

Behandling med acetylsalicylsyre kan forebygge præeklampsi hos gravide kvinder i højrisiko

Line Vedel Käehne & Ingeborg Christina Rørbye Lundin



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Gynækologisk og
Obstetrisk Afdeling,
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2017;179:V07160511

Præeklampsi giver komplikationer i 2-8% af alle graviditeter og er globalt årsag til over 100.000 materielle dødsfald om året – størstedelen i tredjeverdenslande [1]. Definitionen på præeklampsi er løbende blevet diskuteret, men hyppigst bruges hypertension $> 140/90$ mmHg og proteinuri $\geq 0,3$ g/døgn eller $\geq 1+$ ved urin-stiks efter 20. graviditetsuge. Præeklampsi kan ses ved isoleret hypertension uden proteinuri, og man skal få mistanke om tilstanden ved blodtrykstigning og/eller symptomer. Præeklampsi er en multiorgansygdom, som klinisk har forskellige udtryk, afhængigt af hvilke organer der afficeres [2]. De materielle symptomer er hovedpine, synsforstyrrelser, smerter i epigastriet/under højre kurvatur eller almen utilpashed. Tilstanden kan føre til eklampsi (kramper), leverskade, nyreskade og forandringer i koagulationskaskaden. De føtale komplikationer er øget risiko for intrauterin væksthæmning, iatrogen betinget præterm fødsel og intrauterin fosterdød.

Patogenesen til præeklampsi er ikke fuldstændig klarlagt, men den er relateret til en suboptimal placentation. Der er i den tidlige graviditet tale om en forstyrret trofoblastinvasion af maters spiralarterier, hvor

disse konverterer fra smalle muskelkar til brede ikke-muskulære kanaler, hvilket fører til karkonstriktion, hypoperfusion af placenta, endotelial dysfunktion og ultimativt iskæmi og infarkter i placenta [3]. At det forholder sig således, understøttes af studieresultater, hvor der er fundet nedsat flow i a. uterinae allerede i gestationsalder (GA) 12. uge hos kvinder, som senere fik svær præeklampsi, og hvor der var væksthæmning hos fosteret. Det nedsatte flow er blevet tolket som en konsekvens af den øgede karmodstand i placenta [4] small-for-gestational age (SGA). Dette mål bruges således som markør for senere udvikling af præeklampsi.

PROFYLAKTISK BEHANDLING MED ACETYLSALICYLSYRE

I 1979 rapporterede *Crandon & Isherwood* om en relation mellem indtag af acetylsalicylsyre og reduceret risiko for udvikling af præeklampsi [5]. *Masotti et al* påviste samme år, at den blodfortyndende effekt af acetylsalicylsyre sker via hæmning af cyklooxygenase, og at denne er dosisafhængig [6]. Nobelprisen i medicin blev i 1982 tildelt for farmakologisk forskning i prostacykliner, herunder for opdagelsen af at acetylsalicylsyre virker ved at blokere dannelsen af prostaglandin og thromboxan. I 1985 påvist der i det første randomiserede, kontrollerede studie (RCT) en halvering af risikoen for udvikling af præeklampsi ved behandling af højrisikogravide med 150 mg acetylsalicylsyre og 300 mg dipyridamol dagligt fra GA 12-14 uger [7]. I flere metaanalyser baseret på RCT'er er det siden blevet bekræftet, at behandling med lavdosisacetylsalicylsyre påbegyndt før uge 16 ikke kun reducerer risikoen for svær præeklampsi, men også for præterm fødsel, væksthæmning og perinatal død [8-11].

Der er dog også studier, der viser manglende effekt af acetylsalicylsyre [12, 13]. Årsagen til de modstridende resultater kan være sen behandlingsstart (se næste afsnit) eller manglende skelnen mellem svær og mild præeklampsi, da nyere forskning tyder på, at mild og svær præeklampsi har forskellig patofysiologi, og at behandlingen derfor kun er effektiv ved svær og særligt tidligt indsættende præeklampsi [10].

