

Veiligheid van aspirine bij preventie van pre-eclampsie

Sophie van den Belt, Esther Feijen-de Jong

In de tweede lijn schrijven gynaecologen zwangere vrouwen die een hoog risico op pre-eclampsie lopen steeds vaker aspirine voor. De laatste tijd krijgen ook huisartsen regelmatig een verzoek om een aspirinerecept. Maar is aspirine wel veilig voor de (on)geboren baby? Recente publicaties laten zien dat aspirinegebruik tijdens de zwangerschap niet schadelijk is voor het kind. Huisartsen lijken daarom veilig aspirine voor te kunnen schrijven aan een zwangere vrouw, mits daar een indicatie voor is.

Pre-eclampsie is een zwangerschapscomplicatie die in Nederland voorkomt in 2-5% van de zwangerschappen.¹ Onderzoek heeft aangetoond dat aspirinegebruik tijdens de zwangerschap bij patiënten met een verhoogd risico op pre-eclampsie de kans op pre-eclampsie verlaagt (relatief risico (RR) 0,47, 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,34 tot 0,65, prevalentie 9,3% in de aspirinegroep versus 21,3% in de controlegroep).² De richtlijn van de Nederlandse vereniging van Obstetrie en Gynaecologie adviseert dan ook om bij vrouwen met minimaal 1 hoogrisicofactor op pre-eclampsie [tabel] een lage dosis aspirine (80 mg/dag) voor te schrijven.³ Ook bij 2 of meer matige risicofactoren is het gebruik van aspirine te overwegen. De vrouw zou dan met aspirine moeten starten na 12 weken amenorroeduur (maar niet eerder vanwege een mogelijk teratogeen effect op de organogenese) en bij voorkeur vóór het voltooiën van de zestiende week. Bij 36 weken amenorroeduur moet ze stoppen.



Aspirinegebruik verlaagt het risico op pre-eclampsie bij zwangere vrouwen met een hoog risico hierop.

Tabel

Risicofactoren voor het ontstaan van pre-eclampsie⁴⁻⁶

Risico	Risicofactor
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-eclampsie tijdens een eerdere zwangerschap • Chronische nierziekten • Auto-immuunaandoeningen, zoals systemische lupus erythematoses of het antifosfolipidesyndroom • Diabetes mellitus type 1 of 2 • Pre-existente hypertensie
Matig	<ul style="list-style-type: none"> • Nullipariteit • Maternale leeftijd \geq 40 jaar • Interval tussen zwangerschappen > 10 jaar • Pre-eclampsie in de familieanamnese (moeder of zuster) • Obesitas (BMI > 35) • Meerlingzwangerschap • Placentaire insufficiëntie in de obstetrische voorgeschiedenis (bijvoorbeeld een eerder kind met een laag geboortegewicht of perinatale sterfte als gevolg van placenta-insufficiëntie of onverklaarde perinatale sterfte) • Zwangerschap na eicel donatie

Onlangs stelde een patiënte mij als aios de vraag of behandeling met aspirine veilig is voor haar (on)geboren kind. Om deze vraag te kunnen beantwoorden voerden we een CAT uit met de volgende vraagstelling: heeft het slikken van aspirine ter preventie van pre-eclampsie bij zwangere vrouwen ongewenste effecten op de (on)geboren baby?

ZOEKSTRATEGIE

Op 28 april 2022 zochten we in de Cochrane Database met de zoektermen 'pre-eclampsia' AND 'acetylsalicylic acid OR aspirin'. Dit leverde 7 systematische reviews op. De meta-analyse van Duley et al. uit 2019 vonden we wegens de recente publicatiedatum en een focus op complicaties het geschikt.⁷ In PubMed zochten we op 'Pre-Eclampsia'[Mesh] AND 'Aspirin'[Mesh] en selecteerden we op 'clinical trial', 'review' en 'publicatiedatum vanaf 2019'. Na de publicatie van de meta-analyse van Duley et al. werden er 39 reviews en 19 klinische trials gepubliceerd, waaronder een gerandomiseerde

dubbelblinde placebogecontroleerde klinische trial uit 2020 (Hoffman et al.).⁸ Dit artikel kozen we vanwege zijn actualiteit en geschikte uitkomstmaten om verder te beoordelen. De overige gevonden klinische trials hadden een vraagstelling die minder goed aansloot bij deze CAT.

RESULTATEN EN BESCHOUWING

De meta-analyse van Duley et al., waarin het gebruik van trombocytenuitremmers op het voorkomen van pre-eclampsie en de complicaties van het gebruik werden onderzocht, includeerde 77 onderzoeken (40.249 vrouwen en hun baby's).⁷ Alle geïncludeerde vrouwen hadden 1 of meer risicofactoren voor het ontwikkelen van pre-eclampsie en waren afkomstig uit middel- tot hooginkomenlanden. Tachtig procent van de data kwam uit 9 grote onderzoeken, waarin de dagdosering aspirine varieerde van 50 tot 150 mg. Een van deze onderzoeken was niet placebogecontroleerd. Aspirine verlaagde het risico op pre-eclampsie met 18% (RR 0,82; 95%-BI 0,77 tot 0,88). De kans op premature geboorte was 9% kleiner (RR 0,91; 95%-BI 0,87 tot 0,95) en die op foetale sterfte was 15% kleiner (RR 0,85; 95%-BI 0,76 tot 0,92). Ook het risico op een laag geboortegewicht nam af wanneer de vrouw aspirine gebruikte (RR 0,84; 95%-BI 0,76 tot 0,92). Het risico op een ernstige ongunstige uitkomst (maternale sterfte, foetale sterfte, pre-eclampsie, een laag geboortegewicht of prematuriteit) was 10% lager in de aspirinegroep (RR 0,90; 95%-BI 0,85 tot 0,96). De follow-upduur van de meeste onderzoeken was kort; 2 grote onderzoeken die kinderen (n < 5000) vervolgden tot de leeftijd van 18 maanden toonden geen verschillen tussen de 2 groepen.

