling ved graviditet og kronisk hypertensjon

Kvinner som utenom svangerskap bruker ACE-hemmer/angiotensin II-reseptorantagonister eller andre antihypertensiva som ikke bør brukes i svangerskap skal skifte medikament (se medikamenter over) før de planlegger svangerskap, eventuelt ved påvist graviditet. I noen tilfeller kan de være uten medikamenter en periode midt i svangerskapet på grunn av fysiologiske endringer i svangerskapet. ACE-hemmere er imidlertid trygge å bruke ved amming.

Blodtrykksbehandling ved preeklampsi før forløsning

Ved BT $\geq 150/100$ mmHg⁷ er det indikasjon for blodtrykksbehandling. Hensikten er å unngå maternelle komplikasjoner som hjerneblødning, hypertensiv encefalopati og kramper (Ia).¹⁶ Målet er ikke normalisert blodtrykk, men å oppnå diastoliske blodtrykk 80-100 mmHg og systolisk blodtrykk <150 mmHg. Høyt systolisk trykk øker risikoen for hjerneblødning.¹⁷

Blodtrykksbehandling ved akutt høyt blodtrykk

Både labetalol tabletter (for eksempel labetalol tablett 200 mg, forventet effekt etter ca. 30 minutter) og nifedipin tabletter har tilstrekkelig raskt innsettende effekt³⁹ og kan brukes til gradvis senking av blodtrykket (for rask senking av blodtrykk er ikke ønskelig pga. truet uteroplacentær sirkulasjon og fosterdødfare), eventuelt i kombinasjon med metyldopa (Ib). En RCT gjennomført i India viste at labetalol, nifedipin og metyldopa-tabletter ga samme tilfredsstillende blodtrykksenkning uten maternelle komplikasjoner, men også at 1/5 av alle kvinner som fikk metyldopa måtte ha tilleggsbehandling med et annet medikament for å nå blodtrykksmålene.³⁹ Nifedipin sublingualt 5-10 mg bør forsøkes før oppstart av intravenøs

behandling. Dersom man ikke kommer til målet med oral terapi, *anbefaler vi* start med intravenøs behandling, under kontinuerlig blodtrykksovervåking.

- **Labetalol iv:** Hvis oral terapi ikke gir ønsket effekt på blodtrykket, eller gir for store bivirkninger (kvalme og oppkast), gis labetalol intravenøst intermitterende eller i infusjon:
Labetalol støtdose intravenøst: 20 mg (4 ml av injeksjonsvæske 5 mg/ml) intravenøst gitt over 2 minutter. Effekt etter 5-10 minutter. Hvis ikke effekt etter 10-15 minutter kan dosen økes til 40-50 mg i.v. Maksimum kumulativ dose 200 mg.
Labetalol kontinuerlig infusjon: Bland 200 mg labetalol, dvs. 2 ampuller a 20 ml (5 mg/ml) i 160 ml fysiologisk NaCl. Dette gir 1mg labetalol per ml infusjon. Startinfusjonshastigheten er 20 ml/time (1 mg/ml), dvs. 20 mg/time, som kan økes med 10-20 ml/time ca. hvert 20-30 minutt inntil tilfredsstillende blodtrykk oppnås. Maks infusjonshastighet 160 ml/time.
- **Dihydralazin iv:** Kan anvendes ved hypertensive krisetilstander, dersom ikke oral medikasjon eller tillegg av labetalol iv gir tilstrekkelig effekt.
Dihydralazin bolusdose iv: Bland 1 ampulle med 25 mg dihydralazin tørrstoff i tilhørende ampulle (gir 2 ml løsning med 25 mg dihydralazin, dvs 12.5 mg/ml). Gi 0.5 ml (=6.25 mg dihydralazin) av denne bolusdosen langsomt iv. Ved behov gjentas dosen etter 20-30 minutter.
- **Nitroprussid iv:** Kan vurderes ved hypertensive krisetilstander dersom alternativene over er utilstrekkelige og pasienten monitoreres med invasiv blodtrykksmåling på en overvåkingsavdeling/intensivavdeling.

