




Preeklampsi

obstetriskt perspektiv

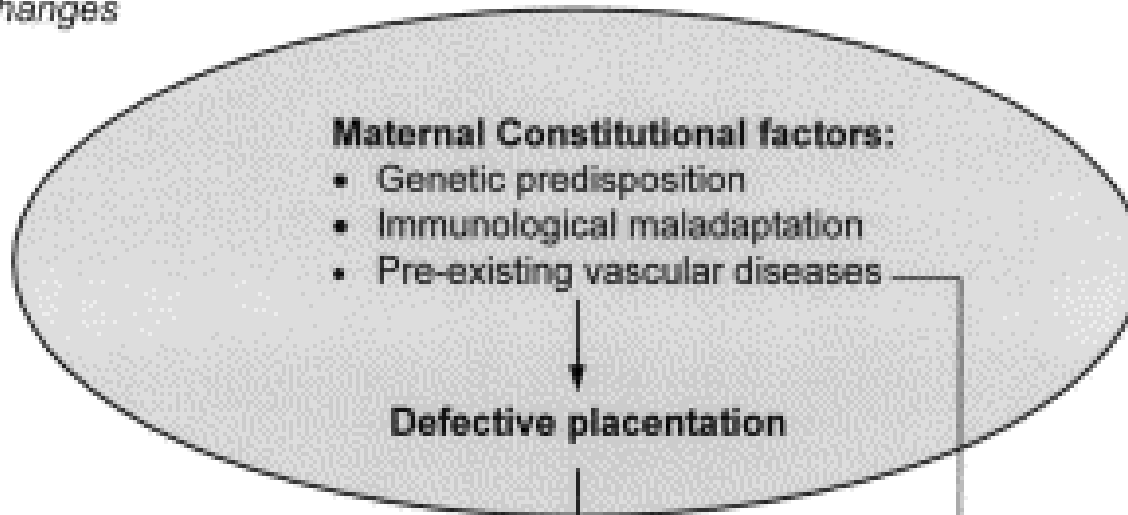
Vårmöte SFOAI 2011 05 12



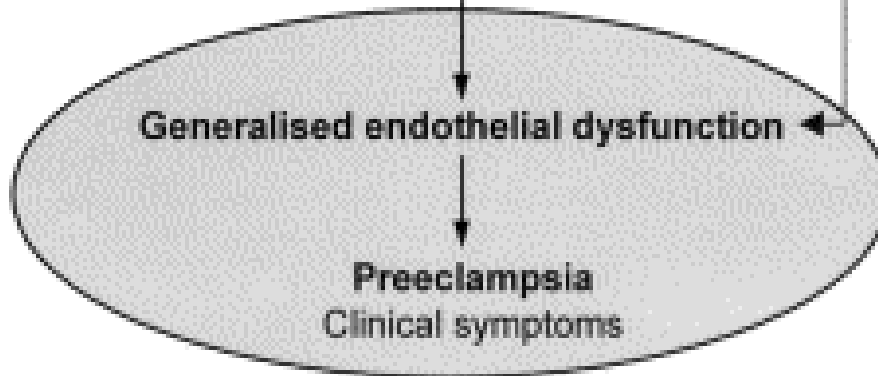
Henry Nisell,
KK, Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge

- Preeklampsi (blodtryck $\geq 140/90$ mm Hg samt albuminuri > 0.3 g/dygn) efter 20 veckors grav.; ett *syndrom*.
- Sannolikt *ingen patogenetisk entitet!*

Early changes



Late changes



Treatment options should be designed towards prevention, reduction, or repair of endothelial damage.

Maternella komplikationer vid svår preeklampsi

- HELLP/DIC 10-15 %
- Ablatio placenta 3 %
- Lungödem/aspiration 3 %
- Akut njursvikt 3 %
- Eklampsi 1-2 %

Hemodynamik gravid – icke gravid

	<i>Icke gravid</i>	<i>gravid</i>
<i>Cardiac output</i>	4.3 l	6.2 l
<i>Syst.vask.res.</i>	1530	1210
<i>Lungkärlsres.</i>	119	78
<i>PCWP (vä.kammar.fylln.tryck)</i>	6.3 mm	7.5 mm
<i>Koll.osm.tryck (COP)</i>	21 mm	18 mm
<i>COP - PCWP</i>	15 mm	11 mm
<i>CVP</i>	3.7 mm	3.6 mm

Lungödem – kolloidosmotiskt tryck – PCW tryck


Om normalt kolloidosmotiskt tryck:

- PCW tryck > 18 mm: tidiga tecken på lungödem.
- PCW tryck > 25 mm: manifest lungödem.

