

Statusartikel

Lavdosisacetylsalicylsyre til forebyggelse af præeklampsi

Maria Færch Andersen¹, Line Rode², Iben Louise Riishede Christiansen³, Ann Tabor^{1, 3} & Charlotte Kvist Ekelund^{1, 3}

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2) Afdeling for Klinisk Biokemi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet Glostrup, 3) Center for Føtal Medicin, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V10230682. doi: 10.61409/V10230682

HOVEDBUDSKABER

- Præeklampsi kan forebygges med dagligt indtag af profylaktisk lavdosisacetylsalicylsyre (LDA).
- LDA taget under graviditet giver en let øget risiko for mindre blødninger.
- Hvis en ny screeningsalgoritme indføres i Danmark, vil ca. 10% af gravide få tilbudt profylaktisk behandling med LDA.

Præeklampsi er et velbeskrevet obstetrisk syndrom, som rammer 3-4% af gravide kvinder i Danmark. Præeklampsi er associeret med øget mortalitet og morbiditet for mor og barn, særligt hvis det er nødvendigt at forløse præterm. Lavdosisacetylsalicylsyre (LDA) 150 mg dagligt kan reducere risikoen for udvikling af præeklampsi, der fører til præterm forløsning (før gestationsalder (GA) 37 uger + 0 dage), med 62%, hvis det startes op før GA 16+0 i graviditeten [1, 2] Derfor tilbydes LDA til gravide i Danmark fra GA 10+0, hvis de vurderes at have øget risiko for at udvikle præeklampsi baseret på deres obstetriske og medicinske anamnese.

Med denne aktuelle screeningsmetode bliver 3,5% af gravide i Danmark tilbudt profylakse med LDA, men screeningen detekterer mindre end 30% af de gravide, som udvikler præterm præeklampsi, og i den seneste opgørelse er incidensen af præterm præeklampsi i Danmark uændret i perioden 2008-2017 [3]. Internationale studier og et nyt, dansk multicenterstudie har vist, at det er muligt at detektere 70-80% af de gravide, der udvikler præterm præeklampsi, ved hjælp af en algoritme, der ud over moderens anamnese medtager biokemiske og ultralydmarkører for præeklampsi. Risikoberegningen foretages allerede i første trimester af graviditeten, hvorved LDA-behandling kan opstartes tidligt og før GA 16+0. For at opnå denne høje detektionsrate er det nødvendigt at øge andelen, som screenes positive, til 10% [4]. Før man overvejer at indføre den nye screening for præeklampsi, er det derfor relevant at gennemgå litteraturen i forhold til virkninger og bivirkninger ved brug af LDA under graviditet.

PRÆEKLAMPSI

Præeklampsi er en multiorgansygdom, og den defineres som gestationel hypertension (systolisk blodtryk > 140 mmHg, diastolisk blodtryk > 90 mmHg eller en kombination) med samtidig påvisning af et eller flere af følgende fund: proteinuri, nyreinsufficiens, reduceret leverfunktion, trombocytopeni, lungeødem eller neurologiske komplikationer som svær hovedpine eller synsforstyrrelser [5]. Præeklampsi er årsag til en sjettedel af alle præterm fødsler [1]. Ud over de ovenfor listede, kortsigtede komplikationer for de gravide har kvinder øget risiko for at få diabetes, kardiovaskulære sygdomme og apopleksi efter at have haft præeklampsi.

Ætiologien til præeklamsi er ikke fuldstændig afklaret, men en mulig forklaring på tilstanden – især ved de præterme tilfælde – findes formentlig i en ufuldstændig placentering grundet defekt remodelering af spiralarterierne tidligt i graviditeten. Dette fører til placentale malperfusion med oxidativt stress i syncytiotrofoblastcellerne. De stressede celler udskiller kemiske faktorer, blandt andet anti-angiogene faktorer, reaktive oxygenforbindelser (ROS), ekstracellulære vesikler og proinflammatoriske cytokiner. Dette starter en kaskade og aktiverer maternelle endotelceller, trombocytter, leukocytter og systemisk inflammation, hvilket kommer til udtryk som de kliniske manifestationer af præeklamsi [6, 7].