Intrapartum blodtrykksbehandling

Blodtrykket øker under rier og spesielt i utdrivingsfasen, slik at kvinner med alvorlig preeklampsi som føder vaginalt bør overvåkes nøye, både under fødsel og etterpå. Epiduralanalgesi er effektivt for å redusere smerte under fødsel, men studier tyder på at epiduralanalgesi ikke reduserer det hemodynamiske stresset av fødselen, dvs. ikke er egnet som blodtrykkstabiliserende tiltak per se.^{40,41}

Mistanke om lungeødem/stuvning

Forekomst av lungeødem er sterkt økt ved preeklampsi (3%) sammenlignet med friske gravide (0.5%). De fleste (70-80%) tilfellene av lungeødem hos kvinner med preeklampsi kommer postpartum pga. væskemobilisering og dårlig kontrollert blodtrykk. Lungeødem kan utvikles hos kvinner med preeklampsi ved tilførsel av betydelig lavere væskemengder enn hos andre pasientgrupper. Det er i dag utilstrekkelig undersøkt hvilken væskestrategi som er optimal hos den heterogene gruppen av gravide med preeklampsi.⁴² Ved mistanke om lungeødem eller annen hjerte- og lungepatologi gjøres vanlig klinisk undersøkelse med auskultasjon av hjerte/lunger, vurdering av respirasjonsfrekvens, måling av O₂-metning (non-invasivt) og eventuelt arteriell blodgassmåling. Symptomer som dyspné, takykardi og/eller at pasienten ikke kan ligge flatt kan være tegn på stuvning, og man bør ha lav terskel for å henvise til ekkokardiografi. Pasienter med dyspné og oksygeneringssvikt bør overflyttes intensiv eller annen overvåkingsavdeling.

Postpartum blodtrykksbehandling^{3,43}

- Siden uteroplacentær sirkulasjon ikke er et problem postpartum, bør blodtrykksgrensene være lavere etter forløsning enn før forløsning, f.eks. 130-140/80-90 mmHg.
- Ved behandling av hypertensjon postpartum **bør metyldopa seponeres først** (dersom flere medikamenter er brukt) pga bivirkninger. Behandling bør fortsette med labetalol eller nifedipin, ev. i kombinasjon.
- Ved store ødemer kan mobilisering av væske til blodbanen postpartum føre til lungeødem, slik at det kan være aktuelt å gi furosemid i små doser postpartum. Pasienter med persisterende symptomer på overvæsking bør henvises til ekkokardiografi for videre diagnostikk.

Krampeprofylakse med MgSO₄

Ved raskt innsettende, alvorlig preeklampsi bør krampeprofylakse gis med MgSO₄. Det halverer risikoen for eklampsi og reduserer risiko for maternell død (Magpie Trial) (Ia).^{44,45} Man må bruke klinisk skjønn på hvem som bør få profylakse, med vekt på alvorlighetsgrad og hvor raskt tilstanden forverres (truende eklampsi). Dosene er de samme som ved eklampsi (se eklampsibehandling under). Er man i tvil om det er indikasjon for MgSO₄, vil det ofte være grunn til å gi det. Det er vesentlig med overvåkning av kvinnen ved bruk av MgSO₄. Lokale rutiner avgjør hvordan dette best kan gjøres (intensivavdeling, postoperativ avdeling eller i fødeavdelingen). Magnesiumsulfat anbefales uansett eklampsirisiko før planlagt prematur forløsning, pga. føtal nevroproteksjon (se kapittel 23; Truende for tidlig fødsel).

Anestesi til kvinner med alvorlig preeklampsi

- Vi *foreslår* at anestesilege informeres om kvinner med alvorlig preeklampsi i fødeavdelingen
- Noninvasivt systolisk blodtrykk er systematisk 20-30 mmHg lavere enn invasivt og vi *foreslår* at kvinner med alvorlig preeklampsi monitoreres med kontinuerlig blodtrykk (arteriekran) under keisersnitt og postpartum
- Vi *foreslår* at kontinuerlig blodtrykksmåling (arteriekran) vurderes også hos kvinner med alvorlig preeklampsi som føder vaginalt
- Ved keisersnitt: Spinalanestesi er anbefalt ved trombocytter > 75 x10⁹/l. Spinal er mindre vevstraumatisk enn epidural. Dersom et epiduralkateter er på plass før kvinnen får fallende trombocytter, vil det være naturlig å fylle på epiduralen ved keisersnitt. Risiko ved narkose (hypertensjon, overvekt, vanskelig luftvei) må vurderes opp mot risiko for spinalt hematom hos kvinner med HELLP og raskt fallende trombocytter
- Ved narkoseinnledning til kvinner med alvorlig preeklampsi bør det gis opioider (alfentanil, remifentanil, fentanyl) før intubasjon for å unngå potensiell alvorlig blodtrykksstigning. Vi *anbefaler* at barnelege er tilstede og denne må informeres om opioidadministrasjon til mor pga. eventuell effekt på det nyfødte barnets respirasjon
- Oksytocin for uteruskontraksjon må titreres sakte til effekt pga. risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger

