

Pia Villa

Pre-eklampsia – tutkimustiedosta kotimaiseen hoitosuositukseen

Joulukuussa 2021 julkaistiin ensimmäinen Käypä hoito -suositus raskaudenaikaisesta kohonneesta verenpaineesta ja pre-eklamsiasta. Pre-eklampsian määritelmä, verenpaineen nousu ja proteinuria raskausviikon 20 + 0 jälkeen, on muuttunut. Nyt diagnoosiin ei vaadita verenpaineen rinnalle proteinuriaa, vaan huomioidaan löydökset myös muista elinjärjestelmistä. Vaikeaoireisen ja etenevän pre-eklampsian ainoa hoito on edelleen synnytys. Pre-eklampsian ehkäisemiseksi on tarjolla pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo (mini-ASA), jota suositellaan aloitettavaksi avoterveydenhuollossa raskausviikolla 12 + 0 pre-eklampsiariskissä oleville. Mini-ASA ehkäisee erityisesti varhaista pre-eklampsiaa. Pre-eklampsia ei uhkaa äidin ja sikiön terveyttä vain raskausaikana, vaan se liittyy myöhempäänkin sairastavuuteen kuten sydän- ja verisuonitautiriskiinkin.

Pre-eklampsia on raskaudenaikainen monielinsairaus, jossa verenpaine nousee raskausviikon 20 + 0 jälkeen ja ilmaantuu proteinuriaa tai löydöksiä muista elinjärjestelmistä. Vaikeimmillaan pre-eklampsia johtaa ennenaikaiseen syntymään ja vastasyntyneen sekä äidin tehohoitoon. Pre-eklampsia aiheuttaa yli 40 000 äitiyskuolemaa ja yli puoli miljoonaa sikiö- ja neonatalikuolemaa vuosittain maailmanlaajuisesti (1,2). Suomessa kohonnut verenpaine todetaan 6–7 %:lla odottajista ja pre-eklampsiaan sairastuu 2–3 %.

Viime vuosina on julkaistu kansainvälisiä ja kansallisia hoitosuosituksia, jotka ovat esitelleet laajennetun pre-eklampsian määritelmän ja ottaneet kantaa myös pre-eklampsian ehkäisyyn (3,4).

Etiologia ja patogeneesi

Pre-eklampsian syy on edelleen tuntematon. Taustalla on todennäköisesti joukko heterogeenisiä tekijöitä, joiden yhteisvaikutuksesta tauti kehittyy. Odottajan geneettisen alttiuden rinnalla vaikuttavat sikiön geenit, jotka muokkaavat muun muassa immunologista ympäristöä, raskausspesifiset tekijät, kuten monisikiö-

raskaus, sekä ympäristötekijät, kuten odottajan perussairaudet (5).

Pre-eklampsian patogeneesi alkaa istukasta. Istukan aktiivinen kehitys tapahtuu raskausviikoilla 8–18. Pre-eklampsiaan sairastuvien naisten istukan kehitys on poikkeavaa jo varhain. Mitä vaikeampi istukan kehityshäiriö on, sitä varhaisempi ja vaikeaoireisempi pre-eklampsia kehittyy. Sairauden oireet syntyvät istukan erittämien välittäjäaineiden, kuten antiangiogeenisten tekijöiden, vaikutuksesta. Välittäjäaineet aiheuttavat verisuonten seinämiin vaurioita, tulehdusta ja endoteelin toimintahäiriön, josta seuraa verenpaineen nousu ja elinjärjestelmien vaurioita (6).

Pre-eklampsian määritelmä

Uusi määritelmä. Pre-eklampsian määritelmä on ollut yksinkertainen: verenpaineen nousu ja proteinuria raskausviikon 20 + 0 jälkeen (**TAULUKKO 1**). Laajennetussa uudessa määritelmässä verenpaineen rinnalle ei vaadita proteinuriaa, jos odottajalla on muita oireita tai löydöksiä. Pre-eklampsia on monielinhäiriö (1). Munuaislöydösten lisäksi löydökset voivat olla neurologisia, maksaperäisiä, hematologisia, istukan

TAULUKKO 1. Pre-eklampsian ja raskauteen liittyvien hypertensiivisten tilojen määritelmät.

