

HYPERTENSIVE SVANGERSKAPSKOMPLIKASJONER

- Et litteraturstudium basert på Kola Birth Registry



Natasja og sønnen Igor fra Montsjegorsk er registrert i Kola Birth Registry.

5.årsoppgave i Stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Av med.stud. Erna-Elise Paulsen, kull –98

Veiledere 1. amanuensis Jon Øyvind Odland og stipendiat Arild Vaktskjold,
Institutt for Samfunnsmedisin, UiTø

Tromsø, sept. 2003

Innholdsfortegnelse	s. 1
1. Resyme	s. 3
2. Innledning	s. 4
3. Litteraturstudie	s. 6
3.1 Definisjoner	s. 6
3.2 Patofysiologi	s. 7
3.3 Klinikk	s. 8
3.3.1 Preeklampsi	s. 8
3.3.2 Eklampsi	s. 13
3.3.3 Kronisk hypertensjon i svangerskapet	s. 14
3.3.4 HELLP-syndrom	s. 15
4. Epidemiologi	s. 17
4.1 Kola Birth Registry	s. 17
4.1.1 Materiale og metode	s. 17
4.1.2 Resultater	s. 18
4.1.3 Diskusjon	s. 21
4.2 Forekomst i andre, sammenliknbare land	s. 22
4.3 Diskusjon	s. 23
5. Diskusjon	s. 25
5.1 Oppsummering	s. 25
5. 2 Utfordringer for videre arbeid	s. 26
5.3 Konklusjon	s. 27
Tabeller	s. 29
Referanser	s. 33
Figurer	s. 35

1. RESYME

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner er vanlige og er en av de viktigste årsaker til maternell mortalitet i verden. I første del av denne oppgaven har jeg forsøkt å få et overblikk over nyere litteratur som omhandler hypertensive svangerskapskomplikasjoner. I andre del har jeg brukt data fra Kola Birth Registry for å forsøke å finne insidensen av preeklampsi og eklampsi i industribyen Montsjegorsk på Kola-halvøya, og i områder med geografisk nærhet.

Under arbeidet med oppgaven oppdaget jeg raskt at det fremdeles ikke er internasjonal enighet med hensyn til etiologi, klassifikasjon og behandling av hypertensive svangerskapskomplikasjoner, noe som vanskeliggjør forskning med hensyn til behandling og epidemiologisk kartlegging. Dog tyder nyere litteratur på at det gjøres mye for å skape enighet omkring temaet.

I Kola Birth Registry har man blant annet registrert opplysninger om hypertensjon, ødem, proteinuri og preeklampsi/eklampsi hos den gravide. Blant de 21.214 svangerskap/fødsler i Montsjegorsk som er registrert i KBR fra 1973 til 1997, er preeklampsi registrert på flere ulike måter og det er derfor vanskelig å si noe sikkert om forekomst av denne tilstanden. Men det ser ikke ut til å være en lavere forekomst av preeklampsi i KBR i forhold til Medisinsk Fødselsregister i Norge, i motsetning til det jeg på forhånd hadde mistenkt ut fra preliminnære tall. God prenatal overvåkning og behandling under KBRs registreringsperiode eller underrapportering er mulige årsaker til dette. Da blant annet kriterier for hypertensjon er ulike mellom landene, kan jeg ikke uttale meg med hensyn til signifikans.

Kola Birth Registry har et svært potensiale som bakgrunn for epidemiologiske studier omkring hypertensive - og andre - svangerskapskomplikasjoner, og kan i framtida være med på å kaste nytt lys over dette temaet.

2. Innledning

Sammen med blødning og infeksjon er hypertensive svangerskapskomplikasjoner blant de viktigste årsaker til mortalitet blant gravide kvinner. Det foregår intens forskning omkring hvordan svangerskapet forverrer eller frembringer hypertensjon, men noe sikkert svar foreligger ennå ikke. I tillegg vanskeliggjøres slik forskning ved at det ikke er enighet om klassifikasjon og definisjoner med hensyn til disse tilstandene. Det foregår stadig en debatt med sikte på å skape internasjonal enighet omkring temaet. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner er derfor et av de viktigste uløste problemene innenfor obstetrikken.

De fleste dødsfall på grunn av hypertensive svangerskapskomplikasjoner skjer i utviklingsland, men også i industrialiserte land er dette en trussel for gravide kvinner. I 1996 viste en studie at 18 % av materielle dødsfall i USA fra 1987 til 1990 døde av komplikasjoner til svangerskapsindusert hypertensjon. (1)

Sommeren 2002 deltok jeg i arbeidet med en vitenskapelig artikkel som beskrev insidensen av en rekke risikofaktorer ved svangerskapet som var registrert i et fødselsregister på Kolahalvøya (Kola Birth Registry, KBR). Registeret inneholder data om mor, svangerskap, fødsel og den nyfødte for 22.163 fødsler fra 1973 til 1997, hvorav 21.214 av fødslene fant sted i industribyen Montsjegorsk.

Da vi under arbeidet med artikkelen skulle avgjøre hvilke risikofaktorer vi ønsket å inkludere, valgte vi å ikke ta med opplysninger om hypertensjon, proteinuri, preeklampsi/eklampsi. Dette var ikke fordi de epidemiologiske data omkring disse faktorene ikke virket interessante. Tvert imot, i de preliminære data kunne det se ut til at det forelå en høyere insidens av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i dette området i denne tidsperioden, enn i tilsvarende periode i Norge. Prosentandelen med registrert hypertensjon i KBR lå opp mot 25 % mot 7-9 % i Sverige (2) og 5-10 % i Norge (3) og nærmere 45 % hadde

svart ”ja” på spørsmål om svangerskapskomplikasjoner i form av ”gestoso” (ødem, proteinuri og/eller hypertensjon). Ut fra dette forventet vi at en analyse av disse tallene ville avsløre en høyere insidens av preeklampsi/eklampsi i KBR enn i andre land i samme region, for eksempel Norge. Men da vi allerede hadde tilstrekkelig stoff til artikkelen vår og mente at dette temaet var passende for en egen artikkel, valgte vi altså ikke å inkludere disse faktorene i vårt arbeid.

Når jeg så skulle velge tema for 5.års oppgave var det nærliggende å velge noe jeg allerede hadde noe kunnskap om. I dette tilfellet var det epidemiologi-arbeid jeg hadde mest erfaring med, mens jeg i mindre grad satt inne med kunnskap om hypertensive svangerskapskomplikasjoner. Jeg har derfor gått igjennom en del nyere litteratur om hypertensive svangerskapskomplikasjoner, i tillegg til å forsøke å finne artikler som beskriver forekomst av disse tilstandene i land som er sammenliknbare med Russland, særlig i geografisk sammenheng.

Formålet med denne oppgaven har vært to-delt. I første del av oppgaven har jeg forsøkt å få et overblikk over nyere litteratur som omhandler hypertensive svangerskapskomplikasjoner. I andre del har jeg brukt data fra KBR for å forsøke å finne insidensen av preeklampsi og eklampsi i industribyen Montsjegorsk på Kola-halvøya, og i områder med geografisk nærhet. Til slutt har jeg kommet med noen tanker om resultatene jeg fant.

3. LITTERATURSTUDIE

3.1 Definisjoner

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner er blant de vanligste komplikasjonene man møter på i svangerskapet. I Norge utvikler ca. 10 % av alle gravide slike komplikasjoner (5).

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner er en samlebetegnelse på alt fra lett forhøyet blodtrykk til alvorlig hypertensjon med organsvikt. Selv om symptomer og tegn kan være like, kan pasientene ha forskjellige underliggende årsaker som kronisk hypertensjon, nyresykdom eller ren preeklampsi. Tidligere ble slike tilstander kalt svangerskapsforgiftning fordi man trodde et felles toxin var det etiologiske agens, men dette er nå blitt avkreftet (4).

Inndeling av hypertensive svangerskapskomplikasjoner er problematisk fordi etiologien oftest er ukjent. Terminologien som har blitt brukt for å klassifisere hypertensive svangerskapskomplikasjoner har vært forvirrende og inkonsekvent, noe som også har ført til at det har vært vanskelig å sammenlikne studier som omhandler disse tilstandene. (3)

Vedlegg 1 viser klassifikasjonen av hypertensive svangerskapskomplikasjoner som brukes i "Veileder i fødselshjelp 1998" som utgis av Den norske lægeforening (Dnlf) (5). "National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy" presenterte i 2000 definisjonen som er gjengitt i vedlegg 2 (6). Denne definisjonen fokuserer i inndelingen mer på årsakene til hypertensjon, mens den norske versjonen er enklere. Tilstandene "tilskudds-"preeklampsi og "persisterende hypertensjon" er ikke tatt med i den norske utgaven. Vi ser også at man i den amerikanske gruppen har valgt å skille mellom hypertensjon og gestasjonell hypertensjon med hensyn til blodtrykkskriteriene. I 1996 valgte American College of Obstetricians and Gynecologists å definere preeklampsi som en tilstand med hypertensjon, proteinuri og/eller ødem (1). Som vi ser, har det vært og er forskjeller mellom hvordan man velger å diagnostisere samme tilstand i forskjellige land, og det har blitt gjort endringer i diagnosekriterier helt fram til for få år siden.

