

# Profylakse mot preeklampsi - en systematisk oversikt



Jorun Melteig Stalheim, MK08

[jorunmst@gmail.com](mailto:jorunmst@gmail.com)

Med-3950 5.årsoppgave – Profesjonsstudie i medisin ved universitetet i Tromsø

## **Veileder**

Pål Øian

Professor/overlege, Kvinneklinikken UNN

Trondheim, 28.05.13

(Bildet er hentet fra NEL med tillatelse fra Norsk helseinformatikk)

## **Innholdsfortegnelse**

Forside	1
Innholdsfortegnelse	2
Sammendrag og abstract	3
1.0 Bakgrunn	4
1.1 Valg av oppgave	4
1.2 Teoretisk referanseramme	5
1.2.1 Definisjon av preeklampsi	5
1.2.2 Patofysiologi	7
1.2.3 Risikosvangerskap	9
1.2.4 Profylakse og behandling	10
2.0 Metode og materialer	12
2.1 Valg av metode	12
2.2 Spørsmålsformulering	12
2.3 Seleksjonskriterier	13
2.4 Søket etter litteratur	15
2.5 Velge riktig artikler	16
3.0 Resultat	16
3.1 Forskningsspørsmål 1	17
3.1.1 Risikoprofil	18
3.1.2 Dose	19
3.1.3 Tidspunkt	19
3.1.4 Bivirkninger	20
3.2 Forskningsspørsmål 2	20
3.2.1 Risikoprofil	22
3.2.2 Doser og tidspunkt	23
3.2.3 Bivirkninger	23
4.0 Diskusjon	23
4.1 Valg av metode	23
4.2 Forskningsspørsmål 1	24
4.3 Forskningsspørsmål 2	26
5.0 Konklusjon	27
6.0 Litteraturliste	29

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Preeklampsi (svangerskapsforgiftning) kompliserer 3% av alle svangerskap i Norge og står årlig for maternell død hos 63000 kvinner verden over. Målet med denne systematiske oversikten er å se om acetylsalisylsyre eller antioksidanter kan ha en forebyggende effekt på kvinner i høy risiko for å utvikle preeklampsi.

**Materialer og metode.** Jeg gjorde en systematisk oversikt ved å søke etter randomiserte studier om acetylsalisylsyre og antioksidanter som profylakse mot preeklampsi, i databasen Medline.

**Resultat.** Søket om acetylsalisylsyre gav 7 artikler med totalt 15729 kvinner og søket om antioksidanter gav 5 studier med totalt 7956 kvinner. Fire av artiklene om acetylsalisylsyre viste reduksjon i relativ risiko for preeklampsi, mens tre viste økning. Tre av artiklene om antioksidanter viste reduksjon i relativ risiko for preeklampsi, mens to viste økning.

**Konklusjon.** Mye tyder på at lavdose acetylsalisylsyre kan virke forebyggende hvis det innsettes tidlig og da kun til de med spesielt høy risiko for å utvikle preeklampsi. Funn ved ultralyd doppler av a.uterina med samtidig høy risiko for preeklampsi, kan være en god indikasjon for innsetting av acetylsalisylsyre. Det er heller ikke observert alvorlige bivirkninger av tiltaket. Antioksidanter har kun en svak forebyggende effekt mot preeklampsi og flere bivirkninger enn forventet. Resultatene tyder derfor på at denne type profylakse ikke skal gis, ut i fra dagens kunnskap.

## Abstract

**Background.** Preeclampsia complicates 3% of all pregnancies in Norway, and is every year responsible for the deaths of 63000 women around the world. The aim of this review is to test if acetylsalicylic acid or antioxidants can have a preventive effect on women at high risk of developing preeclampsia.

**Material and methods.** I have done a systematic review with search for randomised controlled trials about acetylsalicylic acid and antioxidants as a preventive intervention against preeclampsia, in the database Medline.

**Results.** The search about acetylsalicylic acid gave 7 articles with a total of 15729 women and the search for antioxidants gave 5 articles with a total of 7956 women. Four of the articles about acetylsalicylic acid showed a reduction in relative risk for preeclampsia, while three showed an increase. Three of the articles about antioxidants showed a reduction in relative risk for preeclampsia, while two showed an increase.

**Conclusion.** It seems that lowdose acetylsalicylic acid may have a preventive effect if the time of onset of prophylaxis is early in pregnancy and only given to women with high risk of developing preeclampsia. Findings on ultrasound Doppler of a.uterina together with high risk for preeclampsia seem to be a good indication for onset of acetylsalicylic acid. No severe sideeffects of the intervention are observed. Antioxidants only have a small preventive effect against preeclampsia and have more side effects than expected. The results suggests that this kind of prophylaxis shouldn't be given seen from today's knowledge.

## 1.0 Bakgrunn:

### 1.1 Valg av tema

Hypertensive tilstander forekommer hos 8-10% av alle svangerskap og tilstanden preeklampsi (svangerskapsforgiftning) oppstår hos 3% av de gravide i Norge (1). Selv om det i de fleste tilfeller, spesielt i industrialiserte land som Norge, vil gå bra med både mor og foster, kan tilstanden være fatal for dem begge (2). Ved preeklampsi varierer det om det er det maternelle eller føtale syndromet som er mest alvorlig (3). Ved det maternelle syndromet er mor mest affisert og det kan oppstå sekundære forandringer eller skader i alle organ, men særlig i det kardiovaskulære system, nyrer, lever, hjerne, ofte med aktivering av koagulasjonssystemet (4). Tilstanden kan øke risikoen for morkakeløsning (abruptio placentae), HELLP (hemolyse, elevated liverenzymes, low platelets) syndrom, kramper (eklampsi), hjerneblødning og i verste fall død (5). Verden over er det 63000 mødre som dør av svangerskapsforgiftning hvert år (6). Ved det føtale syndromet, er særlig placenta affisert, ofte med redusert fostervekst (IUGR-intrauterin growth restriction) som kan nødvendiggjøre tidlig forløsning og dermed prematuritet. Det kan også øke risikoen for dødfødsel og andre komplikasjoner for fosteret. (7). En tidlig innsettende (før uke 34) preeklampsi er assosiert med flere komplikasjoner hos både mor og foster enn det preeklampsi ved termin er (8). Forløsning er den eneste sikre behandlingen når tilstanden først har oppstått (9). Dersom vi hadde kjent alle risikofaktorene, og hatt en optimal forebyggende medisin, kunne vi unngått alvorlige komplikasjoner hos en ellers frisk befolkningsgruppe.

Hensikten med oppgaven er å undersøke om acetylsalisylsyre eller antioksidanter har forebyggende effekt hos kvinner i høy risiko for å utvikle preeklampsi. Jeg vil samle randomisert kontrollerte studier (senere omtalt som RCT) som har sett på profylakse i form av lavdose acetylsalisylsyre (senere omtalt som ASA) og antioksidanter for å forbygge preeklampsi. Dette vil kunne si noe om fordeler og ulemper ved bruk profylaksen. Jeg vil legge fokus på tidspunkt for innsettelse av profylaksen, hvilken risikoprofilgruppe som skal få profylaksen og hvilken dose det er aktuelt å gi, i tillegg til eventuelle bivirkninger.

Veileder i fødselshjelp (1) har innført lavdose ASA som profylakse ved neste svangerskap, dersom det var tidlig innsettende (early onset)(før uke 34) preeklampsi ved forrige svangerskap. Det er ikke innført som profylakse til alle gravide.

Antioksidanter er ikke kommet med i veilederen, men er en antatt ukomplisert profylakse med lite bivirkninger. En studie av dette ville derfor være interessant.