Alvorlige koagulasjonsforstyrrelser ved preeklampsi/HELLP-syndrom

- Ved tegn på DIC må graden og utviklingen vurderes nøye fordi rask forløsning kan bli indisert. Forløsningen må planlegges da det kan bli aktuelt å gi SAG, humant koagulasjonsaktivt plasma, trombocyttkonsentrat og fibrinogen. I noen tilfeller vurderes også antitrombinkonsentrat
- Før kirurgisk inngrep bør trombocytterne helst være $> 50 \times 10^9/l$ pga. risiko for blødning ved lavere verdier. Ved vaginal forløsning kan man akseptere trombocytter ned i $10\text{-}20 \times 10^9/l$ hvis det ikke er kliniske tegn på blødningstendens
- Pasienter med alvorlig preeklampsi/HELLP med koagulasjonsforstyrrelser bør ikke ha tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin før koagulopati er i bedring og det ikke er kliniske blødningsproblemer. Ved alvorlige koagulasjonsforstyrrelser bør det rådføres med hematolog

Kortikosteroider ved HELLP-syndrom, uten behov for føtal lungemodning, *anbefales ikke*.³ I noen tilfeller sees forbigående bedring i blodprøvene og klinikk ved HELLP der det gis betametasonregime til mor for lungemodning av fosteret (Celeston Chronodose 12 mg im, gjentas etter 24 timer). Noen mindre studier anbefaler at HELLP bør behandles med steroider i form av deksamethason (pga. bedre effekt på blodplater), dosering 10 mg x 2 intravenøst, men meta-analyser viser ikke effekt.⁴⁶ Deksametason passerer placenta, og mulige uheldige sider ved føtal steroideksponering (utover Celeston) må vurderes. Deksametason til mor er ingen anbefalt rutinebehandling ved HELLP.

Behandling av eklampsi

Skriftlige behandlingsregimer anbefales og avdelinger bør ha "eklampsiboks" som ligger klar til bruk til enhver tid. Den skal inneholde handlingsplanen for behandling av eklampsi, skjema for overvåking av pasientene, nødvendige medikamenter og annet utstyr.

- Frie luftveier. Oksygen. Pass på at pasienten ikke faller ut av sengen
- Tilkall øyeblikkelig hjelp, vakthavende gynekolog og anestesipersonell
- **Magnesiumsulfat** ($MgSO_4$) er primær behandling av kramper ved eklampsi.⁴⁷ Noen kvinner vil oppleve flushing-symptomer pga. vasodilatasjon ved $MgSO_4$ -bruk

Diazepam (10-20 mg) kan gis intravenøst eller som rektalvæske initialt, dersom magnesiumsulfat ikke er tilgjengelig (f.eks. utenfor sykehus/fødestuer). Diazepam har imidlertid ikke like god krampeeffekt som magnesiumsulfat og vil kunne påvirke barnet etter forløsning. **Start med $MgSO_4$ så fort dette er tilgjengelig**, se tabell for engangs bolusdose, deretter vedlikeholdsdose i 24 timer.

	Medikament/administrasjon	Dosering
Bolusdose	Ferdigblandet bolus fra apotek: Magnesiumsulfat 0.5 mmol/ml. Injeksjonsvæske 50 ml. Alternativt: Bland $MgSO_4$ 2 x 10 ml (= 20 mmol) med 20 ml NaCl 9 mg/ml til totalvolum 40 ml. Gi 35 ml av dette (=17.5 mmol)	Gi 35 ml av dette (= 17.5 mmol) langsomt iv i løpet av minst 5 min, helst bruke 10-15 min. Bolusdosen (35 ml= 17.5 mmol) kan med fordel gis med sprøytepumpe. Disse 35 ml gis over 15 minutter (dvs. hastigheten er 140 ml/t.)
Kontinuerlig infusjon	450 ml NaCl 9 mg/ml (trekk ut 50 ml av en 500 ml flaske) blandes med $MgSO_4$ 5 x 10 ml (= 50 mmol) til et totalvolum på 500 ml (konsentrasjon av $MgSO_4$ blir 0.1 mmol/ml).	Infusjonsstart 40 ml/time (= 4 mmol/time = 1 g/time) Dosen kan økes til 60 ml/t, ev. 80 ml/t, hvis ikke oppnådd terapeutisk nivå.
Ved nye eklampsianfall	Dersom dette skjer under pågående infusjon, gis ny bolusdose.	Gi 35 ml av ferdigblandet bolusdose (= 17.5 mmol) langsomt iv i løpet av minst 5 min, bruk helst 10-15 min. Bolusdosen (35 ml= 17.5 mmol) kan med fordel gis med sprøytepumpe. Disse 35 ml gis over 15 minutter (dvs. hastigheten er 140 ml/t.)