Pre-eklampsian määritelmät		
Tavanomainen määritelmä	Verenpaineen nousu raskausviikon 20 + 0 jälkeen:	Proteinuria $\geq 0,3$ g/vrk raskausviikon 20 + 0 jälkeen
Uusi määritelmä	≥ 140 mmHg systolinen ja/tai ≥ 90 mmHg diastolinen	Proteinurian puuttuessa ainakin yksi seuraavista uutena löydöksenä: • Trombosytopenia • Suurentuneet plasman aminotransferaasipitoisuudet • Suurentunut plasman kreatiniinipitoisuus • Neurologiset oireet (päänsärky, näköoireet) • Sikiön kasvun hidastuminen
Pre-eklampsia ajankohdan mukaan Varhainen = synnytys ennen raskausviikkoa 34 + 0 Myöhäinen = synnytys raskausviikolla 34 + 0 tai sen jälkeen Ennenaikainen = synnytys ennen raskausviikkoa 37 + 0		
Muut määritelmät		
Vaikea verenpaineen nousu	Systolinen ≥ 160 mmHg tai diastolinen ≥ 110 mmHg	
Raskaushypertensio	Verenpaineen nousu raskausviikon 20 + 0 jälkeen ≥ 140 mmHg systolinen tai ≥ 90 mmHg diastolinen ilman proteinuriaa tai pre-eklampsian muita oireita	
Krooninen verenpainetauti	Systolinen ≥ 140 mmHg tai diastolinen ≥ 90 mmHg ennen raskausviikkoa 20 + 0	
Liitännäispre-eklampsia	Kroonista verenpainetautia sairastavalle ilmaantuu raskausviikon 20 + 0 jälkeen proteinuria tai muita pre-eklampsian oireita	
Eklampsia	Pre-eklampsiaan liittyvä kouristus	
HELLP-oireyhtymä	Vaikea pre-eklampsian muoto: hemolyysi, suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet, pieni trombosyyttimäärä	

HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

vajaatoimintaan ja sikiön kasvuun liittyviä tai kardiorespiratorisia (**TAULUKKO 2**). Vaikeat komplikaatiot vähenevät, kun pre-eklampsian diagnoosiin päästään aiemmin, joten laajennettu määritelmä lisää potilasturvallisuutta (7).

Pre-eklampsia on aiemmin jaettu lievään ja vaikeaan tautiin, mutta uudessa suosituksessa lievää tautia ei ole. Raskaudenaikaiseen verenpaineen nousuun liittyy aina pre-eklampsian kehittymisen riski. Noin kolmasosalla pre-eklampsia vaikeutuu (8). Vaikeutumisen riskiä ennustavat koholla oleva systolinen verenpaine (≥ 155 mmHg), ensisynnyttäjäys, varhaiset raskausviikot, odottajan ikä, aiemmat keskenmenot, aiempi sikiökuolema tai odottajan muu kuin eurooppalainen etninen tausta (8,9).

Proteinurian rooli pre-eklampsian seurannassa on muuttunut. Kun proteinuria on kertaalleen luotettavasti todettu, ei toistuvia mittauksia tarvita (10). Proteinurian ilmaantuminen ennustaa kohtalaisesti pre-eklampsian vaikeutumista, mutta sen määrä ennustaa huo-

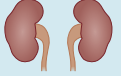
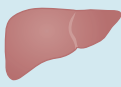
nosti äidin tai sikiön vakavia komplikaatioita (10). Kun odottajan vointi muuttuu ja halutaan arvioida keuhkoedeeman tai munuaiskomplikaatioiden riskiä, proteinurian määrittäminen yhdessä plasman albumiinipitoisuuden mittauksen kanssa voi auttaa.

Vuorokausivirtsan keräyksestä on siirrytty kertavirtsanäytteen proteiini (U-ProKre)- tai albumiinimääritykseen (U-AlbKre), josta arvioidaan laskennallisesti vuorokautinen proteiinin erityys. Kertamittauksessa proteiinin määrä vaihtelee mittaukserrasta toiseen, ja esimerkiksi aamulla proteiinimäärät virtsassa ovat pienemmät (11). Vuorokausivirtsan keräys on tarkempi mittaustapa makroproteinurian yhteydessä, kun proteinuria ylittää 1–2 g vuorokaudessa (11).

Riskitekijät

Pre-eklampsian riskitekijät jaetaan odottajan perussairauksiin ja fyysisiin tekijöihin sekä aiempaan raskauteen liittyviin (**TAULUKKO 3**).

