

Titel

Acetylsalicylsyre i graviditeten

Forfattere:

Abrahamsen, Karen	Læge	Odense Universitetshospital
Andersen, Anita Sylvest	Overlæge	Herlev Hospital
Baldur-Felskov, Birgitte	Afdelingslæge	Hvidovre Hospital
Dalsgaard, Jens	Læge	Sygehus Lillebælt
Frederiksen-Møller, Britta	Ledende overlæge	Sygehus Sønderjylland
Hansen, Jeanette A	Læge	Odense Universitetshospital
Kelstrup, Louise	Afdelingslæge	Herlev Hospital
Lange, Sara	Læge	Odense Universitetshospital
Lindquist, Sofie	Ph.d. studerende	Kræftens Bekæmpelse
Munk, Anne Cathrine Hoffgaard	Overlæge	Sygehus Lillebælt
Persson, Lisa Grange	Ph.d. studerende	Statens Serum Institut
Thellesen, Line	Læge	Herlev Hospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Britta Frederiksen-Møller: britta.fm@gmail.com

Anne Cathrine Hoffgaard Munk: achoffgaard@icloud.com

Status

Første udkast: 1. maj 2021

Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS dato: 18. maj 2021

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Resumé af kliniske rekommandationer	side	2
Forkortelser	side	3
English summary <i>følger</i>	Side	4
Indledning	side	4
Litteratursøgningsmetode	side	5
Virkningsmekanisme	side	5
Kontraindikationer og bivirkninger	side	6
Maternelle risici	side	7
Føtale risici	side	9
ASA som forebyggelse af præeklampsi	side	11
Dosis	side	12

Tidspunkt for opstart af behandling	side	13
Seponeringstidspunkt	side	14
Risikofaktorer for præeklampsi	side	15
Højrisikofaktorer:	side	16
Tidligere præeklampsi	side	16
Kronisk hypertension	side	17
Diabetes mellitus	side	18
Autoimmune sygdomme	side	19
Kronisk nyresygdom	side	20
Moderate risikofaktorer:	side	21
Gemelli/flerfold graviditet	side	22
Ægdonation	side	22
BMI	side	23
Øvrige risikofaktorer	side	24
IUGR	side	29
Senabort og intrauterin fosterdød	side	31
Tidligere abruptio placentae	side	33
Spontan præterm fødsel	side	33
Kodning	side	36
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	side	42
Appendiks 2: Litteratursøgning	side	43
Appendiks 3: Evidenstabeller	side	45
Appendiks 4: Patientinformation	side	59

Resumé af kliniske rekommandationer:

Maternelle risici

Acetylsalicylsyre kan anvendes i graviditeten på indikation, da der ikke er tungtvejende evidens for at det skulle være risikabelt for mater.	A
Fødende, der har fået ASA i graviditeten, bør have anlagt i.v. adgang under fødslen grundet let øget risiko for intra- og postpartum blødning.	B

Føtale risici

Acetylsalicylsyre i graviditeten synes ikke at øge risikoen for neonatal blødning, ductus arteriosus-påvirkning eller fostermisdannelser generelt, hvorfor ASA vurderes sikkert at indtage i graviditeten. Grundet en mulig øget risiko for gastrokise må det overvejes at afvente behandlingsstart til efter 1.trimester.	C
--	---

Dosis, opstarts- og seponeringstidspunkt

Som profylakse mod præeklampsi anbefales acetylsalicylsyre 150 mg.	A
--	---

Acetylsalicylsyre bør opstartes før GA 16 mhp. forebyggelse af præeklamsi.	A
Acetylsalicylsyrer bør indtages til natten for at opnå størst effekt.	A
ASA seponeres GA 37+0, eller 7 dage før forventet fødsel/sectio.	D

Risikofaktorer for præeklamsi

Kvinder med tidligere svær præeklamsi anbefales profylakse med acetylsalicylsyre	A
Det anbefales at kvinder med kronisk hypertension opstartes i acetylsalicylsyrebehandling sidst i 1. trimester	A
Det anbefales at kvinder med prægestationel DM opstartes i profylaktisk acetylsalicylsyrebehandling.	A
For kvinder med antifosfolipidsyndrom er der indikation for acetylsalicylsyre fra erkendt graviditet.	B
For kvinder med SLE er der indikation for acetylsalicylsyre fra GA 10-12.	B
Gravide med kronisk nyresygdom anbefales acetylsalicylsyre fra GA 10-12.	B
Kvinder med flerfoldsgraviditet anbefales ikke acetylsalicylsyre, hvis flerfold graviditet er deres eneste risikofaktor for udvikling af præeklamsi.	B
Acetylsalicylsyreprofylakse til ægdonerede gravide bør overvejes, særligt hvis de har øvrige risikofaktorer for udvikling af præeklamsi.	B
Prægravid BMI > 30 bør betragtes som en moderat risikofaktor for præeklamsi og medfører ikke i sig selv indikation for acetylsalicylsyrebehandling.	B
Ved tilstedeværelsen af min. 2 moderate risikofaktorer kan profylaktisk behandling med acetylsalicylsyre overvejes.	A
Ved tilstedeværelsen af min. 1 moderat risikofaktor kan acetylsalicylsyrebehandling overvejes, hvis risikoen på basis af FMF's algoritme er > 1 ud af 100	C

IUGR

100 mg acetylsalicylsyre kan anvendes til forebyggelse af IUGR hos kvinder med høj risiko for udvikling af placentamedieret sygdom.	B
Optimalt tidsrum for opstart af acetylsalicylsyrebehandling til forebyggelse af IUGR er før GA 16.	A

Senabort og intrauterin fosterdød

Ved uforklaret intrauterin fosterdød anbefales ikke profylaktisk acetylsalicylsyre i efterfølgende graviditet.	A
Ved kendt årsag til tidligere intrauterin fosterdød, eksempelvis præeklampsi, anbefales acetylsalicylsyreprofylakse i henhold til gældende guidelines for disse tilstande.	A