Om det skal vise seg å være sterke indisier for å anvende lavdose ASA eller antioksidanter hos alle i risiko for å utvikle preeklampsi, vil det være viktig at dette innføres ved alle sykehus som behandler tilstanden. Til nå er jeg usikker på hvor utbredt bruken er.

## **1.2 Teoretisk referanseramme**

### 1.2.1 Definisjon av preeklampsi

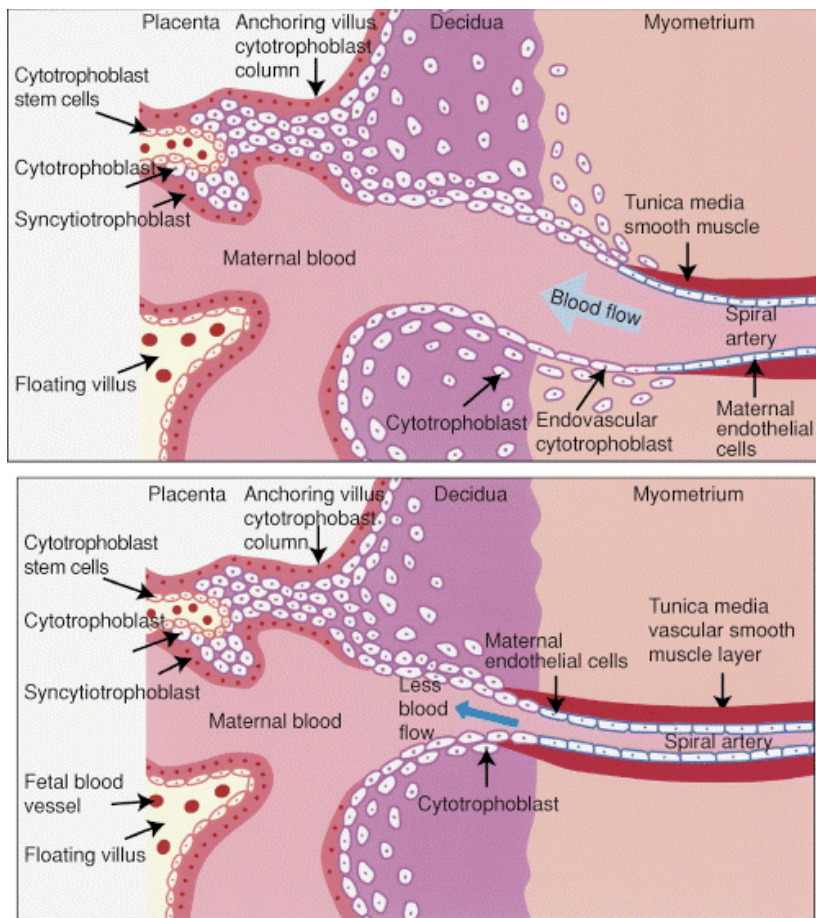
Preeklampsi er definert som tilstedeværelse av hypertensjon (blodtrykk  $\geq$  140/90mmHg) og proteinuri, som oppstår i svangerskapet og går over etter forløsning. Ødem var tidligere med på å stille diagnosen, men er nå tatt bort ifra kriteriene, selv om det er et vanlig symptom (10).

Vi klassifiserer hypertensive tilstander under svangerskap ut fra blodtrykk, proteinuri, samt tidspunktet det oppstår. Tabell 1 viser en oversikt over de ulike hypertensive tilstandene.

Tabell 1. Oversikt over hypertensive tilstander i svangerskap (1)

	Oppstart	BT (mmHg)	Proteinuri	Andre manifestasjoner
Kronisk hypertensjon	Hypertensjon kjent før svangerskap eller før uke 20	≥140/90	Ingen proteinuri	
Svangerskapshypertensjon	Etter svangerskapsuke 20	≥140/90	Ingen proteinuri	
Preeklampsi	Etter svangerskapsuke 20	≥140/90	≥0,3g per 24t målt minst 2 ganger med 4-6 timers intervall	
Alvorlig preeklampsi	Etter svangerskapsuke 20	≥160/110	≥3g per 24t	Evt økende s-kreatinin, konsentrert urin, trombocytter <100x10 <sup>9</sup> /l eller tegn på HELLP

## 1.2.2 Patofysiologi bak preeklamsi



Figur 1. Øverste bilde viser normal trofoblastinvasjon med omdanning av spiralarteriene til kapasitetskar. Nederste bilde viser overfladisk trofoblastinvasjon slik man ser ved preeklamsi (11)

Patofysiologien bak preeklamsi er mye omtalt, men ennå ikke helt forstått. Den eneste klare sammenhengen man har funnet, er at tilstanden er helt avhengig av tilstedeværelse av placentavev (12). Ved et normalt svangerskap vil trofoblaster fra føtal opprinnelse, feste seg i decidua (mors del av placenta) ved hjelp av ankervilli. Villiene inneholder føtale blodårer og er omgitt av mors blod. Dette bidrar til utveksling av O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> og næringsstoffer mellom mor og foster. Noen av trofoblastcellene migrerer enda dypere inn i endometriet. Disse kalles gjerne ekstravilløse trofoblastceller. De legger seg

omkring spiralarteriene, slik at de starter en transformasjon fra å være små motstandskar til store kapasitetskar (11). Kapasitetskarene er dilaterte og responderer ikke på vasokonstriktiv stimuli (13). Prosessen gir ikke nødvendigvis mer blod til placenta, men roligere omgivelser i det intervilløse rommet. I kapasitetskarene flyter blodet uten puls og med lavt blodtrykk, slik at alle næringsstoffer utveksles. Ved preeklampsi ser det ut til å være en feil i remodeleringen av spiralarteriene. Motstanden opprettholdes, og vil skade de placentale villi, samtidig som det fører til oksidativt stress i placenta. Det maternelle syndromet er en respons på skaden i placenta (13). Prosessen ser ut til å være immunologisk mediert (14). Austgulen 2004 (12), Redman 2011 (13) og Roberts 1999 (15) mener man kan se på patofysiologien bak preeklampsi som en totrinnsprosess. Der trinn 1 er en overfladisk trofoblastinvasjon i spiralarteriene. Dette vil føre til oksidativt stress og for lite blod til placenta og dermed placentaiskemi. Dette igjen vil sette i gang trinn 2, som består av aktivering av karendotel og andre prosesser hos moren for å øke blodsirkulasjonen. Først får hun økt blodtrykk, senere kan det utvikles alvorlig preeklampsi med alvorlig høyt blodtrykk og proteinuri kombinert med nevrologiske symptom som hodepine, synsforstyrrelser, redusert urinutslipp, epigastriesmerter, lungeødem, svekket leverfunksjon, høyt serum kreatinin og lave platetall.

Grunnen til at man på 1980 tallet fikk en ide om at lavdose ASA kunne ha en forebyggende effekt på preeklampsi var at det oppstod en hypotese om at aktiveringen av karendotel førte til et misforhold mellom vasokonstriksjon og vasodilatasjon. Hypotesen angir at det produseres for lite prostacyclin (en vasodilatator) samtidig som det produseres for store mengder Tromboxane (en vasokonstriktor) (16). Lavdose ASA gir irreversibel hemming av COX-1 enzymet i blodplaten, noe som igjen reduserer syntesen av tromboxane A2 (17). Når det dannes mindre tromboxane A2 blir det mindre vasokonstriksjon i spiralarteriene. Samtidig hemmer ASA patologisk koagulasjon i placenta (18). Lave doser med ASA virker ikke på prostacyclin produksjonen, slik at vasodilatasjonen opprettholdes (17).