TAULUKKO 2. Pre-eklampsian oireet ja komplikaatiot elinjärjestelmittäin (1).

Elinjärjestelmä	Oireet	Löydökset	Tutkimukset	Komplikaatiot
Aivot 	Päänsärky ja näkö- oireet	Vilkkaat tai klooniset heijasteet	Patella-, akilles-, hauis- ja lihasheijasteet	Eklampsia, hypertensii- vinen enkefalopatia ¹ ja kallonsisäinen veren- vuoto
Munuaiset 	Virtsanerityksen vähe- neminen	Oliguria tai anuria	Proteinuria ja plasman kreatiniinipitoisuus	Munuaisten akuutti vajaatoiminta
Maksa 	Ylävatsakipu	Oikean ylävatsan pal- paatioarkuus	Suurentuneet maksa- entsyymipitoisuudet	Maksan hematooma tai repeämä
Verihiutaleet ja hyttymisjärjestelmä 	Usein oireeton	Tumma virtsa ja pe- tekiat	Trombositopenia, poikkeavat hyttymis- tekijäkokeet, hemo- lyysi	Koagulopatia
Kohtu ja sikiö 	Sikiön liikkeiden väheneminen, verinen vuoto	Pieni SF-mitta, kohdun palpaatioarkuus	Kaikukuvaukset: sikiön kasvun hidas- tuminen, poikkeavat virtausmittaukset	Istukan irtoaminen ja sikiön kohdunsisäinen kuolema
Sydän ja keuhkot 	Hengenahdistus, rinta- kipu, sekavuus	Hengityksen tihene- minen	Happikylläisyyden pieneminen ja sydämen diastolinen vajaatoiminta	Keuhkopöhö

SF-mitta = symfyysi-fundusmitta

¹posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Aiemmassa raskaudessa sairastettu pre-eklampsia on tärkein riskitekijä (12,13). Mitä varhemmissa raskausviikoilla on sairastunut, sitä suurempi on riski sairastua seuraavassa raskaudessa. Mikäli henkilö on sairastanut pre-eklampsian toistuvasti, riski sairastua uudelleen on suuri (14). Yleensä sairaus on uusiutues-
saan lieväoireisempi ja myöhäisempi. Kaksos-
raskauksissa pre-eklampsiariski on 3–4-kertai-
nen verrattuna yksisikiöisiin raskauksiin (15).
Krooninen verenpainetauti lisää pre-eklamp-
siaan sairastumisen riskiä jopa kymmenkertai-
seksi. Nefropatia on harvinainen mutta merkit-
tävä riskitekijä, ja sitä sairastavilla on varhaisen
ja vaikeaoireisen pre-eklampsian riski (16).
Kun odottajalla on useita riskitekijöitä, riski
sairastua näyttää suurenevan eksponentiaali-
sesti (17).

Lihavuus lisää pre-eklampsiariskiä, joka
suurenee lineaarisesti painoindeksin suuren-
tuessa (18). Painon runsas lisääntyminen li-
sää normaali-painoistenkin odottajien riskiä, ja

yhdessä alkuraskauden suuren painoindeksin
kanssa se näyttää vaikuttavan synergisesti pre-
eklampsiarisktiin. Lihavuuteen liittyy usein
 muita riskiä lisääviä sairauksia kuten krooninen
verenpainetauti ja raskausdiabetes (19).

Varhainen ennustaminen. Tunnettujen
riskitekijöiden avulla löydetään vain 20–40 %
pre-eklampsiaan sairastuvista (20). Biokemial-
lista merkkiainetta ei ole löydetty. Pre-eklamp-
siaa varhain ennustavan yksittäisen biologisen
merkkiaineen löytyminen on epätodennäköis-
tä, kun kyseessä on oireyhtymä, jonka taustalla
on laaja kirjo erilaisia taustatekijöitä.

Pre-eklampsian varhaiseen ennustamiseen
on kehitetty riskilaskentaohjelmia, jotka yhdis-
tävät kliiniset riskitekijät, alkuraskauden keski-
verenpaineen (MAP), kohtuvaltimovirtausten
pulsatiliteetti-indeksin ja merkkiainepitoisuuksia.
Tavallisimmin käytössä olevat merkkiai-
neet ovat raskauteen liittyvä plasmaproteiini A
(PAPP-A) ja istukkakasvutekijä (PlGF) (21).

Joidenkin tutkimusten mukaan riskilasken-

TAULUKKO 3. Pre-eklampsian riskitekijät (4).