FØRSTE TRIMESTER-SCREENING FOR PRÆEKLAMPSI

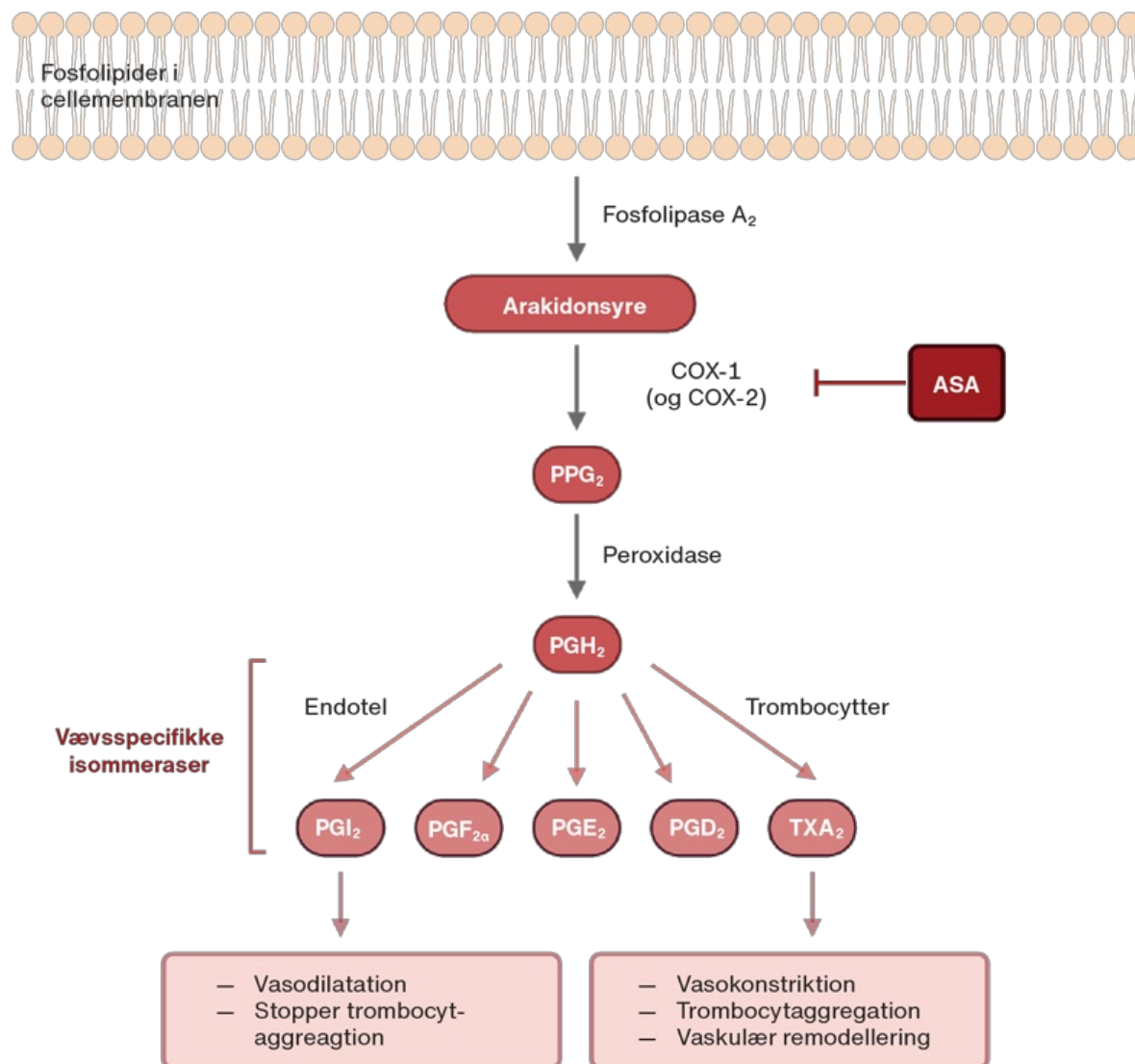
Den nye algoritme til screening for præeklamsi er udviklet af The Fetal Medicine Foundation (FMF) i London og kan foretages sammen med første trimester-screeningen for kromosomanomalier, som tilbydes alle gravide i Danmark. Information om maternelle karakteristika og obstetrisk anamnese kombineres med data fra blodtryksmåling, flowmåling i arteriae uterinae og koncentrationen af de biokemiske markører pregnancy-associated plasma protein A og placentale growth factor ved GA 11-14 [8]. Desuden er det ved et stort, randomiseret multicenterstudie vist, at præterm præeklamsi effektivt kan forebygges ved at give LDA til de kvinder, som ved hjælp af FMF-algoritmen screenes til at have høj risiko [9]. Vi har for nylig publiceret resultater fra det danske studie PRESIDE (PREeclampsia Screening In DENmark), som er et prospektivt multicenterstudie med det formål at undersøge performance af første trimester-screening for præeklamsi ud fra FMF-algoritmen i en dansk population [4]. I alt blev 8.783 kvinder inkluderet på seks centre i Danmark, og detektionsraten for præterm præeklamsi var 68% for en screen positiv-rate på 10%, hvilket er sammenligneligt med, hvad man har fundet i andre studier i en primært kaukasisk population som den danske. Studiet fandt derudover, at 3,1% af de gravide tog acetylsalicylsyre (ASA) ved inklusion [4].