Dersom nye eklampsianfall (enten under pågående infusjon eller etter at infusjon er avsluttet) gis på nytt metningsdose $MgSO_4$ intravenøst i løpet av 5 (gjærne 10-15) minutter. Blanding: Se tabell. Vedlikeholdsdose som vanlig i de neste 24 timer.

- Behandle alvorlig hypertensjon (se over)
- I situasjoner der stabilisering/behandling av mor kommer i strid med at det er indikasjon for forløsning på føtal indikasjon, har mor prioritet. Under og like etter et eklampsianfall, er det vanlig med føtal bradykardi

Kontroll av MgSO₄-terapi

Toksiske bivirkninger av MgSO₄ kan sees som opphevet patellarrefleks, respirasjonshemming og nedsatt urinproduksjon. Magnesiumintoksikasjon er uvanlig hos kvinner med normal nyrefunksjon.

- Serumnivåer av magnesium kontrolleres ved behov. Terapeutisk nivå: 2-4 mmol/l
- Ved mistanke om toksisitet kontrolleres patellarrefleks og respirasjonsfrekvens
- Timediurese måles
- Dersom patellarrefleks bortfaller: Avbryt magnesuminfusjon. Observer respirasjonen. Når patellarrefleksen kommer tilbake, begynn infusjonen igjen med redusert dose, forutsatt normal respirasjon
- Hvis respirasjonsfrekvens < 16/minutt: Avbryt infusjon. Gi O₂ på maske. Hold frie luftveier. Ved uttalt respirasjonsdepresjon gis antidot (se under)
- Ved respirasjonsstans: Intuber og ventiler umiddelbart. Gi antidot (se under)
- Dersom nedsatt urinproduksjon (< 25 ml/time i diurese) som antas skyldes magnesiumeffekt, uten andre symptomer på magnesium-intoksikasjon, reduseres infusjonshastighet til 0.5 g/time (2 mmol/time)
- Behandlingen med magnesiumsulfat bør fortsette ca. 24 timer etter fødsel ved krampeanfallet ante- eller intrapartum og 24 timer etter krampeanfallet ved eklampsi postpartum

Antidot til MgSO₄-terapi

Kalciumglubionat: 10 ml Calcium-Sandoz® (9 mg kalciumglubionat/ml) skal være tilgjengelig og gis langsomt intravenøst ved behov.

Videre oppfølging ved eklampsi

- Behandle blodtrykk hvis dette er nødvendig (se over)
- Ofte vil keisersnitt være nødvendig hvis ikke vaginal forløsning kan forventes snarlig
- Intensivovervåking etter eklamptisk anfall er nødvendig. Som regel bør dette skje på intensivavdeling i nært samarbeid mellom anestesilege og gynekolog. God laboratorieservice med tanke på oppfølging/behandling av multiorganaffeksjon er viktig. Hvis slik service ikke er tilgjengelig, bør pasienten overflyttes etter stabilisering til sykehus der slike fasiliteter foreligger

Komplikasjoner⁴⁸

Alvorlige komplikasjoner ved preeklampsi

- Eklampsi
- Hjerneblødning (hyppigste dødsårsak globalt)
- HELLP-syndrom
- Lungeødem
- Nyresvikt
- Placentaløsning
- Fosterdød
- Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)
- Leverruptur
- Postpartum trenger disse pasientene ofte mange ukers rekonvalesens. Økt forekomst av forbigående kognitive forstyrrelser og mental ubalanse/depressive reaksjoner

Klinisk oppfølging etter hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi

- Oppfølging etter svangerskap avhenger av alvorlighetsgrad av preeklampsi i dette svangerskapet og risiko for gjentakelse eller fremtidig hjerte- og karsykdom.
- Det anbefales at pasienten vurderes nevrologisk etter eklampsianfall med tanke på differensialdiagnoser

Postpartumoppfølging på sykehus

- Unngå å bruke NSAIDs i smerteregimet postpartum så lenge kvinnen har dårlig regulert hypertensjon, oliguri, tegn på dårlig nyrefunksjon eller trombocytopeni
- Fragminprofylakse ved lave trombocytter, se "Alvorlige koagulasjonsforstyrrelser ved preeklampsi/HELLP-syndrom" over
- Samtaler og gjennomgang av forløpet med involverte leger og jordmødre under barseloppholdet. Hvis kvinnen har hypertensjon ved utskrivning, avtales kontroll enten ved fødeavdelingen eller hos egen lege