Kliininen riskitekijä	Suhteellinen riski
Krooninen verenpainetauti	5–10 x
Fosfolipidivasta-aineet	3–10 x
Munuaissairaus tai nefropatia	2–10 x
Pre-eklampsia aiemmassa raskaudessa	7–8 x
Valkotakkihypertensio	5 x
Tyypin 1 tai 2 diabetes	4 x
Suvussa pre-eklampsia ensimmäisen asteen sukulaisella (äiti tai sisar)	3 x
Lihavuus (painoindeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	3 x
Systeeminen lupus erythematosus (SLE)	3 x
Ensisynnyttäjäyys	3 x
Monisikiöinen raskaus	3 x
Aiempi kohtukuolema	2 x
Keinoalkuinen raskaus	2 x
• Luovutetulla munasolulla	3 x
Istukan ennenaikainen irtoaminen aiemmassa raskaudessa	2 x
Vähintään 40 vuoden ikä	2 x

taohjelmien herkkyyks ennustaa varhain, ennen raskausviikkoa 34 + 0 synnytykseen johtavaa pre-eklampsiaa, on jopa 90 %, kun väärin positiivisten testitulosten määrä on 10 % (22). Näitä laskentaohjelmia ei ole testattu suomalaisessa aineistossa, eikä järjestelmäämme soveltuvia kustannusvaikuttavuuslaskelmia ole tehty. Koska pre-eklampsian ilmaantuvuus on pieni ja väärin positiivisten tulosten määrä tällaisessa seulonnassa suuri, ohjelmat eivät täytä yleisiä seulonnalta vaadittavia kriteereitä. Käypä hoito -työryhmä ei toistaiseksi suosittele näiden ohjelmien käyttöönottoa.

Mini-ASA pre-eklampsian ehkäisyssä

Pre-eklampsian ennustaminen varhaisten raskausviikkojen aikana on ajankohtaista, kun tutkimusnäyttö pienianoksisen asetyylisali-syylihapon (mini-ASA) tehosta pre-eklampsian ehkäisyssä on vahvistunut. Vuonna 2007 Cochrane-katsauksessa todettiin mini-ASA:n ehkäisevän pre-eklampsiaa. Katsauksen päivityksessä vuonna 2019 oli mukana 77 tutkimus-

ta ja yli 40 000 naista, ja mini-ASA-ryhmässä esiintyi 18 % vähemmän pre-eklampsiaa kuin verrokkiryhmässä (riskisuhde, RR 0,82) (23). Yhden pre-eklampsian estämiseksi piti hoitaa 61 naista.

Vaikutusmekanismi. Mini-ASA vaikuttaa prostasykliiniin ja tromboksaanin tasapainoon. Pre-eklampsiaa tromboksaanin määrä suhteessa prostasykliiniin on suurentunut (1). Prostasykliinillä on hyytymistä estäviä ja verisuonten seinämää relaksoivia vaikutuksia. Tromboksaani edistää hyytymistä ja supistaa verisuonten seinämää. Mini-ASA estää tromboksaanin tuotantoa ja korjaa prostasykliini-tromboksaaniepatasapainoa. Lääkkeen ajatellaan vaikuttavan positiivisesti istukan kehitykseen (24).

ASA:n tiedetään vaikuttavan hemioksigenaasipolun kautta ja saavan aikaan antioksidantteja ja antiaterogeenisiä vaikutuksia (25). Sen on myös todettu estävän liukaisen verisuonikasvutekijäreseptorin (sFlt-1) tuotantoa COX-1:n eston kautta (26). sFlt-1:tä pidetään tärkeimpänä endoteelin vajaatoimintaa aiheuttavana tekijänä pre-eklampsiaa (27). ASA myös relaksoi verisuonten seinämää suoraan (28). Kaikki edellä mainitut tekijät ovat osallisia pre-eklampsian patogeneesissä.

Mini-ASA on turvallinen. Vasta-aiheita ASA-lääkitykselle ovat allergia, sairastettu mahahaava, munuaisten (glomerulusten suodatusnopeus alle 30 ml/min) tai maksan vaikea vajaatoiminta tai jokin verenvuodolle altistava sairaus. Mini-ASA pidentää hyytymisaikaa, joten pre-eklampsian ehkäisyyn aloitettu lääkitys on syytä lopettaa synnytyksen lähestyessä, viimeistään raskausviikolla 36 + 0. Lääkkeen käyttö ei estä epiduraali- tai spinaalipuudutusten käyttöä.

