

Acetylsalisylsyre mot preeklampsi?

Preeklampsi er en av de hyppigste svangerskapskomplikasjoner. Eneste effektive behandling er å avbryte svangerskapet. Det er derfor stor interesse for å finne en profylakse. Fordi tromboksen-prostasylkin-balansen antakelig har betydning i utviklingen av preeklampsi, har medikamenter som hindrer aggregering av trombocytter, vært aktuelle å forsøke. Acetylsalisylsyre er det medikamentet som har vært mest undersøkt. Effekten har hittil vist seg å være for liten til å anbefale bruk. Det knytter seg håp og muligheter til arbeidet med å identifisere risikogrupper.

I Norge opptrer preeklampsi hos omtrent 4 % av førstegangsfødende og hos 2 % av annengangsfødende. For en kvinne som har hatt preeklampsi i første svangerskap, er imidlertid risikoen for gjentakelse i annet svangerskap mye høyere – omtrent 14 % (1). Prognosen ved preeklampsi er for det meste god. I vår del av verden dør man ikke av preeklampsi, men det er beregnet at 10–15 % av de omtrent en halv million mødredødsfall som skjer hvert år i den tredje verden, skyldes hypertensive svangerskapssykdommer (2). Til tross for intens forskningsinnsats er den egentlige årsaken fortsatt langt på vei ukjent. Det finnes ingen effektiv behandling – annet enn å avbryte svangerskapet. Det er derfor ikke underlig at det har vært gjort en betydelig innsats for å finne intervensjoner som kan forebygge preeklampsi.

Medikamenter som virker på blodplater

Årsaken til preeklampsi er antatt å ligge i implantasjonen av placenta tidlig i svangerskapet. Hypotesen er slik: Mangelfull inva-

Britt-Ingjerd Nesheim

brittin@ioks.uio.no

Avdeling for obstetikk

Kvinneresenteret

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Hovedbudskap

- Acetylsalisylsyre gir en liten reduksjon i risikoen for preeklampsi hos kvinner med høy eller moderat risiko for å få sykdommen
- Hos kvinner med høy risiko og unormalt blodstrømsmønster i a. uterina målt ved dopplerundersøkelse, kan risikoreduksjonen være større
- Vi mangler gode metoder til å identifisere kvinner som vil ha glede av behandling med acetylsalisylsyre

sjon av trofoblasten i spiralarteriene i uterus fører til dårlig sirkulasjon til placenta fra den materielle siden. Den underernærte/iskemiske placenta frigjør stoffer til morens blod, noe som fører til organforandringer hos henne. Blant disse forandringene er nedsett produksjon av prostasylkiner, som er vasodilaterende, og økt produksjon av tromboksen, som er en vasokonstriktor og som stimulerer plateaggregasjon. Tromboksen produseres i blodplatene. Dermed er tanken nærliggende at medikamenter som hemmer denne frigjøringen fra blodplatene, og da særlig lavdose acetylsalisylsyre, kan virke forebyggende mot preeklampsi.

Kan preeklampsi forutsies?

Kvinner som har kronisk hypertensjon, nyresykdom, diabetes, autoimmunsykdom eller er gravide med mer enn ett foster, har økt risiko for å utvikle preeklampsi. Tidligere preeklampsi er en risikofaktor, likeså øker risikoen med alderen.

Det har vært stor interesse for å finne tester som tidlig i svangerskapet kan forutsi hvem som har høy risiko for å utvikle preeklampsi, men dette har hittil ikke lyktes. Blodhastigheten i a. uterina ser ut til å kunne ha avvikende mønster rundt uke 20 hos de kvinnene som utvikler preeklampsi. Det er publisert mange studier de siste årene om bruk av dopplerundersøkelse til å forutsi hvilke kvinner som har økt risiko, men en metaanalyse fra 2000 konkluderte med at den diagnostiske nytten var begrenset (3).