Kolloidosmotiskt tryck – PCW tryck < 4 mm: ökad risk för lungödem.

Ökad risk för lungödem vid preeklampsi:

- Ökat "afterload"
- Minskat kolloidosmotiskt tryck (proteinläckage)
- Extravasering av vätska p.g.a. endotelskada.
- (Ökad hjärtminutvolym)
- (Kristalloida lösningar)



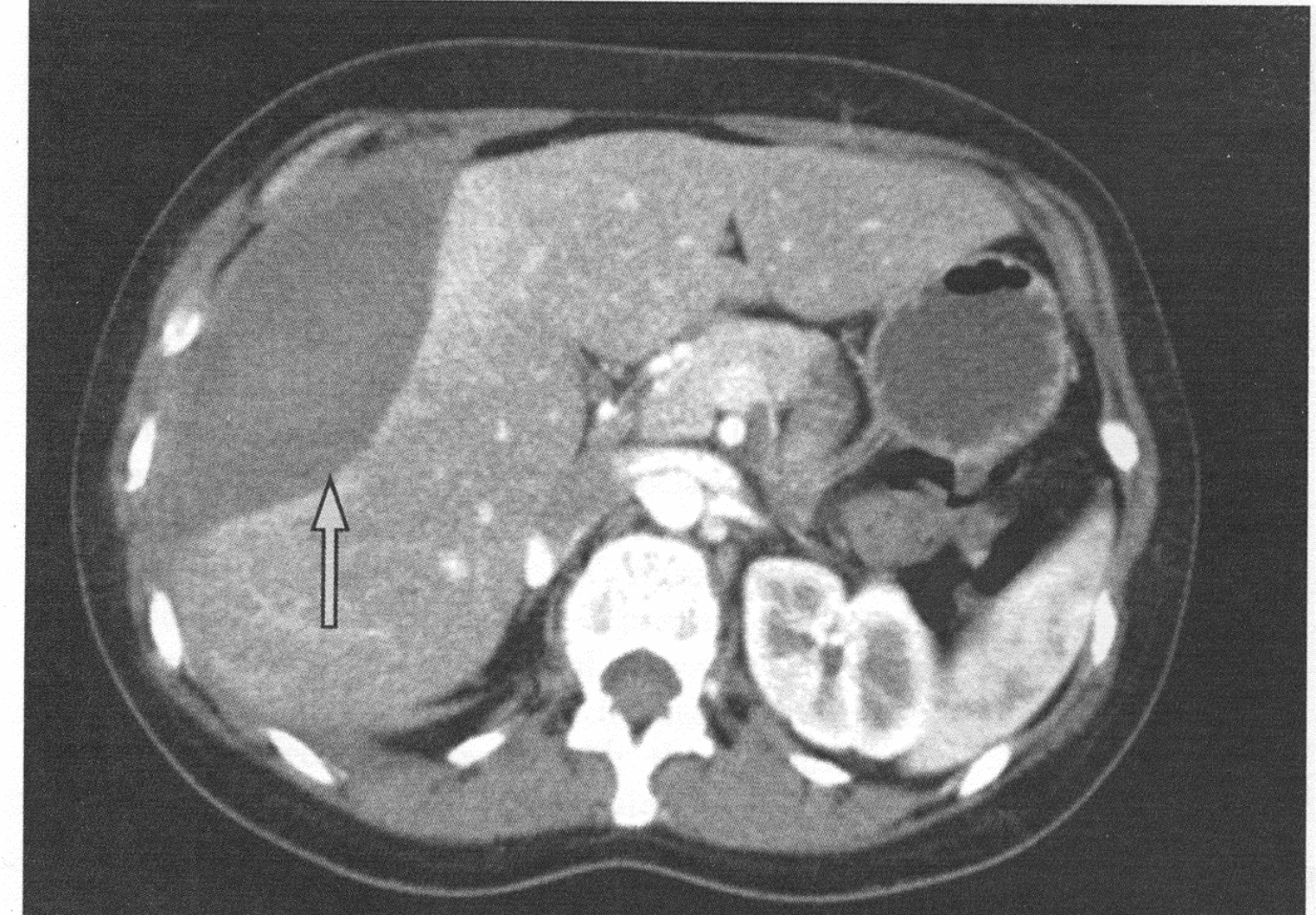
*Hemolysis Elevated
Liver Low Platelets
(HELLP)*

HELLP - klinik

- 5-10 % av preeklampsipatienter.
- 50 % har svår preeklampsi.
- 15 % saknar hypertoni vid debut.
- 15 % har ingen/obetydlig proteinuri.
- 35-85 % har epigastralgi/illamående.
- > 25 % debuterar post partum.