ACETYLSALICYLSYRES FARMAKOLOGI

ASA er et af de ældste lægemidler, som stadig benyttes verden over. I dag er ASA et af de mest brugte lægemidler til forebyggelse af diverse kardiovaskulære sygdomme [1]. ASA er et NSAID, som har både antiinflammatoriske, analgetiske, antipyretiske og antitrombotiske effekter [10]. LDA (ASA-dosis < 300 mg) virker hovedsageligt ved inhibering af cyclooxygenase (COX)-1 (specielt i trombocytter) og i mindre grad COX-2 [1]. Disse enzymer spiller en vigtig rolle i syntesen af eicosanoider, som prostaglandiner og thromboxaner (TXA₂), ud fra fedtsyrer, hovedsageligt arakidonsyre (AA). Syntesevejen for prostacyclin (PGI₂) og TXA₂ er illustreret i **Figur 1**.

FIGUR 1 Funktionen af acetylsalicylsyre.

Illustration udarbejdet med BioRender.com.



ASA = acetylsalicylsyre; COX = cyclooxygenase; PG- = prostaglandin-; TXA₂ = thromboxan.

I trombocytter syntetiseres der overvejende TXA₂, mens PGI₂ er hovedproduktet i det vaskulære endotel. TXA₂ stimulerer vasokonstriktion, trombocyt-aggreation og vaskulær remodelering. PGI₂ stimulerer vasodilatation og inhiberer trombocyt-aggreation. Ved homøostase afhænger den biologiske effekt af en balance mellem syntesen af de to signalstoffer [11].