Hypertensjon

Hypertensjon foreligger når det ved to separate målinger med 4-6 timers mellomrom påvises systolisk blodtrykk ≥ 140 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 90 mmHg (1, 3, 4, 6, 7).

Blodtrykksmålingen utføres så standardisert som mulig (3). Blodtrykket angis som middelverdien av to blodtrykk målt med minst ett minutts intervall, og med avrunding til nærmeste 2 mmHg (6, 7). Det har tidligere vært brukt en definisjon som inkluderte en endring i blodtrykk på 30 mmHg systolisk eller 15 mmHg diastolisk, men dette anbefales ikke lengre (6). Dette kriteriet vil være avhengig av minst to målinger, når disse målingene gjøres, hvilke målinger som sammenliknes og så videre (7). Det er heller ikke vist at kvinner med en slik økning i blodtrykket har økt risiko i svangerskapet (6).

Proteinuri

Signifikant proteinuri defineres som $\geq 0,3$ g protein i urin samlet over 24 timer (døgnurin) (1, 3, 6, 7). I klinisk praksis brukes urinstrimmel, fortrinnsvis i morgenurin, som skal vise $\geq 1+$ på protein (3, 7). Ved mistanke om alvorlig preeklampsi ansees urinstrimmel ikke som en adekvat undersøkelse pga. stor døgnvariasjon, døgnurin skal da benyttes (1, 3).

I en del litteratur angir man at proteinuri defineres som en protein-konsentrasjon på $\geq 0,1$ g/L i minst to tilfeldige urinprøver samlet med mer enn 6 timers mellomrom eller 0,3 g i døgnurin (1, 4).

3. 2 Patofysiologi

Patofysiologien bak hypertensive svangerskapskomplikasjoner er multifaktoriell og delvis ukjent. Ved et normalt svangerskap sees karakteristiske fysiologiske endringer i spiralarteriene i uterus. Dette fører til minsket karmotstand og økt gjennomblødning av placenta (7). Ved et svangerskap komplisert med preeklampsi ser det ut til at disse

forandringene skjer i utilstrekkelig grad (4, 7). Det foreligger en dysfunksjon av det vaskulære endotelet med økt produksjon og sensitivitet for vasokonstriktoriske stoffer som katekolaminer og angiotensin, og redusert produksjon av vasodilaterende substanser som prostasyklin (7). En økning i triglyceridrike lipoproteiner ved preeklampsi bidrar også til endotel-dysfunksjon (8). Effekten av dette blir vasokonstriksjon, økt perifer motstand, redusert placentagjennomblødning og stigende blodtrykk (7, 8). Placentasvikt og intrauterin vekstretardasjon er derfor vanlig dersom tilstanden får utvikle seg. Vasospasme og endotelskade fører også til aktivering av koagulasjonssystemet, eventuelt disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), og forstyrrelser i transkapillær væskebalanse gjør at plasmavolumet reduseres og proteiner lekker ekstravaskulært. På grunn av redusert sirkulasjon til vitale organer kan multiorgansvikt forekomme ved preeklampsi i sin alvorligste form (7).

I følge Dekker & Sibai er de viktigste hypotesene som står i sentrum for patogenesen av preeklampsi arv, placentaischemi, lipidforandringer, immunologisk feiltilpasning og oksidasjon og antioksidantmangel (8).

3.3 Klinikk

3.3.1 Preeklampsi

Diagnose

De klassiske kjennetegn ved preeklampsi er hypertensjon, proteinuri og ødem. Tradisjonelt sett har diagnosen preeklampsi krevd identifikasjon av svangerskapsindusert hypertensjon i tillegg til proteinuri og generalisert ødem. I dag mener de fleste autoriteter at ødem er et så vanlig funn blant gravide at man verken burde basere diagnosen preeklampsi på et slikt funn, eller utelukke diagnosen hvis ødem ikke foreligger (1, 6).

I Norge defineres lett preeklampsi som systolisk blodtrykk ≥ 140 og/eller 90 mmHg diastolisk kombinert med signifikant proteinuri, mens alvorlig preeklampsi er definert som systolisk blodtrykk ≥ 160 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 110 mmHg og/eller proteinuri $> 3\text{g}/24\text{ t}$ (3).

Preeklampsi forekommer alltid etter 20. svangerskapsuke. Hvis tilstanden debuterer før 34. svangerskapsukt kaller man det tidlig preeklampsi, og da foreligger oftest mola hydatidosa (1, 3). I 70 % av tilfellene oppstår preeklampsi etter svangerskapsuke 37 (6).

International classification of disease 10 (ICD-10) inkluderer i den norske oversettelsen (Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer) betegnelsen "lett preeklampsi" i kode O13, "Svangerskapshypertensjon uten vesentlig proteinuri", mens betegnelsene "moderat" og "alvorlig preeklampsi" er inkludert i koden O14, "Svangerskapshypertensjon med proteinuri" (vedlegg 3). Dette er ikke i overensstemmelse med kriteriene som Dnlf anbefalte i 1998 (vedlegg 1). Jeg tolker dette dithen at "uten vesentlig proteinuri" tilsvarer ikke signifikant proteinuri og "med proteinuri" tilsvarer signifikant proteinuri. Dette skulle innebære at preeklampsi-begrepet ikke inkluderes i O13-koden.

Klinikk

Karakteristiske kliniske funn er smerter og ømhet i epigastriet og/eller under høyre costalbue. Hodepine, uvelhet, kvalme og oppkast sees også. Synsforstyrrelser og endret sensorium med hyperrefleksi er ikke uvanlig (3).

Laboratoriefunn

Lav konsentrasjon av blodplater i blodet (trombocytopeni) er vanlig og tidlig tegn på utvikling av tilstanden (1, 3). 10 % av kvinner med preeklampsi har leverpåvirkning med lett leversvikt

som gir lett forhøyning av leverenzymene ASAT og ALAT. Glomerulær filtrasjonsrate (GFR) i nyrene reduseres, og dette kan gi økt urinsyre og kreatinin (1, 4). Man kan også se fallende hemoglobin, hematokritt og haptoglobin ved preeklampsi (5).

Alvorlig preeklampsi

Tilsynelatende mild sykdom kan raskt utvikle seg til en livstruende tilstand for mor og foster (3, 7). Tegn som kan tyde på utvikling til alvorlig preeklampsi eller truende eklampsi er rask ødemutvikling, stigende og vanskelig kontrollerbart blodtrykk, økende proteinuri, fallende s-albumin, trombocytopeni, oliguri, kraftig hodepine, synsforstyrrelser, uro, magesmerter/smerer i epigastriet, livlige senereflekser, lungeødem eller cyanose (3, 4, 5, 7).

Progresjonen av tilstanden er umulig å forutsi og tilstanden krever derfor ofte sykehusinnleggelse (5).

Epidemiologi

Det foreligger en arvelig disposisjon for preeklampsi, og i enkelte familier er det en betydelig opphopning (7). Ca. 5 % av de som utvikler preeklampsi i første svangerskap, får preeklampsi i neste. Omtrent halvparten av gravide med alvorlig preeklampsi og tidlig debut får preeklampsi i neste svangerskap. De som utvikler tidlig preeklampsi og ved flere svangerskap har økt risiko for utvikling av kronisk hypertensjon senere i livet (3, 4).

Komplikasjoner

Multiorgansvikt som følge av redusert sirkulasjon til vitale organer som hjerne, nyre og lever kan forekomme. Tilstanden følges ofte av placentasvikt som truer fosteret, derfor er fosterovervåkning viktig uavhengig av grad av preeklampsi/hypertensjon (1, 5). Risiko for

abruptio placentae er økt (7). En spesiell og alvorlig komplikasjon ved preeklampsi er HELLP-syndrom (se pkt. 2.3.4).