HELLP - komplikationer

- Blödningar
- DIC (5-50 %)
- Leverruptur (1-2 %)
- Ablatio placenta (10-20 %)
- Akut njursvikt (7-36 %)
- Lungödem (3-10 %)
- Eklampsi (8 %)
- Maternell mortalitet: 1-4 %
- Perinatal mortalitet: 5-35 %.



HELLP- TERAPI

- Förlossning senast (32-)34 veckor
 - Före 34 v. expektans om stabilt.
- Dexametason 10 mg x 2 i ett dygn, sedan 5 mg x 2 i.v. i ett dygn?
- Glutathion?
- Plasmaferes om ej vänt efter 3 d?
- Trombocyttransfusion om $< 20-50\ 000$

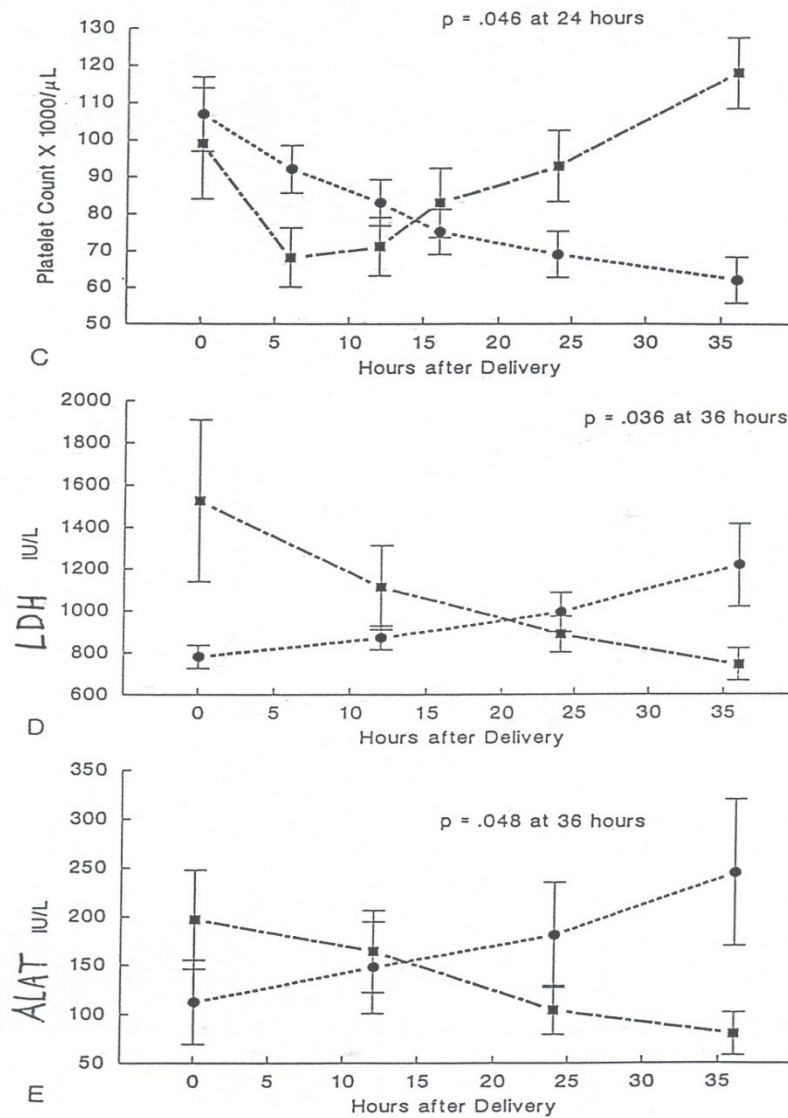


Figure 3 (Continued). See legend on opposite page.

