

Asetyyლისისყილიჰოპო ja pre-eklampsian ehkäisy

Pre-eklampsiaan eli raskausmyrkytykseen sairastuu 2–6 % kaikista raskaana olevista. Pahimmillaan pre-eklampsian komplikaatiot uhkaavat sekä sikiön että äidin henkeä. Viimeaikaisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että erityisesti varhaista, ennen 34. raskausviikkoa diagnosoitua ja vaikeaa pre-eklampsiaa voidaan ehkäistä pieniannoksella asetyyლისისყილიჰოპolla (ASA). Lääkitys on aloitettava riittävän varhain, viimeistään 16. raskausviikolla. ASA on turvallinen raskauden aikana annoksella 100 mg keran vuorokaudessa. Pre-eklampsian ehkäisyyn sitä kannattaa harkita niille, joilla on suuri riski sairastua. Tällaisia ovat esimerkiksi aiemmassa raskaudessaan varhaisen pre-eklampsian sairastaneet.

Pre-eklampsia on kyse, kun verenpaine nousee ja virtsaan ilmestyy proteiinia kahdenkymmenen raskausviikon jälkeen (TAULUKKO 1). Ainakin osalla naisista, jotka sairastuvat pre-eklampsiaan, istukka alkaa kehittyä poikkeavasti jo ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Istukan varhaiskehityksen kannalta tärkeät trofoblastisolut työntyvät kohdun myometriumiin kahdessa vaiheessa. Ensimmäinen vaihe on ennen kymmenettä raskausviikkoa ja toinen vaihe päättyy viikkoon 20 mennessä (1). Trofoblastisolut korvaavat spiraalivaltimoiden solukkoa ja mahdollistavat pienivas-tuksisen verenkierron (2). Pre-eklampsiaa trofoblastisolujen invaasio jää pinnalliseksi, mikä voi johtaa istukan vajaatoimintaan (3). Verenkiertoon vapautuu välittäjäaineita, jotka häiritsevät verisuonten endoteelin toimintaa. Tämä johtaa pre-eklampsian kliinisiin oireisiin. Pre-eklampsian voi karkeasti jakaa

varhaiseen eli ennen 34. raskausviikkoa alkavaan ja myöhäiseen, raskausviikolla 34 tai sen jälkeen alkavaan sairauteen. Varhaiseen pre-eklampsiaan liittyy usein edellä kuvattu istukan toimintahäiriö: istukassa nähdään hapenpuutteen aiheuttamia iskeemisiä vaurioita (4), sikiö on raskausviikkoihin nähden pieni, ja myös lähisukulaisilla on saattanut olla pre-eklampsia. Myöhäinen pre-eklampsia johtuu useammin äidin metabolisesta oireyhtymästä, ylipainosta, raskausdiabeteksestä ja rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä. Nämä voivat altistaa verisuonten endoteelin toimintahäiriölle, jolloin kehittyy pre-eklampsian kliininen kuva.

Pre-eklampsian merkitys

Pre-eklampsiaan kuolee maailmassa 63 000 äitiä vuodessa. Sairaus selittää 12 % äitikuolleisuudesta (5). Äitiyshuollon mahdollisuuksia kuolleisuuden pienentämisessä kuvaa se, että Suomessa pre-eklampsiaa ja eklampsiaa johtuvia äitikuolemia on vuosien 1972–2005 aikana ollut 15 kahdesta miljoonasta synnytyksestä (0,7/100 000) (6), kun nefrogestoseihin, lähinnä eklampsiaan, liittyviä äitikuolemia tapahtui vuosina 1926–1935 Helsingin naistenklinikassa 93/100 000 ja Viipurin naistsairaalassa 264/100 000 synnytyksestä kohden (7). Koska pre-eklampsia ja sen kliininen kulku ovat vaikeasti ennustettavia, hyvät tulokset edellyttävät kaikkien äitien tiivistä seuranta loppuraskauden aikana.

Sen lisäksi, että pre-eklampsia aiheuttaa ennenaikaisia synnytyksiä, sillä on kauaskantoisia seurauksia sekä sikiön että äidin myöhemmän terveyden kannalta. Esimerkiksi Helsingissä vuosina 1934–1944 syntyneistä niillä, jotka syntyivät pre-eklampsiaraskaudesta, todettiin aikuisiässä lähes kaksinkertainen

TAULUKKO 1. Pre-eklampsian määritelmät.