Således viste en metaanalyse fra 2010 af 27 studier med deltagelse af 11.348 kvinder, der blev behandlet med acetylsalicylsyre 50-150 mg dagligt, en signifikant

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Definitionen på præeklampsi er hypertension $> 140/90$ mmHg og proteinuri $\geq 0,3$ g/døgn eller $\geq 1+$ ved urin-stiks efter 20. graviditetsuge. Tilstanden komplicerer 2-8% af alle graviditeter. Det er en multiorgansygdom, som klinisk kan manifestere sig på mange forskellige måder og give symptomer hos både mor og barn. Der er med svag til moderat evidens påvist reduceret risiko for udvikling af præeklampsi ved behandling af højrisikogravide med 75 mg acetylsalicylsyre dagligt, dog med usikkerhed om dosis, tidspunkt for behandlingsstart og eventuel risiko for abort under behandlingen.
- ▶ Der er stærk evidens for, at lavdosisacetylsalicylsyrebehandling, som bliver påbegyndt før den 16. gestationsuge hos højrisikogravide, reducerer forekomsten af svær præeklampsi, præterm fødsel, væksthæmning af fosteret og perinatal mortalitet. Effekten er lidt større ved 100 mg vs. 75 mg acetylsalicylsyre dagligt, og behandlingen er ikke relateret til øget risiko for abort.
- ▶ Kvinder med høj risiko for udvikling af præeklampsi anbefales behandling med acetylsalicylsyre 100 mg dagligt fra gestationsuge 8-12 (til natten) og senest fra uge 16. Eftersom gravide kun undtagelsesvis ses af en obstetiker før gestationsuge 20, skal denne behandling påbegyndes hos den alment praktiserende læge ved et af de første svangrebese.

reduceret risiko for udvikling af svær præeklamsi (relativ risiko (RR): 0,47; 95% konfidens-interval (KI): 0,34-0,65), intrauterin væksthæmning (RR: 0,44; 95% KI: 0,30-0,65) og præterm fødsel (RR: 0,22; 95% KI: 0,10-0,49) [9]. Dette er i overensstemmelse med resultaterne fra en lignende metaanalyse fra 2013, hvor man inkluderede 42 studier med i alt 27.222 kvinder [14]. I et Cochranereview fandt man samstemmende en 17% reduktion i incidensen af præeklamsi hos kvinder, som var blevet behandlet med lavdosisacetylsalicylsyre samt en reduktion i præterm fødsel (RR: 0,92; 95% KI: 0,88-0,97) og perinatal død (RR: 0,86; 95% KI: 0,76-0,98) [15].

FYSIOLOGI

Fysiologien bag acetylsalicylsyres effekt er fortsat ukendt, men hypotesen er, at det har en effekt på balancen mellem prostacyclin, en vasodilatator og thromboxan, en vasokonstriktor, og stimulan af blodkoagulationen. Lavdosisacetylsalicylsyre hæmmer thromboxan og har kun minimal effekt på prostacyclin-niveaue, således at dette forbliver stabilt. Det medfører hæmmed vasokonstriktion og hæmmed stimulation af blodkoagulationen.

TIDSPUNKT FOR PÅBEGYNDELSE AF BEHANDLING

Tidlig påbegyndelse af behandling med acetylsalicylsyre er afgørende for at opnå den ønskede risikoreduktion for udvikling af præeklamsi. Det er således påvist, at behandlingsstart efter GA 16-20 uger har lille eller ingen effekt, hvilket, med forbehold for publikationsbias, er bekræftet i flere studier [9, 14, 16]. Fysiologien bag nødvendigheden af den tidlige behandlingsstart er formentlig, at transformationen af de uterine spiralarterier sker inden 16. graviditetsuge [3]. Tidligere har man først behandlet med acetylsalicylsyre efter uge 12 pga. en teoretisk bekymring for påvirkning af organogenesen og risiko for abort.

Som det fremgår af nedenstående afsnit om bivirkninger, er der ikke fundet øget risiko for misdannelser eller abort ved tidlig såvel som prækonceptionel påbegyndelse af behandling. Sammenholdt med fysiologien bag virkningsmekanismen, anbefales behandlingsstart nu fra GA 8-12 uger. Acetylsalicylsyre seponeres i uge 37.

Risikogrupper

Kvinder defineres som højrisikogravide, hvis de har eller har haft: 1) svær præeklamsi, 2) kronisk nyresygdom, 3) autoimmun sygdom, herunder systemisk lupus erythematosus og antifosfolipid syndrom, 4) prægestationel diabetes type 1 eller 2 og samtidig nefropati, behandlingskrævende hypertension, tidligere præeklamsi eller mikroalbuminuri og 5) behandlingskrævende og velbehandlet essentiel hypertension.



Blodtryksmåling i graviditeten hos egen læge.