Tutkimustieto mini-ASA:n vaikutuksesta synnytyksen aikaiseen verenvuotoon on ristiriitaista (23,29). Sikiölle mini-ASA on turvallinen, mistä on jo paljon kokemusta. Pitkäaikaisseurantoja lasten terveydestä ei kuitenkaan juuri ole. Cochrane-katsauksessa oli mukana kaksi yli 5 000 tutkittavaa sisältävää tutkimusta, joissa arvioitiin syntyneiden lasten kehitystä 18 kuukauden iässä (23). Ryhmien välillä ei todettu eroja.

Aloitussajankohta ja annos. Cochrane-katsauksen tutkimuksissa riskitekijästatus sekä mini-ASA:n aloitussajankohta ja annokset vaihtelivat. Lääkkeestä näytti olevan eniten hyötyä niille, joiden riski sairastua oli suuri. Mini-ASA:n aloittamisella ennen raskausviikkoa 20 + 0 vähintään 75 mg:n annoksella näytti olevan merkitystä. Mini-ASA:n tehoon vaikuttavat siis aloitussajankohta, annos ja odottajan riskitekijästatus.

Vuonna 2017 julkaistussa Aspre-tutkimuksessa ASA-annos 150 mg tai lumelääke aloitettiin 1 800:lle suuren riskin odottajalle raskausviikolla 11 + 0 – 13 + 6 (30). Naiset seulottiin 27 000 raskaana olevan joukosta biokemiallisia merkkiaineita, kohtuvaltimon virtausmittauksia ja kliinisiä riskitekijöitä yhdistävällä riskilaskentaohjelmalla. ASA-ryhmässä esiintyi 62 % vähemmän ennenaikaisia, ennen raskausviikkoa 37 + 0 synnytykseen johtaneita pre-eklampsioita (kerroinsuhde, OR 0,38). Täysiaikaiseen pre-eklampsiaan sairastuvien määrää ASA ei vähentänyt. Odottajille, joilla todetaan kliinisten riskitekijöiden perusteella suurentunut pre-eklampsiariski, suositellaan mini-ASA:n aloittamista raskausviikolla 12 + 0 – 16 + 0 (**TAULUKKO 4**). Mitä aiemmin lääkitys aloitetaan, sitä tehokkaammin se ehkäisee pre-eklampsiaa. Annos on Käypä hoito -suosituksen mukaan 100 mg iltaisin, osassa kansainvälisistä suosituksista se on 100–150 mg (3).

Avoterveydenhuolto, lähinnä neuvolat, ovat avainasemassa pre-eklampsian riskitekijöiden tunnistamisessa ja mini-ASA:n aloituksessa riittävän varhaisilla raskausviikoilla. Mikäli riskitekijäarvio on selvä, terveydenhoitaja voi ohjata lääkityksen aloituksen.

Ravintolisät ja elintavat pre-eklampsian ehkäisyssä

Kalsium. Lukuisien lääkkeiden ja ravintolisien tehoa pre-eklampsian ehkäisyyn on tutkittu. Ravintolisistä B-, C-, D- ja E-vitamiinien tehoa ei ole osoitettu. Kalsiumlisästä saattaa Cochrane-katsauksen mukaan olla hyötyä niille, joiden kalsiumin saanti ravinnosta on vähäistä ja erityisesti niille, joilla on lisäksi suurentunut riski sairastua pre-eklampsiaan (31). Suomessa

TAULUKKO 4. Pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon (mini-ASA) aloituskriteerit (4). Iltaisin otettavaa 100 mg:n annosta suositellaan raskausviikoilla 12 + 0 – 36 + 0 niille, joilla on pre-eklampsian riskitekijöitä. Lääke aloitetaan ensisijaisesti avoterveydenhuollossa.