Prognostiske markører

Noen tilstander som disponerer for hypertensive svangerskapskomplikasjoner er; tidligere svangerskap med preeklampsi, familiær forekomst av preeklampsi/eklampsi, førstegangsfødende, flere fostere, alder <20 eller >35 år, kronisk hypertensjon eller nyresykdom, overvekt, vaskulær sykdom, diabetes mellitus, mola hydatidosa (7). Mer enn 100 kliniske, biofysiske og biokjemiske tester har blitt anbefalt for å identifisere gravide med økt risiko for slike tilstander, men ingen har blitt påvist tilstrekkelig pålitelige til bruk for screening (3, 4).

Forebyggende behandling

Siden sykdommens etiologi er ukjent, går metodene som forsøker å forebygge eller redusere insidensen av preeklampsi ut på å korrigere teoretiske abnormaliteter ved tilstanden (4). Acetylsalisylsyre hemmer syntesen av prostaglandiner som virker vasokonstriktorisk og plateaggregerende. Lavdose acetylsalisylsyre tidlig i andre trimester kan være indisert hos kvinner med høy risiko for tidlig preeklampsi, men nytteverdien av en slik behandling er ansett som svært liten (4,5). Kalsiumtilskudd har vist seg å gi redusert risiko for hypertensjon i svangerskapet hos kvinner med lavt kalsiuminntak, men den kliniske nytteverdien bør bekreftes (3). Magnesiumsulfat brukes i behandling av preeklampsi, og magnesiumtilskudd har vært foreslått som forebyggende behandling, men resultatene har vært sprikende (7). Det finnes i dag ingen data som påviser sterk assosiasjon mellom forebygging av preeklampsi og noe kosttilskudd (4).

Overvåkning og behandling

Nøye overvåkning og kontinuerlig vurdering av forløsningstidspunkt er essensielt i behandling av pasienter med hypertensive svangerskapskomplikasjoner (5). I Norge anbefaler man at alle gravide med diastolisk blodtrykk ≥ 90 mmHg og nyoppdaget proteinuri skal innlegges straks fordi tilstanden kan forverre seg raskt. Den gravides allmenntilstand, blodtrykk, vektøkning, urin og evt grad av ødem skal vurderes daglig og fosteret kontrolleres med blant annet ultralyd og CTG. Ved smerter i øvre abdomen gjøres supplerende undersøkelser med tanke på HELLP syndrom (3). Gravide med preeklampsi skal være sykemeldt og holde seg i ro, men strengt sengeleie er ikke nødvendig. Ved stabilisert blodtrykk kan hyppige polikliniske kontroller gjennomføres (3, 7).

Det foreligger en absolutt maternell indikasjon for antihypertensiv behandling ved blodtrykk $> 160/170/10-110$ mmHg (3) på grunn av fare for blant annet hjerneblødning. Behandlingsmålet er diastolisk blodtrykk omkring 100 mmHg (3, 5).

I Veileder i fødselshjelp 1998 anbefales *metyldopa* som basismedikasjon ved preeklampsi. Hvis rask effekt er ønskelig kan kalsiumblokkeren *nifedipin* gis i tillegg. Et alternativ for rask effekt er *dihydralazin*. Den kombinerte alfa- og betablokkeren *labetolol*, eller *nifedipin* alene, brukes hvis *metyldopa* er kontraindisert. Betablokkere, ACE-hemmere og angiotensin-II-antagonister bør ikke brukes under svangerskapet på grunn av fare for vekstretardasjon og oligohydramnion. Diuretika er kontraindisert under svangerskapet fordi det vil redusere plasmavolumet (3, 5). Sibai et al. anbefaler at alle gravide med hypertensjon bør få *magnesiumsulfat* for å forebygge eklamptiske kramper (4), men dette er ikke anbefalt i Norge.

Når diagnosen preeklampsi er stilt, er forløsning den eneste kurative behandling (4), og dersom tilstanden er stabil er vaginal forløsning å foretrekke fremfor keisersnitt. Ved preeklampsi før 27. svangerskapsuke er målet å forlenge svangerskapet til beste for fosteret,

men ved alvorlig preeklampsi etter uke 32-34 er det lite å vinne på konservativ behandling, og svangerskapet bør avbrytes. Keisersnitt er indisert ved alvorlig preeklampsi når cervix er umoden og/eller når pasienten er besværet, eventuelt ved koagulasjonsavvik eller tegn til asfyksi hos fosteret (3).

3.3.2 Eklampsi

Definisjon

Eklampsi foreligger når generelle kramper opptrer under svangerskap, fødsel eller innen syv dager etter fødsel der epilepsi eller andre sykdommer ikke er årsak (5). Det er en sjelden, men fortsatt livstruende komplikasjon for både mor og foster, og en av de vanligste årsaker til maternell mortalitet (9). Hypertensjon foreligger alltid ved eklampsi, proteinuri foreligger hos 80 %, mens ødem sees hos 2/3 (4). Ca. 50 % av tilfellene skjer før, 25 % under og 25 % etter fødselen (5).

Klinikk

Oftest sees eklampsi hos pasienter med alvorlig preeklampsi og kliniske symptomer som kraftig hodepine, synsforstyrrelser og motorisk uro. Hos 25 % vil kun lett preeklampsi eller bare hypertensjon være registrert før det eklamptiske anfall. (5, 7). Krampene er generaliserte tonisk-kloniske anfall som varer i 60-75 sekunder med påfølgende amnesi for anfallet (4).

Det kan foreligge svikt i flere organsystemer ved eklampsi; kardiovaskulært (generalisert vasospasme, økt perifer karmotstand), hematologisk (reduert plasmavolum, hemokonsentrasjon, koagulopati), renalt (reduert GFR og renal blodgjennomstrømming), hepatisk (periportal nekrose, hepatocellulær skade, subkapsulært hematom) og sentralnervøst (hjerneødem, intracerebral blødning). Når det cerebrale perfusjonstrykket stiger over 130-150 mmHg fungerer ikke autoreguleringen lenger og en kompensatorisk vasokonstriksjon kan føre

til hjerneødem og kompresjon av kar. Mekanismene som fører til kramper eller koma er ikke konklusivt bevist (4), men hypertensjonen er altså ikke årsaken til, men kan bidra til utvikling av kramper ved eklampsi (3).

Komplikasjoner

Nevrologiske sekveler sees hos ca. 10 % av pasientene. De viktigste risiki for fosteret ved eklampsi er abruptio placentae, prematuritet, intrauterin vekstretardasjon og hypoksiske episoder under krampeanfallet (4).

Behandling

I Norge anbefales *diazepam* i.v. ved kramper og *dihydralazin* ved behandlingstrengende hypertensjon. Etter at krampeanfallet er stoppet gis *magnesiumsulfat* profylaktisk (5, 10). Da må patellareflekser, respirasjon og urinproduksjon overvåkes hyppig for å oppdage eventuelle toksiske bivirkninger av magnesiumsulfat (5).

Rask forløsning er viktig ved eklampsi og ofte vil keisersnitt være nødvendig hvis vaginal forløsning ikke ventes snart. Pasienten skal være under intensiv overvåkning (4, 5).

3.3.3 Kronisk hypertensjon

Hypertensjon som påvises før 20.svangerskapsuke er oftest et uttrykk for kronisk hypertensjon (1, 3, 7). Essensiell hypertensjon er i 90 % av tilfellene årsak til kronisk hypertensjon i svangerskapet (4, 1).

Tilstanden synes i seg selv ikke å innebære noen risiko for den gravide så lenge blodtrykket er under kontroll, men pasientene vil ha ca. 20 % økt risiko for å utvikle proteinuri i tillegg (1, 5, 7). Da kalles tilstanden ”superimposed” (tilleggs-) preeklampsi (1, 3).

Gravide med kronisk hypertensjon har også økt risiko for abruptio placentae og føtal vekstretardasjon (1, 4).

3.3.4 HELLP-syndromet

Forkortelsen HELLP kommer fra Hemolyse, Elevated Liver enzymes (forhøyede leverenzymmer) og Low Platelets (trombocytopeni) (7, 11). Syndromet klassifiseres som atypisk preeklampsi eller komplikasjon til alvorlig preeklampsi (11). Det pågår stadig en debatt omkring definisjon, forekomst, etiologi og behandling omkring dette syndromet. I litteraturen brukes forskjellige kriterier for diagnosen (4).

Det er rapportert at 10-20 % av gravide med alvorlig preeklampsi utvikler HELLP-syndrom, men insidensen er trolig høyere (11). Tilstanden er sjelden, men forekommer hyppigere enn eklampsi (7). De alvorligste tilfeller opptrer gjerne foholdsvist tidlig i svangerskapet, men sykdommen kan debutere både før (70 %), under og inntil 7 dager etter fødselen (30 %) (4).