Pre-eklampsian määritelmiä	
Pre-eklampsia	Systolinen verenpaine ≥ 140 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 90 mmHg 20. raskausviikon jälkeen ja proteinuria $\geq 0,3$ g/vrk
Varhainen pre-eklampsia	Ennen 34 + 0 raskausviikkoa diagnosoitu pre-eklampsia
Vaikea pre-eklampsia	Pre-eklampsian riskit täyttyvät, ja lisäksi todetaan yksi tai useampi seuraavista: Systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg tai proteinuria $\geq 5,0$ g/vrk
Eklampsia	Pre-eklampsiaan liittyvä kouristus
Raskaushypertensio	Systolinen verenpaine ≥ 140 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 90 mmHg raskausviikon 20 + 0 jälkeen ilman proteinuriaa (voi olla myös pre-eklampsian ensioire)
Krooninen verenpainetauti	Systolinen verenpaine ≥ 140 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 90 mmHg ennen raskausviikkoa 20 + 0 tai verenpaine ei palaudu normaaliksi synnytyksen jälkeen
Liitännäispre-eklampsia (superimposed)	Verenpainetaudin yhteydessä ilmaantuu ensi kertaa 20. raskausviikon jälkeen merkittävä proteinuria

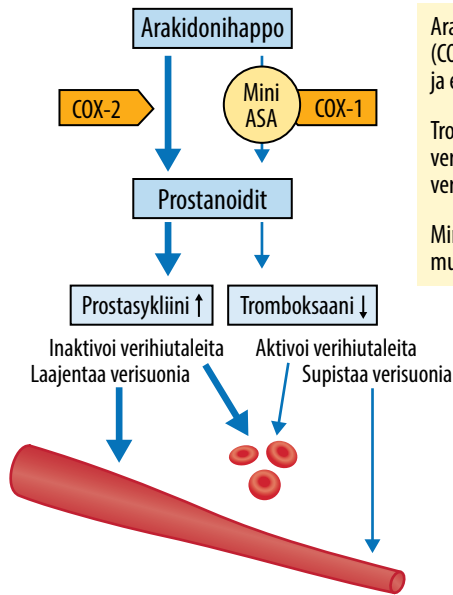
aivohalvauksen (8) ja lähes nelinkertainen masennuksen (9) riski. Pre-eklampsian ja näiden sairauksien yhteiset taustatekijät saattavat selittää osan suurentuneista riskeistä. Osan arvellaan kuitenkin olevan suoraa seurausta pre-eklampsiaa sikiöaikaisten ohjelmotumismekanismien kautta. Mikäli näin on, pre-eklampsian onnistunut ehkäisy saattaisi vähentää myös näitä myöhäisiä riskejä. Myös pre-eklampsian sairastaneilla naisilla on suurentunut riski sairastua sydän- ja verisuonitautiin myöhemmin elämänsä aikana. Epidemiologisten tutkimusten perusteella naisilla, jotka ovat sairastaneet varhaisen, ennen 34. raskausviikkoa alkaneen pre-eklampsian, on jopa kahdeksankertainen riski kuolla sydän- ja verisuonitautiin verrattuna naisiin, joiden raskaudet ovat olleet normaaleja (10).

Pre-eklampsian ainoa parantava hoito on istukan synnyttäminen. Vaikka pre-eklampsian riskitekijät tunnetaan melko hyvin, keinot ennustaa tai ehkäistä sairautta eivät ole olleet riittävän tehokkaita kliinisessä työssä käytettäviksi. Pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa (mini-ASA) on tutkittu pre-eklampsian ehkäisyssä 1970-luvulta lähtien, mutta tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia, eikä hoidosta

tarpeeksi hyötyviä riskiryhmiä ole osattu tunnistaa. Uusimman tutkimustiedon perusteella mini-ASA näyttää ehkäisevän pre-eklampsiaa, kun lääkitys aloitetaan riskiryhmään kuuluville naisille riittävän varhain.