Teorien om at overfladisk trofoblastinvasjon fører til oksidativt stress i placenta, har ført til flere forsøk på antioksidantene vitamin C og E som preventiv behandling (19). Ved aterosklerose fester LDL seg subendotelialt og omdannes til oksidative LDL, som senere



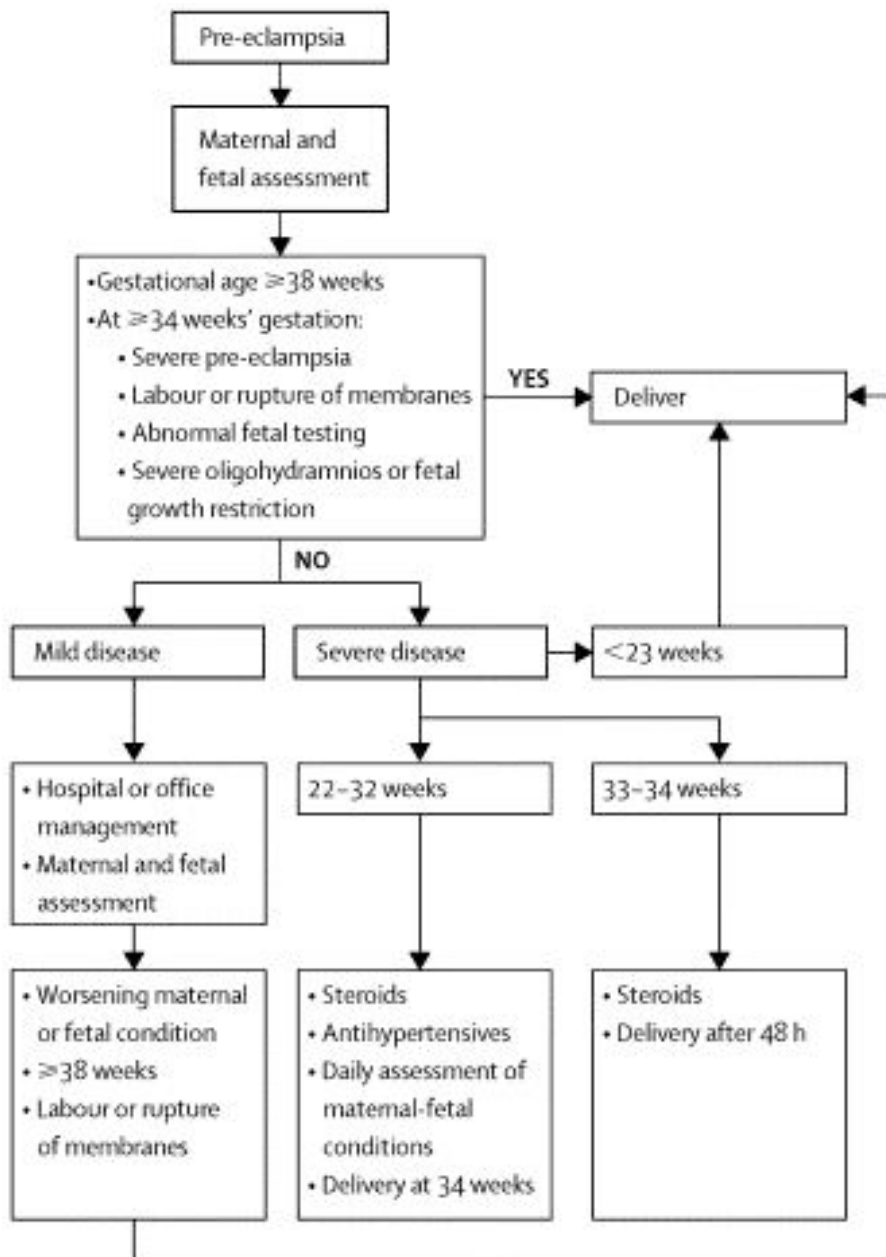
fører til endring i endotelial funksjon og rekruttering av monocytter (14). Roberts et al. 2001 (14) mener sammenhengen mellom aterosklerose og oksidativt stress kan overføres til preeklampsi og oksidativt stress, dermed ville de teste antioksidantenes effekt på preeklampsi. Andre har ment at antioksidanter kan redusere respiratorisk distress syndrom (RDS) hos barn født for tidlig, noe som er vanlig i preeklampsi (20). Oksidativt stress kan forårsake celledskade (21). Det er observert lav konsentrasjon av vannløselige og fettløselige antioksidanter i plasma og placenta ved preeklampsi. Vitamin C er en vannløselig mens vitamin E er en fettløselig antioksidant, derfor er det disse sammen i en profylakse (22). Til nå har det ikke vært klare indisier for at antioksidanter skal innføres som profylakse for gravide.

### 1.2.3 Risikosvangerskap

Etter å ha gått igjennom aktuell litteratur om preeklampsi har jeg observert at det ofte er fokusert på ulike risikoprofiler av kvinnene som er med i studiene. Bujold et al. 2011 (23) skriver i en kommentarartikkel at nye randomiserte studier bør fokusere studiene sine på tre risikoprofiler:

- Risikoprofilgruppe en er de kvinnene som ved tidligere svangerskap har utviklet preeklampsi, spesielt om det var en alvorlig form for tilstanden, for eksempel tidlig innsettende (<uke 34) preeklampsi. Dette er den gruppen de angir å ha høyeste risiko for på ny å få preeklampsi.
- Den andre gruppen er en gruppe med kvinner som har en underliggende sykdom allerede før svangerskapet. Dette gjelder kroniske sykdommer som hypertensjon, diabetes, trombofili, nyresykdom eller autoimmune sykdommer. Hvor stor sannsynlighet det er for å utvikle preeklampsi kommer an på grunnsykdommen og dens alvorlighet.
- Friske førstegangsfødende kvinner (nullipara) havner under den tredje risikoprofilgruppen. Disse mener Bujold, et al. 2011 (23) det er viktig å få flere studier på. Sannsynligheten for utvikling av tilstanden er ikke like stor som de to andre gruppene, men ettersom disse betraktes som friske, følges de ikke like godt opp og en mulig preeklampsi kan komme snikende, uten at det oppdages tidlig nok.

## 1.2.4 Profylakse og behandling



Figur 2. Hvis preeklampsi først har oppstått er dette tiltaksplanen som Sibai et al 2005 (24) anbefaler.

Norsk legehåndbok (25) anbefaler å henvise gravide med blodtrykk >140/90 mmHg ved to målinger og samtidig proteinuri til spesialisthelsetjenesten. Ved ytterligere høyt blodtrykk anbefales det henvisning som akutthjelp til fødeklubben. Tilstanden vurderes fra dag til dag, der spesialistene kontinuerlig balanserer fordeler for et foster å

bli i magen mot den maternelle risiko ved å fortsett svangerskapet. Antihypertensiv behandling skal i følge Redman 2011 (26) startes ved systolisk blodtrykk >150mmHg eller allerede ved blodtrykk <140/90 mmHg, dersom det samtidig er tegn på sekundær organskade. Veileder i fødselshjelp (1) derimot anbefaler ikke antihypertensiv behandling før blodtrykket er over 160/110 mmHg, da de ikke ser noen holdepunkter for gunstig effekt under dette. Antihypertensiv behandling vil kunne være ugunstig for fosteret, og anbefales ikke over lengre periode. Type antihypertensiv behandling er omdiskutert, men Redman 1980 (27) anbefaler hydralazine, da det er en perifer vasodilatator som relakserer glatt muskel i vaskulære resistenskar. Antihypertensiv behandling av gravide med mild til moderat hypertensjon forsvares med at de skal forhindre utvikling av mer alvorlig blodtrykk (28).

Den eneste sikre behandlingen av preeklampsi er forløsning, men en tidlig forløsning er ikke optimalt for fosteret. Det har blitt forsket mye på en eventuell profylakse for å unngå tidlig forløsning. Profylakse innsettes før tilstanden oppstår, og kan derfor ikke kalles en behandling.