Klinikk

Det klassiske HELLP-syndromet er karakterisert ved hypertensjon, proteinuri, magesmerter, patologisk leverfunksjon og lavt platetall, men sykdomsbildet kan også være atypisk og mangle noen av disse. Nitti % av pasientene har smerter i øvre del av abdomen, særlig øvre høyre kvadrant. Om lag halvparten har kvalme eller oppkast og enkelte kan ha generelle kramper, gastrointestinal blødning eller icterus(11). Tilstanden kan forveksles med dyspepsi, galleveislidelse og virussykdom, og det kliniske forløpet er uforutsigbart (4, 7, 11).

Laboratoriefunn

Tidlig i forløpet sees trombocytopeni, forhøyet ASAT, ALAT og LD og senere øker også bilirubin. Dersom ALP og γ -GT øker, er det et sikkert tegn på leverskade (11).

Komplikasjoner

HELLP-syndrom gir svekket maternelt og perinatalt utfall (4, 11). Mange organer kan skades, som nyre, lunge, lever, øyne og hjerne, og de fleste pasienter har behov for blodtransfusjon (4, 8). I tillegg er disse svangerskapene assosiert med høy insidens av abruptio placentae og disseminert intravaskulær koagulasjon (4). Perinatal mortalitet har vært rapportert på 6-37 % og maternell mortalitet fra 3-25 % (4, 11).

Behandling

Det er ikke enighet omkring behandling av HELLP-syndrom. I Norge gis steroider for å bedre fosterets lungemodning. Pasienten stabiliseres med hensyn til blodtrykk og væskebalanse, og eventuelle kramper skal behandles før forløsning (5). Øyeblikkelig-hjelp-innleggelse er nødvendig, og forløsning skal skje så snart diagnosen er sikker, uansett tidspunkt i svangerskapet (7).

4. EPIDEMIOLOGI

4.1 KOLA BIRTH REGISTRY

4.1.1 Materiale og metode

Kola Birth Registry er et fødselsregister som inneholder omfattende opplysninger om mor, svangerskap, fødsel og den nyfødte for 22.163 svangerskap og fødsler fra mars 1973 til utgangen av 1997. Innhold og kvalitet av dette fødselsregisteret har blitt vurdert og funnet å være tilfredsstillende (12). 97 % av fødslene som fant sted i denne perioden er inkludert i registeret. 21.214 av svangerskapene/fødslene fant sted i industribyen Montsjegorsk som ligger 10 mil sør for Murmansk på Kola-halvøya. Dette er et område hvor befolkningen eksponeres for store utslipp av miljøgifter som sulfatdioksid, støv og kobber fra nikkelfraffineriet i byen, og en stor del av arbeiderene ved raffineriet er kvinner (13). Da 95,7 % av de registrerte svangerskap/fødsler har foregått i byen Montsjegorsk, har jeg valgt å begrense analysene til tilfellene som ble registrert i denne byen. Dette for å begrense utvalget til svangerskap/fødsler som har så like forutsetninger som mulig.

I KBR finner man blant annet opplysninger om hypertensjon, ødem, proteinuri og preeklampsi/eklampsi hos den gravide, med ICD-kodede diagnoser. Det er registrert 233 variabler for hvert svangerskap/fødsel. De registrerte opplysningene er hentet fra svangerskaps-, fødsels- og spedbarnsjournaler og helsekort. Det er gynekologer som har innhentet opplysninger og gjort undersøkelser av de gravide/fødende. Tekstvariablene er oversatt til engelsk med hjelp fra russiske gynekologer/epidemiologer.

Opplysningene jeg har sett på, er hentet fra et punkt som har vært kalt "Gestoso". Punktet inneholder opplysninger om sju variabler;

- 1) "Ja" eller "Nei" på spørsmål om "gestoso", en generell betegnelse for ødem, proteinuri og/eller hypertensjon.
- 2) Hypertensjon og angivelse av svangerskapsuke når målingen ble gjort.

- 3) Ødem og angivelse av svangerskapsuke når funnet ble gjort.
- 4) Konsentrasjon av protein i urinen.
- 5) Svangerskapsuke ved debut av proteinuri.
- 6) ICD-kode mellom O10 og O16. (Vedlegg 1)
- 7) Tekstvariabel med angivelse av preeklampsi/eklampsi uten ICD-koding.

4.1.2 Resultater

For å finne forekomst av preeklampsi og eklampsi måtte jeg gjøre en analyse av de preliminære data som kan hentes ut fra KBR om de aktuelle variablene. Under beskrives en del problemer man trenger å være klar over for å bruke disse opplysningene til å finne en insidens.

Preliminære data

Tabell 1 viser opplysninger om de aktuelle variablene som kan hentes direkte fra KBR.

Tallene gjelder hele registeret, før svangerskap/fødsler i Montsjegorsk er skilt ut som en egen gruppe.

Under punkt 6) skal det angivelig være registrert en ICD-10-kode. Da ICD-10 bare har vært brukt siden 1993, mens man i KBR har registrert fødsler fra 1973, må det nødvendigvis ha vært brukt koder fra tidligere ICD-versjoner også. Jeg har ingen oversikt over hvilke registreringer som er gjort med hvilken utgave av ICD og jeg har heller ikke kjennskap til om kriteriene for ICD-koder mellom O10 og O16 har gjennomgått store endringer fra tidligere versjoner til ICD-10. Dette gjør at ICD-koder i punkt 6) ikke sikkert kan brukes for å finne forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner.

For alle svangerskap/fødsler er det registrert et svar på punkt 1). Hos 2,26 % var svaret "A", hvilket betyr at man ikke hadde opplysninger om variabelen. Av de 9952 som hadde

svart "ja" på punkt 1), hadde 9840 registrert en ICD-kode mellom O10 og O16, dvs. 112 har svart "ja" uten at det er registrert en ICD-kode. Det er mulig at noen av disse har hatt diagnosen preeklampsi eller eklampsi, men etter sammenlikning med forekomsten av disse diagnosene i resten av materialet, er det sannsynligvis bare ett par tilfeller.

Hypertensjon er i punkt 2) registrert som blodtrykk $\geq 130/90$ mmHg eller "AD", en tekstvariabel som oversettes til "høyt blodtrykk". I den litteraturen jeg har sett på, har kriteriet for hypertensjon vært $> / \geq 140/90$ mmHg (1, 3-5, 7, 14), mens man altså i KBR bruker et lavere blodtrykkskriterium. Dette vil nødvendigvis medføre at det foreligger en overregistrering av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i KBR i forhold til land som bruker 140/90 mmHg som kriterium.

Måling av protein-konsentrasjon i urinen er gjort med urin-strimmel og verdier mellom 0,01 og 26,4 g/l er registrert. Det er i KBR ikke gitt noen opplysninger om hva som er kriteriet for signifikant proteinuri. Ut fra at 99,6 % av de med ICD-koden O13 "Svangerskapshypertensjon uten vesentlig proteinuri", hadde protein-konsentrasjon i urinen på $< 0,10$ g/l, antar jeg at grensen for signifikant proteinuri ligger $\geq 0,10$. Blant de med diagnosen O14, "Svangerskapshypertensjon med proteinuri" hadde 98,9 % proteinuri-verdi på $\geq 0,10$, noe som kan bekrefte denne antakelsen. I tillegg angis det i litteraturen at protein-konsentrasjon på 0,1 g/L kan defineres som signifikant proteinuri (1, 4).

I 187 tilfeller var det registrert en tekst i variabel 7), hvorav 147 var "PREEKLAM I" (lett preeklampsi). "PREEKLAM H" (alvorlig preeklampsi), "EKLAMPS" og "ECLAMPSIA" forekom også. Så å si alle observasjonene som hadde tekstvariabel hadde også registrert en ICD-kode.

Analyser

Ved hjelp av statistikkprogrammet SAS ble det gjort en del analyser på de utvalgte opplysningene fra de 21.214 svangerskap/fødsler som fant sted i Montsjegorsk. Resultatene foreligger i tabell 2: Forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i Montsjegorsk.

Det viste seg at å finne insidens av preeklampsi i KBR-materialet ikke var enkelt. I utgangspunktet virket det enklest å bruke ICD-kodede diagnoser for å finne antall tilfeller av preeklampsi. Da O11 "Foruteksisterende hypertensjon med proteinuri i tillegg" og O14 "Svangerskapshypertensjon med proteinuri" var diagnoser som tydelig inkluderte preeklampsi i sine kriterier, begynte jeg med å telle disse (tabell 2).