Acetylsalisylsyre og preeklampsi

De første studiene som ble publisert om acetylsalisylsyre og preeklampsi virket svært lovende. I den første store studien som kom (CLASP) (4), kunne man ikke finne noen signifikant reduksjon av risikoen for å utvikle preeklampsi ved behandling med acetylsalisylsyre. Den siste store metaanalysen finnes i Cochrane-databasen (5) og er også publisert i *BMJ* (6), der data fra 42 studier med til sammen mer enn 30 000 kvinner inngår. Noen studier er gjort også på andre medikamenter som virker på trombocytene. Alt i alt reduserer acetylsalisylsyre risikoen for å utvikle preeklampsi med 15 % hos kvinner med moderat eller høy risiko for preeklampsi – fra 7,7 % til 6,5 %. Det betyr i dette tilfellet at 89 kvinner må behandles for å forebygge ett tilfelle av preeklampsi (95 % KI 59–167). Det er også redusert risiko for for tidlig fødsel og perinatal mortalitet (tab 1).

Dosene som har vært brukt, er svært forskjellige, fra 50 til 150 mg daglig. Det er ikke mulig å trekke noen konklusjon om den optimale dosen.

At det faktisk er en redusert risiko for å utvikle preeklampsi ved profylaktisk behandling med acetylsalisylsyre, virker oppmuntrende. At forskjellen er så liten, og at 88 kvinner skal behandles unødvendig for at én skal få glede av det, er ikke så oppmuntrende. Det er derfor ønskelig å få metoder for bedre å kunne identifisere de kvinnene som vil få glede av behandlingen. Her kan dopplermålinger av blodstrømmen i a. uterina

Tabell 1 Lavdose acetylsalisylsyre i forebygging av preeklampsi

Utfall	Relativ risiko (95 % KI)	Antall personer som må behandles (NNT) (95 % KI)
Preeklampsi	0,85 (0,78–0,92)	89 (59–167)
Svangerskapsindusert hypertensjon	0,98 (0,90–1,07)	
Fødsel før termin (før uke 37)	0,92 (0,88–0,97)	72 (44–200)
Lav fødselsvekt	0,92 (0,84–1,01)	
Perinatal mortalitet	0,86 (0,75–0,98)	250 (125 – > 10 000)

virke lovende. En metaanalyse fra 2001 (7) inkluderte fem randomiserte, kontrollerte undersøkelser om acetylsalisylsyre hos kvinner som i utgangspunktet hadde høy risiko for preeklampsi og som hadde unormale funn ved dopplerundersøkelse mellom uke 17 og uke 24. Til sammen inngikk 498 kvinner i studiene. Analysen viste en betydelig redusert risiko for å utvikle preeklampsi hos de kvinnene som fikk acetylsalisylsyre (oddsratio 0,55, 95 % KI 0,32–0,95). Det betyr at 16 kvinner med unormale resultater etter dopplerundersøkelse må behandles for at ett tilfelle av preeklampsi skal forebygges (95 % KI 8–316). En randomisert, kontrollert studie publisert etter at denne metaanalysen ble foretatt, gav tilsvarende resultater (8).

Praktiske konsekvenser

Det er ikke grunnlag for å gå inn for å screen alle kvinner med dopplerundersøkelse av blodstrøm i a. uterina når de er til ultralydundersøkelse i uke 17. I studiene som viste risikoreduksjon ved bruk av acetylsalisylsyre hos kvinner med unormale funn, hadde kvinnene i utgangspunktet høy risiko for preeklampsi. I en fransk multisenterundersøkelse (9) med over 3 000 kvinner ble de randomisert i to grupper: Screening med dopplerundersøkelse eller ikke ved rutinemessig ultralydundersøkelse før uke 24. De som hadde unormale funn etter dopplerundersøkelse, fikk 100 mg acetylsalisylsyre daglig frem til uke 35 i svangerskapet. Det var ingen forskjell i insidens av preeklampsi eller nedsatt fostervekst i den screenede gruppen sammenliknet med dem som ikke ble screenet.