Barton, et al. 2008 (19) tar for seg de ulike forebyggende tiltakene som det har vært mest fokus på.

- Fiskeolje skal kunne hemme tromboxane A2 slik at man får redusert plateaggregering og øker vasodilatasjon. Det har blitt gjort noen studier som viste at fiskeolje økte sjansen for hypertensive tilstander i svangerskap og dermed ble fiskeolje ikke like attraktivt å forske videre på.
- Økt kalsiuminntak, spesielt til de som allerede har et lavt inntak, er en annen omtalt profylakse. Det er gjort flere systematiske oversiktsartikler, uten at det er blitt klar enighet. Kalsiumsupplement står derfor fortsatt uten indikasjon.
- Vitamin C og E er gode antioksidanter som skulle kunne være aktuelt å gi som profylakse i følge en teori om at det er oksygenradikaler som gir endotelium dysfunksjon. Tre store randomiserte studier er omtalt av Barton et al. 2008 (19) der ingen av de tre viste statistisk signifikant reduksjon av preeklampsi i forhold til placebogruppen.

- Lavdose ASA har det, som jeg har skrevet tidligere, vært stort fokus på, men det er fortsatt mye uenighet spesielt med tanke på hvem som har størst nytteverdi, tidspunkt for oppstart og dose.

Videre i min oppgave vil jeg vise mitt eget søk på ASA og antioksidanter som profylakse mot preeklampsi.

## **2.0 Metode og materiale**

### 2.1 Valg av metode

Det er allerede forsket en del på bruk av lavdose ASA som profylakse til preeklampsi, uten at det er kommet klare konklusjoner på effekten av profylaksen. Derfor antar jeg at jeg får mest ut av en systematisk oversikt, der jeg samler RCT'er for å få et større bilde på saken, enn det å starte et nytt forskningsprosjekt.

Jeg har valgt en systematisk oversikt fordi jeg tror dette vil hjelpe å trekke konklusjoner innen et snevert emne. Systematiske oversiktsartikler har i følge Haug 2011 (29) ofte størst gjennomslagkraft i klinikken.

Antioksidanter er det ikke fokusert like mye på innen forskning i obstetrikk. Med min systematiske oversikt ønsker jeg å gi mine lesere en større innsikt i bruken, og om det kan være til hjelp innen profylakse av preeklampsi.

### 2.2 Spørsmålsformulering

Før søkeprosessen startet, ville jeg formulere spørsmålet jeg var ute etter, på en best mulig måte. I følge Forskning for medisin og biomedisin (30) er det å stille presise spørsmål et av de viktigste skrittene i prosessen. Jeg valgte å anvende PICO (population-intervention-comparison-outcome) metoden (31). PICO metoden går ut på å betegne de

ulike elementene i et fokusert spørsmål. Denne metoden er spesielt godt egnet for å vurdere effektspørsmål (32), som gjøres i mitt tilfelle.

*Tabell 2. Strukturering av forskningsspørsmål ved hjelp av PICO (population-intervention-comparison-outcome) modellen*

Forskningsspørsmål	Hvem (P)	Tiltak (I)	Alt tiltak (C)	Utfall (O)
1	Risikosvangerskap	Forebygging med lavdose ASA	Placebo/ingen profylakse	Preeklampsi
2	Risikosvangerskap	Forebygging med antioksidanter	Placebo/ingen profylakse	Preeklampsi

- Forskningsspørsmål 1: Har acetylsalisylsyre en forebyggende effekt på preeklampsi hos høyrisiko og nullipara?
- Forskningsspørsmål 2: Har antioksidantene vitamin C og E en forebyggende effekt på preeklampsi hos høyrisiko og nullipara?

### 2.3 Seleksjonskriterier

Det er viktig å forhåndsbestemme inklusjon- og eksklusjonskriterier, slik at man unngår systematiske feil (32). Dermed bestemte jeg meg før jeg satte i gang med søket, at jeg ville inkludere kun de studiene der det primære endeutfallet var preeklampsi og ikke kun hypertensiv tilstand. Det var viktig i oppgaven å få frem at intervensjonen skulle gjøres på gravide som faktisk var i risiko for å utvikle preeklampsi. Det vil si gravide som tidligere har gjennomgått preeklampsi, eller der nær slektning (mor, søster) har hatt det. Gravide under 20 år eller over 40 år havner automatisk i risikogruppen. Gravide som har en kjent hypertensiv tilstand eventuelt andre kroniske sykdommer som nyresykdom, reumatologi (SLE) eller diabetes allerede før svangerskapet vil også havne

i risikogruppen. En del studier bruker Dopplerfunn som risikovurdering, da et bilateralt eller unilateralt diastolisk hakk (notch) i dopplerbølgen til a.uterina kan tyde på høy motstand i karet. Nullipara anses også å inntreffe i risikogruppen, da det er sett en økning på 3-6 ganger mer vanlig hos nullipara enn multipara (33).

*Tabell 3 Forhåndsbestemte inklusjons- og eksklusjonskriterier for et mer systematisk valg av artikler*

	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Populasjon	Risikosvangerskap	Svangerskap uten risiko
Tiltak	Lavdose ASA eller antioksidanter som profylakse	ASA som står på fra tidligere eller av andre årsaker
Sammenligning	Placebo eller ingen sammenligning	Annen profylakse
Svangerskapsalder (GA) (uker) ved innsetting av profylakse		Kun sett på GA>25
Primærutfall	Preeklampsi	Andre hypertensive tilstander eller utfall
Antall undersøkt		n < 100
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT)	Brev, kommentarer osv
Språk	Alle skandinaviske og engelskspråklige	Andre språk enn skandinaviske og engelsk
Tidsrom		Artikler skrevet før 1985

For å begrense søket ville jeg ekskludere studier av eldre dato, og etter samtale med veileder bestemte jeg at artikler skrevet før 1985 ville bli for gamle. Det var viktig å inkludere de som er skrevet etter 1985, da flere av de store studiene om profylaktiske tiltak av preeklampsi ble startet på denne tiden.

For å unngå språkmisforståelser valgte jeg å kun ta med artikler som var skrevet på språk jeg mestrer godt, det vil si at kun skandinaviske og engelske artikler ble inkludert.

Randomiserte kontrollerte studier (RCT) ble valgt da de gir god oversikt over effektspørsmål og ofte kalles gullstandard innen kunnskapsbasert medisin (34).

#### 2.4 Søket etter litteratur

Søket etter litteratur ble utført på St.Olavs Hospitals bibliotek mars 2013 i databasen Medline. Dette er en av de største og mest relevante databasene for min studie som omfatter RCT, men også systematiske oversikter. Medline tilgjengeliggjør over 2000 nye artikler innen medisin hver dag (35).

Jeg leter etter effekten av tiltak og Håndbok for nasjonalt kunnskapssenter (32) anbefaler i slike tilfeller å søke etter RCT og systematiske oversikter i Medline eller Cochrane. Da Medline har både RCT og oversiktsartikler, mens Cochrane kun har oversiktsartikler valgte jeg å fokusere søket mitt i Medline. Dette ble også diskutert med bibliotekar ved biblioteket på Rikshospitalet. Oversiktsartiklene ble brukt som ekstralesing utover de RCTene som er inkludert i min studie.

Før søket begynte, måtte jeg velge ut relevante søkeord slik at jeg kunne finne flest mulig aktuelle artikler. Medline anvender MeSH, noe som gjør at man får synonymkontroll (32), det medfører at selv om artiklene bruker forskjellige ord på tilstander eller intervensjoner, så vil et felles søkeord være aktuelt likevel. I mitt tilfelle vil det for eksempel være ulikt fra artikkel til artikkel om de anvender acetylsalisylsyre, ASA, albyl-E eller aspirin. Derfor anvendte jeg MeSH for å finne det søkeordet som inkluderte alle studiene.