Postpartum kontroll/prekonsepsjonell veiledning før senere svangerskap

- Blodtrykk- og urinkontroll etter utskrivning fra sykehus er avhengig av blodtrykk og andre kliniske variabler, slik som eventuelle grunnsykdommer. Utvikling av kronisk hypertensjon må vurderes
- Kontroll ved fødeavdelingens poliklinikk anbefales etter 2-3 måneder ved alvorlig preeklampsi, eklampsi og HELLP med ny gjennomgang av graviditeten, informasjon og planlegging av neste svangerskap (inkludert ASA-profylakse, se under). Det bør vurderes videre utredning (hypertensjon, nyrefunksjon, trombofili, antifosfolipidsyndrom)

Neste svangerskap etter preeklampsi

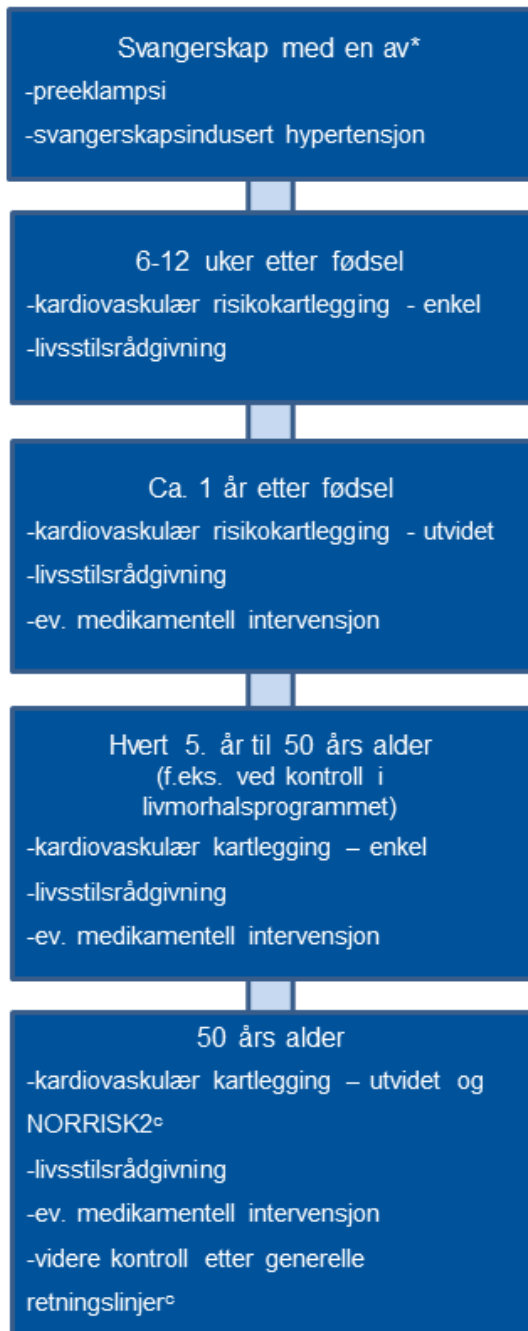
- I neste svangerskap har kvinner med alvorlig, tidlig innsettende preeklampsi, eklampsi eller HELLP økt risiko for å få preeklampsi på nytt (10-40%, høyere risiko jo tidligere sykdommen starter, se over)
- ASA-profylakse *anbefales* ved høy risiko for preeklampsi (se under)
- Ved senere svangerskap hos kvinner med tidligere alvorlig placentasvikt, inkludert tidlig preeklampsi, bør kontrollene foregå i samarbeid med fødeavdelingene

Senere i livet^{15,49-53}

- Gjennomgått preeklampsi eller svangerskapshypertensjon er assosiert med økt risiko for utvikling av essensiell hypertensjon og senere hjerte- og karsykdom. Risikoen er høyere etter tidlig innsettende svangerskapshypertensjon (og tidlig forløsning) og mer alvorlige former for preeklampsi, spesielt der placentafunksjonen er affisert (som ved tilveksthemming eller intrauterin fosterdød). Vi anbefaler informasjon fra helsepersonell om at primærforebygging av hjerte- og karsykdom er viktig og henviser til informasjonsbrosjyre til pasienter og helsepersonell fra Norsk Gynekologisk Forening (NGF). Livstilsrådene i brosjyren følger råd fra Helsedirektoratet for fysisk aktivitet, kosthold, normalvekt og røykeslutt for forebygging av hjerte-/kar-sykdom.
- Vi *foreslår* at kvinner med gjennomgått hypertensiv svangerskapskomplikasjon (ev. svangerskapsdiabetes, prematur fødsel eller tilveksthemming, se respektive kapitler) følges med kontroller i primærhelsetjenesten for å optimalisere kardiovaskulær

risikoprofil og forebygge senere hjerte-/kar-sykdom. Vi foreslår kartlegging av totalrisiko for hjerte- og karsykdom ved 3-12 måneder postpartum, og deretter kontroll hvert 5. år fram til 50-års alder (f.eks. samtidig med screening for livmorhalskreft) som vist i flytskjemaet under.