Tidligere abruptio placentae

Der anbefales ikke profylaktisk acetylsalicylsyre ved tidligere abruptio placentae. Ved abruptio som følge af tidligere præeklampsi, hypertension, IUGR henvises til gældende instrukser for disse tilstande.	D
---	---

Spontan præterm fødsel

Profylaktisk acetylsalicylsyre anbefales ikke til forebyggelse af spontan præterm fødsel.	B
---	---

English summary

Forkortelser:

APS: Antifosfolipidsyndrom
ASA: Acetylsalicylsyre
BMI: Body mass index
CI: Konfidensinterval
CKD: Kronisk nyresygdom
DM: Diabetes mellitus
GA: Gestationsalder
GDM: Gestationel diabetes
HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
IUFD: Intrauterin fosterdød
IUGR: Intrauterin væksthæmning
OR: Odds ratio
PE: Præeklampsi
PPH: Postpartum blødning
RR: Relativ risiko
SLE: Systemisk lupus erythematosus

Indledning:

Lavdosis acetylsalicylsyre har gennem den seneste dekade været anvendt til at forebygge primært præeklampsi. Dog har der indtil nu ikke været nogen reel DSOG guideline, hvor evidensen for den præventive effekt heraf er belyst, ligesom det ikke er beskrevet, om acetylsalicylsyre har præventiv effekt hos andre patientkategorier.

Baggrund:

Præeklampsi er en af obsterikkens store syndromer, og metoder til forebyggelse heraf har længe været efterspurgt. Mange forskellige interventioner har gennem tiderne været undersøgt for deres eventuelle præventive effekter på udviklingen af præeklampsi, men kun få har vist sig at være effektive - lavdosis acetylsalicylsyre (ASA) er en af dem. Der er nu udført mange studier, som viser signifikant effekt af forebyggende behandling med lavdosis ASA, men primært til risikogrupper og primært når dette administreres inden for en vis dosis og opstartstidspunkt. Arbejdsgruppen har med denne guideline undersøgt evidensen for effekt af behandling med ASA, ligesom der er undersøgt hvilke risikogrupper, der bør anbefales behandling, hvornår behandlingen bør opstartes og seponeres og i hvilken dosis. De kliniske rekommandationer tager udgangspunkt i en grundig litteraturgennemgang af disse emner.

Definitioner:

I det meste litteratur udgør spektret for lavdosis ASA 60-150 mg/dag.

Afgrænsning af emnet:

Profylakse med acetylsalicylsyre i graviditet udgør i sig selv et bredt emne. Guidelinen er derfor delt op i sektioner:

- Evidens for ASAs forebyggende effekt på udvikling af præeklampsi
- Dosis og tidspunkt for behandling under graviditeten
- Risici ved behandlingen
- Hvilke risikogrupper bør tilbydes behandling
- Andre områder indenfor obstetrikken, hvor ASA kan virke forebyggende (IUGR, præterm fødsel, fosterdød, abruptio m.fl.)

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: ultimo april 2021

Databaser der er søgt i: PubMed, Cochrane, UpToDate, internationale guidelines (RCOG, ACOG, RANZCOG, NFOG)

Søgetermer: Der henvises til Appendiks 2 for litteratur søgningsmetode for de enkelte afsnit.

Tidsperiode: - 2021

Sprogområde: Dansk, engelsk, svensk, norsk

Evidensgradering:

Der anvendes Oxford kriterier for evidensgradering

Emneopdelt gennemgang

Acetylsalicylsyres virkningsmekanisme på placenta

Den præcise årsag til udvikling af præeklamsi er fortsat et mysterium. Den nuværende globale forekomst af præeklamsi er 2–8%, hvilket fører til høj maternal såvel som perinatal dødelighed og sygelighed (1). Udvikling af præeklamsi menes at være relateret til invasion af trofoblastceller i myometriets endothel samt nedsat vaskulær remodellering af spiralarterierne. Defekten kan føre til nedsat perfusion af placenta, hvilket igen kan medføre oxidativt stress og øget såkaldt angiogenetisk ubalance. Dette resulterer i systemisk endothel-aktivering og -dysfunktion (2).

ASA er et NSAID, der absorberes fra mave-tarmkanalen og hydrolyseres hurtigt i kroppen til salicylsyre, som bliver nedbrudt og udskilt gennem nyrerne. ASA virker analgetisk, antiinflammatorisk samt antipyretisk og hæmmer blodpladernes aggregationsevne irreversibelt, dvs. det virker i hele trombocytens levetid (7-10 dage). Den farmakologiske effekt er hovedsagelig hæmning af dannelsen af prostaglandiner og tromboxaner. (3, 4).

Mere detaljeret virker det ved inhibition af COX-1 og COX-2, som er enzymer, der bruges i prostaglandin syntesen. COX-1 findes i endothelceller og regulerer produktionen af prostacyclin og tromboxan A2, og med modsatrettet regulerende effekt på vaskulær hæmostase og blodpladefunktion. Prostacyclin er en potent vasodilatator og inhiberer aggregation af blodplader. Tromboxan A2 er derimod en potent vasokonstriktor, som fremmer aggregation af blodplader. COX-2 kommer til udtryk ved eksposition for cytokiner og andre inflammatoriske mediatorer. Effekten af ASA på COX-1 og COX-2 er dosisafhængig. Ved lav dosering (60-150 mg/dag) medføres irreversibel acetylering af COX-1, hvilket medfører nedsat medieret syntese af tromboxan A2. Ved højere doser inhiberes både COX-1 og -2, og dermed også prostaglandin syntesen (2, 3)

En bedre forståelse af ovenstående processer kan føre til udvikling af nye prognostiske markører, der anvender placenta-specifikke eksosomer eller til overvågning af responset af ASA-behandling (1, 5). Der forskes fortsat, da det er presserende at finde svar, idet det kan være værdifuldt ifht. terapeutiske mål til behandling af unormal placenta-funktion hos gravide med præeklamsi (5).