BIVIRKNINGER

Grundet acetylsalicylsyres blodfortyndende effekt har der været bekymring for, om der var en evt. øget risiko for spontan abort, hvilket dog har vist sig ikke at være tilfældet [17]. Dette understøttes i et nyere RCT, hvor acetylsalicylsyrebehandling blev påbegyndt allerede prækonceptionelt, og hvor der ikke blev påvist øget risiko for spontan abort [18]. I tidlige observationelle studier har der været rejst mistanke om øget risiko for neonatale malformationer som bl.a. gastroskise ved behandling med lavdosisacetylsalicylsyre i første trimester [19]. I senere studier har man dog ikke genfundet denne risiko [21, 22], hvilket heller ikke er tilfældet i et nyt RCT fra 2016 [23].

U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF) fremkom i december 2014 med en anbefaling til behandling af gravide med lavdosisacetylsalicylsyre baseret på 19 RCT'er og to observationelle studier, hvor der hverken blev fundet øget risiko for abruptio placentae, perinatal mortalitet, post partum-blødning eller intrakranial blødning hos nyfødte [24]. Man har heller ikke fundet påvirkning af fysisk eller mental udvikling hos 18 mdr. gamle børn, efter at mødre er blevet behandlet med lavdosisacetylsalicylsyre i graviditeten [25]. Der er i et enkelt studie fundet en højere risiko for fin- og grovmotoriske udviklingsproblemer i behandlingsgruppen (15/427 versus 26/361, RR: 0,49; 95% KI: 0,26-0,91), men dette studie var ikke blindet, og for 27% af børnene kunne der ikke foretages followup [26].

Risikoen for abruptio placentae er diskuteret i flere større studier. Der er dog ikke fundet sikker evidens for en øget risiko. I en metaanalyse fra 2013 fandt man ingen sammenhæng mellem abruptio placentae og behandling med lavdosisacetylsalicylsyre (RR: 0,55; 95% KI: 0,21-1,47) [14].

Ved forhøjet risiko for ulcus/gastritis kan det overvejes samtidig at behandle profylaktisk med protonpump hæmmer.

Der er ikke fundet kontraindikationer for behandling af fraset allergi for acetylsalicylsyre.

DOSIS

I samtlige studier blev der brugt acetylsalicylsyredoser på 50-150 mg, og flere studier blev der ingen sammenhæng påvist mellem disse doser og behandlingseffekt [8-10]. I de nationale guidelines i Danmark er der siden 2012 anbefalet 75 mg acetylsalicylsyre til behandling af højrisikogravide fra uge 12, hvilket er sammenstemt med guidelinene fra National Institute for Health and Care Excellence fra 2012. Anbefalingen baseres på en subgruppeanalyse af otte studier, hvor man fandt større risikoreduktion for udvikling af præeklampsia (RR: 0,65; 95% KI: 0,51-0,83) ved behandling med 75 mg acetylsalicylsyre dagligt end ved behandling med hhv. 60 mg og 100 mg acetylsalicylsyre [27, 28]. I et nyere studie fra 2014 anbefales imidlertid > 80 mg acetylsalicylsyre dagligt pga. større risikoreduktion hos kvinder, der blev behandlet med dosis > 80 mg, end hos kvinder, der blev behandlet med < 80 mg [28], hvilket afspejles i Region Sjællands og Region Hovedstadens anbefaling på 100 mg acetylsalicylsyre dagligt [29].

KONKLUSION

Der er stærk evidens for, at behandling med lavdosis-acetylsalicylsyre tidligt i graviditeten hos kvinder med høj risiko for udvikling af præeklampsia reducerer risikoen for udvikling af især tidlig svær præeklampsia, væksthæmning af fosteret, præterm fødsel og perinatal død. I øjeblikket afventes resultaterne fra ASPRE-studiet. I dette multicenterstudie screenes over 33.000 kvinder i GA 11-13 uger for risikoen for udvikling af præeklampsia. Resultaterne fra dette studie forventes at blive publiceret ultimo 2016 og vil muligvis give anledning til justeringer af den givne rekommandation [30].

Ved behandling med acetylsalicylsyre tidligt i graviditeten er der ikke påvist nogen øget risiko for abort eller malformationer.