Det som kan bli en farbar vei, er screening med dopplerundersøkelse av kvinner som i utgangspunktet har økt risiko, og behandling av dem som har unormalt resultat. Foreløpig bør det bare gjøres noen ledd i kontrollerte kliniske undersøkelser.

Konklusjon

Profylaktisk behandling med lavdose acetylsalisylsyre gir en liten reduksjon i risikoen for preeklampsi hos kvinner som i utgangspunktet har høy risiko for å utvikle sykdommen. Det er behov for bedre metoder for å identifisere disse høyrisikokvinne-
ne. Det er også behov for å finne ut hva som er den optimale dose og hvor tidlig i svangerskapet behandlingen bør begynne.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.



Se også kunnskapsprøve på
www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Trogestad LIS, Eskild A, Magnus P, Samuelssen SO, Nesheim B-I. Changing paternity and time since last pregnancy; the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547 238 women with and without previous pre-eclampsia. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1317-22.
2. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *BJOG* 1992; 99: 547-53.
3. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG* 2000; 107: 196-208.
4. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
5. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agent for preventing and treating pre-eclampsia (Cochrane Review). Issue 1, 2002. Oxford: Update Software, 2002.
6. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 329-33.
7. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 861-6.
8. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa 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.
9. Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E et al. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *BJOG* 2001; 108: 510-8.

C Serozat "GlasoSmithKline"

Antidopamine agonists

ATC-cnr: M06A B02

12. 12

1 **TABLETTER 20 mg:** Hver tablet innehåller: Foraxetinhydroklorid liks. paracetamol 20 mg, hjälpmedel. Färgstoff: Titanoxid (E 171). Med delestrek.
Indikationer: Depressjon, Trængsel (GIC), Panikklidelse, Sosial angst, Generell angstlidelse (GAG), Posttraumatisk stresslidelse (PTSL).

Beskrivelse: Enkeltstående opbejling af andre depressive lidelser; Normal dosering 28 mg (1 tablet) som engangsdosis. Kan økes tilsvarende 16 og 30 mg daglig afhængig af klinisk effekt. Opbyggingsstrategien beror uafhængigt af tilfældene. Hos ældre bør ikke doser overstege 40 mg daglig. Træningsdoser (OGI): 40 mg (2 tabletter) daglig. Start behandlingen med 28 mg daglig og øk ugentlig med 10 mg. Kan øses op til 60 mg daglig afhængig af klinisk effekt. Paroxetidin: 40 mg (2 tabletter) daglig. Start behandlingen med 10 mg daglig og øk ugentlig med 10 mg daglig afhængig af patientens respons. Kan øses op til 60 mg daglig afhængig af klinisk effekt. Lav initial dose vil reducere den potentielle farverisikoen ved paroxetidinoverdosering som kan opstå i begyndelsen af behandlingen. Social Adm: Anbefaldt er 28 mg (1 tablet) 1 gang dagligt. For pasienter som ikke reager på 20 mg, kan dosen øse. Minste op tilsvarende 10 mg til højst 40 mg daglig afhængig af klinisk respons. Genereliseret angivelser (GAG). Psychomotoriske ændringer (PYSO): Anbefaldt er 28 mg (1 tablet) 1 gang dagligt. Dose kan øses tilsvarende 10 mg til højst 60 mg daglig afhængig af klinisk respons.

Karbidantagelse: Kjent overensstemmelse med præparatet.