Referencer:

1. Suchismita D., et al (2019). "Molecular Targets of Aspirin and Prevention of Preeclampsia and Their Potential Association with Circulating Extracellular Vesicles during Pregnancy." *International Journal of Molecular Science* 20(18):4370.
2. Bei Xu., et al (2017). "The effect of acetyl salicylic acid (Aspirin) on trophoblast-endothelial interaction in vitro." *Journal of Reproductive Immunology* Nov;124:54-61.
3. Pro.medicin.dk
4. Gerhard Levy (1978) "Clinical Pharmacokinetics of Aspirin." *American Academy of Pediatrics*. vol. 62 no. 5s 867-872
5. Susan J Fisher (2015). "Why s placentation abnormal in preeclampsia?". *American Journal of Obstetric & Gynaecology*. Oct; 213 (4 suppl):S115-22.

Kontraindikationer og bivirkninger ved ASA behandling

Kontraindikationer

Stærkt nedsat leverfunktion

Stærkt nedsat nyrefunktion.

Aktiv gastro-intestinal blødning.
Patologisk blødningstendens.
K-vitamin mangel.

Relative kontraindikationer/særlig opmærksomhed ved:
Forsigtighed ved let til moderat lever- eller nyreinsufficiens.
Tidl. gastric bypass-operation
Trombocytopeni

Bivirkninger

Meget almindelige (>10%):

Blødningstendens. Abdominalsmerter. Gastro-øsofageal refluks. Halsbrand

Almindelige (1-10%):

Diarré. Flatulens. Gastro-intestinal blødning. Kvalme. Melæna. Opkastning. Angioødem. Urticaria. Hovedpine. Søvnløshed. Bronkospasme.

Ikke almindelige, sjældne og meget sjældne (kun angivet bivirkninger, som er vurderet meget alvorlige)

Anafylaktisk reaktion. Høretab. Gastro-intestinal perforation. Cerebral hæmoragi. Vasculitis. Stevens-Johnsons syndrom. Toksisk epidermal nekrolyse. Nyrefunktionspåvirkning.

Interaktioner

Hydrocortison eller prednison kan ved langtidsbehandling nedsætte effekten af acetylsalicylsyre (øger clearance).
Samtidig brug af NSAID øger risikoen for ulcus.

Maternelle risici ved acetylsalicylsyre behandling under graviditeten

I de fleste studier, som undersøger maternelle risici ved behandling med ASA i graviditeten, er præeklampsi det primære outcome og maternelle komplikationer en del af de sekundære outcomes. Studierne mangler derfor ofte power til at undersøge de mere sjældne komplikationer. Studierne er desuden heterogene i forhold til dosis og behandlingsvarighed som vist i tabel 1 i appendiks 3.

Et nyere, registerbaseret kohortestudie fra Sverige (Hastie 2020) af 313.624 fødende i 2013-2017, heraf 4.088 fødende (1,3%), der får lavdosis ASA i graviditeten. Kvinderne i ASA-gruppen er gennemsnitligt ældre, har højere BMI, har oftere co-morbiditet, flerfoldsgraviditet eller IVF-graviditet, er oftere flergangsfødende, og en større andel af dem får præeklampsi, præterm fødsel eller sectio. Man finder ingen overhyppighed af blødningskomplikationer i graviditeten, men hos de kvinder, der føder vaginalt, er der i justerede analyser øget risiko for intrapartum og postpartum blødning (> 1000 ml) med aOR på hhv 1,63 (CI 1,30-2,05) og 1,23 (CI 1,08-1,39), ligesom der også er flere tilfælde af vaginale hæmatomer efterflg. (aOR 2,21, CI 1,13-4,34), dog er der kun få tilfælde af dette i hver gruppe. Der er ikke rapporteret, hvornår kvinderne opstarter behandling, eller hvor længe de tager det i graviditeten, men i Sverige anbefales en dosis på 75 mg ASA til højrisikogravide fra GA 12-36+0.

Der har tidligere været mistanke om, at ASA øger risikoen for abruptio placentae (Sibai 1993, Hauth 1995, Xu 2015), hvilket en metaanalyse fra 2018 (Roberge S) ikke har kunnet genfinde. 12.585 gravide randomiseret til enten ASA 50-150 mg eller placebo/ingen behandling indgår i

analysen, der undersøger risikoen for abruptio og blødning i graviditeten ift. dosis og behandlingsstart, De finder ingen effekt af ASA < 100 mg, men en signifikant beskyttende effekt ved opstart ≤ GA 16+0 (p=0,04) i subgruppen, der får ASA ≥ 100 mg.

I et Cochrane review fra 2019 (Duley) ser man på i alt 77 RCTs (40.249 kvinder), der inkluderer gravide i risiko for udvikling af præeklamsi. Kvinderne randomiseres til enten ASA som monoterapi, ASA og dipyridamol eller placebo/ingen behandling. I hovedparten af studierne er interventionen 50 eller 60 mg ASA; kun i to af de større studier giver man hhv. 100 mg (ERASME studiet, 3.294 gravide) og 150 mg (ASPREE studiet, 1.776 gravide). Primære outcome er præeklamsi, men da man også ønsker at belyse sikkerheden ved brug i graviditet er der flere sekundære outcomes, bl.a. postpartum blødning (PPH) og abruptio. Her finder man en marginalt højere risiko for PPH > 500 ml i magnylgruppen (19 studier, 23.769 gravide, RR 1,06, CI 1-1,12) og abruptio (29 studier, 30.775 gravide, RR 1,21, CI 0,95-1,54), men begge resultater er nedgraderet til moderat evidens pga. hhv. heterogenitet og bredt konfidensinterval formentlig grundet sjældent outcome. Der er ingen, eller ubetydelig, forskel i andelen af gravide, der har antepartal blødning, DIC, eller anden alvorlig morbiditet (stroke, nyresvigt, leversvigt, HELLP). I subgruppeanalyser på kvinder med gestationel hypertension finder man en uklar effekt af ASA ved disse outcomes med brede konfidensintervaller. Forfatterne konkluderer, at den let øgede risiko for PPH kan være grundet forskellige måder at vurdere PPH på, samt at der ikke er stratificeret for fødselsmåde.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Acetylsalicylsyre i graviditeten giver en let øget risiko (OR 1,06 / 1,23) for PPH ved vaginal fødsel	1a / 2b
Acetylsalicylsyre i graviditeten giver en let øget risiko (OR 1,65) for intrapartum blødning ved vaginal fødsel	2b
Acetylsalicylsyre i graviditeten øger ikke risikoen for abruptio placentae signifikant	1b
Hvis acetylsalicylsyrebehandling gives i dosis ≥ 100 mg OG startes inden GA 16 er der muligvis en beskyttende effekt ift. abruptio placentae	1a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Acetylsalicylsyre kan anvendes i graviditeten på indikation, da der ikke er tungtvejende evidens for at det skulle være risikabelt for mater.	A