Kun yksikin seuraavista kriteereistä täyttyy:

- Krooninen verenpainetauti
- Systeeminen lupus erythematosus (SLE) tai positiivinen fosfolipidivasta-ainemääritys¹
- Krooninen munuaissairaus
- Tyypin 1 tai 2 diabetes

Aiempaan raskauteen liittyvät riskitekijät:

- Pre-eklampsia
- Istukan vajaatoiminnan aiheuttama sikiön kasvuhäiriö (poikkeava napavaltimo- tai kohtuvaltimovirtaus tai histologisesti arvioiden istukan vaikeat iskeemiset muutokset)
- Istukkaperäinen sikiön kohtukuolema (istukan vaikeat iskeemiset muutokset)

Vähintään kaksi seuraavista kriteereistä täyttyy:

- Ensisynnytäjäisyys
- Vähintään 40 vuoden ikä
- Painoindeksi yli 30 kg/m²
- Sukuhistoria (äidillä tai sisarella pre-eklampsia)
- Keinoalkuinen raskaus luovutetulla munasolulla
- Raskauksien väli yli 10 vuotta
- Monisikiöinen raskaus
- Ensimmäisen raskauskolmanneksen yhdistelmäseulonnassa PAPP-A MoM -arvo < 0,4

¹ Jos todetaan kolmoispositiivisuus (kaikki kolme vasta-ainemääritystä positiiviset = lupusantikoagulantti, beeta₂-glykoproteiini I- ja kardioliipinivasta-aineet) tai fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, arvio tromboosiprofylaksista kuuluu erikoissairaanhoidon jo raskauden suunnitteluvaiheessa.

PAPP-A MoM = raskauteen liittyvän plasman proteiinin A keskiluvun kerrannainen

kalsiumin saanti on yleensä riittävää. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos ohjeistaa arvioimaan kalsiumin saantia yksilöllisesti ja suosittaa kalsiumlisää 500–1 000 mg päivässä, mikäli ravinnossa on vähän tai ei lainkaan maitovalmisteita tai kalsiumilla täydennettyjä elintarvikkeita.

Painonhallinnalla ja liikunnalla on paljon terveysvaikutuksia, ja fyysinen aktiivisuus suojaa sydän- ja verisuonitaudeilta lukuisten mekanismien välityksellä. Painonhallinnalla ja liikunnalla on positiivinen vaikutus pre-eklampsian riskitekijöihin sekä ilmeisesti myös suoraan pre-eklampsiaa ehkäisevä vaikutus. Liikunta parantaa insuliiniherkkyyttä, verisuonen

Ydinasiat

- ▶ Pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa (mini-ASA) suositellaan pre-eklampsian ehkäisyyn sairastumisriskissä oleville.
- ▶ Mini-ASA aloitetaan avoterveydenhuollossa raskausviikolla 12 + 0, viimeistään viikolla 16 + 0, annoksella 100 mg iltaisin, ja lopetetaan raskausviikolla 36 + 0 tai aiemmin synnytyksen uhatessa.
- ▶ Pre-eklampsia-diagnoosi ei enää edellytä proteinuriaa, kohonneen verenpaineen lisäksi oireet ja löydökset muistakin elinjärjestelmistä riittävät.
- ▶ Kun proteinuria on kertaalleen todettu, sen toistuvia rutiinimaisia mittauksia ei tarvita.
- ▶ Pre-eklampsian sairastaneiden riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin myöhemmin elämässä on suurentunut.

endoteelin toimintaa ja lipidiprofilia sekä vähentää oksidatiivista stressiä ja tulehdusta (32).

Säännöllinen, kohtalaisen raskas aerobinen liikunta vähintään 140 minuuttia viikossa, vähentää riskiä sairastua raskausdiabetekseen, pre-eklampsiaan ja raskaudenaikaiseen verenpainetautiin 25 % (33). Elintapaohjaus, painonhallinnan tukeminen ja säännöllinen fyysinen aktiivisuus ovat siten tärkeitä pre-eklampsian ehkäisyssä sekä muidenkin raskaushäiriöiden ja synnytykseen liittyvien ongelmien ehkäisyssä.

Diagnoosin apukeinot ja taudin vaikeutuminen

Kun odottajalla todetaan kohonnut verenpaine, lääkäri joutuu pohtimaan ainakin seuraavia kysymyksiä: onko kyseessä pre-eklampsia, tarvitseeko odottaja sairaalaseurainta, miten kotiutettua odottajaa seurataan ja missä sekä milloin on aika synnyttää.