Magann et al. 1994

Steroidbehandling HELLP – Cochraneanalys 2010

- *Ingen* effekt på maternell mortalitet/allvarlig morbiditet (leverhematom/ruptur, lungödem, njursvikt, eklampsi)
- Dock snabbare normalisering av trombocytter, LDH och leverenzymmer vid *antepartal* behandling

HELLP - differentialdiagnoser

- *Trombotisk trombocytopen purpura*: neurologiska symtom, ej spontanregress efter partus, hög mortalitet. Behandling: plasmaferes.
- *Hemolytiskt uremiskt syndrom*: njursvikt, debut post partum, hög mortalitet. Behandling: plasmaferes.
- *Acute fatty liver of pregnancy*: 1:5000 förl., hypoglukemi, PK och fibrinogen sjunker. Allvarlig prognos.

Eklampsi - epidemiologi

- Frekvens i västeuropa 1:2000 – 1:4000
- Maternell mortalitet 1-30 %. I Sverige 1.5 %
- Perinatal mortalitet 13-30 %

Eklampsi - klinik

- Antepartalt 38-53 %
- Intrapartalt 18-36 %
- Postpartalt 11-44 %

Preeklampsi/eklampsi - cerebral cirkulation

Försämrad cerebral autoreglering av blodflödet.

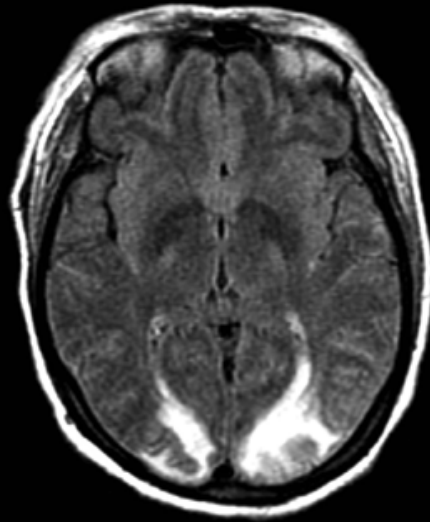
- Cerebral vasokonstriktion, hypoperfusion – ischemi?
- Cerebral hyperperfusion - hypertensiv encefalopati(?)



Cerebral cirkulation

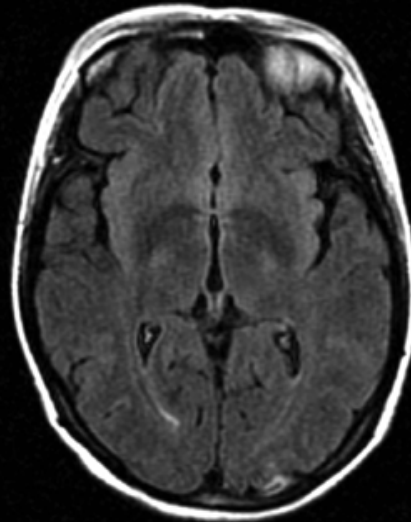
- Hyperperfusion
 - Doppler
 - MRI: vasogent ödem parietooccipitalt.

a 12



W 242 : L 150

b 10



W 255 : L 133



Indikationer för MRI

- Fokal neurologi
- Förlängt koma
- Rekurrensta kramper

Symptoms and signs in the week preceeding eclampsia (N=214)

- Visual disturbance 23 %
- Headache 56 %
- Epigastric pain 17 %
- Diastolic BP >90 mm Hg 48 %
- Proteinuria 46 %
- Hypertension + proteinuria 38 %
- Any sign or symptom 79 %

Kliniska riskfaktorer för eklampsi (Witlin et al. 1999)

	Eklampsi	Ej eklampsi	P-värde
MAP > 140 mm Hg	27 %	19 %	NS
Illamående	20 %	14 %	NS
Epgastrie-smärta	18 %	25 %	NS
Huvudvärk	63 %	44 %	0.02
Synsymtom	35 %	20 %	0.03

Utveckling från preeklampsi till eklampsi

53 pat. med eklampsi.

Hos 32/53: eklampsi 1:a symtomet

Endast 9/53 eklampsier hade kunnat förhindras.

Katz et al. AJOG 182:1389;2000

EKLAMPSI AKUTBEHANDLING

1. 4 g magnesiumsulfat i.v. under 5-15 min.
2. Infusion av (1-)2 g magnesiumsulfat/tim. i minst 24 tim. post partum
 - Överdoserig: utsläckt patellarreflex, andningsfrekvens $<12/\text{min.}$, urinproduktion $<25\text{ml}/\text{tim.}$
 - Steady state efter 6-8 timmars infusion.