Acetylsalicylsyre 100 mg dagligt (til natten) anbefales fra GA 8-12 uger og senest GA 16 uger til kvinder med høj risiko for udvikling af præeklampsia, da det forebygger udvikling af svær præeklampsia, væksthæmning af fosteret, præterm fødsel og perinatal død. Formentlig har højrisikogravide fordel af behandling med acetylsalicylsyre allerede fra opdaget graviditet, og da der ikke er fundet øget risiko for abort, kan dette blive en mulig fremtidig anbefaling.

Tidlig behandlingsstart er afgørende for effekten, da påbegyndelse af behandling efter GA 16 uger er nyteløs. Det er derfor vigtigt, at alment praktiserende læ-

ger planlægger påbegyndelse af behandling allerede ved første lægebesøg, da kvinden oftest først ses af en obstetriker efter GA 16 uger.

KORRESPONDANCE: Line Vedel Kæhne. E-mail: Line_gd@hotmail.com

ANTAGET: 15. november 2016

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
2. Lykke J, Bødker B, Søgaard M. Hypertension og præeklampsia. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2012. <http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/120403%20PIH%202012%20final.pdf> (1. nov 2016).
3. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
4. Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N et al. Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:310-3.
5. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet* 1979;1:1356.
6. Masotti G, Galanti G, Poggesi L et al. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet* 1979;2:1213-7.
7. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R et al. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985;1:840-2.
8. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ et al. PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
9. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.
10. Roberge S, Giguère Y, Villa P et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012;29:551-6.
11. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695-703.
12. Villa PM, Kajantie E, RE, Rs Task Force. Aspirin in the prevention of preeclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2013;120:64-74.
13. 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.
14. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491-9.
15. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004659.
16. Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:293-9.
17. Keim SA, Klebanoff MA. Aspirin use and miscarriage risk. *Epidemiol Camb Mass* 2006;17:435-9.
18. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA et al. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016;31:657-65.
19. Drongowski RA, Smith RK, Coran AG et al. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gastroschisis: a hypothesis. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:14-27.
20. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26-31.
21. Kozer E, Nikfar S, Costei A et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623-30.
22. N. gN. B, Puh7:16233necoln d et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:922-3.
23. Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL et al. Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses. *Obstet Gynecol* 2016;127:689-98.
24. LeFevre ML. U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:819-26.

25. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:861-8.
26. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:396-400.
27. Redman CWG. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart Br Card Soc* 2011;97:1967-9.
28. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn* 2014;34:642-8.
29. VIP Region H. Hypertension og præeklampsi hos gravide. <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=X5143CF11C0E062A9C125791500780413&dbpath=/VIP/Redaktoer/1301XJ.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g> (1. nov 2016).
30. Combined multi-marker screening and randomised patient treatment with aspirin for evidence-based pre-eclampsia prevention (ASPRE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02301780?term=ASPRE&rank=1> (1. nov 2016).

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK 27. MARTS 2017

Ektopisk thyroideavæv med primært karcinom

Pernille Hammershøj Jensen, Anette Pedersen Pilt & Hans-Erik Wittendorff

Polyorkisme er en sjælden årsag til udfyldning i scrotum

Grete Padkær, Bassam Hamid Mahdi, Poul Erik Andersen et al

Hyperterm intraperitoneal kemoterapi ved den primære operation for gastrointestinal cancer

Thea Helene Degett, Hans-Christian Pommergaard & Ismail Gögenur

Typen af traumatisk høretab har betydning for diagnostik og medikolegal vurdering

Steen Gimsing

Talassæmier og graviditet

Viktoriya Luk'yanenko, Marjoes Droogh & Ulrik Malthe Overgaard

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK 3. APRIL 2017

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-syndrom

Morten Herlin & Michael Bjørn Petersen

Transmission af og infektion med humant papillomvirus i mundsvælget

Anne Bohr, Christian Grønhøj, Christel Lajer et al

Ny viden om prognose for og behandling af børne-absencepilepsi

Joakim Bloch & Maria J. Miranda

Genital aktinomykose og bækkenabsces hos en kvinde med en 13 år gammel spiral

Anne Bank Boisen, Eva Ostenfeldt, Lise Tornvig Erikstrup et al

Infektion med carbapenemaseproducerende bakterier efter kosmetisk operation i udlandet

Vigith Andrews, Anette M. Hammerum, Niclas Dohrn et al

Leversvigt hos neonatale børn er en diagnostisk udfordring

Heidi Smedegaard, Vibeke Brix Christensen, Morten Hanefeld Dziegiel et al

Skorpionen i skoen

Michaela Tinggaard & Kristina Thorsteinsson