Primærforebygging av hjerte-/kar-sykdom etter hypertensive svangerskapskomplikasjoner



- Livsstilsrådgivning
 - Røykeslutt^a
 - Fysisk aktivitetsnivå etter retningslinjer^b
 - Normal vekt^c
 - Sunt kosthold etter retningslinjer^b
- Kardiovaskulær risikokartlegging - enkel
 - Kroppsmasseindeks
 - Røykevaner
 - Fysisk aktivitetsnivå
 - Blodtrykk
- Kardiovaskulær risikokartlegging - utvidet
 - Som «enkel», i tillegg:
 - Arvelig disposisjon for hjerte-/kar-sykdom
 - Dyslipidemi (LDL og total-kolesterol)
 - Glukoseintoleranse (HbA1c)
- Medikamentell intervensjon
 - Følg retningslinjer fra Helsedirektoratet^a

Merknader:

* Kvinner med forhøyet blodtrykk (≥140 systolisk eller ≥90 diastolisk) ved utskrivelse etter fødsel, følges etter vanlige retningslinjer for hypertensjonsbehandling^a. Dersom disse på senere tidspunkt får normalt blodtrykk, følger de flytskjemaet til venstre videre.

Kvinner som har eller får klinisk hjerte-/kar-sykdom, hypertensjon, overvekt eller dyslipidemi, følges etter egne retningslinjer for slik sykdom der dette finnes^{a,c}, men som et minimum flytskjemaet.

^a<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>

^b<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/anbefalinger-om-kosthold-ertering-og-fysisk-aktivitet>

^c<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasional-faglig-retningslinje-for-forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-voksne> ^c

Kvinner kan trenge et mer utvidet kontrollopplegg/intervensjon enn flytskjemaet over foreslår, dersom det foreligger andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom enn hypertensiv svangerskapskomplikasjon. Slik oppfølging skal følge aktuelle retningslinjer for den aktuelle tilstanden (se f.eks. Helsedirektoratets retningslinjer for alvorlig overvekt). Da tidligere hypertensiv svangerskaps sykdom sannsynlig ikke predikerer hjerte- og karsykdom utover tradisjonelle risikofaktorer for hjerte- og karsykdom **etter** at kvinnene er blitt 50 år,⁵⁴ *foreslår* vi at kvinner med tidligere hypertensive svangerskapskomplikasjoner over 50 år følges med tanke på risiko for hjerte- og karsykdom på tilsvarende måte som den generelle befolkningen.

Preeklampsiprofylakse

Optimaliser helsen før svangerskap^{3,53}

Vi *anbefaler* at alle kvinner oppfordres til å redusere sine risikofaktorer før svangerskap, inkludert å unngå uttalt overvekt og å optimalisere behandling av enhver kronisk sykdom (f.eks. kronisk hypertensjon), samt anbefales en sunn livsstil. Trening i svangerskapet er i noen studier assosiert med mindre vektøkning og redusert forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner, og er ikke assosiert med noen bivirkninger i svangerskapet.¹

ASA^{24,55}

Vi *anbefaler* kvinner med **høy risiko** for preeklampsi (se *forslag* til kriterier under) inntak av lavdose acetylsalisylsyre (ASA) per os **om kvelden⁵⁵ fra 12 uker** og frem til fødsel (dersom 75 mg/dag)³ *eller* til uke 36 (dersom 150 mg/dag).⁵⁶ Vi *foreslår ikke* oppstart etter uke 16 (dersom man ikke har startet før), fordi dette har vist ikke å ha forebyggende effekt (og fordi alle medikamenter, inkludert ASA, har potensielle risiki).

Vi *foreslår* at kvinner har **høy** risiko for preeklampsi dersom de har **EN eller flere** av følgende risikofaktorer³

- Preeklampsi i tidligere svangerskap (spesielt ved preterm forløsning <34-36 uker)
- Kronisk nyresykdom/nyretransplanterte gravide
- Autoimmun sykdom slik som antifosfolipid-syndrom/SLE*
- Pregestasjonell diabetes mellitus
- Kronisk hypertensjon (ASPRE-studien⁵⁷ viste ikke effekt av ASA-profylakse til uke 36 i denne gruppen. Vi anbefaler fortsatt ASA-profylakse, pga 25% risiko for preeklampsi-utvikling og fordi ikke alle kvinner med kronisk hypertensjon ble gitt ASA i ASPRE-studien, kun de med høy risiko, basert bl.a. på lav PIGF i 1. trimester)
- Gravid med assistert befruktning etter eggdonasjon (ikke inkludert som risikofaktor i NICE guidelines 2017³)