Referencer

1. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;2019(10).
2. Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. American journal of obstetrics and gynecology. 2021;224(1):95.e1-.e12
3. 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 (London, England). 2020;395(10220):285-93.

4. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2015;17(7):567-73.
5. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *The New England journal of medicine*. 1993;329(17):1213-8.
6. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, Cutter GR, Cliver SP. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol*. 1995 Jun;85(6):1055-8.
7. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 May;218(5):483-489.

Føtale risici ved acetylsalicylsyre behandling under graviditeten

I de fleste studier, som undersøger føtal risiko ved ASA behandling, er præeklampsi det primære outcome og neonatale komplikationer de sekundære outcomes. Studierne mangler derfor ofte power til at undersøge de mere sjældne komplikationer. Studierne er desuden heterogene i forhold til ASA dosis og behandlingsvarighed, som vist i tabel 2 i appendiks 3.

Misdannelse

Lavdosis ASA-behandling i graviditeten øger ikke risikoen for fostermisdannelser generelt (1). Hvorvidt der er øget risiko for gastroskise ved ASA eksponering i første trimester har været diskuteret. To case-kontrol studier fra henholdsvis 2002 (n=1130) og 2004 (n=22.843) har divergerende resultater (2, 3). I en metaanalyse fra 2002 (n=2710) finder Kozer et al. (1) signifikant sammenhæng mellem ASA eksponering i første trimester og gastroskise, OR 2.37; 95% CI 1.44-3.88, men hævder dog at resultatet skal tolkes med forsigtighed, da andre årsager end ASA kan skyldes udkommet. I Danmark er incidensen for gastroskise 3-4,5 per 10.000 levendefødt. Ligeledes er det omdiskuteret, om der er øget risiko for kryptorkisme hos fosteret ved ASA-behandling i graviditeten. Et dansk kohorte studie fra 2010 (n=47.400) finder ikke en association mellem ASA i graviditeten og kryptorkisme (4). Ingen studier undersøger risikoen for misdannelser ved start af ASA-behandling efter første trimester.

Neonatal blødning

Det tyder ikke på, at ASA-behandling under graviditeten øger risikoen for neonatal blødning, herunder neonatal intrakraniell blødning (5-8). I en stor Cochrane metaanalyse fra 2019 med over

30.000 børn finder Duley et al. ingen sammenhæng mellem ASA-profylakse og intrakraniell blødning (RR 0.99; 95% CI 0.72 - 1.36) (5).

En meta analyse fra 2015 med over 17.000 børn finder heller ikke en association (6).

Rolnik et al (7) præsenterer lignende resultater i et RCT, som matcher behandlingspraksis i DK, hvor kvinder med høj risiko for præeklamsi fik 150 mg ASA fra GA 11-14 og frem til GA 36+0. I et svensk registerstudie finder man øget risiko for neonatal intrakraniell blødning blandt børn født af kvinder, som fik ASA under graviditeten (OR 9.66; 95% CI, 1.88-49.48), men efter justering for præeklamsi ophører den signifikante sammenhæng (aOR 3,74; 95% CI 0.80-17.42)(8).

To metaanalyser undersøger risikoen for generel neonatal blødning ved ASA eksponering, men beskriver ikke dette outcome nærmere. Begge studier finder, at der ikke er en sammenhæng imellem eksponering og risiko for blødning (RR 0.90; 95% CI 0.75 -1.08 (5) og RR 1.03; 95% CI 0.85-1.07 (9)).

I et RCT fra 1993 (n=2985 raske nullipara) findes heller ikke øget risiko for generel neonatal blødning, her defineret som kefalhæmatom, cerebral hæmorrhagi, petekkier, purpura, voldsom blødning ved omskæring eller behov for transfusion (10).

Ductus arteriosus

Der er begrænset litteratur som omhandler ASAs potentielle påvirkning af ductus arteriosus. I et case-control studie med 171 kvinder, hvor 65 kvinder havde taget 80 mg ASA dagligt i graviditeten, findes ikke ændring i hæmodynamikken i ductus arteriosus efter indtag af ASA (11).

Nyrer

Vi har ikke fundet studier der undersøger om ASA i graviditeten påvirker fosterets nyrer.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Acetylsalicylsyre i første trimester øger muligvis risikoen for gastroskise hos fosteret	3a
Acetylsalicylsyre i graviditeten øger ikke risikoen for fostermisdannelser generelt	2b
Acetylsalicylsyre i graviditeten øger ikke risikoen for neonatal intrakraniell blødning eller neonatal blødning generelt	1b
Acetylsalicylsyre i graviditeten (80-100 mg) påvirker ikke hæmodynamikken i ductus arteriosus hos fosteret	3b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Acetylsalicylsyre i graviditeten synes ikke at øge risikoen for neonatal blødning, ductus arteriosus-påvirkning eller fostermisdannelser generelt, hvorfor ASA vurderes sikkert at indtage i graviditeten. Grundet en mulig øget risiko for gastroskise må det overvejes at afvente behandlingsstart til slutningen af 1.trimester.	C

Referencer

1. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(6):1623-30.
2. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *American journal of epidemiology*. 2002;155(1):26-31.
3. Nørgård B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(3):922-3.
4. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(6):779-85.
5. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;2019(10).
6. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2015;17(7):567-73.
7. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2017;377(7):613-22.
8. Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(1):95.e1-.e12.
9. Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth defects research Part B, Developmental and reproductive toxicology*. 2003;68(1):70-84.
10. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. The New England journal of medicine*. 1993;329(17):1213-8.
11. Miyazaki M, Kuwabara Y, Takeshita T. Influence of perinatal low-dose acetylsalicylic acid therapy on fetal hemodynamics evaluated by determining the acceleration-time/ejection-time ratio in the ductus arteriosus. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2018;44(1):87-92.