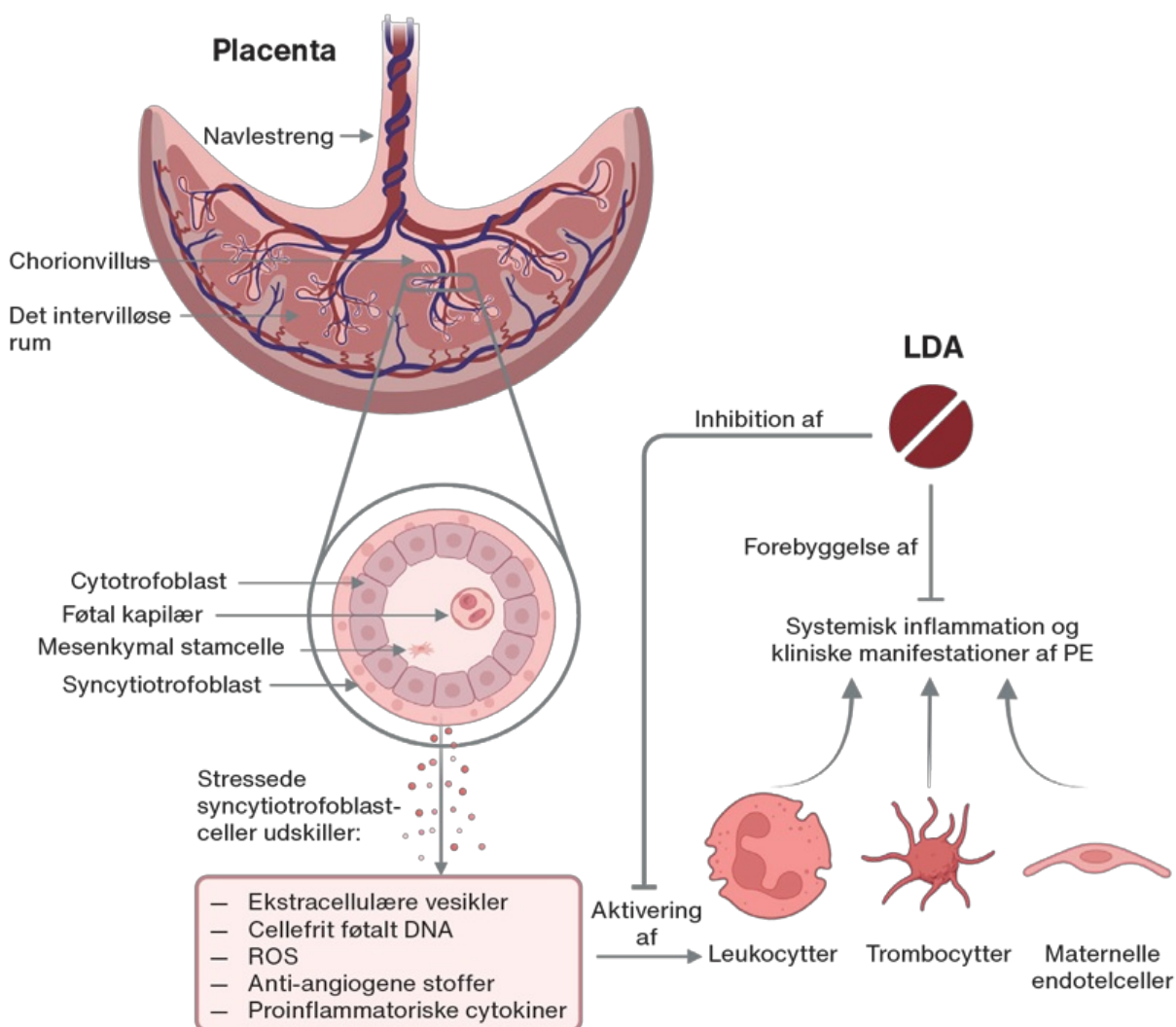
Når LDA indtages, omdannes ASA til salicylsyre og acetylerer irreversibelt COX-1, hvilket hæmmer binding af AA. I de fleste celler kan der dannes nyt COX-, som erstatter det hæmmede, men dette er ikke muligt i de anukleære trombocytter, som derfor forbliver inaktiverede resten af deres levetid i blodet (7-10 dage), og dermed inhiberes syntesen af TXA₂. Dagligt indtag af LDA kan derfor hæmme trombocytter og virke antitrombotisk uden at ændre prostaglandin- og PGI₂-produktionen i de nukleære celler [12-14].

FOREBYGGELSE AF PRÆEKLAMPSI MED ACETYLSALICYLSYRE

Som nævnt udskiller de stressede syncytiotrofoblastceller i placenta kemiske faktorer, herunder ROS. Det oxidative stress resulterer i øget lipidperoxidation og nedsætter vigtige antioxidanter. Lipidperoxidationen i placenta og i plasma hos moderen resulterer i en ubalance mellem dannelsen af TXA_2 og PGI_2 grundet aktivering af COX-1. Under en rask graviditet vil der dannes mere PGI_2 . Ligevægten mellem de to signalstoffer er det, der vedligeholder den føtoplacentale blodgennemstrømning ved at regulere trombocyttaggregationen og kontrollere den perifere vasoreaktivitet. Ubalancen, som ses ved præeklamsi, er muligvis skyld i flere af de kliniske manifestationer, såsom maternel hypertension og reduceret føtoplacental blodgennemstrømning. Ved at behandle med LDA kan den øgede syntese af TXA_2 hæmmes, hvilket leder til færre placenta infarkter [12, 14]. De antiinflammatoriske effekter af LDA spiller muligvis også en rolle, idet præeklamsi er associeret med en stigning i proinflammatoriske cytokiner. I flere studier har man observeret, at LDA kan reducere udskillelsen af anti-angiogene faktorer fra trofoblastcellerne og dermed også fremme angiogenese [10]. Samlet set menes LDA at forebygge præeklamsi ved at forebygge endoteldysfunktion, formindske $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ -ubalancen og forbedre den overordnede cytokinprofil (Figur 2).