Forsigtighedsbegrænsninger: Behandling af patienter med skintrolenit epilepsi, tungt hændingsreguleret følges for patienter med hjertelidelse og ud afværg nedad nys- og lungebetændelse. Samtidig behandling med MAC-terapi bør undgås. Behandling med MAC-terapi skal stoppes efter 14 dage for at undgå MAC-terapi. Der skal ikke anvendes alkohol efter stopning af samtidig behandling. Stopningsperioden i form af neurologiske og psykiske symptomer er rapporteret. Andre serotonerge medikamenter eller trykforløb bør ikke bruges sammen med paroxetin. Værthens evne til at udskille stoffer kan påvirkes af andre lægemidler, derhjemme til en anden eller ikke forlængt. Paroxetin bør bruges med forsigtighed hos patienter som bruger serotonololika, da symptomer som ved neurologisk muligt symptom er rapporteret og såkaldt kramper. På baggrund af klinisk erfaring med samtidig behandling med ECT, anbefales forsigtighed. Bør bruges med forsigtighed hos patienter med tidligere mani. Indsættelse af kramper kan være mindre end 0,1 % i behandlende patienter. Paroxetin bør stoppes ved kramper. Kan forårsake trykforløb og bør bruges med forsigtighed hos patienter med traumerisk glaukom. Enkelte tilfælde af hypotension er rapporteret forløb hos alle patienter, men disse er ikke indrømmet ved stopning. Alkohol er uheldig for lægespesial og angivelser, og samtidig indtag af alkohol bør undgås. Diagnosen socialt bør stilles i løbet af klinisk klassificeringssystemet. Det skal specielt undgås at bruge alkohol, som kan påvirke og påvirke hos børn er ikke klinisk bekræftet. Husk og undgå at rapportere og påvise ved medicinsk behandling hos patienter som samtidig behandles med medicinsk samtidige eller bløddingsrisiko og hos patienter som har kjert blodstrømme eller predisponeret til det. Paroxetin nedsætter metabolisme af methyl- og propyl-samfundningsstoffer (forbereder).

Interaktioner: Paracetamol og fenytoin gift samtidig resulterer i nedsat plasmakonzentration af paracetamol hos friske individer. Ingen initial dosjustering af paracetamol er nødvendig ved kombination af paracetamol med antiepileptika (karbamazepin, fenytoin og valproinsyre). Cimetidin hemmer metabolismen af paracetamol. Paracetamol kan forårsage andre legemsdelers metabolisme, f.eks. nedsat trykforløb, antidepressiva, neuroleptika og fentanyl, type II 5-arylsyre og metoprolol gift, hemning af cytochrom P-450 CYP 2D6. Forskaget kan påvirke ved samtidig brug af paracetamol og cytochrom CYP 2D6 substrater som amitriptylin og serotonerg medikation (fvs. MAC-berømt, L-tryptofan) kan forårsake svære atale serotonerg-aminoksydase effekter (syndromet). Plasmakvædet af proklofenol øges ved samtidig brug med paracetamol. Ved samtidig brug af proklofenol bør dosse af proklofenol reduceres.

Graviditet/fødsel: Overgang i placenta. Dyreeksperimentelle studier har vist redusert perinatal overlevelse. Preparatet bør derfor ikke brukes under graviditet. Overgang i morsmelk: Går over i små mengder, ca. 0,01 %. Fôring av barnet kan ikke utelukkes og preparatet bør derfor ikke brukes under amning.