Taudin vaikeutumisen merkit. Tavanomaisia apukeinoja pre-eklampsian vaikeutumisen arviointiin ovat proteinurian, verenpainetason, maksa-arvojen, trombosyyttimäärän ja seeru-

min kreatiniinipitoisuuden mittaaminen. Subjektivisia oireita ovat päänsärky, näköoireet ja ylävatsakivut. Päätös synnytyksestä tehdään, kun potilaalla on edellä mainittujen oireiden lisäksi vaikea, hallitsematon verenpaineen nousu sekä muita oireita kuten hyperrefleksia-klonus, näköoireita tai tokkuraisuutta, jotka eivät rauhoitu magnesiuminfusiolla, kipua oikeassa kylkikaressa, oksentelua tai pahoinvointia tai kun herää huoli sikiön voinnista.

Mikäli on todettu sikiön varhainen kasvun hidastuminen, suositellaan seurantaan verenvirtausmittauksin ja analysoivaa kardiotokografiaa (aKTG, sikiön sykkeen lyhytaikaisen vaihtelun analysointi) käyttämällä (4). Merkkejä edelleen etenevästä sairaudesta ovat jatkuva oligoanuria, maksan toiminnan huononeminen ja trombosyyttimäärän etenevä pieneneminen. Seuraavan tason muodostavat vaikeat, henkeä uhkaavat komplikaatiot, kuten aivoverenvuoto, keuhkoedeema, maksan repeäjä ja istukan irtoaminen, joiden välttämiseen riittävän aikaisella tilanteen hallinnalla tähdätään.

Vasoaktiivisia merkkiaineita voidaan käyttää apuna pre-eklampsian diagnosoimisessa ja tilan vaikeutumisen ennustamisessa, koska niiden pitoisuudet ovat selvästi poikkeavia ja muuttuvat merkittävästi pre-eklampsian kehityksessä. Pieni PlGF-pitoisuus merkitsee istukan vajaatoimintaa ja ennakoii pre-eklampsian vaikeutumista. Sen käyttäminen apuna potilaan tilan arvioissa voi parantaa ennustetta (34). sFlt-1-pitoisuus suurenee normaalissa raskaudessa viimeisten kuukausien aikana. Pre-eklampsiaan sairastuvilla pitoisuus suurenee nopeammin ja aiemmin, mutta vasta raskauden puolivälin jälkeen (28). Suurentunut sFlt-1/PlGF-suhde ennakoii pre-eklampsian kehittymistä, ja siitä voi olla apua sairauden poissulkemisessa tai vaikeutumisen ennustamisessa ennen raskausviikkoa 37 + 0 (35,36). Mikäli testejä käytetään, niitä suositellaan vain erikoissairaanhoidon.

Raskaus on ikkuna naisen terveyteen

Pre-eklampsian sairastaneiden naisten riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin on 2–6-kertainen (37,38). Erityisesti riski koskee

varhaisen ja vaikeaoireisen pre-eklampsian sairastaneita ja pre-eklampsian toistuvasti sairastaneita. Riski kuolla sydän- ja verisuonitauteihin on 2–3-kertainen. Myös aivohalvauksen ja munuaisten vaikean vajaatoiminnan riski on lisääntynyt (39). Taustalla ovat sairauksien yhteiset riskitekijät ja perintötekijät, mutta ilmeisesti pre-eklampsia aiheuttaa elimistössä muutoksia, jotka altistavat myöhemmin verisuonitaukeille. Raskaushistoria on syytä selvittää kaikenikäisten naisten terveysriskejä kartoitettaessa. Elintapaohjaus, painonhallinta ja verenpaineiden sekä lipidi- ja glukoosiarvojen seuranta kuuluvat erityisesti näiden naisten ehkäisevään terveydenhuoltoon.

Lopuksi

Pre-eklampsian etiologisten mekanismien tunnistaminen on edellytys taudin ehkäisyn ja hoidon kehitykselle. Sairauden etenemistä estävää lääkitystä ei kliinisessä käytössä ole, ainoa hoito on synnytys. Tulevaisuuden hoitomuotoja kehitetään, ja esimerkiksi endoteelihäiriön aiheuttajan, sFlt-1:n, afereesilla on saatu tutki-

muksissa pitkitetyksi raskauden kesto (40). sFlt-1:n tuotantoon kohdistuvaa geenihoidtoa tutkitaan (27). Statiineilla saattaa olla pre-eklampsiaa ehkäisevä vaikutus. Ekulitsumabi on komplementtijärjestelmään vaikuttava monoklonaalinen vasta-aine, jota on jo käytetty vaikeaan pre-eklampsiaan liittyvän HELLP-oireyhtymän hoidossa (24).