MAGNESIUMSULFAT

VERKNINGSMEKANISM

- Hämning av kalciuminflödet eventuellt via blockering av N-metyl-D-aspartat (NMDA) receptorn.
- Intracerebralt perfusionstryck reduceras? (Belfort et al. 2008).

OBS! Effekten av kalciumblockerare och muskelrelaxantia kan potentieras

Magnesiumsulfat - koncentrationsberoende biverkningar

Terapeutisk plasma magnesiumnivå: 2-4 mmol/l.

- illamående, trötthet, svaghet: 4-5 mmol/l
- patellarreflex bort: 5 mmol/l
- andningspåverkan: 6 mmol/l
- muskelparalys, andningsstillestånd: 6.5-7 mmol/l
- hjärtstillestånd: 12.5-15 mmol/l

EKLAMPSI BEHANDLING

Multicenterstudie c:a 1700 patienter (Lancet 345:1455-63;1995):

Magnesiumsulfat vs. diazepam: 52 % (CI 37-64)
reduktion av risken för rekurrent kramp.

Magnesiumsulfat vs. fenytoin: 67 % (47-79)
riskreduktion.

OBS! c:a 10 % får ny kramp trots magnesiumsulfatbehandling.

Ingen signifikant skillnad i maternell eller perinatal mortalitet mellan grupperna.



Eklampsiprofylax I

(Lucas et al. N Engl J Med 333:201-5;1995)

C:a 2100 pat. med lätt preeklampsi.

Randomisering till magnesiumsulfat eller fenytoin.



Inga eklampsifall i magnesiumsulfatgruppen.

10 eklampsifall i fenytoingruppen.

Eklampsiprofylax II

699 patienter med svår preeklampsi

Randomisering till magnesiumsulfat/placebo

Ett eklampsifall i magnesiumsulfatgruppen
(0.3 %).

11 eklampsifall i placebogruppern (3.2 %)

Coetzee et al. 1998

Effekt av Magnesiumsulfat vs. Placebo vid Svår Preeklampsi: Cochrane analys

- Maternell död: RR 0.54 (CI 0.26-1.10)
- Eklampsi: RR 0.37 (CI 0.22-0.64)
- Ablatio: RR 0.64 (CI 0.50-0.83)
- Sectio RR 1.05 (CI 1.01-1.10)
- Biverkningar (f.f.a flush) RR 5.26 (CI 4.59-6.03)

Ingen påverkan på barnutfall.

Eklampsi - komplikationer

399 eklampsipatienter

- Ablatio placentae 11%
- HELLP syndrom 11 %
- DIC syndrom 7 %
- Lungödem 5 %
- Njursvikt 4 %
- Aspiration 3 %

Ökad risk vid tidig graviditet

Mattai & Sibai 2000

Dödlighet efter preeklampsi

Uppföljning av 626 000 förstföderskor mellan 1967 och 1992.

	<u>OR, all död (95% CI)</u>	<u>OR (hjärt-kärl död)</u>
>37v. Ej PE	1	1
>37v. PE	1.0(0.9-1.2)	1.7(1.0-2.7)
<37v. Ej PE	1.6(1.4-1.8)	3.0(2.1-4.1)
<37v. PE	2.7(2.0-3.7)	8.1(4.3-15.3)

Tendens till minskad cancermort. vid PE <37v.; OR 0.4(0.1-1.1).

Irgins et al. BMJ 323:1213;2001





Trombotisk trombocytopen purpura - graviditetsutfall

49 graviditeter hos 36 kvinnor

Kronisk njursvikt 11/36

CNS sequele 5/36

Mortalitet 7/36

Egerman & Sibai, Clin Obstet Gynecol

42:551;1999

Föreslagna verkningsmekanismer - magnesiumsulfat

- Antikoagulerande effekt? Hämning av plasminogenaktivatorinhibitor-2 (PAI-2)?
- Skyddar endotelfunktionen *in vitro*?
- Antiinflammatorisk effekt? Reducerad leukocytaktivering?