Varhainen, myöhäinen ja vaikea pre-eklampsia

Sekä varhainen että myöhäinen pre-eklampsia voivat edetä vaikeaksi pre-eklampsiaksi, jossa verenpaine nousee korkealle ja virtsaan erittyy suuria määriä proteiineja munuaisvaurion merkinä. Vaikeaan pre-eklampsiaan liittyy usein kliinisiä oireita, kuten päänsärkyä, näköhäiriöitä, ylävatsakipua, huonovointisuutta, kiihtyneisyyttä, vilkkaat refleksit ja turvotuksia, jotka voivat ennakoida vielä vaikeampia komplikaatioita kuten eklampsiaa eli kouristuskohasta. Noin 25 % pre-eklampsioista täyttää vaikean pre-eklampsian kriteerit. Omassa riskiäitiaineistossamme lähes 40 %:lla sairastuneista diagnosoitiin vaikea pre-eklampsia. Toisinaan nähdään pre-eklampsiaoireiden lisääntyvän vasta synnytyksen jälkeen ja jopa kolmasosa eklampsioista kehittyy vasta tässä vaiheessa. Eklampsia on muistettava



KUVA. Mini-ASAn vaikutusmekanismi.

Arakinoidihaposta syntyy syklo-oksigenaasi-1- ja -2 (COX-1 ja -2) entsyymien vaikutuksesta prostanoideja ja edelleen pääte-elimissä prostaglandiineja.

Tromboksaania syntyy COX-1:n vaikutuksesta verihiutaleissa ja prostasykliiniä COX-2:n vaikutuksesta verisuonen seinämässä.

Mini-ASA estää palautumattomasti COX-1:n toimintaa mutta ei vaikuta COX-2:een.

myös muualla kuin synnytyspäivystyksissä, sillä joskus äiti kouristaa jopa viikkojen kuluttua synnytyksen jälkeen (11).

Vaikeaan pre-eklampsiaan liittyy usein istukan vajaatoiminta, joka voi aiheuttaa sikiön hapen ja ravintoaineiden puutetta. Vaikea-asteisena tämä voi johtaa sikiön menehtymiseen. Varoittavina merkkeinä nähdään sikiön hidaskasvu, muutokset sikiön bioprofilissa ja poikkeavat virtaukset sikiön dopplerkaikukuvauksessa.

Varhaisen pre-eklampsian vuoksi lapsi voidaan joutua synnyttämään hyvinkin ennenaikaisesti äidin tai sikiön tai molempien voimin perusteella. Pre-eklampsian komplikaatioihin liittyy siis myös keskisuus ongelmiseen. Näiden iatrogeenisesti päätettyjen raskauksien vuoksi pre-eklampsia on syynä arviolta noin 10 %:ssa ennenaikaisista synnytyksistä (12) ja suuremmasta osasta hyvin ennenaikaisia synnytyksiä.

ASAn vaikutusmekanismit

Pre-eklampsiaa on todettu prostaglandiini-, tromboksaanin ja prostasykliinin, määrissä suhteellinen epätasapaino. Mini-ASAn vaikutusmekanismin pre-eklampsian ehkäi-

syssä ajatellaan perustuvan sen vaikutuksiin elimistön prostaglandiinituotannossa (KUVA). Verihiutaleissa muodostuvalla tromboksaanilla on verisuonia supistava ja verihiutaleiden aktiivisuutta lisäävä eli hyytymistä auttava vaikutus, kun taas prostasykliinilla on päinvastainen vaikutus. Arakinoidihappo on näiden prostaglandiinien esiaste. Syklo-oksigenaasien (COX-1- ja COX-2-syntaasit) vaikutuksesta arakinoidihaposta syntyy prostanoideja (PGH₂), ja edelleen pääte-elimissä prostaglandiineja, kuten tromboksaania ja prostasykliiniä. Mini-ASA estää annoksella 0,5–2,0 mg/kg/vrk palautumattomasti COX-1-syntaasia. COX-2-syntaasin estoon tarvitaan selvästi suurempia ASA-annoksia (13). Koska COX-1 on pääasiallinen syklo-oksigenaasi verihiutaleissa, niiden tromboksaanituotanto estyy mini-ASAA käytettäessä tehokkaasti. Verisuonten COX-2-välitteiseen prostasykliinituotannon estoon mainittu asetyylisalisyylihapponnös on liian pieni (14, 15).

Voiko pre-eklampsiaa ehkäistä?

Pre-eklampsian ehkäisy on ollut vilkkaan tutkimuksen kohteena. Osaan pre-eklampsian

TAULUKKO 2. Yhteenvedo meta-analyyseistä, joissa on tutkittu antitromboottien tehoa pre-eklampsian ehkäisyssä.