For å sikre meg at alle med hypertensjon og proteinuri var tatt med, gjorde jeg en analyse hvor kravet var at nettopp disse to variablene skulle være med. Analysen viste at alle utenom 11 med koden O14 hadde registrert både hypertensjon og signifikant proteinuri. Bare 19 % av de med koden O11 hadde signifikant proteinuri, og de resterende burde dermed ikke vært registrert med denne koden. Dette innebærer sannsynligvis enten at man i KBR har brukt andre kriterier for ICD-10-koden O11 enn i den norske oversettelsen, eller at man har brukt en eldre versjon av ICD, med andre kriterier. I 663 tilfeller var ICD-koden O13 "Svangerskapshypertensjon uten vesentlig proteinuri" brukt i analysen hvor kravet var hypertensjon og proteinuri, men av disse hadde bare 10 % signifikant proteinuri.

Også da jeg så på tekstvariabelen i punkt 7), var det i flere tilfeller uoverensstemmelse mellom ICD-kode, tekst og andre opplysninger. I 178 tilfeller var det registrert en tekstvariabel, hvorav 146 var "PREEKLAMP I", som oversettes til "mild/lett preeklampsi". De samme 146 hadde også registrert ICD-koden O13 "Svangerskapshypertensjon uten vesentlig proteinuri", og ingen hadde registrert signifikant proteinuri. Dette viser igjen at man i KBR har brukt begrepet preeklampsi i en utvidet form hvor signifikant proteinuri ikke foreligger.

Ut fra dette er det ikke opplagt hvilke tall som skal inkluderes i en utregning av insidens av preeklampsi i KBR. Hvis man velger å bruke alle ICD-koder som i den norske oversettelsen av ICD inkluderer begrepet ”preeklampsi” i en eller annen form (O11, O13 og O14) blir antallet 3367 og man får en insidens på 15,9 %, noe som virker svært høyt. En annen mulighet er å følge kriteriene fra vedlegg 1 og 2, og inkludere kun de som har registrert både hypertensjon og signifikant proteinuri. Da blir antallet 443 og insidensen 2,1 %. Jeg velger å bruke denne siste metoden, da tallene med disse kriteriene kan sammenliknes direkte med forekomst blant annet i Norge (Medisinsk Fødselsregister).

Det var få registrerte tilfeller av eklampsi. I fem tilfeller hadde diagnosen O15.9 og tekstvariabelen ”EKLAMPS” blitt brukt samtidig med angivelse av hypertensjon. I ett tilfelle var tekstvariabelen ”ECLAMPSIA” brukt med ICD-koden O13, uten hypertensjonsangivelse. Denne siste registreringa velger jeg ikke å ta med i utregning av forekomst, da hypertensjon ikke var angitt samt at ICD-koden ikke stemte med teksten.

Dette er svært små tall og det kan tyde på underrapportering av eklampsi.

4.1.3 Diskusjon

Begrunnelsene for at jeg på forhånd forventet en høy insidens av preeklampsi i materialet fra Montsjegorsk var flere. Det var en svært høy andel som i KBR hadde svart ja til enten hypertensjon, proteinuri, eller ødem (44,9 %). Nesten like mange (44,4 %) hadde angivelig registrert en ICD-10-kode mellom O10 og O16, og jeg antok at mange av disse hadde preeklampsi eller eklampsi. Andelen med registrert hypertensjon (24,8 %) var høyere enn det som er funnet i Norge (ca. 10 %) (5). Jeg antok at de som hadde angitt konsentrasjon av protein i urinen hadde signifikant proteinuri, og at mange av disse også ville ha diagnosen preeklampsi.

Det var et komplisert arbeid å finne forekomst av preeklampsi og eklampsi i KBR. Det var flere måter å registrere samme tilstand på, (eks. ICD-kode, tekstvariabel eller hypertensjon i kombinasjon med signifikant proteinuri) og ikke alle hadde fylt ut alle punkter eller det var ikke samsvar mellom punktene. Når disse ikke er i overensstemmelse blir det usikkert hvilken variabel man skal benytte.

Det står heller ikke noe sted i registeret hvilke kriterier man stilte til grunn for diagnosene som var registrert, eller hvilken versjon av ICD som var brukt. Det er derfor innlysende at det i utregningen av forekomst er mange feilkilder.

4.2 Forekomst i andre, sammenliknbare land

Jeg fant få opplysninger om forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i litteraturen. Da det som nevnt ikke er enighet omkring diagnostiseringen av hypertensive svangerskapskomplikasjoner rundt i verden, kan litteratur som omhandler forekomst av disse tilstandene heller ikke alltid sammenliknes direkte.

De artiklene jeg fant rapporterte først og fremst om forekomst av eklampsi, mens jeg ikke kunne finne litteratur om forekomst av preeklampsi i særlig mange land. I tillegg er forekomsten registrert i ulike tidsperioder, og med ulik størrelse på utvalget (tabell 4).

Norge

I årene 1968-2000 har det i Medisinsk Fødselsregister (MFR) i Norge blitt rapportert antall registrerte tilfeller av blant annet preeklampsi og eklampsi (15).

Figur 1 og 2 viser hvordan insidensen av registrerte tilfeller av preeklampsi og eklampsi i MFR har utviklet seg fra 1968 til 2000. Av figur 1 ser vi at insidensen av preeklampsi har variert mellom 3,08 % (1969) og 4,36 % (1999). Dette ser ikke ut til å

representere en jevn frekvensøkning over tid, men det kan se ut som insidensen hadde en topp i 1987 og en ny topp i 1999.

Når det gjelder forekomst av eklampsi, ser vi i figur 2 at antallet registrerte tilfeller per 10.000 fødsler i MFR har variert mellom 0,35 (1975) og 3,95 (1968) frem til 1994. De fleste årene har forekomsten vært under 2,0/10.000 fødsler. Etter 1994 har antall nye tilfeller steget kraftig frem til år 2000 da det ble registrert hele 10,53 tilfeller av eklampsi per 10.000 fødsler. Det har tidligere vært antydning at det forelå en underrapportering av eklampsi til MFR (9). På dette tidspunktet hadde man observert < 1,0 tilfeller per 10.000 fødsler, mens man forventet at insidensen lå på 5 per 10.000. Når insidensen steg så kraftig fra 1994 til 2000 kan dette tenkes å være på grunn av bedre rapportering, men økt forekomst er også en mulig årsak.

4.3 Diskusjon

Av tabell 3 ser vi at insidensen av preeklampsi i tidsrommet 1973-1997 ut fra denne beregningen av preeklampsi-insidens, har vært rapportert høyere i Norge enn i Montsjegorsk. Antall tilfeller av eklampsi i samme tidsrom har derimot vært rapportert noe høyere i Montsjegorsk enn i Norge. (15)

Tabell 4 viser forekomst av preeklampsi, eklampsi og hypertensjon under svangerskapet i noen land som kan sammenliknes med Norge og Russland geografisk; Sverige, Finland og Island. Tall fra Storbritannia og USA som er tatt med fordi dette var større studier, og fordi en del av litteraturen som omhandler hypertensive svangerskapskomplikasjoner er skrevet av forfattere fra disse landene.

Av tabellen ser vi at forekomsten av preeklampsi og eklampsi i Montsjegorsk ikke er spesielt høy sammenliknet med andre land, men tvert imot ligger blant de laveste rapporterte. Da kriterier for å diagnostisere preeklampsi som tidligere vist er forskjellig fra land til land, og har endret seg over tid, velger jeg ikke å gjøre en statistisk sammenlikning for å se om

forskjellene er signifikante. Det vil foreligge så mange feilkilder at man ikke kan benytte en slik utregning.

Når det gjelder insidens av målt hypertensjon i svangerskapet, ser vi at insidensen i KBR er opp til flere ganger høyere enn i Norge og Sverige. En viktig grunn er nok at man i KBR som nevnt har lavere kriterier for hypertensjon enn i Norge og Sverige. Dermed blir det heller ikke når det gjelder hypertensjon riktig å sammenlikne forekomster direkte.

Hvis det så skulle være riktig at det faktisk foreligger en lavere insidens av preeklampsi i Montsjegorsk enn blant annet i Norge, kan jeg tenke meg til flere mulige årsaker til dette. I flere artikler har bedret prenatal overvåkning og optimal behandling av gravide med preeklampsi vært foreslått som årsak til redusert forekomst av preeklampsi og eklampsi (2, 21). I dette tilfellet kan man se for seg at man fordi man har forsøkt å lage et nytt og komplett fødselsregister har hatt spesielt god og tett oppfølging av de gravide, og at de som har fått påvist en slik tilstand har fått god overvåking/behandling. Dette vil sannsynligvis også ha forhindret utviklingen av flere eklampsi-tilfeller. En annen hypotese kan være at man i Montsjegorsk av ukjente grunner har lavere risiko for å utvikle hypertensive svangerskapskomplikasjoner, for eksempel på grunn av arv og/eller miljø. Man kan heller ikke utelukke en underrapportering, som det sannsynligvis kan ha vært i Norge.