Eklampsiprofylax III (MAGPIE trial)

- Randomiserad placebokontrollerad multicenterstudie (33 länder, n=10 100).
- BT $\geq 140/90$ mm Hg, proteinuri $\geq 1+$. " At the doctor's discretion"

	<u>Magnesium</u>	<u>Placebo</u>	<u>RR (95 % CI)</u>
Eklampsi, %	0.8	1.9	0.42 (0.29-0.60)
Ablatio, %	2.0	3.0	0.67 (0.45-0.89)
Maternell mort., %	0.2	0.4	0.55 (0.26-1.14)

Effekten oberoende av sjukdomens svårighetsgrad. Perinatal morbiditet och mortalitet påverkades ej.

Lancet 359:1877;2002

Eklampsi - anestesi vid kejsarsnitt

66 "stabila" patienter efter eklampsi anfall fick EDA eller generell anestesi.

Ingen skillnad i maternell morbiditet/mortalitet.

Ingen skillnad i perinatal morbiditet/mortalitet, men högre Apgar score i EDA gruppen.

Moodley et al. BJOG 108:378-82;2001

Grav preeklampsi/eklampsi - anestesi vid sectio.

EDA/spinal

nackdelar:

- hypovolemi
- blodtrycksfall
- blödning
- risk för eklampsi

Generell anestesi

nackdelar:

- blodtryckstegring vid intubation.
- larynxödem
- aspiration

Eklampsi - långtidsprognos

- Preeklampsi 22 %
- Eklampsi 2 %
- Ablatio 3 %

Sibai et al. AJOG 166:1757;1992

PREEKLAMPSI - LUNGÖDEM

C:a 3 % av pat. med preeklampsi.

- Cardiogen orsak (ökat hydrostatiskt tryck).
- Ökad kapillärpermeabilitet.
- Minskat kolloidosmotiskt tryck.

COP - PCWP normalt > 8 mm Hg

COP - PCWP < 4 mm Hg $\frac{1}{4}$ risk för lungödem.

Störst risk post partum! (mobilisering av ödem, centralisering av blodvolymen)

PREKLAMPSI-OLIGURI

- 500 ml kristalloid lösning under 20-30 min.
- Dopamin 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ x min. (Mantel & Makin 1997).

Preeklampsi - monitorering av den centrala cirkulationen

- Lungödem.
- Hypertensiv kris.
- Behov av intubation och mekanisk ventilation.
- Terapirefraktär oliguri (Ringerlösning 500 ml/20 min.).

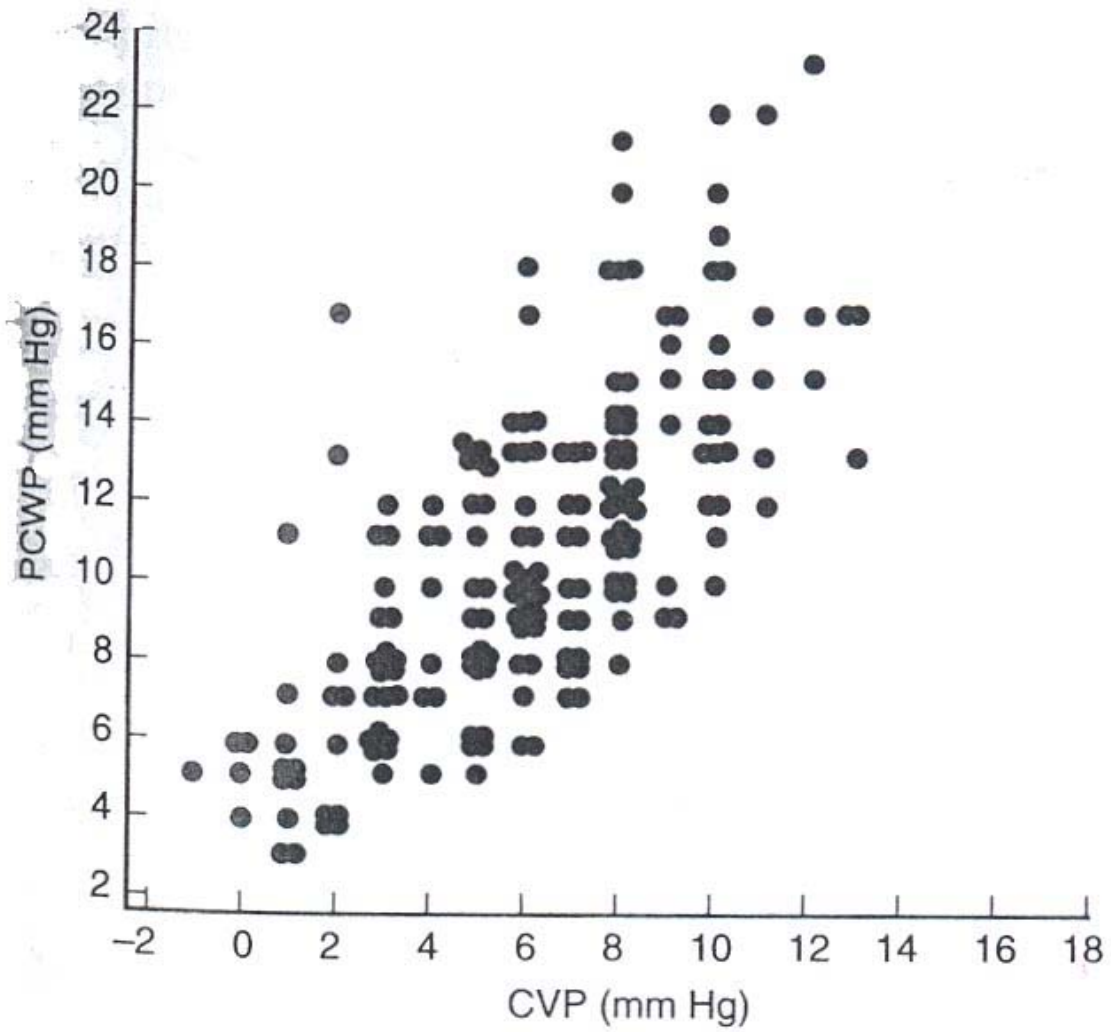
Preeklampsi - teoretisk behandlingsmodell