Acetylsalicylsyre som forebyggelse af præeklampsi

Det generelle billede, der tegner sig ved en gennemgang af den megen litteratur, der findes på området - primært systematiske reviews og metaanalyser – er, at ASA har en præventiv effekt på præeklampsi (primært svær og tidlig præeklampsi). Internationalt er der forskellige regimer i forhold til både dosis og behandlingsopstart og –varighed. I de efterfølgende afsnit har vi forholdt os kritisk til evidensen for at kunne komme med en anbefalet dosis og opstartstidspunkt af behandlingen.

Anbefalet dosis af ASA

Baggrund: ASA bruges som profylakse af flere tilstande i graviditeten. Emnet er bredt. Denne anbefaling omhandler specifikt effekt på præeklampsi.

Standarddosis i Danmark er 150 mg. Er der evidens for anvendelse af 150 mg og er dette den dosis, som vi fremadrettet vil anbefale?

Vores litteraturgennemgang finder flere studier med høj evidensgradering (Oxford 1A), som handler om dosering af ASA. Der er ikke konsensus om en specifik dosis af ASA. Generelt viser litteraturen gavnlige effekt ved dosis på 100-150 mg (1,2). Et Cochrane-studie viser signifikant effekt af dosis > 75 mg (3). Der er generelt dårligere eller ingen effekt af lavere dosis (4). Et større systematisk review viser en dosis-respons sammenhæng med bedre effekt ved højere dosis (5). Endelig er der i en metaanalyse påvist signifikant effekt på præterm PE, men ikke ved dosis < 150 mg (6)..

Uddybning af evidens:

På baggrund af 55 RCT'er anbefales i en metaanalyse dosis af ASA mellem 100-150 mg. De finder ikke en sikker korrelation mellem dosis og effekt (1). Endnu en metaanalyse baseret på 16 RCT viser, at dosis \geq 100mg dagligt har gavnlige effekt på forebyggelse af præterm PE (RR 0.62; 95% CI, 0.45-0.87) (2).

Et Cochrane studie fra 2019 baseret på 77 RCT viser, at lavdosis ASA reducerer risikoen for PE med 18% (36.716 kvinder, 60 studier, RR 0.82, 95% CI 0.77 - 0.88; high-quality evidence). Der vises i studiet en signifikant effekt på dosis \geq 75 mg eller højere. *Number needed to treat for one woman to benefit* (NNTB) 61 (95% CI 45 - 92)(3). Der ses generelt dårligere eller ingen effekt ved lavere dosis. Systematisk review med 6 RCT'er viser ingen effekt på risiko for hverken PE (RR 0.93; 95% CI: 0.75 - 1.15), eller alvorlig PE (RR: 0.96; 95% CI: 0.71 - 1.28) ved dosis på 60 mg (4).

Et systematisk review og metaanalyse fra 2016 med 45 RCT'er, viser signifikant effekt på den præventive effekt for PE og svær PE (RR 0.57; 95% CI, 0.43-0.75; $P < .001$; R^2 , 44%; $P = .036$) og (RR 0.47; 95% confidence interval, 0.26-0.83; $P = .009$; R^2 , 100%; $P = .008$). Dosis er mellem 50-150 mg. Her påpeges en dosis-respons sammenhæng. Højere dosis giver bedre effekt (5).

Endelig viser et systematisk review med afsæt i 23 RCT'er signifikant effekt på præterm PE (RR 0.38; 95% CI: 0.20-0.72; $P = 0.011$), men ingen signifikant effekt på dosis <150 mg (6).

Resumé af evidens:

I de fleste studier ses en dosis-respons sammenhæng, med større reduktion i risikoen for udvikling af præeklampsi ved højere dosis acetylsalicylsyre.	1a
I de fleste studier ses forebyggende effekt på præeklampsi ved ASA dosis \geq 100 mg.	1a
Der ses signifikant reduceret risiko for præterm præeklampsi ved ASA 150 mg	1a

Kliniske rekommandationer:

Som profylakse mod præeklamsi anbefales ASA 150 mg	A
--	---

Opstartstidspunkt af ASA som profylaktisk behandling i graviditeten

Baggrund:

I de fleste studier påbegyndes behandling med ASA før eller ved GA 16. Anbefaling i Danmark har indtil nu været opstart af ASA i graviditeten før GA 16 for at forebygge forekomst af præeklamsi i graviditeten. I litteraturen findes flere systematiske reviews og metaanalyser som viser signifikant reduceret risiko for udviklingen af præeklamsi ved opstart af ASA før eller i GA 16. (1, 2, 7, 8, 9, 10, 11)

Uddybning af evidens:

I et stort review af Ghazanfarpour et al. 2020 (1) findes flere studier med signifikant reduktion i risikoen for at udvikle præeklamsi i graviditeten hvis ASA opstartes \leq uge 16.