5. DISKUSJON

5.1 Oppsummering

Under arbeidet med de to delene av denne oppgaven møtte jeg mange utfordringer, både med hensyn til litteraturstudiet om hypertensive svangerskapskomplikasjoner, og det epidemiologiske arbeidet jeg gjennomførte. Når det gjelder mitt forsøk på å finne insidens av preeklampsi og eklampsi i KBR, gjorde jeg mange “oppdagelser” som kanskje var viktigere å finne en korrekt forekomst, som jeg i utgangspunktet var ute etter. Jeg har derfor her valgt å presentere de viktigste problemene jeg møtte på under arbeidet med denne oppgaven.

Forvirrende og inkonsekvent klassifikasjon av hypertensive svangerskapskomplikasjoner.

Under arbeidet med oppgaven oppdaget jeg raskt at det i litteraturen var beskrevet forskjellige måter å klassifisere hypertensive svangerskapskomplikasjoner. De viktigste forskjellene jeg har observert har vært i forhold til kriterier for blodtrykk ved hypertensjon, hvilke symptomer/tegn som må være tilstede for å diagnostisere preeklampsi, og inndeling av alvorlighetsgrad.

Vanskelig å finne enighet om behandling når årsaken er ukjent og klassifikasjon ulik.

Det har vært gjort omfattende forskning for å finne årsaken til hypertensive svangerskapskomplikasjoner. Selv om man har kommet et godt stykke på vei med hensyn til mulige patofysiologiske mekanismer, har man i følge litteraturen så langt ikke funnet ett entydig svar på spørsmålet om etiologi. Dette har naturligvis ført til at mange forskjellige behandlingsmetoder har vært anbefalt og benyttet opp gjennom tidene. Det er per i dag ikke enighet for eksempel om man skal bruke acetylsalisylsyre som forebyggende medikasjon hos gravide med stor risiko for preeklampsi, om magnesiumsulfat er beste behandling for å forebygge kramper, og om kalsiumtilskudd skal gis for å forebygge preeklampsi-utvikling.

Vanskelig å gjennomføre epidemiologiske studier når klassifikasjon og behandling er ulik.

For å kunne sammenlikne forskningsresultater er det viktig at man bruker samme definisjoner og kriterier. Da man innenfor hypertensive svangerskapskomplikasjoner ikke har vært enige om klassifikasjon og behandling har det vært vanskelig å trekke konklusjoner både med hensyn til epidemiologiske studier som forsøker å si noe om forskjeller i insidens mellom befolkningsgrupper, og forskning som har tatt for seg behandling. Dette ble tydelig for meg i denne oppgaven, både når jeg leste artikler som tok for seg emnet, og når jeg skulle gjøre mitt eget epidemiologiske arbeid.

Ikke mulig å finne sikker forekomst av preeklampsi i KBR når bruk av diagnosekriterier er ulik og usikker.

Før jeg startet det epidemiologiske arbeidet med KBR hadde jeg en mistanke om at det forelå en høy insidens av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i den russiske byen Montsjegorsk. Da de preliminære tallene var bearbeidet viste det seg at jeg ikke sikkert kunne finne en forekomst av preeklampsi. De viktigste grunnene til dette var at kriteriene for hypertensjon var lavere enn i annen litteratur, det er ikke oppgitt hvilken ICD-versjon som er brukt, og det var usikkert hvilke kriterier man i KBR hadde brukt for å registrere preeklampsi og eklampsi.

5.2 utfordringer for videre arbeid

Selv om jeg i dette arbeidet ikke klarte å finne sikkert et tall for forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner, mener jeg det hadde vært interessant å arbeide videre med KBR med hensyn til disse tilstandene. Jeg har ikke analysert eller vurdert årsak til at det i de

preliminære ser ut til å foreligge en svært høy insidens av svangerskapshypertensjon i forhold til norske og svenske forhold. Dette kunne ha vært interessant å undersøke nærmere.

Når det gjelder insidens av eklampsi, hadde det vært interessant å se om utviklingen av forekomst etter 1997 steg på samme måte som i Norge og eventuelt prøve å finne mulig årsaker til dette. Hvis man samtidig sammenliknet med utvikling av preeklampsi-forekomst, ville man kanskje kunne antydnet en eventuell årsakssammenheng mellom disse tilstandene, eller en manglende sådan.

I tillegg oppdaget jeg at registreringen av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i KBR kan være uklar og vanskelig å tolke i og med at man kan registrere samme tilstand på flere måter. For fremtidig bruk av KBR i epidemiologisk sammenheng vil det være viktig å på forhånd stille klare kriterier for diagnostisering.

5.3 Konklusjon

Hypertensive svangerskapskomplikasjoner er vanlige og er en av de viktigste årsaker til maternell mortalitet i verden. Det er fremdeles ikke internasjonal enighet med hensyn til etiologi, klassifikasjon og behandling, noe som vanskeliggjør forskning med hensyn til behandling og epidemiologisk kartlegging. Dog tyder nyere litteratur på at det gjøres mye for å skape enighet omkring temaet.

I Kola Birth Registry har man blant annet registrert opplysninger om hypertensjon, ødem, proteinuri og preeklampsi/eklampsi hos den gravide. Blant de 21.214 svangerskap/fødsler i Montsjegorsk som er registrert i KBR fra 1973 til 1997, er diagnosen preeklampsi registrert på flere ulike måter og det er derfor vanskelig å si noe sikkert om forekomsten av denne tilstanden. Hvis man bruker hypertensjon kombinert med signifikant proteinuri som kriterier for preeklampsi blir insidensen av registrerte tilfeller i KBR 2,1 %. Man har i Norge i samme tidsrom registrert en insidens av preeklampsi på 3,7 %. Ut i fra

dette ser det ut til å være en lavere forekomst av preeklampsi i KBR i forhold til MFR, i motsetning til det jeg på forhånd hadde mistenkt ut fra preliminnære tall. God prenatal overvåkning og behandling under KBRs registreringsperiode eller underrapportering er mulige årsaker til en slik forskjell. Da blant annet kriterier for hypertensjon er ulike mellom landene, kan jeg ikke uttale meg med hensyn til signifikans.

Forekomst av eklampsi har i KBR vært 2,8/10.000 fødsler og i MFR 1,8/10.000 fødsler i samme periode. Det har i litteraturen vært foreslått en underrapportering av eklampsi i Norge, og etter 1997 har det i MFR vært en økning i registrerte tilfeller av eklampsi.

Jeg har funnet få opplysninger om forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i land med geografisk nærhet til Kola-halvøya, i tillegg til at tidsrom for registrering og diagnosekriterier er forskjellige. Jeg kan derfor ikke si noe konklusivt om forskjeller i forekomst mellom landene.

En av de tingene jeg etter arbeidet med denne oppgaven med sikkerhet kan si er, er at hypertensive svangerskapskomplikasjoner er vanlige og kan være svært alvorlige både for mor og barn. Det vil også i fremtiden være et viktig tema innenfor obstetrikken å finne årsaker og måter å forebygge og optimalisere behandling av disse tilstandene på. For å gjennomføre dette er gode epidemiologiske studier viktige, og da er det nødvendig med konsensus omkring diagnosekriterier. Kola Birth Registry er et stort materiale som inkluderer opplysninger om hele 233 variabler ved 22.163 svangerskap og fødsler over 34 år i et begrenset geografisk område. Et slikt fødselsregister har et svært potensiale som bakgrunn for epidemiologiske studier omkring hypertensive - og andre - svangerskapskomplikasjoner. Det at jeg ikke kunne si noe konklusivt om insidens av hypertensive svangerskapskomplikasjoner KBR, illustrerer mer enn noe annet at man selv med et godt register er helt avhengig av enighet om diagnosekriterier for å si noe om forekomst og forskjeller i forekomst mellom ulike land. KBR kan i framtida helt sikkert være med på å kaste nytt lys over dette temaet.