	Määrä	Lääkityksen aloitus	Alaryhmät	Riskisuhde (95 %:n LV)
(20)	59 tutkimusta 37 560 tutkittavaa	1.–3. raskauskolmannes	Pre-eklampsia ASA-annos > 75 mg/vrk ASA-annos ≤ 75 mg/vrk	0,83 (0,77–0,89) 0,66 (0,51–0,80) 0,88 (0,81–0,95)
(21)	31 tutkimusta 32 217 tutkittavaa	1.–3. raskauskolmannes	Pre-eklampsia	0,9 (0,83–0,98)
(26)	4 tutkimusta 392 tutkittavaa	Ennen raskausviikkoa 16 + 0	Vaikea pre-eklampsia Ei-vaikea pre-eklampsia	0,22 (0,08–0,57) 0,81 (0,33–1,98)
(27)	5 tutkimusta 556 tutkittavaa	Ennen raskausviikkoa 16 + 0	Pre-eklampsia alle 37 + 0 Pre-eklampsia yli 37 + 0	0,11 (0,04–0,33) 0,98 (0,42–2,33)
(24)	3 tutkimusta 346 tutkittavaa	Ennen raskausviikkoa 16 + 0	Pre-eklampsia Vaikea pre-eklampsia	0,55 (0,37–0,83) 0,27 (0,11–0,69)

riskitekijöistä kuten ylipainoon on mahdollista vaikuttaa. Antioksidantteja kohtaan tunnettu innostus laimeni, kun suuren riskin naisille toisella raskauskolmanneksella aloitettu C- ja E-vitamiini ei estänyt pre-eklampsiaa (16). Kalsiumlisän on todettu vähentävän tehokkaasti pre-eklampsian riskiä: Cochrane-katsauksen (17) mukaan vähintään 1 g kalsiumlisää saaneilla suuren riskin äideillä pre-eklampsian riski oli 0,22-kertainen lumetta saaneisiin verrattuna. Hoito oli kuitenkin tehokasta nimenomaan äideillä, jotka muuten saivat ravinnosta niukasti kalsiumia. Tällaisille äideille suomalaiset ravitsemussuositukset suosittelivat joka tapauksessa kalsiumlisää (18). Statiinien tehoa pre-eklampsian ehkäisyssä selvitetään parhailaan StAmP-tutkimuksessa Britanniassa (19). Statiinien turvallisuudesta erityisesti alkuraskaudessa ei ole riittävästi tietoa. Tutkimuksessa lääkitys aloitetaan raskausviikoilla 24–32.

Mitä mini-ASA:sta tiedetään aiempien pre-eklampsiatutkimusten perusteella?

Asetyyliisäilylihapon tehoa pre-eklampsian ehkäisyssä on tutkittu jo 1970-luvulta lähtien. Tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia.

mainitut pre-eklampsian estoa antitrombooteilla käsittelevät meta-analyysit. Näissä meta-analyyseissä lääkitys on aloitettu satunnaistetusti pre-eklampsian riskissä oleville naisille. Vuonna 2007 julkaistussa päivitettyssä Cochrane-katsauksessa (20) on kerätty tiedot siihen asti julkaistuista tutkimuksista, joissa selvitettiin antitromboottien, lähinnä mini-ASAn, vaikutusta pre-eklampsian ehkäisyssä riskiryhmissä. Meta-analyysiin oli hyväksytty kaikki satunnaistetut tutkimukset, joissa oli verrattu antitrombootteja lumelääkkeeseen tai lääkkeettömään hoitoon pre-eklampsian ehkäisyssä. Näissä tutkimuksissa lääkitys oli aloitettu raskauden eri vaiheissa ensimmäisen raskauskolmanneksen lopulta aina viimeiselle raskauskolmannekselle saakka. Meta-analyysissä todettiin lääkeryhmässä 17 % vähemmän pre-eklampsiaa kuin verrokeilla. Yhtä estettyä pre-eklampsiaa kohden oli hoidettava 72 naista (NNT). Kirjoittajat olivat määritelleet suuren riskin ryhmään ne naiset, jotka olivat sairastaneet aiemmin vaikeaksi luokitellun pre-eklampsian tai jotka sairastivat diabetes-tai kroonista verenpainetauti, tai joilla oli diagnosoitu munuaissairaus tai jokin autoimmuunisairaus. Näillä suuren riskin naisilla yhtä ehkäistystä pre-eklampsiaa kohden oli hoidettava 19 (NNT) naista.