Ligeledes findes der god evidens for opstart af ASA før eller ved GA 16 i tre systematiske reviews af Roberge et al. I et review fra 2018 (2) (18.907 kvinder) ses en reduktion i risikoen for udviklingen af præterm præeklamsi med en RR 0.62; 95% CI: 0.45-0.87 ved dosis af ASA på mindst 100 mg. I et studie fra 2012 (8) påvises en signifikant reduktion i udvikling af svær præeklamsi (RR 0.22, 95% CI: 0.08-0.57), ligeledes ved opstart af ASA før GA 16. Endnu et studie fra 2012 af Roberge et al. (9) viser at ASA opstartet \leq GA 16 er forbundet med en væsentlig reduktion af risikoen for tidlig udvikling af præeklamsi (RR 0.11, 95% CI 0,04-0,33).

Et systematisk review af Cui et al. 2018 (11) viser at lavdosis ASA er associeret med reduceret risiko for udvikling af præeklamsi (RR 0.67; 95% CI: 0.57-0.8) og samme resultat ses i en større metaanalyse af Ting-ting Xu et al. 2016 (7) (21.403 kvinder) med lav-dosis ASA behandling fra GA 12 til GA 32, der påviser mindsket incidens for PE (OR 0.71; 95% CI, 0.57-0.87) og for svær PE (OR 0.37; 95% CI, 0.23-0.61).

Et Systematisk review af Chaemsaitong et al. 2020 (12) viser at ASA før 11 ugers graviditet er associeret med en non-signifikant reduceret risiko for udvikling af præeklamsi (RR 0.52, 95%CI: 0.23-1.17 $P=0.115$) og det betyder at der ikke findes evidens for yderligere effekt ved opstart af behandling med ASA før GA 11.

I et systematisk review af Fakari et al. 2020 (13) findes en signifikant bedre effekt på sænkning af blodtrykket ved indtag af ASA til natten, frem for indtag om morgenen. Forklaringen på dette kan være, at reninproduktionen sænkes om natten, og derved opnår ASA større effekt. Samme effekt er beskrevet i studie af Bujold et al. (14)

Der findes studier der påviser effekt af ASA på risikoen for udvikling af præeklamsi ved opstart senere end GA 16. I en metaanalyse af Meher et al. 2016 (15) påvises ingen signifikant forskel for udvikling af præeklamsi ved opstart af ASA før eller efter GA 16 ($<GA 16$: RR 0.90; 95% CI, 0.79-1.03; 17 forsøg, 9.241 kvinder), ($>GA 16$: RR 0.90; 95% CI, 0.83-0.98; 22 forsøg, 21.429 kvinder) ($P = .98$) og derved anbefales ASA til gravide med risiko for udvikling af PE også ved opstart efter GA 16. Ghazanfsarpour et al. finder ligeledes studier med reduceret risiko for præeklamsi hvor ASA opstartes efter GA 16, men resultaterne er ikke signifikante (1).

Resumé af evidens:

Opstart af ASA før GA 16 har en forebyggende effekt på udvikling af tidlig præeklamsi.	1a
Opstart af ASA før GA 16 har en forebyggende effekt på udvikling af sen præeklamsi.	1a
En metaanalyse finder ingen signifikant forskel på udviklingen af præeklamsi hos gravide hvor ASA er opstartet før eller efter GA 16.	1a
Flere studier ser størst effekt på forebyggelsen af præeklamsi ved indtag af ASA om aftenen.	1a

Kliniske rekommandationer:

ASA bør opstartes før GA 16 mhp. forebyggelse af præeklamsi.	A
--	---

Tidspunkt for seponering af ASA

ASA hæmmer enzymet cyclooxygenase-1 i trombocytten, hvorved produktion af tromboxan A2 hæmmes irreversibelt. Normal trombocytfunktion kræver således ny produktion af trombocytter fra knoglemarven. Ved ophør af behandling med ASA frigives ca. 10% nye trombocytter fra knoglemarven pr. døgn således, at hovedparten af trombocytterne i løbet af en uge vil være nye og dermed funktionsdygtige.

ASA seponeres derfor GA 37+0, eller 7 dage før forventet fødsel/sectio.

Acetylsalicylsyrebehandling seponeres GA 37+0, eller 7 dage før forventet fødsel/sectio.	D
--	---

Referencer

1. Ghazanfarpour M, Sathyapalan T, Banach M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Prophylactic aspirin for preventing pre-eclampsia and its complications: An overview of meta-analyses. Drug discovery today. 2020 Aug;25(8):1487-1501. doi: [10.1016/j.drudis.2020.05.011](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.011)
2. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2018 Mar;218(3):287-293.e1. doi: [10.1016/j.ajog.2017.11.561](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561)
3. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. The Cochrane database of systematic reviews. 2019 Oct 30;2019(10):CD004659. doi: [10.1002/14651858.CD004659.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3).
4. Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. American journal of perinatology. 2016 Jul;33(8):781-5. doi: [10.1055/s-0036-1572495](https://doi.org/10.1055/s-0036-1572495)
5. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis.

American journal of obstetrics and gynecology. 2017 Feb;216(2):110-120.e6. doi: [10.1016/j.ajog.2016.09.076](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.076)

6. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2021 Mar 9;16(3):e0247782. doi: [10.1371/journal.pone.0247782](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247782)

7. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2015 Jul;17(7):567-73. doi: [10.1111/jch.12541](https://doi.org/10.1111/jch.12541)

8. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of perinatology*. 2012 Aug;29(7):551-6. doi: [10.1055/s-0032-1310527](https://doi.org/10.1055/s-0032-1310527)

9. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bujold E, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;31(3):141-6. doi: [10.1159/000336662](https://doi.org/10.1159/000336662)

10. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen A-K, Hämäläinen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013 Jan;120(1):64-74. doi: [10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x)

11. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Low-dose aspirin at ≤ 16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*. D.A. Spandidos; 2018 May;15(5):4361-4369. doi: [10.3892/etm.2018.5972](https://doi.org/10.3892/etm.2018.5972)

12. Chaemsaihong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia?. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020 May;222(5):437-450. doi: [10.1016/j.ajog.2019.08.047](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.047)