MeSH ordene mine ble aspirin, pre-eclampsia, prevention og i mitt andre søk om antioksidanter ble det antioxidant.

Etter hvert som jeg fant artikler lagret jeg sammendragene, slik at jeg kunne gå igjennom de på en systematisk måte etterpå.

## 2.5 Velge riktig artikler

For å velge riktig artikler til denne oppgaven kreves det informasjonskompetanse. Informasjonskompetanse går i følge Forskning i medisin og biofag (30) ut på å kunne identifisere et informasjonsbehov, finne frem til passende informasjonskilder, vurdere informasjonen kritisk, organisere den og bruke den effektivt. Og det er nettopp dette jeg har et ønske om å lære gjennom denne oppgaven.

Som tidligere skrevet hadde jeg på dette tidspunkt allerede bestemt inklusjons- og eksklusjonskriterier. Oppgaven videre var å lese alle artiklene og velge ut hvilke som falt inn under mine forhåndsbestemte kriterier. Jeg leste mange artikler som var interessante, men det var viktig for oppgaven min at jeg fulgte inklusjons- og eksklusjonskriteriene ved utvelgelse.

I mitt søk etter ASA som profylakse fikk jeg 233 treff totalt i Medline. Etter en utvelgelse med eksklusjonskriteriene mine på språk, type artikkel og tidsintervall på 1985-2012 satt jeg igjen med 41 artikler jeg leste fullteksten til. Av disse 41 artiklene var det 7 RCT som svarte til inklusjonskriteriene mine.

I søket etter antioksidanter som profylakse fikk jeg 79 treff i Medline, der jeg leste fullteksten til 11 RCT`er og kun 5 oppfylte inklusjonskriteriene mine.

## 3.0 Resultat

I de 7 RCTene i oversikten om ASA var det totalt 15729 kvinner, og i de 5 RCTene inkludert i oversikten om antioksidanter var det totalt 7956 kvinner. Dette gav et godt utvalg til videre analyse.

For en mer systematisk fremlegging vil jeg legge vekt på tre punkter innen de to profylaksene. Jeg fokuserer på utfall for ulike risikoprofiler, dose av profylaksen og



tidspunkt for oppstart av profylaksen. I tillegg har jeg sett på hvilke bivirkninger de to profylaksene har. Resultatene presenteres i tabell 4 og 5.

### 3.1 Resultat av forsknings spørsmål 1

Tabell 4. Oversikt over RCT inkludert i min oversikt om acetylsalisylsyre sin forebyggende effekt på preeklampsi

Forfatter, år (referanse)	Populasjonen	Svangerskapsuke	Intervensjon lav dose ASA <sup>1</sup>	Alternativ intervensjon	Resultat RR (95% CI)
Villa PM, et al. 2012 (36)	121 i høyrisiko med unormalt Dopplerfunn	12+0-13+6	100 mg (n=61)	Placebo (n=60)	0,7 (0,3-1,7) Ikke signifikant reduksjon
Ebrashy A, et al. 2005 (37)	139 i høyrisiko med unormalt Dopplerfunn	14-16	75 mg (n=74)	Ingen behandling (n=65)	0,54 (0,37-0,78) Signifikant reduksjon
Subtil D, et al. 2003 (33)	4313 friske, para 0 <sup>2</sup>	14-20	100mg (n=1644)	Placebo (n=1650)	1,08 (0,64-1,83) Ikke signifikant økning
Caritis S, et al. 1998 (38)	2539 med høy risiko for preeklampsi	13-26	60mg (n=1273)	Placebo (n=1266)	0,9 (0,8-1,1) Ikke signifikant reduksjon

CLASP 1994 (39)	9364 med høy risiko for preeklampsi eller IUGR <sup>3</sup>	12-32	60mg (n=4683)	Placebo (n=4681)	0,88 (0,75-1,03)  Ikke signifikant reduksjon
ECPPA 1996 (40)	1009 med høy risiko for preeklampsi	12-32	60 mg (n=498)	Placebo (n=511)	1,09 (0,67-1,76)  Ikke signifikant økning
Italian study 1993 (41)	1106 med moderat risiko for preeklampsi	16-32	50 mg (n=583)	Ingen behandling (n=523)	1,07 (0,46-2,51)  Ikke signifikant økning

1) ASA= acetylsalisylsyre

2) Para 0= førstegangsfødende

3) IUGR= intrauterin growth restriction

### 3.1.1 Risikoprofiler

Av de syv studiene inkludert i min oversikt, var det noe heterogenitet i valg av risikoprofil som mottok profylaksen. De to nyeste studiene (36,37) valgte begge å gjennomføre en ultralyddoppler på kvinner i høy risiko for å utvikle preeklampsi. I disse ble høy risiko definert som tidligere preeklampsi eller intrauterin growth restriction (senere omtalt som IUGR), kronisk hypertensjon, nær familie med preeklampsi, underliggende vaskulær sykdom, mors alder <20 år eller >40 år eller svangerskapsdiabetes. De som fikk avvikende dopplerfunn (enten unilateral eller bilateral diastolisk hakk (notch)) ble inkludert i studien. Begge disse studiene fant en reduksjon i relativ risiko på henholdsvis 0,7 (95%CI 0,3-1,7) og 0,54 (95% CI 0,37-0,78).

Tre av de andre studiene (38,39,40) inkluderte alle kvinner i høyrisikogruppen uavhengig av dopplerfunn. Av disse tre studiene var det to som fant reduksjon i relativ risiko og en som fant økning.

Den eldste av studiene (41) inkluderte kvinner som var i moderat risiko for å utvikle preeklampsi. Ved moderat risiko mente de kvinner med mild til moderat hypertensjon, nefropati med normal nyrefunksjon og normalt blodtrykk, svangerskapshypertensjon med eller uten proteinuri i forrige svangerskap, tidligere IUGR, mors alder <18 år eller >40 år eller tvillingsvangerskap i nåværende svangerskap. Denne studien observerte en økning i relativ risiko RR 1,07 (95% CI 0,46-2,51) for preeklampsi sammenlignet med ingen behandling.

Det var kun en studie (33) som valgte å se på forebygging med ASA til friske førstegangsfødende, der flerlingsvangerskap ikke ble ekskludert. Denne studien fant en ikke-signifikant økning i relativ risiko sammenlignet med placebo RR 1,08 (95% CI 0,64-1,83).

### 3.1.2 Dose

Dosen av ASA varierte veldig i de ulike studiene. To av studiene (33,36) valgte 100 mg, noe som kan kalles en høy dose med lavdose ASA. Av disse fant den ene (33) en ikke-signifikant økning i relativ risiko, mens den andre (36) fant en ikke-signifikant reduksjon.

De resterende fem studiene (37-41) valgte doser på 50-75 mg som kan sies å være en lav dose av lavdose ASA. Her var det tre studier (37-39) som observerte en reduksjon i relativ risiko og to (40,41) som observerte en økning i relativ risiko.

### 3.1.3 Tidspunkt for oppstart av profylaksen

Kun de tre nyeste studiene (33-37) har spesifisert seg til et snevrere tidsintervall (uke 12-20) for oppstart av ASA, men flere av studiene (38-40) har gjort en spesifikk analyse ut fra om ASA ble startet før eller etter uke 20 i tillegg. Resultatene fra før uke 20 viste reduksjon i tre av studiene (36,37,39) og en økning i to av studiene (33,40). Caritis et al.

1998 (38) fant ingen endring i relativ risiko reduksjon om ASA ble innsatt før eller etter uke 20.