Tabell 1: Preliminære tall fra Kola Birth Registry

Punkt		Antall	Prosent (%)
	Fødsler totalt	22163	
1)	"Ja" mht. gestoso	9952	44,9
2)	Hypertensjon	5492	24,8
3)	Ødem	4886	22,0
4)	Registrerte med opplysning om protein-konsentrasjon i urinen (1)	3002	13,5
5)	Registrerte med angitt svangerskapsuke ved proteinuri (2)	1764	8,0
6)	Registrerte ICD-koder mellom O10 og O16.	9841	44,4
7)	Registrerte med tekstvariabel - preeklampsi/eklampsi	187	0,8

- (1) Uavhengig av om målingen er definert som signifikant proteinuri eller ikke.
 (2) Kun målinger i punkt 4) som er definert som signifikant proteinuri er registrert.

Tabell 2: Forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i Montsjegorsk.

	ICD-kode	O11	O12	O13	O14.0	O14.1	O15.9
	Antall	166	3976	2832	254	115	5
Blodtrykk	Hypertensjon	166		663*	248	110	4
	Ikke angitt	0			6	5	1
Protein- konsentrasjon i urinen	< 0,10	32		597*	1	0	5
	= 0,10	<i>1</i>		<i>63*</i>	4	0	0
	> 0,10	<i>20</i>		<i>3*</i>	242	110	0
	≥ 1,0	0			0	106	0
	Ikke angitt	113		-	6	5	0

*= Bare de som har registrert både hypertensjon og protein-konsentrasjon i urinen er inkludert.

Tall i *kursiv* er tilfeller av hypertensjon kombinert med signifikant proteinuri.

Tabell 3: Forekomst av preeklampsi og eklampsi i MFR og KBR fra 1973 til 1997

	Medisinsk Fødselsregister	Kola Birth Registry
Insidens av preeklampsi	3,7 %	2,1 %
Forekomst av eklampsi	1,8/10.000	2,8/10.000

Tabell 4: Forekomst av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i diverse land

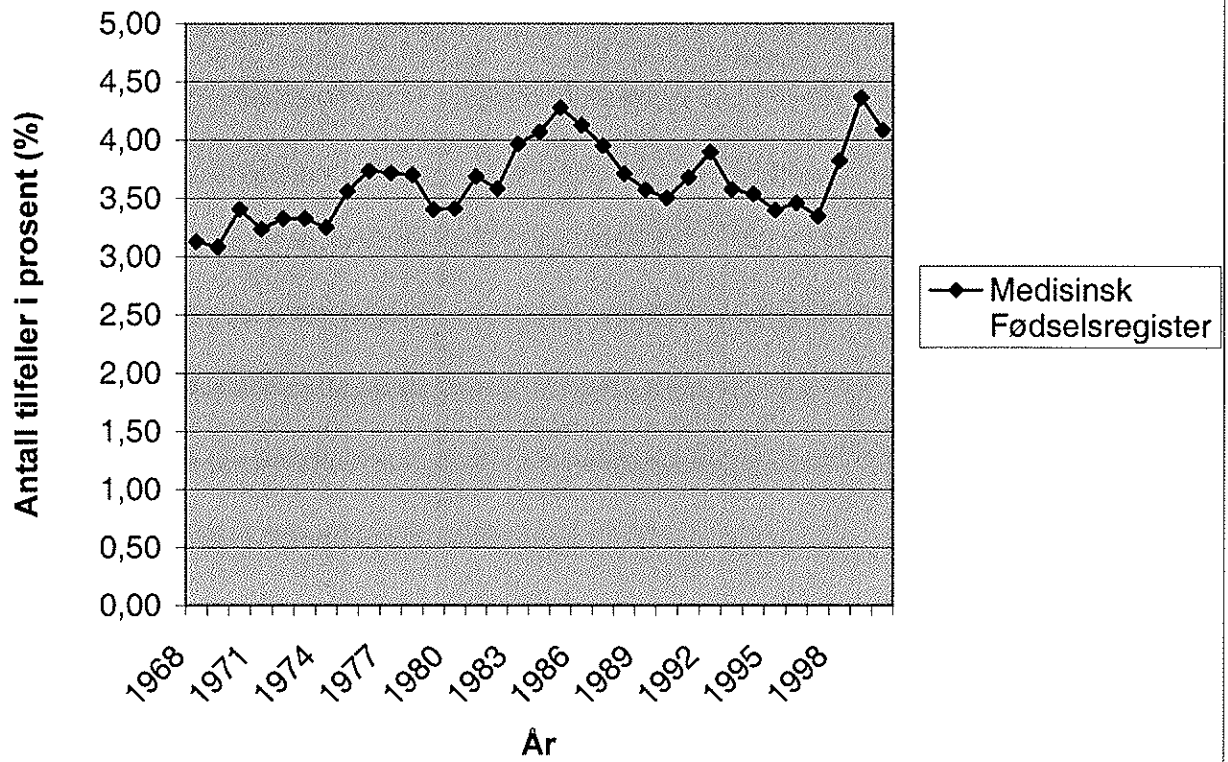
	Insidens av preeklamsi	Forekomst av eklamsi per 10.000 fødsler	Insidens av hypertensjon under svangerskapet
Montsjegorsk, Russland. (KBR, 1973-1997)	2,1 %	2,8	24,8 %
Norge (Medisinsk Fødselsregister, 1968-2000) (15)	3,6 %	2,6	5 -10 %
Sverige (1976-1980) (16)	2 %	2,7	7 - 9 %
Finland (1990-1994) (17)		2,4	
Island (1982-1991) (18)		3,0	
Storbritannia (1992) (19)		4,9	
USA (1979-1986) (20)	2,6%	5,6	

Referanser

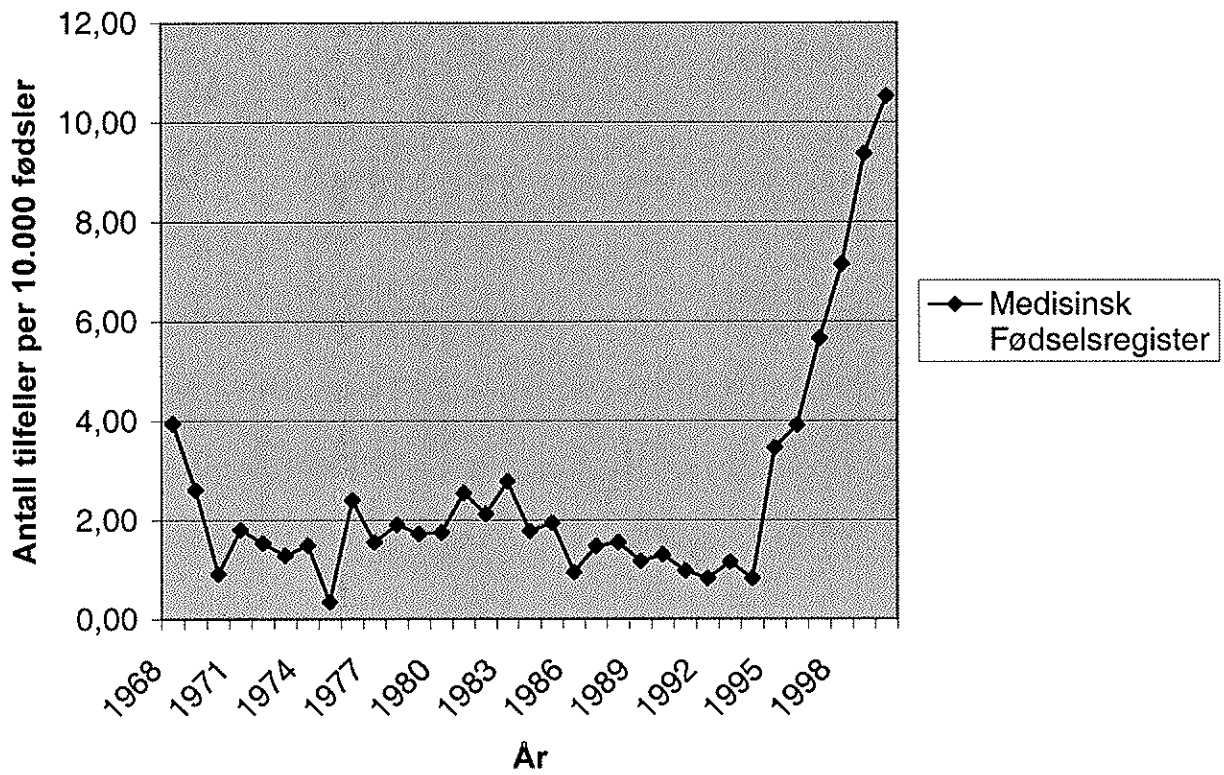
- (1) Hypertensive Disorders in Pregnancy. I: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant F, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, et al., red. Williams Obstetrics 20th edition. Stamford: Appleton & Lange; 1997. s. 693-744.
- (2) Montân S. Hypertension in pregnancy-preeclampsia-eclampsia. I: Workshop, red. Treatment of hypertension in pregnancy. Uppsala/Oslo: Läkemedelsverket/Statens legemiddelkontroll, 1997: 21-8.
- (3) Haram K, Bjørge L, Guttu K, Bergsjø P. Preeklampsi – en oversikt. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1437 - 42.
- (4) Sibai BM. Hypertension in pregnancy. I: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, red. Obstetrics : normal and problem pregnancies. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. s. 935-996.
- (5) Øian P, Henriksen T, Sviggum OI. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner. I: Dalaker K, Nøstdahl W, Nilsen ST, Løvset T, Jerve F, red. Veileder i fødselshjelp 1998. Oslo: Den norske lægeforening, 1998: 94 – 7.
- (6) National High blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22.
- (7) Maltau JM, Øian P. Hypertensjon i svangerskapet. I: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I., red. Obstetrikk. Oslo: Universitetsforlaget, 2000: 83-89.
- (8) Haram K, Bjørge L, Guttu K. Patofysiologiske og kliniske manifestasjoner ved preeklampsi. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1426-31.
- (9) Øian P, Henriksen T. Eklampsi. Tidsskr Nor Lægeforen 1999;119:1731.
- (10) The Eclampsia Trial Collaborative Group Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995; 345: 1455-63.