13. Fakari FR, Rousta R, Ghazanfarpour M, Kariman N. The Effect of Aspirin on Preeclampsia: A Systematic Review. *International Journal of Pediatrics*. 2020 Aug;8(8):11803-11811. doi: [10.22038/ijp.2020.48198.3886](https://doi.org/10.22038/ijp.2020.48198.3886)

14. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *OBGYN. Obstetrics and Gynecology*. John Wiley & Sons, Ltd. 2014 Jul;34(7):642-8. doi: [10.1002/pd.4403](https://doi.org/10.1002/pd.4403)

15. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017 Feb;216(2):121-128.e2. doi: [10.1016/j.ajog.2016.10.016](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.016)

16. Seidler AL, Askie L, Ray JG. Optimal aspirin dosing for preeclampsia prevention. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018 Jul;219(1):117-118. doi: [10.1016/j.ajog.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.018)

17. Gan J, He H, Qi H. Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension in pregnancy*. 2016 Aug;35(3):426-35. doi: [10.1080/10641955.2016.1178772](https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1178772)

18. Trivedi NA. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *Journal of postgraduate medicine*. Apr-Jun 2011;57(2):91-5. doi: 10.4103/0022-3859.81858

19. Park F, Russo K, Williams P, Pelosi M, Puddephatt R, Walter M, et al. Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Oct;46(4):419-23. doi: 10.1002/uog.14819

Risikofaktorer for præeklamsi

Indledning

En række maternelle faktorer er vist at øge risikoen for præeklamsi. God 1. trimester-prædiktion af præeklamsi har afgørende betydning for forebyggelsesindsatsen, da profylaktisk behandling med acetylsalicylsyre (ASA) ifølge flere studier virker optimalt ved opstart i slutningen af 1. trimester (1). ASA har størst forebyggende effekt på præterm præeklamsi, dvs. præeklamsi der kræver forløsning før uge 37, (2). Der er to grundlæggende forskellige tilgange til prædiktion: 1) prædiktion vha. enkeltrisikofaktorer, hvor væsentlige risikofaktorer for præeklamsi alene eller i kombination kan medføre anbefaling om ASA-behandling, og 2) prædiktion vha. screeningsalgoritmer, hvori flere maternelle faktorer som alder, BMI, paritet m.m. indgår i prædiktionsmodellen, evt. sammen med biomarkører, og munder ud i en individuel risikovurdering. Der pågår aktuelt (2021) flere studier mhp. at validere den mest udbredte screenings-algoritme, herunder et dansk multicenterstudie. Indtil videre anbefaler de fleste guidelines screening ud fra enkeltrisikofaktorer. Ifølge et review fra 2020 (3), er guidelines fra NICE (UK), ACOG (USA), SOGC (Canada), SOMANZ (Australien, NZ), ISSHP (det internationale præeklamsi-selskab) og WHO enige om at anbefale ASA-behandling til kvinder, der har minimum en af følgende højrisikofaktorer: tidl. præeklamsi, kronisk hypertension, prægravid diabetes, antifosfolipidsyndrom (APS) og kronisk nyresygdom, og næsten alle anbefaler ligeledes behandling til kvinder med SLE og andre autoimmune sygdomme. I det følgende gennemgås først evidens og rekommandationer ang. disse højrisikogrupper, samt evidens og rekommandationer vedr. gemelli, ægdonation og forhøjet BMI, hvorefter andre moderate risikofaktorer beskrives.

Højrisikofaktorer

Tidligere præeklamsi:

Præeklamsi i en tidligere graviditet øger markant risikoen for præeklamsi i efterfølgende graviditeter (4,5). I forhold til kvinder uden en anamnese med tidligere præeklamsi finder et stort systematisk review og metaanalyse (4) af 3,7 mio. graviditeter fra 2016 en øget risiko for præeklamsi blandt kvinder med præeklamsi i en tidligere graviditet: RR 8.4 (95% CI: 7.1-9.9). Studiet anslår at ca. 20% af alle tilfælde af præeklamsi kan tilskrives denne risikofaktor (4). Dette risikoestimat er på linje med resultatet fra et systematisk review fra 2005, der inkluderer 52 studier. Her finder Duckitt et al. en godt 7 gange øget risiko for præeklamsi hos andengangsgravide med en anamnese med præeklamsi i deres første graviditet (7,19, 95% CI: 5,85-8,83) (5). Forfatterne finder også, at de andengangsgravide, der udvikler præeklamsi, er over syv gange mere tilbøjelige til at have en anamnese med tidligere præeklamsi end de andengangs fødende, der ikke udvikler

præeklamps (7,61, 9 5% CI:4,3-13,47). Sværhedsgraden af den tidligere præeklamps er tæt associeret med den øgede risiko, hvor kvinder med tidligere svær præterm præeklamps har ca. 25-65% absolut risiko for at udvikle præeklamps i en efterfølgende graviditet (6–8), mens kvinder med kun mild til moderat præeklamps i en tidligere graviditet, har en risiko på 5-7% i den efterfølgende graviditet (9,10). Kvinder uden anamnese med tidligere blodtryksforhøjelse i en graviditet er i lav risiko for at udvikle præeklamps i en efterfølgende graviditet (under 1%) (5). Anamnese med tidligere præeklamps indgår i den algoritme, som ASPRE-studiet bygger på (11). Et lille iransk studie undersøger effekten af 80 mg ASA blandt 90 kvinder med tidligere præeklamps i et blindet randomiseret studie og finder signifikant forskel på blodtryk og udvikling af præeklamps i interventionsgruppen (12). Subgruppeanalyse i ASPRE-studiet finder reduceret forekomst af præeklamps i gruppen af kvinder med tidligere PE ved profylaktisk behandling med ASA (11). Internationale guidelines (FIGO, NICE, ACOG) anbefaler 150 mg ASA som profylakse ved tidligere præeklamps (13–15).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Tidligere præeklamps øger risikoen for præeklamps i efterfølgende graviditet	2a
Profylakse med ASA reducerer signifikant risikoen for svær præeklamps i efterfølgende graviditeter	1b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Kvinder med tidligere svær præeklamps anbefales profylakse med ASA	A