### 3.1.4 Bivirkninger

Da ASA har negativ effekt på hemostasen, var det flere av studiene som så på bivirkningene av ASA som sine sekundære utfall, deriblant blødning. Totalt sett ble det ikke observert så mange bivirkninger, men Subtil et al 2003 (33) fant en signifikant økning av småblødninger underveis i svangerskapet. Dette var besværlig nok til at intervensjonen ble avsluttet ved flere tilfeller i supplementsgruppen enn i placebo. Selv om CLASP 1994 (39) ikke fant noen økning i placentablødning eller blødning ved epiduralinnsettelse, viste det seg en observert økning i blodtransfusjon etter forløsning hos supplementsgruppen. Den italienske studien (41) derimot så ingen forskjell i blodtap mellom de to gruppene.

## 3.2 Resultat av forskningsspørsmål 2

*Tabell 5 Oversikt over RCT inkludert i min oversikt om antioksidanters forebyggende effekten på preeklampsi.*

Forfatter, år (referanse)	Populasjon	Svangerskapsuke	Intervensjon (n)	Alternativ intervensjon	Resultat
Xu H, et al. 2010 (42)	2647 i høy risiko for preeklampsi	12+0-18+6	1000mg vit C+ 400IU vit E (n= 1315)	Placebo (n=1325)	1,04 (0,75-1,44)  Ikke signifikant økning

Spinnato JA, et al. 2007 (43)	739 med kronisk hypertensjon eller preeklampsi i forrige svangerskap	12+0-19+6	1000mg vit C + 400IU vit E (n=371)	Placebo (n=368)	0,87 (0,61-1,25)  Ikke signifikant reduksjon
Rumbold AR, et al. 2006 (44)	1877 para 0 <sup>1</sup>	14-22	1000mg vit C+ 400IU vit E (n=935)	Placebo (n=942)	1,20 (0,82-1,75)  Ikke signifikant økning
Poston L, et al. 2006 (45)	2410 i høy risiko for preeklampsi	14+0-21+6	1000mg vit C +400IU vit E (n=1199)	Placebo (n=1205)	0,97 (0,80-1,17)  Ikke signifikant reduksjon
Chappel LC, et al. 1999 (22)	283 med unormal Doppler i uke 20 og uke 24 eller preeklampsi i forrige svangerskap	16-22	1000mg vit C + 400 IU vit E (n=141)	Placebo (n=142)	0,24 (0,08-0,70)  Signifikant reduksjon

1) Para 0 = førstegangsfødende

### 3.2.1 Risikoprofiler

I studiene om antioksidanter var det også en del heterogenitet i valg av risikoprofil på kvinnene inkludert i studiene.

Høyrisikosvangerskap er vanlige inklusjonskriterier i mange studier og i min oversikt var det tre studier (42,43,45) som valgte høyrisiko som sine inklusjonskriterier. Av disse fant to (43,45) ikke-signifikant reduksjon og en (42) ikke-signifikant økning.

Chappel et al. 1999 (22) valgte en litt annen tilnærming. De valgte kvinner med unormal bølgeform på doppler i uke 18-22 eller preeklampsi i forrige svangerskap. Dette vil karakterisere svangerskapet til høyrisiko, det spesielle med denne studien var at de i tillegg tok en ny ultralyd doppler i uke 24. De som fikk unormal bølgeform ved denne undersøkelsen fikk fortsette i studien. De spesialiserte seg altså på kvinner i enda høyere risiko enn de studiene over. Resultatet ble en signifikant reduksjon i preeklampsi sammenlignet med placebo. De valgte også å analysere resultatet av alle kvinnene inkludert før ultralyd i uke 24, dette gav en dårligere reduksjon i relativ risiko.

Kun en av studiene inkluderte friske nullipara (44). Her ble det observert en økning i antall preeklampsitilfeller sammenlignet med placebo.

De fleste av studiene (22,42,43,45) i min oversikt har sett på relativ risiko ut i fra de ulike enkeltstående risikofaktorene, men dette viser likevel ikke noen signifikant reduksjon i preeklampsi.

I tillegg lagde Xu H, et al. 2010 (42) en stratifisert analyse og logistisk regresjon der de så på forskjellene i relativ risiko for preeklampsi mellom supplementsgruppen og placebogruppen ut fra ulike forhåndsbestemte variabler ut over risiko, blant annet maternell røyking, etnisitet og maternell alder (<20 eller >35 år). Dette gav heller ingen signifikant endring i resultatet.

### 3.2.2 Dose og tidspunkt for oppstart av profylaksen

Av de fem studiene som var med i min oversikt hadde alle valgt den samme dosen med antioksidanter (22, 42-45). Dosen som ble brukt var 1000mg vitamin C og 400 IU vitamin E. Da alle studiene har valgt samme dose, var det ikke mulig å avklare om det var en forskjell i den profylaktiske effekten mot preeklampsi.

Alle fem studiene valgte også å innsette profylaksen før uke 22. Noe som gjør det vanskeligere å se noen endring i resultat ut fra når profylaksen startes.

### 3.2.3 Bivirkninger

Flere av studiene i min oversikt har sett på ulike sekundære utfall ved bruk av antioksidanter. Enkelte sekundære utfall kan tilegnes preeklampsi og skal ikke fokuseres på her. Men det ble også observert en del utfall som er uavhengige av preeklampsi og kan derfor tolkes som en bivirkning av antioksidanter.

To av studiene (42,43) har observert en signifikant økning i prematur vannavgang (PROM) og preterm premature vannavgang (PPROM) i supplementsgruppen, i tillegg observerte Rumbold et al. 2006 (44) en økning uten at dette var signifikante tall. De to siste studiene har ikke sett på det i det hele tatt.

Flere av studiene så på intrakraniale blødninger eller generelle blødninger hos mor, men det ble ikke observert noen forskjell i gruppene (42-45).

## 4.0 Diskusjon

### 4.1 Valg av metode

Jeg bestemte meg tidlig for å gjøre et systematisk litteratursøk, og skrive en oppgave ut fra dette. Grunnen til at jeg valgte litteratursøk var at det allerede er gjort mange studier på emnet jeg har valgt. Ved å lese flere studier som allerede er gjennomført, har jeg fått

en oversikt over de forebyggende tiltakene vi har som er aktuelle for preeklampsi. Jeg mener valget med å skrive en systematisk oversikt var det beste, og det som gav meg mest læringsutbytte.

I følge Håndbok for nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2013 (32) skal det optimalt være to som gjør utvelgelsen av artikler i systematiske oversikter. Det at jeg kun har vært en til å velge ut aktuelle artikler og randomiserte studier, kan sees på som en svakhet i oppgaven. Det har gjort det vanskeligere å få oversikten så nøytral som mulig og økt risikoen for skjevheter i utvelgelsen.

En annen svakhet med oppgaven var at jeg fokuserte søket kun på en database. Det er mye spredning i hvor studier publiseres, og ved å velge kun en database vil det øke sjansen for publikasjonsbias. (46).

#### 4.2 Diskusjon av forskningsspørsmål 1

Resultatene fra studiene i oversikten er presentert ut i fra tre faktorer; risikoprofil, dose og tidspunkt for inklusjon, i tillegg til å se på bivirkninger av tiltakene. Det er ikke et entydig og klart resultat, men det er en tendens til reduksjon i preeklampsi, uten statistisk signifikans. Tre av studiene svekker hypotesen om at ASA skal kunne virke forebyggende ved å vise til økning i relativ risiko for preeklampsi. Disse studiene viser derimot en del svakheter. De har de bredeste konfidensintervallene, og dermed de mest usikre resultatene.