FIGUR 2 Forebyggelse af præeklamsi med lavdosisacetylsalicylsyre.

Illustration udarbejdet med BioRender.com.



LDA = lavdosisacetylsalicylsyre; PE = præeklamsi; ROS = reaktive oxygenforbindelser.

BIVIRKNINGER AF ACETYLSALICYLSYRE

På grund af den brede brug af ASA som tromboseprofylakse er de generelle bivirkninger veldokumenterede. De meget almindelige bivirkninger (> 10%) er blødningstendens, abdominalsmerter, reflux og halsbrand. De almindelige bivirkninger (1-10%) er gastrointestinale blødninger, melaena, diarré, kvalme, opkastninger, angioødem, urticaria, hovedpine, søvnløshed og bronkospasme [15]. På pro.medicin.dk er LDA klassificeret som et præparat, der kun bør anvendes under graviditet under særlige forudsætninger og således en specialisopgave. Kontraindikationerne mod brug af LDA er aktiv, gastrointestinal blødning, patologisk blødningstendens, astma eller allergi udløst af salicylsyre samt stærkt nedsat leverfunktion. Derudover har der været mistanke om, at LDA øger risikoen for moderkageløsning [16]. Analgetisk brug af ASA (højere doser på op til 1.000 mg tre gange dagligt) beskrives som værende associeret med en let øget risiko for spontan abort ved anvendelse i første trimester. Analgetisk brug i tredje trimester er kontraindiceret, da det kan reducere

nyregennemblødning hos fostret, øge risiko for intrauterin lukning af ductus arteriosus og øge blødningsrisiko hos både mor og nyfødt. Analgetisk brug af ASA er også blevet kædet sammen med øget risiko for gastrokiske [17].

De fleste studier, som belyser profylaktisk brug af LDA, rapporterer primært effekten af præparatet i forhold til udvikling af præeklamsi. Bivirkningerne ved brug af LDA til gravide rapporteres ofte som en del af de sekundære outcomes, hvorfor der ofte vil være manglende styrke til overbevisende rapportering af LDA's bivirkningsprofil.

Efter gennemgang af litteraturen har vi udvalgt de tre største studier, der forholder sig til bivirkninger af LDA (Tabel 1), og de skal her kort beskrives.

TABEL 1 Oversigt over tre studier, som forholder sig til bivirkninger ved acetylsalicylsyreindtag under graviditet.

Reference	Studiedesign	Deltagere	ASA-dosis pr. dag	Administrationsvarighed	Primært fund	Bivirkninger af ASA
Duley et al., 2019 [18]	Systematisk review: Cochranereview	23.769 kvinder fra 19 randomiserede studier <i>Kvindeme randomiseredes til ASA-mototerapi ASA og dipyrindamol Eller placebo</i>	50-150 mg	Variierende	18% risikoreduktion for præeklamsi forbundet med indtag af antitrombotiske midler: RR = 0,82 (95% KI: 0,77-0,88)	Antitrombotiske midler øger muligvis risikoen for post partum-blødning > 500 ml en smule: RR = 1,06 (95% KI: 1,00-1,12) Der var ikke signifikant øget risiko for moderkageløsning: RR = 1,21 (95% KI: 0,95-1,54)
Hastie et al., 2021 [19]	Registerbaseret kohortestudie	313.624 kvinder hvor 4.088 havde rapporteret brug af ASA	Sandsynligvis 75 mg ^a	Ukendt	ASA var ikke associeret med ante partum-blødning: OR = 1,22 (95% KI: 0,97-1,54) <i>Der var en højere incidens af Intra partum-blødning: OR = 1,63 (95% KI: 1,30-2,05) Post partum-blødning: OR = 1,23 (95% KI: 1,08-1,39) Neonatal intrakraniel blødning: OR = 9,68 (95% KI: 1,98-49,48)^b</i>	Brugen af ASA var associeret med øget risiko for post partum- og intra partum-blødning og muligvis også for neonatal intrakraniel blødning Dette var dog ikke statistisk signifikant når der blev justeret for kvinder som udviklede præeklamsi: OR = 3,74 (95% KI: 0,80-17,42) ^c
Rotnik et al., 2017 [9]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie	1.776 kvinder i singleton-graviditeter med høj risiko for præterm præeklamsi 798 fik LDA og 822 fik placebo	150 mg ^d	Behandling opstartet uge 11-14 og forsat indtil uge 36	Præterm præeklamsi blev observeret hos 13/798 (1,6%) i LDA-gruppen sammenlignet med 35/822 (4,3%) i placebogruppen OR i LDA-gruppen = 0,38 (95% KI: 0,20-0,74) ^e	Der var ingen signifikant forskel på incidensen af neonatale komplikationer eller andre komplikationer/bivirkninger