Mini-ASA:n teho on kohtalainen erityisesti varhaisen pre-eklampsian ehkäisyssä, kun se aloitetaan riittävän varhain naisille, joilla on riski sairastua. Lisää tutkimustietoa kuitenkin tarvitaan tehokkaimmasta annoksesta ja sen aloitusajankohdasta. Voisiko aloittaminen jo ensimmäisellä raskauskolmanneksella parantaa merkittävästi sen tehoa? Sairastumisriskissä olevat ja mini-ASA:sta eniten hyötyvät henkilöt tulisi kyetä tunnistamaan. ■

* * *

Kiitän Käypä hoito -suosituksen raskaudenaikaisesta verenpaineen noususta ja pre-eklampsiaa laatinutta työryhmää.

PIA VILLA, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
HYKS Naistenklinikka

VASTUUTOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Pia Villa: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche), hankkeet (Käypä hoito -työryhmä, Raskaudenaikainen verenpaineen nousu ja pre-eklampsia)

KIRJALLISUUTTA

- Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, ym. Pre-eclampsia. *Lancet* 2021;398:341–54.
- Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med* 2022; 386:1817–32.
- Magee LA, Brown MA, Hall DR, ym. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022;27:148–69.
- Raskaudenaikainen kohonnut verenpaine ja pre-eklampsia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2021 [päivitetty 2.12.2021]. www.kaypahoito.fi.
- Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:329–42.
- Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5–15.
- Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, ym. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:518.e1–11.
- Koopmans CM, Zwart JJ, Groen H, ym. Risk indicators for eclampsia in gestational hypertension or mild preeclampsia at term. *Hypertens Pregnancy* 2011;30:433–46.
- van der Tuuk K, Koopmans CM, Groen H, ym. Prediction of progression to a high risk situation in women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;5:339–46.
- Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, ym. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med* 2009;7:10.
- Wikström AK, Wikström J, Larsson A, ym. Random albumin/creatinine ratio for quantification of proteinuria in manifest pre-eclampsia. *BJOG* 2006;113:930–4.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, ym. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
- Mostello D, Kalogerji D, Tungsiripat R, ym. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:55.e1–7.
- Laine K, Murzakanova G, Sole KB, ym. Prevalence and risk of pre-eclampsia and gestational hypertension in twin pregnancies: a population-based register study. *BMJ Open* 2019;9:e029908.
- Zhang JJ, Ma XX, Hao L, ym. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1964–78.
- Villa PM, Marttinen P, Gillberg J, ym. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk prediction and prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction (PREDO) study. *PLoS One* 2017;12:e0174399.
- Mbah AK, Kornosky JL, Kristensen S, ym. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117:997–1004.
- Yang YW, Wu N. Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:831297.
- O'Gorman N, Wright D, Poon LC, ym. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:756–60.
- Kajomaa M, Rahkonen L, Ulander VM, ym. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;136:76–82.
- Tan MY, Wright D, Syngelaki A, ym. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:743–50.
- Duley L, Meher S, Hunter KE, ym. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD004659.
- Grosser N, Abate A, Oberle S, ym. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:956–60.
- Li C, Raikwar NS, Santillan MK, ym. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta* 2015;36:446–53.
- Turanov AA, Lo A, Hassler MR, ym. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. *Nat Biotechnol*, julkaistu verkossa 19.12.2018. DOI: 10.1038/nbt.4297.
- Hennekens CH, Schneider WR, Pokov A, ym. A randomized trial of aspirin at clinically relevant doses and nitric oxide formation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:344–8.
- Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:483–9.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, ym. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–22.
- Collier AY, Smith LA, Karumanchi SA. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy. *Hum Immunol* 2021;82:362–70.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, ym. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD001059.
- Belo L, Santos-Silva A, Quintanilha A, ym. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? *Curr Med Chem* 2008;15:2223–9.
- Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, ym. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52:1367–75.
- Duhig KE, Myers J, Seed PT, ym. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1807–18.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, ym. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
- Rana S, Salahuddin S, Mueller A, ym. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:100–6.
- Khosla K, Heimberger S, Nieman KM, ym. Long-term cardiovascular disease risk in women after hypertensive disorders of pregnancy: recent advances in hypertension. *Hypertension* 2021;78:927–35.
- Giorgione V, Ridder A, Kalafat E, ym. Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021;128:495–503.
- Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, ym. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study. *BMJ* 2019;365:1516.
- Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, ym. Removal of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:903–13.