YDINASIAIAT

- ▶ Pre-eklampsiaa, erityisesti sen vaikeaa ja varhais-
ta tautimuotoa, voidaan ehkäistä raskausviikolla
12–16 aloitetulla pieniannoksisella asetyylisali-
syylihapolla (mini-ASA).
- ▶ Tavallisesti käytetty annos on 100 mg vuorokau-
dessa 35. raskausviikolle saakka.
- ▶ Lääkitystä kannattaa harkita niille, joilla on suu-
rentunut pre-eklampsian riski.

Cochrane-katsauksen kirjoittajat (21) jul-
kaisivat samana vuonna myös meta-analyysin,
johon oli otettu mukaan tutkimukset, joista
oli saatavilla tietoa yksittäisistä tutkittavista.
Tutkijat totesivat mini-ASAn ehkäisevän pre-
eklampsiaa kohtalaisesti ja suosittelivat sen
aloitusta riskiryhmille. Cochrane-katsaukses-
sa analysoitiin myös mini-ASAn annoksen
merkitystä sen pre-eklampsiaa ehkäisevään
tehoon. Analyysin perusteella naisilla, joil-
la mini-ASAn annos oli yli 75 mg/vrk, oli
pre-eklampsian riski 0,66 ja mikäli annos oli
75 mg/vrk tai vähemmän, riski oli 0,88. Ero
oli tilastollisesti merkitsevä.

Varhaisissa tutkimuksissa mini-ASA on
aloitettu raskauden eri vaiheissa sekä riski-
ryhmässä oleville että niille, joilla ei ole pre-
eklampsian tunnettuja riskitekijöitä. Vasta
myöhemmin on ajateltu, että mini-ASAn
aloituksen varhaisella ajankohdalla olisi mer-
kitystä sen pre-eklampsiaa estävään tehoon ja
että se kannattaisi aloittaa nimenomaan niille
naisille, joilla on todettu pre-eklampsian riski-
tekijöitä. Lääkityksen aloitusajankohdan erot
selittänevät paljolti tutkimusten ristiriitaisia
tuloksia. Mini-ASAn teho pre-eklampsian eh-
käisijänä perustuu nimenomaan siihen, mi-
ten se vaikuttaa kehittyvään istukkaan ja siten
aloitusajankohdalla on merkitystä.

Merja Vainio julkaisi väitöskirjatutkimuk-
sessaan lupaavia tuloksia riskiäideille 12. ras-
kausviikolla aloitetusta mini-ASasta (22).
Tutkittavat oli valittu riskitekijöiden ja poik-
keavan kohtuvaltimovirtauksen perusteella.
Mini-ASA-ryhmässä oli pre-eklampsian riski
0,2 verrattuna lumelääkettä käyttäneeseen
ryhmään. Ebrashy julkaisi samansuuntaisia
tutkimustuloksia: pre-eklampsian riski oli 0,6
mini-ASA-ryhmässä (23). Omassa tutkimuk-
sessamme määrittelimme poikkeavan kaikuku-
vauksen kriteerit tiukemmin. Erot mini-ASA-
ja lumeryhmän välillä eivät olleet merkitseviä:
mini-ASA-ryhmässä pre-eklampsian riski oli
0,7, varhaisen pre-eklampsian 0,2 ja vaikean
pre-eklampsian riski 0,4. Kun nämä kolme
tutkimusta, joissa kliinisten riskitekijöiden li-
säksi tutkittavat on valittu kohtuvaltimoiden
poikkeavan virtauksen perusteella, yhdistettiin
meta-analyysiksi, mini-ASAn pre-eklampsiaa

ehkäisevä vaikutus tuli selvästi esiin (24, 25).
Mini-ASA-ryhmässä esiintyi 45 % vähemmän
pre-eklampsiaa (NNT 6) kuin verrokkiryh-
mässä ja 73 % vähemmän vaikeaa pre-eklamp-
siaa (TAULUKKO 2).