ECPPA 1998 (40) har også en annen svakhet. De har kun sett på kvinner i Brasil, mens alle de andre studiene har valgt kvinner over hele verden, og spesielt vestlige kvinner. Studier gjort på vestlige kvinner gir lettere overførbare resultat til hvilke profylaktiske tiltak som kan være aktuelle her i Norge. Det kan være en forskjell i preeklampsi hos kvinner i Brasil sammenlignet med vestlige kvinner og dermed vil ikke studien stå like sterkt i min oversikt. Den italienske studien (41) har valgt å sammenligne ASA med ingen intervensjon fremfor placebo, dette tror de at er en av grunnene til det store frafallet. I tillegg er det fare for frafallsbias, ved at klinikerne har visst hvilke kvinner som mottok ASA og dermed gitt bedre oppfølging til disse. Jeg kan derfor ikke vektlegge deres funn i like stor grad.



Hvis man ser på resultatet ut i fra risikoprofilene kan det se ut til at det er en tendens til reduksjon av preeklampsi ved å gi profylakse til de kvinnene som er i høyrisiko, med eller uten positive dopplerfunn. Bujold et al. 2010 (18) kommer også til konklusjonen om at kvinner i moderat til høy risiko har størst utbytte av lavdose ASA profylakse, ikke friske nullipara.

Konklusjonen til Subtil et al. 2003 (33) var at preeklampsi er en lite forstått sykdom med multiple årsaksmekanismer. Blant annet tolker de sine resultater som at preeklampsi i hos førstegangsfødende ikke har samme mekanisme som de med andre risikoprofiler. Dette kan derfor være en av årsakene til at ASA ikke reduserer preeklampsiforekomsten i førstegangsfødende.

Studiene valgte ulike doser av profylakse, og ut fra dette ser det ut til at det ikke har noen stor betydning om man innsetter de laveste dosene av lavdose ASA (50-100mg) eller de høyeste dosene (100-150mg). Det er kun to av studiene som har sett på doser over 100mg og der observerte den ene reduksjon og den andre økning. Det er en klar tendens på at doser under 100mg gir reduksjon og det er sannsynlig at det vil være det mest optimale med minst bivirkninger. Flere av studiene forklarer sitt valg av lave doser ASA med at 60mg skal være den laveste dosen som gir effekt uten å gi bivirkninger. 0,5-2,0 mg/kg av ASA skal gi signifikant reduksjon av tromboxane uten å ha effekt på prostacyclin produksjon (36). Dette er viktig da gravide ikke skal ta prostacyclinhemmere. Ruano et al 2005 (47) støtter teorien om at det ikke er noen korrelasjon mellom dose lavdose ASA og forebygging av preeklampsi i sin metaanalyse.

Tidspunkt for oppstart av profylaksen er omtalt og flere av studiene i min oversikt har valgt brede tidsintervall for inklusjon hva gjelder svangerskapsalder ved oppstart. De to studiene med best resultat er de med oppstart av ASA før uke 16. Villa et al. 2012 (36) skriver i sin metaanalyse at lavdose ASA bør innsettes før den andre aktive fasen av trofoblastinvasjon. Denne finner sted i svangerskapsuke 14 og utover. Det er derfor de har brukt dette i sin egen randomiserte studie. Den store metaanalysen skrevet av Bujold et al. 2010 (18) støtter også teorien om at ASA skal påbegynnes før modningen av placenta er ferdig. De fant signifikant nedgang i alvorlig preeklampsi, svangerskapshypertensjon og for tidlig (<37uker) fødsel hos de kvinnene som startet ASA før uke 16.

Når man skal se på mulighetene av en medisin er det ikke kun de positive effektene man skal se på. Det er også viktig å se på bivirkninger og sekundære utfall. I min oversikt er det flere av studiene som finner ikke-signifikant økning av ulike småblødninger ved bruk av lavdose ASA. Men ingen viser til alvorlige blødning og studiene konkludere med at dette er ufarlig og ikke skal hindre oppstart av medisinen. Det støttes av flere store metaanalyser der de også har sett på langtidseffekter helt opp til 2 år etter fødsel uten å se noen alvorlige bivirkninger (48,49).

To av studiene med best resultat hadde tatt ultralyd med doppler på høyrisiko kvinner. De fant begge en mye større forekomst av preeklampsi uavhengig av supplementsgruppen eller placebogruppen, enn det er generelt i befolkningen. Dette kan tyde på at unormale dopplerfunn på høyrisiko kvinner vil være en god indikator for sykdommen. Bujold et al 2009 (50) har sett på ultralyd doppler undersøkelsens potensielle screeningeffekt, men skriver i sin metaanalyse at riktig opplæring av undersøkeren er viktig. Kanskje er screening med ultralyd doppler noe som bør forskes mer på, og eventuelt tas i bruk.

#### 4.3 Diskusjon av forskningsspørsmål 2

Det var ingen tydelig signifikant reduksjon i preeklampsi ved profylaktisk bruk av antioksidantene vitamin C og E. Kanskje tvert i mot, da den ene studien til og med viste en fremskyvning av gjennomsnittlig svangerskapsuke for preeklampsidebut. Men totalt sett i min oversikt så man en svak reduksjon (10,5% vs 11% RR 0,95 95% CI 0,84-1,08), selv om den ikke var signifikant.

De ulike studiene gjorde en statistisk analyse på hver enkelt av risikofaktorene, slik at de eventuelt kunne finne hvilken risikofaktor det var verdt å starte opp med profylakse. Dessverre fikk det ingen utslag på resultatet. Dette viser at det ikke er noen klare holdepunkter for at antioksidanter vil ha en bedre effekt om det var gitt etter kun en risikofaktor.

Alle studiene valgte samme doser, 1000 mg vitamin C og 400IU vitamin E. Dette gjør at jeg ikke kan konkludere med hvilken dose som eventuelt vil kunne gi utslag. Forskerne begrunner valget med at en dose på 1000mg vitamin C daglig vil gi plasmametning og

dermed vil ikke kroppen ta opp en høyere dose (22, 48). For å få maksimalt ut av undersøkelsen vil de ha den størst mulig dosen en kan gi uten å overstige plasmametning altså 1000 mg.

Tidspunkt for oppstart av antioksidanter var også lik, og det blir ikke mulig å si om det finnes et mer optimalt tidspunkt.

Antioksidanter antok jeg å være en uproblematisk profylakse, men resultatet viste flere bivirkninger. Det viktigste funnet var kanskje den økte forekomsten av PROM som tre av studiene observerte. Når jeg satte sammen resultatene fra de tre studiene fant jeg en signifikant økning av PROM i supplementsgruppen. Svakheten med dette resultatet er at ikke alle studiene i min oversikt valgte å se på dette og dermed kan det bli en publikasjonsskjevhet. Banerjee et al. 2006 (51) kom med en teori om at vitamin E kan være med å opprettholde proinflammatoriske reaksjoner som en interferon gamma etterligner. Teorien kan være med på å forklare den signifikante økningen i PROM og PPRM i supplementsgruppen. Xu H et al. 2010 (42) oppfordrer i sin studie til en bedre forståelse av mekanismen og metabolismen bak vitamin C og E før man går videre med intervensjonen til gravide i andre studier.

## **5.0 Konklusjon**

Det er ikke lett å konkludere med effekt, da det er stor variasjon i resultatene. Den eneste klare indisien er at gravide i høy risiko for å utvikle preeklampsi med samtidig positivt dopplerfunn kan ha nytte av ASA innsatt før uke 16. Konklusjonen samsvarer med anbefalingene i Veileder i fødselshjelp 2008 (1) og så vidt jeg vet også i Veileder i fødselshjelp 2013 (personlig meddelelse Pål Øian).

Med så liten reduksjon i relativ risiko for preeklampsi og samtidig flere studier med signifikant negative utfall både for mor og barn, vil det være vanskelig å forsvare den profylaktiske effekten av antioksidanter.