Deze systematische review en meta-analyse is zorgvuldig uitgevoerd. De auteurs doorzochten multiplere databases en hebben de gebruikte zoektermen uitgebreid beschreven. Het risico op bias werd door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Statistische analyses zijn adequaat toegepast en indien beschikbaar hebben de auteurs individuele patiëntengegevens voor de meta-analyse gebruikt. Hoewel ze ook onderzoeken includeerden waarin een andere vorm van trombocytenuitremming werd gebruikt, kregen de meeste interventiegroepen aspirine. Bij het grootste gedeelte van de onderzoeken ontving de controlegroep een placebo; in enkele onderzoeken kreeg de controlegroep geen behandeling. Omdat de doseringen per onderzoek verschilden, is het lastig om te bepalen wat de effectiefste dosering is. Ook wordt niet duidelijk welk moment tussen de twaalfde en zestiende zwangerschapsweek precies het juiste is om met medicatie te starten.

Hoffman et al. onderzochten of het gebruik van een lage dosering aspirine tijdens de zwangerschap het risico op prematuriteit verlaagt.⁸ Ze includeerden 11.976 gezonde nullipara's met een zwangerschapsduur tussen 6 en 13 weken. Het onderzoek vond plaats in een eerstelijnssetting in 6 landen met een laag tot middeninkomen (India, Pakistan, Zambia, Congo, Guatemala en Kenia). De primaire uitkomstmaat was vroeggeboorte (geboorte tussen 20 en 37 weken zwangerschap). Secundaire

uitkomstmaten betroffen zowel de moeder (onder andere hypertensieve aandoeningen, maternale sterfte, bloedverlies rond de partus) als het kind (bijvoorbeeld foetale sterfte of een laag geboortegewicht). De onderzoekers verdeelden de deelnemers willekeurig over een behandeling met 81 mg aspirine/dag of een placebo, gestart tussen de zesde en dertiende zwangerschapsweek. De deelnemers en het onderzoeks- en gezondheids personeel waren geblindeerd. Therapietrouw werd gedefinieerd als adequaat wanneer de deelnemers minimaal 90% van de medicatie innamen.

Vroeggeboorte kwam significant minder vaak voor in de aspirinegroep (n = 668) dan in de placebogroep (n = 754) (RR 0,89; 95%-BI 0,81 tot 0,98). Ook deed foetale sterfte zich minder vaak voor in de aspirinegroep. De onderzoekers vonden geen verschil in geboortegewicht en ook geen ander risico voor het kind. Opvallend is het hoge percentage keizersnedes (25%) in beide groepen, waarvoor de auteurs geen verklaring geven. Therapietrouw was adequaat in 85% van de onderzoekspopulatie – een sensitiviteitsanalyse met alleen therapietrouwe participanten zou interessant zijn. Op grond van de resultaten van dit grote en nauwkeurig uitgevoerde onderzoek in een eerstelijns populatie kunnen we concluderen dat aspirinegebruik tijdens de zwangerschap veilig lijkt voor het kind.

CONCLUSIE

Aspirinegebruik tijdens de zwangerschap verlaagt het risico op pre-eclampsie bij vrouwen met een hoog risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie. De onderzoeken laten zien dat het gebruik van aspirine veilig lijkt voor het (ongeboren) kind. Wanneer de verloskundige een indicatie stelt vanwege een verhoogd risico op pre-eclampsie kan een huisarts deze patiënte acetylsalicylzuur voorschrijven van de twaalfde tot zesentwintigste zwangerschapsweek, in een dosering van eenmaal daags 80 mg voor de nacht. ■

LITERATUUR

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:1-7.
2. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynaecol* 2010;116:402-14.
3. NVOG. Richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. 2021. Beschikbaar via: <https://richtlijndatabase.nl>. Geraadpleegd op 25 augustus 2021.
4. NICE. Guideline Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2019. Beschikbaar via: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG133>. Geraadpleegd op 28 april 2022.
5. 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.
6. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
7. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet

agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2019;10:CD004659.

8. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:285-93.

Van den Belt SM, Feijen-de Jong EI. Veiligheid van aspirine bij preventie van pre-eclampsie. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI:10.1007/s12445-022-2161-z. Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde, Groningen: dr. S.M. van den Belt, aios, s.m.van.den.belt@umcg.nl; Sectie Verloskundige Wetenschap: dr. E.I. Feijen-de Jong, universitair docent verloskunde.
Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven.
Dit is een critically appraised topic [CAT], waarbij de auteur een evidencebased antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.