ASA = acetylsalicylsyre; KI = konfidensinterval; LDA = lavdosis-ASA; OR = oddsratio; RR = risikoratio.

a) Anbefalet dosis i Sverige.

b) Taget om aftenen.

c) n = 3.

d) p = 0,004.

e) n = 2.

Et Cochranereview fra 2019, omhandlende LDA-profylakse mod præeklamsi, inkluderede 19 studier med i alt 23.769 kvinder. Dette review fandt en let øget risiko for post partum-blødning (> 500 ml), men ingen association mellem LDA og moderkageløsning eller intrakraniel eller anden blødning hos den nyfødte [18].

I et nyligt, svensk registerbaseret kohortestudie omfattende 313.624 kvinder, hvoraf 4.088 tog ASA under graviditeten, fandt man ingen sammenhæng med ante partum-blødning, men en højere incidens af intra partum- og post partum-blødning samt neonatal intrakraniel blødning. I studiet specificeres ikke dosis, tidspunkt eller varighed af administrationen af ASA, og kvinderne, som rapporterede brug af ASA, havde også flere præeksisterende sygdomstilstande og graviditetskomplikationer samt en højere incidens af sectio og præterm fødsel. Der blev observeret meget få tilfælde af neonatal intrakraniel blødning i gruppen af kvinder, der rapporterede ASA-brug (n = 3), og forfatterne rapporterer ingen association til brug af ASA i sensitivitetanalyser, hvor kvinder med præeklamsi var ekskluderet [19].

I ASPRE-studiet (aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia) fandtes ingen signifikant forskel på incidensen af neonatale komplikationer eller andre komplikationer/bivirkninger blandt de 798 kvinder, som blev randomiseret til LDA, og de 822, som fik placebo [9].

Da ASA er et trombocytthæmmende lægemiddel, er blødningstendens en af de mest almindelige bivirkninger. Der er tale om type A-bivirkninger, som følger de samme farmakodynamiske principper, der giver lægemidlet dets virkning. Denne type bivirkninger er forudsigelige, dosisafhængige og sjældent alvorlige, men dog stadig vigtige at informere om, inden behandlingen opstartes. For at undgå øget blødningsrisiko under og efter fødsel anbefaler Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi seponering af LDA ved GA 37+0 eller 5-7 dage før forventet fødsel [20]. Oversigt over potentielle bivirkninger og deres relation til LDA ifølge den tilgængelige litteratur kan ses i Tabel 2.

TABEL 2 Oversigt over potentielle bivirkninger og deres relation til lavdosisacetylsalicylsyre ifølge den tilgængelige litteratur.