Roberge tutkimusryhmineen julkaisi viime
vuonna kaksi meta-analyysiä, joissa mini-ASA
on aloitettu riskissä oleville naisille ennen 16.
raskausviikkoa. Toisessa todettiin mini-ASAn
estävän merkittävästi vaikeaa pre-eklampsiaa,
mutta sillä ei ollut vaikutusta ei-vaikeaksi luo-
kiteltuun pre-eklampsiaan (26). Toisessa me-
ta-analyysissä mini-ASA näytti estävän mer-
kittävästi pre-eklampsiaa, joka johtaa ennen-
aikaiseen, alle 37+0 raskausviikkoa tapahtu-
vaan synnytykseen (27). Näiden tutkimusten
perusteella mini-ASA siis ehkäisee paremmin
ennenaikaista ja vaikeaa pre-eklampsiaa, tai
ainakin siirtää taudin alkua myöhemmäksi ja
lieventää sitä. Meta-analyysseihin hyväksyty-
jen tutkimusten määrä on pieni, koska suu-
rimmassa osassa aiemmin tehtyjä tutkimuksia
mini-ASA on aloitettu vasta 16. raskausviikon
jälkeen.

Mini-ASAn turvallisuus ja vasta-aiheet

Mini-ASAn käytöstä raskausaikana on kerty-
nyt paljon kokemusta kymmenillä tuhansilla
naisilla, ja sen perusteella mini-ASAA voidaan
pitää turvallisena. Normaalien asetyylisali-
syylihapon vasta-aiheiden kuten aiemmin

TAULUKKO 3. NICE-suositus mini-ASAn käytöstä raskausaikana pre-eklampsian ehkäisyssä Isossa-Britanniassa (29)

Mini-ASA 75 mg päivässä raskausviikolta 12 + 0 lähtien synnytykseen saakka suuressa pre-eklampsian riskissä oleville naisille:

Edellisessä raskaudessa hypertensiivinen sairaus

Krooninen munuaissairaus

Autoimmuunisairaus (lupus erythematosus disseminatus tai antifosfolipidioireyhtymä)

Tyyppin I tai II diabetes

Krooninen hypertensio

Mini-ASA 75 mg päivässä raskausviikolta 12 + 0 lähtien synnytykseen saakka, mikäli naisella on kaksi kohtalaista riskitekijää:

Ensisynnyttäjä

Ikä 40 vuotta tai yli

Edellisestä raskaudesta yli 10 vuotta

Painoindeksi 35 kg/m² tai enemmän alkuraskaudessa

Pre-eklampsia sukulaisella

Kaksosraskaus

Suomessa tavallisesti käytetty annos on 100 mg vuorokaudessa

sairastetun vatsahaavan ja ASA-yliherkkyyden lisäksi ei raskaana olevalle ole muita riskejä. Mini-ASAA käytettäessä on muistettava, että se aiheuttaa suolistokanavan verenvuotoja 1–2 henkilölle tuhannesta käyttäjästä (14). Niille astmaatikkoille, joille tulehduskipulääkkeet eivät ole aiemmin sopineet, mini-ASAA ei voi suositella. Ennen 12. raskausviikkoa aloitusta mini-ASASTA on vähemmän kokemusta.

Mini-ASA lisää vuotoaikaa, joten sen käytön optimaalinen lopettaminen ennen synnytysajankohtaa on tärkeää. Koska tämänhetkisen tietämyksen mukaan mini-ASAn suurin hyöty pre-eklampsian ehkäisyssä on raskauden alkupuolella, hoito kannattaa lopettaa hyvissä ajoin ennen kuin saavutetaan täysiaikainen raskaus, esimerkiksi 35. raskausviikon täytyessä. Mikäli synnyttäjä sairastuu ennen tätä ajankohtaa, on mini-ASA varminta lopettaa välittömästi ensioireiden ilmaantumista. Leikkausta edeltävää arviointia koskevan suosituksen mukaan mini-ASA ei estä epiduraali- tai spinaalipuudutuksen käyttöä (28).

HELLP-oireyhtymään liittyy hyytymistekijöiden poikkeavuuksia ja verihäviöiden pieni määrä. Kirjallisuudessa ei ole raportoitu raskaudenaikaisen mini-ASAn käyttöön liittyneitä vaikeita verenvuotokomplikaatioita, ei edes niillä naisilla, jotka ovat sairastuneet HELLP-oireyhtymään mini-ASAA käyttäessään.