Vi *foreslår* at kvinner har **høy** risiko for preeklampsi dersom de har **TO eller flere** av følgende risikofaktorer³

- Primigravida
- Mors alder >40
- >10 år fra forrige graviditet
- Fedme: KMI/BMI før svangerskap eller første svangerskapskontroll >35 kg/m²
- Flerlingsvangerskap

Kommentar til reviderte anbefalinger i 2020-Veilederen:

Acetylsalicylsyredosen (ASA) for preeklampsiprofylakse har i britiske³ og norske retningslinjer vært 75 mg daglig, inntil forløsning. Enkelte metaanalyser konkluderer med bedre effekt av høyere ASA-dose (≥ 100 mg daglig).⁵⁸ ASPRE-studien fra 2017^{56,57} viste at gravide som i første trimester ble screenet (blodtrykk, art. uterina Doppler og maternell PIGF) og vurdert til å ha høy risiko for preeklampsi hadde signifikant lavere risiko for preterm preeklampsiutvikling dersom de tok 150 mg aspirin hver kveld (fra uke 11-14 til uke 36), spesielt ved høy complacance. Preeklampsiprofylaksen hadde imidlertid ingen effekt hos kvinner med kronisk hypertensjon (og som var screening-positive). **Den optimale dosen av lavdose ASA er imidlertid ukjent**, fordi 150 mg (som bare er blitt testet til uke 36 pga. mulige blødningskomplikasjoner/abruptio placentae ved bruk til forløsning/termin) ikke er blitt testet mot 75 mg. 75 mg ASA daglig i graviditeten er vist å ikke medføre økt blødning eller abruptio i flere studier, selv ved bruk helt til fødsel/over termin, mens noen studier har antydnet økt blødning.⁵⁹

Vi *foreslår* derfor (i likhet med oppdaterte NICE guidelines fra 2019²⁴ at klinikeren vurderer det totale kliniske bildet og samlede risikofaktorer for preeklampsi før oppstart med ASA-forebygging. Flere risikofaktorer vil veie tyngre enn få risikofaktorer, men mulige ulemper må også vurderes. **Hvilke konkrete risikogrupper som har best effekt av ASA-profylakse**, og av den høyeste dosen ASA, er altså ikke godt utredet, ei heller om det er doseavhengige (sjeldne) ugunstige kort- eller langtidseffekter for mor eller barnet. Flere studier er på gang der forskjellige doseringer testes i RCT-design, i tillegg til utprøving av lavdose ASA til større grupper av gravide.⁵⁹

Lavmolekylært heparin-profylakse

*Vi *anbefaler* at gravide med SLE (systemisk lupus erythematosus) og fosfolipidantistoffer eller antifosfolipidsyndrom bruker lavmolekylært heparin i tillegg (se kapittel; Inflammatoriske revmatiske sykdommer).

Kalsium-profylakse

Vi *foreslår* at gravide med lavt kalsiuminntak (< 600 mg/dag; noe som trolig er uvanlig i Norge) inntar kalsiumtillegg (total dose 1.2 til 2.5 g/dag).³⁷ Imidlertid har en nylig RCT utført i Sør-Afrika, Zimbabwe og Argentina ikke vist effekt av 500 mg kalsium (med inntak fra før svangerskapet til uke 20) som profylakse mot preeklampsi hos kvinner med høy risiko.⁶⁰

Informasjon rettet mot pasienter/helsepersonell:

- Preeklampsibrosjyre (norsk og engelsk versjon) fra Norsk Gynekologisk Forening, Veilederen i obstetikk 2020
- Bok: Cowan J, Redman C, Walker I. Understanding pre-eclampsia: a guide for parents and health professionals. Clearsay Publishing 2017, Watford.
- **APEK (UK):** <https://action-on-pre-eclampsia.org.uk/learning/courses/hypertensive-disorders-of-pregnancy/>
- **Pre-eclampsia Foundation (USA):** <https://www.pre-eclampsia.org/health-information/about-pre-eclampsia>
- **Nyoppdaget preeklampsi:** tips til lege og pasient utenfor sykehus (film: <http://meddev.uio.no/elaring/fag/obstgyn/index.shtml>).