Bivirkninger	LDA-association?	Kommentar
Misdannelser inkl. gastroskise	Nej ^a	Mulig association mellem gastroskise og analgetisk brug af ASA under 1. trimester LDA er ikke associeret med andre misdannelser hos fostret
Spontan abort	Nej ^a	-
<i>Obstetriske komplikationer</i>		
Ante partum-blødning	Nej	-
Mindre blødningstendenser	Ja	Let øget risiko for mindre blødninger
Post partum-blødning	Ja	Let øget risiko for post partum-blødning
Moderkageløsning	Nej	Ikke associeret med LDA-brug
<i>Neonatale komplikationer</i>		
Intrakraniel blødning	Nej	Ikke associeret med LDA-brug
Intrauterin lukning af ductus arteriosus	Nej	Ikke associeret med LDA-brug

ASA = acetylsalicylsyre; LDA = lavdosis-ASA.

a) Ikke ved opstart uge 10-12.

KONKLUSION

Overordnet set menes LDA at forebygge præeklamsi ved at forebygge endotelcelledysfunktion og forbedre cytokinprofilen i placenta. Der er meget lovende data omkring sikkerheden af LDA taget under graviditet, når der tages højde for eventuelle risici både i forhold til opstartstidspunkt og seponering af behandlingen. Grundet den let øgede blødningstendens bør der dog stadig være en klar indikation, før LDA opstartes under graviditet. Hvis der indføres mere systematisk screening for præeklamsi med øget brug af LDA under graviditet, kunne det være relevant at opfordre til indberetning af bivirkninger for at øge sikkerheden for LDA-indtag under graviditet.

Korrespondance *Charlotte Kvist Ekelund*. E-mail: charlotte.kvist.ekelund@regionh.dk

Antaget 15. marts 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. april 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V10230682

doi 10.61409/V10230682

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Low-dose acetylsalicylic acid for the prevention of pre-eclampsia

Pre-eclampsia affects 3-4% of pregnancies and is associated with maternal and infant mortality and morbidity. High-risk pregnancies in Denmark are recommended prophylactic low-dose acetylsalicylic acid (LDA). If new screening algorithms are implemented, LDA will be recommended to around 10% of pregnant women. The use of LDA may slightly increase the risk of minor bleeding disturbances. Otherwise, there is a lot of promising data regarding the safety of LDA use during pregnancy, as argued in this review.

REFERENCER

1. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S1108-S1119. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>
2. Käehne LV, Lundin ICR. Behandling med acetylsalicylsyre kan forebygge præeklampsi hos gravide kvinder i højrisiko. *Ugeskr Læger.* 2017;179:V07160511
3. Rode L, Ekelund CK, Riishede I et al. Prediction of pre-term pre-eclampsia according to NICE and ACOG criteria: descriptive study of 597 492 Danish births from 2008 to 2017. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(4):561-567. <https://doi.org/10.1002/uog.23693>
4. Riishede I, Rode L, Sperling L et al. Pre-eclampsia screening in Denmark (PRESIDE): national validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(6):682-690. <https://doi.org/10.1002/uog.26183>
5. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
6. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>
7. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2381>
8. Tsiakkas A, Saïid Y, Wright A et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):87.e1-87.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.016>
9. Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>
10. Dutta S, Kumar S, Hyett J, Salomon C. Molecular targets of aspirin and prevention of preeclampsia and their potential association with circulating extracellular vesicles during pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4370. <https://doi.org/10.3390/ijms20184370>
11. Loussert L, Vidal F, Parant O et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2020;40(5):519-527. <https://doi.org/10.1002/pd.5645>
12. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F et al. Aspirin for prevention of preeclampsia. *Drugs.* 2017;77(17):1819-1831. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0823-0>
13. Ritter JM, Flower R, Henderson G et al. Rang and Dale's pharmacology. 9th ed. Elsevier Health Sciences, 2020
14. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004;70(2):223-32. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.04.010>
15. Hjertemagnyl. *Medicin.dk*, 2021. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1400> (7 maj 2023)
16. Xu Tt, Zhou F, Deng Cy et al. Low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(7):567-73. <https://doi.org/10.1111/jch.12541>
17. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):26-31. <https://doi.org/10.1093/aje/155.1.26>
18. Duley L, Meher S, Hunter KE et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD004659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3>
19. Hastie R, Tong S, Wikström AK et al. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):95.e1-95.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.023>
20. Abrahamsen K, Andersen AS, Baldur-Felskov B et al. Acetylsalicylsyre i graviditeten. *Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS*, 2022