Riskiryhmät

Kenelle mini-ASAA voisi suositella? Kenellä on suurentunut pre-eklampsian riski? Miten riskiäidit löydetään? Pre-eklampsia on selvästi yleisempi ensisynnyttäjillä, joille useammin kehittyy myös vaikea tauti. Miten suuren riskin naiset löydetään ensisynnyttäjien joukosta? Vuonna 2010 Britanniassa julkaistussa raskausajan verenpaineongelmien hoitoa käsittelevässä suosituksessa, mini-ASA neuvotaan aloittamaan riskiryhmään kuuluville naisille (29). Suosituksessa on jaettu pre-eklampsian riskitekijät kahteen ryhmään: suuren ja kohtalaisen sairastumisriskin aiheuttaviin (TAULUKKO 3). Mikäli raskaana olevalla on yksikin suuren riskin aiheuttava tekijä tai kaksi kohtalaista riskitekijää, suositellaan mini-ASAn aloittamista annoksella 75 mg kerran vuorokaudessa 12. raskausviikolta lähtien ja lääkitystä suositellaan käyttämään synnytykseen saakka. Kohtalaiseksi riskitekijäksi on määritelty myös pre-eklampsian esiintyminen suvussa. Suositus ei määrittele tarkemmin, keitä sukulaisia tämä tarkoittaa. Mikäli nainen on itse syntynyt pre-eklampsiaraskaudesta, hänellä on 2,2-kertainen riski sairastua siihen (30). Ainakin tällaisissa tapauksissa voi katsoa perinnöllisen riskitekijän täyttyvän.

Pre-eklampsiariskin ennustamiseen alkuraskaudessa on kehitetty laskentaohjelmia. Akolekar työryhmineen esittelee ohjelman, johon tallennetaan tietoja raskaana olevan naisen riskitekijöistä, verenpaineaset ja kohtuvaltimoista dopplerkaikukuvauksella mitatut pulsatiliteetti-indeksit (30). Indeksikuva virtausvastusta kohtuvaltimoissa. Lisäksi ohjelmaan tallennetaan raskauteen liittyvän plasman proteiini A:n (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) ja istukan kasvutekijän (placental growth factor, PlGF) pitoi-

suudet, jotka on määritetty ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen taitteessa. Ohjelmaan syötettävät riskitiedot ovat ikä, etninen alkuperä, paino, tupakointi, hedelmöityshoidot, diabetes, kohonnut verenpaine, systeeminen lupus erythematosus disseminatus, fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, tieto pre-eklampsian esiintymisestä suvussa ja lisäksi aiempi raskaushistoria. Riskilaskentaohjelman kehittäjät tunnistivat 95 % varhaiseen pre-eklampsiaan sairastuvista naisista, kun sallittiin 10 % vääriä positiivisia tuloksia. Vaikka tällaiset laskentaohjelmat ovat lupaavia, niiden tehosta ei kuitenkaan vielä ole tarpeeksi näyttöä, jotta niitä voisi hyödyntää kliinisessä työssä.

Suomessa ei ole yhtenäistä käytäntöä mini-ASA-hoidon perusteista eikä asiasta ole uusimpaan tietoon perustuvaa suositusta Britannian tapaan. Asia soveltuu pohdittavaksi asiantuntijaryhmään, jonka tavoitteena olisi antaa valtakunnallinen ohjeistus mini-ASAn käytöstä pre-eklampsian ehkäisyssä.

Lopuksi

Tulevaisuudessa osaamme ehkä tunnistaa nykyistä paremmin pre-eklampsian alaryhmiä ja kohdentaa myös mini-ASA-lääkityksen siitä

eniten hyötyville. Tutkimustiedon karttuessa voimme saada uusia lääkkeitä pre-eklampsian ehkäisyyn. Tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella mini-ASAn aloitusta annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa varhaisilla raskausviikoilla kannattaa harkita niille, joilla on suuren riskin kliinisiä riskitekijöitä. Tällaisia riskitekijöitä on ainakin aiempi vaikea tai varhainen pre-eklampsia. Lääke on turvallinen raskauden aikana. Asiantuntijaryhmän valmisteleva valtakunnallinen ohjeistus mini-ASAn käytöstä pre-eklampsian ehkäisyssä selkeyttäisi käytäntöä. ■

PIA M. VILLA, LL, erikoistuva lääkäri
HYKS, naistenklinikka

EERO KAJANTIE, dosentti, akatemiutkija,
lastentautien, perinnöllisyyslääketieteen ja terveydenhuollon erikoislääkäri
THL:n kansantautien ehkäisyosasto