lätt preeklampsi:

- låg perfusion - cerebral ischemi.
- vasodilaterare (calciumblockerare, magnesiumsulfat)

svår preeklampsi:

- hyperperfusion - encefalopati.
- blodtrycksänkning (labetalol)



HELLP - naturalförlopp trombocytopeni

Trombocytantalet lägst vid:

inkomst 15%

förlossningsdygnet 30%

dagen efter partus 30%

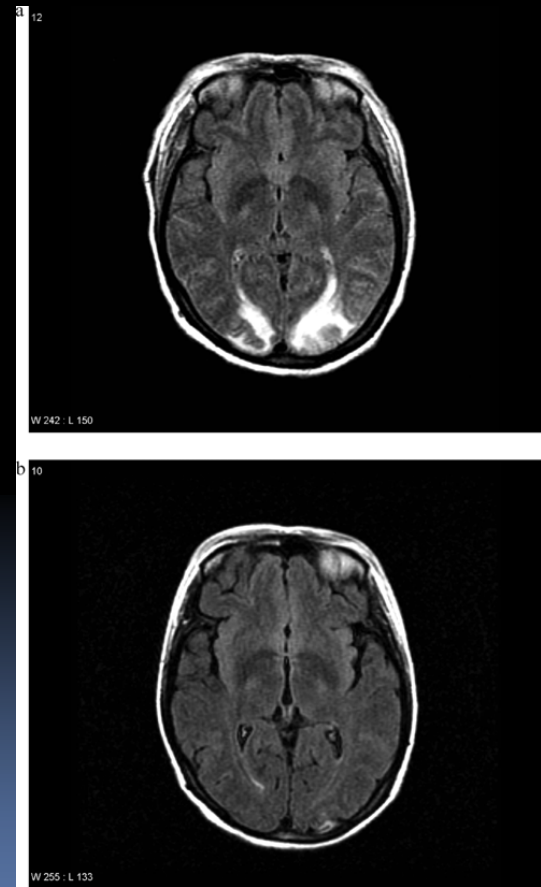
två dagar efter partus 20%

HELLP syndromet - recidivrisk

- HELLP 25 %
- Preeklampsi/eklampsi 15 %
- Tenderar att debutera senare vid efterföljande graviditeter

”Hypertensiv encefalopati vid eclampsi”

- PRES men inte alltid...
- Cerebrala ödem parietalt, frontalt
Shah et al 2008 J Neurol Science:
övre parietal lob > occipital lob
- Cerebral blödning
- Näthinneavlossning
- God regress som regel



Nedre bild 4 mån p.p

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) - graviditesutfall

93 graviditeter hos 84 patienter

Koagulopati 93 %

Encefalopati 60 %

Hypoglukemi 61 %

Mortalitet 5 %

Egerman & Sibai Clin Obstet Gynecol

42:551;1999