Det er ganske interessant at jeg i begynnelsen av denne oppgaven hadde stor tro på at antioksidanter kunne ha god effekt. I alle fall tenkte jeg at det ikke kunne skade. Jeg var

derimot mer skeptisk til hvordan ASA kunne skade både mor og barn med sine bivirkninger. Når jeg nå ser på resultatene ble det faktisk motsatt. Antioksidantene har vist seg å være en mer komplisert profylakse enn først antatt. De har en del bivirkninger og kan ikke anbefales sett ut i fra min oppgave, kanskje snarere motsatt. ASA derimot hadde svært få bivirkninger til å være en relativt komplisert profylakse. Kanskje er det fornuftig å innsette ASA hos kvinner i høyrisiko for preeklampsi, men det er ikke noen indisier for å skulle innsette det hos alle gravide. Veileder i fødselshjelp gjør etter min oppgave rett i å anbefale profylakse kun til de med preeklampsi i forrige svangerskap, da disse er i den aller største risikoen og fordelene med profylakse vil overvinne ulempene. Om klinikere faktisk følger veilederen er fortsatt uvisst.

## Litteraturliste

1. Lorentzen B, Øian P, Staff A, Seglem Mortensen JH. Veileder i fødselshjelp 2008, hypertensive svangerskapskomplikasjoner.
2. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. Cochrane database of systematic reviews. 2000; 2: 1-91.
3. Redman CWG, Roberts JM. Management of preeclampsia. The Lancet. 1993; 341: 1451-54.
4. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. The Lancet 1993; 341. 1447-51
5. Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim BI. Obstetikk og gynekologi. Gyldendal akademisk 2010.
6. The world health report 2005. Make every mother and child count. Geneva WHO. ([http://www.who.int/whr/2005/whr2005\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf)).
7. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane database of systematic reviews. 2007; 4: 1-117
8. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakhti A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose Aspirin for prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Fetal Diagn Ther 2012; 31: 141-146.
9. Rosseland NL, Barbero MLB, Staff A. Kan preeklampsi forutsies? Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 806-7.
10. Haram K, Bjørge L, Guttu K, Bergsjø P. Preeklampsi – en oversikt. Tidsskr Nor Legeforen 2000; 120: 1437-42.
11. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia- A renal perspective. Kidney international 2005; 67: 2101-13
12. Austgulen R. Ny kunnskap om mekanismer bak preeklampsi. Tidsskr Nor Legeforen 2004; 124: 21-4.
13. Redman CWG. Preeclampsia: A multi-stress disorder. Le revue de medecine interne 2011; 32: 41-44

14. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *The Lancet* 2001; 357: 53-56
15. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet*. 1999; 354: 788-9.
16. Trivedi NA. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J Postgrad Med* 2011; 57: 91-5.
17. Norsk legemiddelhandbok. L17.1.1.1 Acetylsalisylsyre. Sist endret 22.03.2013 (<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/søker/+%2Basa/74869>).
18. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402-14.
19. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 359-72.
20. Rossi C, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *European journal of obstet and gynecol and reproductive biology*. 2011; 158; 9-16.
21. Haram K, Bjørge L, Guttu K. Patofysiologi og kliniske manifestasjoner ved preeklampsi. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2000; 120: 1426-31
22. Chappell LC. Seed PT. Briley AL. Kelly FJ. Lee R. Hunt BJ. Parmar K. Bewley SJ. Shennan AH. Steer PJ. Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 810-6.
23. Bujold E, Trapp S, Audibert F, Ferreira E, Forest JC, Rey E, Fraser W, Chaillet N, Giguere Y. Prevention of adverse pregnancy outcomes with low dose ASA in early pregnancy: New perspectives for future randomized trials. *J Obstet Gynecol Can* 2011;33: 480-83.
24. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2005; 365 : 785-99
25. Norsk elektronisk legehåndbok. Obstetrikk; Tilstander og sykdommer; Preeklampsi og eklampsi. Sist revidert 15.05.2012. (<http://legehandboka.no/obstetrikk/tilstander-og-sykdommer/komplikasjoner-i-svangerskapet/preeklampsi-og-eklampsi-2691.html>).

26. Redman CWG. Hypertension in pregnancy: NICE guidelines. *Heart* 2011; 97: 1967-69
27. Redman CWG. Treatment of hypertension in pregnancy. *Kidney international*. 1980; 18: 267-278.
28. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *The Cochrane library* 2007; 1: 1-123
29. Haug C. "Af ovenstaande korte Fremstilling tør formentlig fremgaa...". *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1179.
30. Laake P., Reino Olsen B., Breien Benestad H. *Forskning i medisin og biofag*. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2008.
31. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5. 1.0. 2011.  
[\(http://handbook.cochrane.org/\)](http://handbook.cochrane.org/) .
32. M. Nylenna. Slik oppsummerer vi forskning. *Håndbok for nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten- 2013*.  
 [\(http://www.kunnskapssenteret.no/Verktøy/Slik+oppsummerer+vi+forskning.2139.cms\)](http://www.kunnskapssenteret.no/Verktøy/Slik+oppsummerer+vi+forskning.2139.cms).
33. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, Uzan S, Marquis P, Parmentier D, Churlet A, Essai Regional Aspirine Mer- Enfant (ERASME) collaborative group. Aspirin (100mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mer-Enfant Study (part 1) *BJOG* 2003; 110: 475-84.
34. Brean A. Hva er en medisinsk sannhet? *Tidsskr Nor Legeforen*. 2013; 133: 381.
35. Haug C. Overblikk og innsikt. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2006; 126: 2783.
36. Villa PM, Kajantie E, Raikkonen K. Pesonen AK. Hamalainen E. Vainio M. Taipale P. Laivuori H. PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. [Review] *BJOG* 2013; 120:64-74.
37. 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. *Croatian Med J.* 2005; 46: 826-31.
38. Caritis S. Sibai B. Hauth J. Lindheimer MD. Klebanoff M. Thom E. VanDorsten P. Landon M. Paul R. Miodovnik M. Meis P. Thurnau G. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 338: 701-5.
39. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet.* 1994; 343: 619-29.
40. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. Anonymous. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 39-47.
41. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. Anonymous. *Lancet.* 1993; 341: 396-400.
42. Xu H. Perez-Cuevas R. Xiong X. Reyes H. Roy C. Julien P. Smith G. von Dadelszen P. Leduc L. Audibert F. Moutquin JM. Piedboeuf B. Shatenstein B. Parra-Cabrera S. Choquette P. Winsor S. Wood S. Benjamin A. Walker M. Helewa M. Dube J. Tawagi G. Seaward G. Ohlsson A. Magee LA. Olatunbosun F. Gratton R. Shear R. Demianczuk N. Collet JP. Wei S. Fraser WD. INTAPP study group. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 239.e1-239 e10.
43. Spinnato JA 2nd. Freire S. Pinto E Silva JL. Cunha Rudge MV. Martins-Costa S. Koch MA. Goco N. Santos Cde B. Cecatti JG. Costa R. Ramos JG. Moss N. Sibai BM. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1311-8.
44. Rumbold AR. Crowther CA. Haslam RR. Dekker GA. Robinson JS. ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006; 354: 1796-806.
45. Poston L. Briley AL. Seed PT. Kelly FJ. Shennan AH. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for



- pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145-54.
46. Hoffmann T, Erueti C, Thorning S, Glasziou P. The scatter of research: cross sectional comparison of randomised trials and systematic reviews across specialties. *BMJ* 2012; 344: 1-9.
  47. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin- a systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials. 2005; 60: 407-14.
  48. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 101: 1319-32.
  49. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 1791-98.
  50. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest J-C, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the preventions of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery doppler: A systematic review and meta-analysis. *JOGC*. 2009; 9: 818-26.
  51. Banerjee S, Chambers AE, Champbell S. Is vitamine E a safe prophylaxis for preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1228-33.