HANNELE LAIVUORI, dosentti, yliopistonlehtori,
naistentautien ja synnytysten sekä perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti,
lääketieteellisen genetiikan osasto ja Suomen molekyyli- ja lääketieteen instituutti

SIDONNAISUUDET

Pia Villa: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Perkin Elmer, Roche)

Eero Kajantie: Ei sidonnaisuuksia

Hannele Laivuori: Ei sidonnaisuuksia

Summary

Acetylsalicylic acid and prevention of preeclampsia

Two to six percent of all pregnant women develop preeclampsia. In the worst case its complications threaten the life of both the fetus and the mother. It seems that especially an early and severe preeclampsia diagnosed before 34 weeks of pregnancy can be prevented by using low-dose acetylsalicylic acid medication, which shall be started sufficiently early, not later than pregnancy week 16. Acetylsalicylic acid is safe during pregnancy at a daily dose of 100 mg. For the prevention of preeclampsia, it is worth considering for women who are at high risk of developing the disease.

KIRJALLISUUTTA

1. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980;1:3–19.
2. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:876–81.
3. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177–91.
4. Karikoski R. Istukan histopatologisen tutkimuksen merkitys. *Duodecim* 2011; 127:464–72.
5. WHO. The world health report: 2005: Make every mother and child count [http://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf].
6. Tikkanen M, Gissler M, Metsäranta M, ym. Maternal deaths in Finland: Focus on placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1124–7.
7. Pelkonen E Untersuchungen über die Frequenzschwankungen der Nierengefäßen in Finnland und die auf sie einwirkenden Faktoren. *Acta Soc Med Fenn Duodecim Soc B* 1940 (väitöskirja).
8. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornburg K, Barker DJP. Preeclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: The Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke* 2009;40:1176–80.
9. Tuovinen S, Räikkönen K, Kajantie E, ym. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to pre-eclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study. *BJOG* 2010;117:1236–42.
10. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie, RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213–17.
11. Hirshfeld-Cytron J, Lam C, Karumanchi SA, Lindheimer M. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61:471–80.
12. Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1557–63.
13. Vainio M, Mäenpää J, Riutta A, Ylitalo P, Ala-Fossi S-L, Tuimala R. In the dose range of 0.5–2.0mg/kg, acetylsalicylic acid does not affect prostacyclin production in hypertensive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:82–8.
14. Patrono C, Rocca B. Aspirin and other COX-1 inhibitors. Kirjassa: Gesele ym. (toim). *Antiplatelet agents, handbook of experimental pharmacology* 210. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2012.
15. Pelkonen O. Miksi asetyylisalisyylihapolla on niin monia vaikutuksia ja käyttökohteita? *Duodecim* 2009; 125:2433–9.
16. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*.2006;367:1145–54.
17. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001059.
18. Hasunen K, Kalavainen M, Keinonen H, ym. Lapsi, perhe ja ruoka. Ineväis- ja leikki-ikäisten lasten, odottavien ja imettävien äitien ravitsemussuositus. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisu 2004:11. <http://www.ravitsemusneuvotelukunta.fi/files/attachments-archived/vrn/lapsi.perhe.ruoka.pdf>
19. StAmP-trial. <http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/bctu/stamp/StAmP-protocol-version-5-16042012.pdf>
20. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. [update of Cochrane Database Syst Rev 2004:CD004659;PMID: 14974075] *Cochrane Database Syst Rev* 2007:004659.
21. Askie LM, Duley L, Henderson-Senart DJ, Steward LA. PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791–8.
22. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajärvi M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002; 109:161–7.
23. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14–16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005;46:826–31.
24. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, ym. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2013;120:64–74.
25. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, ym. Correspondence. Author's reply: aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women. *BJOG* 2013;120:773.
26. Roberge S, Giguère Y, Villa P, ym. Early administration of low dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012; 29:551–6.
27. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, ym. Early administration of low dose aspirin for the prevention of preterm and term pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31:141–6.
28. Leikkausta edeltävä arviointi [verkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen anesthesiologi yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2008. www.kaypahoito.fi.
29. NICE Guidelines. National Institute for Health and Clinical Excellence: Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. Issue date: August 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50418/50418.pdf>
30. Skjærven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005;331:877.
31. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for pre-eclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2012;33:8–15.