- (11) Haram K, Bjørge L, Guttu K. HELLP-syndromet. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120:1433-6.
- (12) Komitet po zdravooxpanenijo administratsi Murmanskoy oblasti. Zdravoochranenie zapoljarjja, Organizatsia sotsialjnon gigieny i zdrabooxranenija Murmasnkoy oblasi, 2001; 3
- (8)
- (13) Vaktskjold A, Paulsen EE, Talykova L, Nieboer E, Odland JO. The prevalence of selected pregnancy outcome risk factors in the life style and medical history of the delivering population in Moncegorsk in nort-western Russia. In press 2003.
- (14) Lindheimer MD, Katz Al. Hypertension in pregnancy. N.Engl J Med 1985; 313: 675 – 80.
- (15) <http://www.MFR.no> Sist sjekket 08.09.03.
- (16) Möller B, Lindmark G. Eclampsia in Sweden, 1976 – 1980. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65: 307-14
- (17) Ekholm D, Salmi M-M, Erkkola Risto. Eclampsia in Finland in 1990-1994. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 877-882.
- (18) Geirsson R, Arngrimsson R, Apalset E et al. Falling population incidence of eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73: 465-7.
- (19) Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in United Kingdom. BMJ 1994; 309: 1395-9.
- (20) Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 460-65.
- (21) Rauramo L. The incidence of eclampsia in Finland 1927 - 1958. Path Microbiol 1961; 24: 435-43

Figur 1: Preeklampsi 1968-2000



Figur 2: Eklampsi 1968-2000



Vedlegg 1: Klassifikasjon av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i "Veileder i fødselshjelp 1998", Den norske lægeforening (5).

I. Svangerskapsindusert hypertensjon

En tilstand som induseres av svangerskapet og forekommer oftest, men ikke utelukkende, hos førstegangsfødende.

A. Transient (gestasjonell) hypertensjon

Reproduserbar blodtrykksstigning $\geq 140/90$ mmHg etter 20 svangerskapsuger.

En retrospektiv diagnose som ikke er assosiert med noen økt risiko for mor eller barn. Tilstanden må følges nøye med tanke på utvikling av preeklampsi.

B. Preeklampsi

Reproduserbar blodtrykksstigning $\geq 140/90$ etter 20 svangerskapsuger

kombinert med sikker albuminuri.

II. Kronisk hypertensjon

Kronisk hypertensjon (blodtrykk $\geq 140/90$ mmHg) som foreligger før svangerskapet, eller som diagnostiseres før 20. svangerskapsuke. Tilstanden foreligger altså før svangerskapet, men er ikke alltid oppdaget før det.

Vedlegg 2: Klassifikasjon av hypertensive svangerskapskomplikasjoner, "National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy", 2000 (6).

I. Kronisk hypertensjon

Hypertensjon (blodtrykk ≥ 140 mmHg systolisk eller ≥ 90 mmHg diastolisk) som er tilstede før svangerskapet, eller som diagnostiseres før 20. svangerskapsuke.

II. Preeklampsi/eklampsi

Gestasjonell hypertensjon (blodtrykk > 140 mmHg systolisk eller > 90 mmHg diastolisk hos en kvinne som var normotensiv før svangerskapet) kombinert med proteinuri. Forekommer vanligvis etter 20. svangerskapsuke.

III. Kronisk hypertensjon med "tilskudds-" preeklampsi

Kvinner med kronisk hypertensjon som etter 20. svangerskapsuke får nyttilkommet proteinuri. Hvis kvinnen før 20. svangerskapsuke har både hypertensjon og proteinuri, brukes kriterier som; plutselig forverret proteinuri, plutselig forverret hypertensjon hos kvinne med tidligere godt regulert blodtrykk, trombocytopeni, eller stigende ASAT/ALAT.

IV. Gestasjonell hypertensjon

Nyttilkommet hypertensjon som oppstår etter midten av svangerskapet, uten samtidig proteinuri. (Diagnosen brukes kun til en mer spesifikk diagnose kan stilles postpartum)

a) Forbigående hypertensjon

Gestasjonell hypertensjon som normaliseres innen 12 uker postpartum

b) Persisterende hypertensjon

Gestasjonell hypertensjon som persisterer > 12 uker postpartum, dvs. kronisk hypertensjon.

ICD-10: INTERNASJONAL KLASSIFIKASJON AV SYKDOMMER.

Ødem, proteinuri og komplikasjoner som følge av hypertensive lidelser under svangerskap, fødsel og barseltid (O10-O16)

O10 Foruteksisterende hypertensjon som kompliserer svangerskap, fødsel og barseltid
Inkl: de nevnte tilstander med foruteksisterende proteinuri
Ekskl: tilstander med økende proteinuri eller proteinuri i tillegg (O11)

O10.0 Foruteksisterende essensiell hypertensjon som kompliserer svangerskap, fødsel og barseltid

Enhver tilstand i I10 spesifisert som årsak til obstetrisk behandling under svangerskap, fødsel og barseltid

O10.1 Foruteksisterende hypertensiv hjertesykdom som kompliserer svangerskap, fødsel og barseltid

Enhver tilstand i I11.- spesifisert som årsak til obstetrisk behandling under svangerskap, fødsel og barseltid

O10.2 Foruteksisterende hypertensiv nyresykdom som kompliserer svangerskap, fødsel og barseltid

Enhver tilstand i I12.- spesifisert som årsak til obstetrisk behandling under og barseltid

O10.3 Foruteksisterende hypertensiv hjerte- og nyresykdom som kompliserer svangerskap, fødsel og barseltid

Enhver tilstand i I13.- spesifisert som årsak til obstetrisk behandling under svangerskap, fødsel og barseltid

O10.4 Foruteksisterende sekundær hypertensjon som kompliserer svangerskap, fødsel og barseltid

Enhver tilstand i I15.- spesifisert som årsak til obstetrisk behandling under svangerskap, fødsel og barseltid

O10.9 Uspesifisert foruteksisterende hypertensjon som kompliserer svangerskap, fødsel og barseltid

O11 Foruteksisterende hypertensjon med proteinuri i tillegg

Preeklampsi i tillegg

Tilstander i O10.- komplisert av økende proteinuri

O12 Svangerskapsødem og proteinuri uten hypertensjon

O12.0 Svangerskapsødem

O12.1 Svangerskapsproteinuri

O12.2 Svangerskapsødem med proteinuri

O13 Svangerskapshypertensjon uten vesentlig proteinuri

Lett preeklampsi

Svangerskapshypertensjon INA

O14 Svangerskapshypertensjon med proteinuri

Ekskl: preeklampsi i tillegg til foruteksisterende hypertensjon (O11)

O14.0 Moderat preeklampsi

- O14.1** **Alvorlig preeklampsi**
- O14.2** **HELLP**
- O14.9** **Uspesifisert preeklampsi**

O15 Eklampsi

Inkl: eklampsi med høyt blodtrykk på forhånd eller svangerskapsindusert kramper etter tilstander i O10-O14 og O16

- O15.0** **Eklampsi under svangerskap**
- O15.1** **Eklampsi under fødsel**
- O15.2** **Eklampsi i barseltid**
- O15.9** **Eklampsi, uspesifisert når det gjelder tidspunkt**
Eklampsi INA

O16 Uspesifisert hypertensjon hos mor
Forbigående hypertensjon under svangerskap