REFERANSER

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; **13**: 291-310.
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; **122**(5): 1122-31.
3. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Hypertension in Pregnancy Overview. NICE Pathways. 20172017, last updated 08 June 2017).
4. Moen V, Irestedt L. Neurological complications following central neuraxial blockades in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; **21**(3): 275-80.
5. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med* 2009; **7**: 10.
6. Klungsoyr K, Morken NH, Irgens L, Vollset SE, Skjaerven R. Secular trends in the epidemiology of pre-eclampsia throughout 40 years in Norway: prevalence, risk factors and perinatal survival. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; **26**(3): 190-8.
7. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, et al. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; **85**(8): 929-36.
8. Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**(4 Suppl): S9-4.
9. Staff AC, Redman C. The Differences Between Early- and Late-Onset Preeclampsia. In: Saito S, ed. Preeclampsia. Singapore: Springer; 2018: 157-72.
10. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2019; **220**(2): 199.e1-.e13.
11. Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Curr Hypertens Rep* 2015; **17**(8): 64.
12. Staff AC. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2011; **1**(1): 28-42.
13. Nelson-Percy C. Handbook of Obstetric Medicine. London: CRC Press, Taylor and Francis Group; 2015.
14. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; **341**: c2207.
15. Egeland GM, Klungsoyr K, Oyen N, Tell GS, Naess O, Skjaerven R. Preconception Cardiovascular Risk Factor Differences Between Gestational Hypertension and Preeclampsia: Cohort Norway Study. *Hypertension* 2016; **67**: 1173-80.
16. Laine K, Murzakanova G, Sole KB, Pay AD, Heradstveit S, Raisanen S. Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies: a population-based register study. *BMJ Open* 2019; **9**(7): e029908.
17. Storgaard M, Loft A, Bergh C, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017; **124**(4): 561-72.
18. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol* 2019; **134-135**: 1-10.
19. Sole KB, Staff AC, Laine K. The association of maternal country of birth and education with hypertensive disorders of pregnancy: A population-based study of 960 516 deliveries in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; **97**(10): 1237-47.
20. The Fetal Medicine Foundation. Risk assessment: Risk for preeclampsia. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>. Accessed April 2020.

21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; **122**(5): 1122-31.
22. Bramham K, Seed PT, Lightstone L, et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; **89**(4): 874-85.
23. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia. Diagnosis Guidance 23. 2019.
24. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline 133. 2019.
25. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013; **128**(19): 2121-31.
26. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; **374**(1): 13-22.
27. Duhig KE, Myers J, Seed PT, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019; **393**(10183): 1807-18.
28. Duhig KE, Seed PT, Myers JE, et al. Placental growth factor testing for suspected pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. *BJOG* 2019.
29. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **6**: Cd007529.
30. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **10**: Cd003106.
31. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019.
32. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9986): 2492-501.
33. Bernardes TP, Zwertbroek EF, Broekhuijsen K, et al. Delivery or expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**(4): 443-53.
34. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **374**(9694): 979-88.
35. Hofmeyr R, Matjila M, Dyer R. Preeclampsia in 2017: Obstetric and Anaesthesia Management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017; **31**(1): 125-38.
36. 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.
37. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; **72**(1): 24-43.
38. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; **372**(5): 407-17.
39. Easterling T, Mundle S, Bracken H, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019.
40. Kuhn JC, Falk RS, Langesaeter E. Haemodynamic changes during labour: continuous minimally invasive monitoring in 20 healthy parturients. *Int J Obstet Anesth* 2017; **31**: 74-83.

41. Langesaeter E. Hemodynamic changes during vaginal delivery in a parturient with no labor pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; **53**(3): 398-9.
42. Pretorius T, van Rensburg G, Dyer RA, Biccard BM. The influence of fluid management on outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obstet Anesth* 2018; **34**: 85-95.
43. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): Cd004351.
44. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD000025.
45. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **359**(9321): 1877-90.
46. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): Cd008148.
47. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; **345**(8963): 1455-63.
48. Nyflot LT, Ellingsen L, Yli BM, Oian P, Vangen S. Maternal deaths from hypertensive disorders: lessons learnt. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; **97**: 976-87.
49. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; **323**(7323): 1213-7.
50. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; **335**(7627): 974.
51. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation* 2010; **122**(6): 579-84.
52. Andersgaard AB, Acharya G, Mathiesen EB, Johnsen SH, Straume B, Oian P. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**(2): 143.e1-8.
53. Staff AC, Redman CW, Williams D, et al. Pregnancy and Long-Term Maternal Cardiovascular Health: Progress Through Harmonization of Research Cohorts and Biobanks. *Hypertension* 2016; **67**(2): 251-60.
54. Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and 10-Year Cardiovascular Risk Prediction. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**(11): 1252-63.
55. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs* 2017; **77**(17): 1819-31.
56. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**(4): 492-5.
57. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; **377**(7): 613-22.
58. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **218**(3): 287-93.e1.
59. Mone F, Mulcahy C, McParland P, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018; **8**(7): e022056.
60. Hofmeyr GJ, Betran AP, Singata-Madliki M, et al. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; **393**(10169): 330-9.