Overvågning: Både af østet forbigående, antag som regel i løbet af de første benævningsklumper. *Myopje* (c. 1/100): Glandsmerter; Kvalme, diarré, obstruktion, mundtørhed, reduceret appetit. Serotoninreceptortyper: Insulin, serotonin, astet, tioret, seksual dysfunktion (hovedsageligt ejakulationsforstyrrelser), svimmelhed, ømt. *Øvrige*: Svælg, Slet (c. 1/1000): Blod; Tryptophan; Endokrine: Hyperprolaktinisme, galaktori, Hæd; Blækket på huden, blodige (hovedsageligt ekkymer), purpura, fotosensibilitet. Lever: Forøget leverenzymaktivitet. Leverforstyrrelser: Ibram regel, hovedsageligt med galstet og leveret. Metaboliske: Hæd (i frekvent), hyperkalcæmi, hypernatræmi, hyperkalem, hypokalcæmi, anæstet, østet. Serotoninreceptortyper: Serotonin dysfunktion, forværing, kramper, muskelskeletale myopje, Sirkulatoriske: Sirkulatoriske, Systolisk blodtryk, Akut blodtryk, Måske, Urogenitale: Måskeforstyrrelser, urinretention. *Øvrige*: Ødemer periferet og i ansigtet. Allergiske reaktioner (angioedem, urticaria og kulstet). Paroxysmer har været rapporteret. Endringer i leverfunktion har været observeret. Paroxysmer kan ses senere hvis det opstår endringer i leverfunktionen. Hyperprolaktin kan i blod spores selv i stabiliseret af antidepressiva. Forøget blodtryk østet eller reduktion i blodtryk har været rapporteret. Kort og forlængelse af perioden med hypertension har været observeret. Serotoninreceptortyper: Anæstet, østet, opførsel, østet og svælg har været observeret ved rask seponering, og alvorlig nedslagsangst, anæstet, østet.

Overdoseringsforhold: Symptomer: Bortsett fra de symptomer som er særligt under livstruende, her: brændende, dilatorisk pupiller, feber, blodtryksforandringer, ufrivillige muskelsammenbængninger, agitation, angst og talekødet helt forsvundet. Patienterne er vanligtvis blevet reddet ved at få nogle få liter sødt vand ind i sig en eller to gange inden 2000 mg. Enkelte tilfælde var koma og EKG-forandringer er også rapporteret, men svært sjældent med fatalt afbød, og stort set i forbindelse med at patienterne er taget sammen med andre psykotrope legemidler, med eller uden alkohol. **Behandling:** Indtægter af patienter. Symptomatisk behandling og medvisning skal anbefales.

Egenskaber: Antidepressivt, beroligende og angstlindende middel. Virkningen skyldes virkning på det serotonerge system. Indvirkningsmekanisme: Potent og selektiv serotonergreabsorptionshefter der den antidepressive virkningen skyldes en specifik hæmning af genoptag af serotonin fra synapsespalten. Lavt niveau af affinitet til affinitet til muskarinergreceptorer og viser fåne skade antikolinerg effekt. Nedsætter ikke psykomotoriske funktioner og gør ingen potentiering af alkohol. Paracetamol er ikke foredragende i blodtrykket, hjertefrekvens og EKG er klinisk betydning. Liden sømtegnethed for udløsning af mani hos bipolare patienter. Børns effekt på assosieret angst og suicidal tanker allerede efter 1 uke. Effekten på bedring som ikke responderer på trykkelige antidepressiva. Antidepressiv effekt kan forment efter ca. 2 ugers behandling. Grøn retning. Absorption: Raskt og fuldstændigt fra mave-tarmkanalen, men generering af doseringer "first pass"-metabolisme i leveren. Halveringstid efter 12 timer. Proteinbinding: Ca. 95 %. Halveringstid: Ca. 24 timer. Metabolisme: I leveren. Nedsætter metabolisme af polare og konjugerte oxazepam- og meprobamatmetabolitter som antitiko- til terapeutisk effekt. Østrogen: Ca. 64 % som metaboller i urinen og ca. 35 % i feces.

Pakkinger og priser: Deltaker: 250 stk. kr 2312,60. Ergo: 20 stk. kr 214,10, 60 stk. kr 575,-, 100 stk. kr 958,50. Priser av 06. 2002
Preparatbøtke: Senest 14.12.2001

References

1. IMS Health, MIDAS 2001 MAT.
2. Matt D. Treatment of depression and concomitant anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10 (4): 453-7.



GlassSmithKline AS, Forskningsveien 2 A,
Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Telefon: 22 70 20 00 Telefaks: 22 70 20 04 www.gsk.no