Kronisk hypertension:

Risikoen for progression fra prægestationel hypertension til præeklampsisk overbygning har været velbeskrevet igennem mange år (16). Den absolutte risiko estimeres til 17-25% (17,18). I 2 nye store systematiske reviews og meta-analyser bekræftes den længe kendte viden, at der er stærkt forøget risiko for tidlig udvikling af præeklamps ved tilstedeværelse af kronisk hypertension: I en canadisk metaanalyse fra 2016 finder man, at risikoen for præeklamps er 16% hos kvinder med prægestationel hypertension (baseret på standard klinisk definition), i modsætning til en risiko på 3,1% hos kvinder uden hypertension (4). I en engelsk metaanalyse fra 2014 af op mod 800.000 kvinder, der indgik i 55 studier af kronisk hypertension finder man en 8-fold forøget forekomst, beskrevet som pooled incidens på 25,9% (19).

I et systematisk review fra 2014 findes en reduktion i absolut risiko for præeklamps på 2-5%, hvis behandling med lavdosis ASA opstartes i 2. trimester (20). Også hos kvinder med prægravidt stadium 1-hypertension (BT 130-139/80-89) finder et randomiseret studie positiv effekt af behandling med ASA på risikoen for præeklamps med en risk ratio på 0,61 (21). ASPRE-studiet (11) inkluderer knapt 1800 kvinder med høj risiko for udvikling af præterm præeklamps med baggrund i flere typer risikofaktorer, heriblandt kronisk hypertension, og finder overordnet en signifikant reduktion af risikoen for præterm præeklamps i ASA-gruppen. I sekundære analyser af data fra ASPRE-studiet finder man dog ingen effekt af ASA på risikoen for udvikling af præeklamps hos kvinder med kronisk hypertension (2), og forfatterne overvejer om den manglende profylaktiske effekt skyldes a priori tilstedeværelse af endotel-dysfunktion (22). I to systematiske reviews af Roberge et al. hhv. før og efter publiceringen af ASPRE-studiets resultater (1,23) undersøges effekten af ASA på risikoen for udvikling af præeklamps ved tilstedeværelse af prægestationel hypertension. Begge

studier konkluderer, at risikoen for tidlig udvikling af præeklamsi nedsættes betydeligt ved behandling med ASA på >100 mg dagligt opstartet før 16. graviditetsuge.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Kvinder med prægestational hypertension er i stor risiko for at udvikle præterm præeklamsi. Der er evidens for risiko-reduktion ved opstart af ASA i 1. trimester	Ia

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det anbefales at kvinder med kronisk hypertension opstartes i ASA 150 mg sidst i 1. trimester	A

Diabetes mellitus:

Prægestational diabetes er en risikofaktor for udvikling af præeklamsi i graviditeten. I et amerikansk National Institute of Health (NIH)-review findes prægestational diabetes at give en 2-6 gange højere risiko for udvikling af præeklamsi end hos kvinder uden diabetes (24). Et dansk review fra 2018, som opgør prævalensen af præeklamsi i graviditeten hos kvinder med type 1 diabetes, finder, at den er 17%, hvilket er 5-6 gange højere end hos baggrundspopulationen (25). Et nyere svensk populationsbaseret kohortestudie på op mod 8000 kvinder finder, at den justerede OR for udvikling af PE hos kvinder med type 1 DM er 5,74 og hos kvinder med type 2 DM var OR 2,11 (26). Et mindre polsk observationelt kohorte studie (N=165) af kvinder med type 1-diabetes finder, at udvikling af præeklamsi i graviditeten er associeret med nulliparitet, vægtøgning i graviditeten samt tilstedeværelse af vaskulopati og kronisk hypertension (27). Et systematisk review og metaanalyse fra 2005 fandt, at prægravid diabetes øgede risikoen for præeklamsi med OR 3.56 (95% CI 2.5-5.0) ved pooling af tre studier omfattende ca. 56.000 gravide. (5).

Den Amerikanske Diabetes Organisation (ADA) anbefaler stærkt (kategori A) profylaktisk behandling med lavdosis ASA (80-150 mg pr dag) (5,20,28). Ligeledes anbefaler ADIPS (Australian Diabetes in Pregnancy Society) samme dosis (ADIPS, 2020). ADIPS anbefaler pragmatisk, at alle kvinder med prægestational DM bør behandles med ASA uanset evt. risikovurdering ved algoritme-baseret screening . Dansk Endokrinologisk Selskab (11.04.21: [www. Endocrinology.dk](http://www.Endocrinology.dk)) anbefaler også profylaktisk brug af ASA 150 mg hos kvinder med prægestational diabetes.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Prægestational DM er en højrisikofaktor for tidlig udvikling af PE i graviditeten	Ia-2a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det anbefales at kvinder med prægestational DM opstartes i profylaktisk ASA-behandling.	A

Autoimmune sygdomme:

Autoimmune sygdomme er en heterogen gruppe af sygdomme, som har det til fælles, at der er fundet autoantistoffer ved sygdommen. Autoimmune lidelser forekommer hos ca. 7% af befolkningen, men rammer hyppigere kvinder. Risikoen for placentamedierede komplikationer er

øget blandt kvinder med visse autoimmune sygdomme, heraf især systemisk lupus erythematosus (SLE) og antifosfolipidsyndrom (APS) (29). Andre autoimmune lidelser som rheumatoid arthrit bedres typisk under graviditet, og rheumatoid arthrit har ingen større indflydelse på risikoen for udvikling af PE.

Antifosfolipidsyndrom

APS er en autoimmun, hyperkoagulabel tilstand udløst af antifosfolipidantistoffer, der øger risikoen for både trombose og svære graviditetskomplikationer (4). Ved APS ses en op til 54.5% risiko for udvikling af placentamedierede komplikationer, hvor risikoen afhænger dels af typen af antifosfolipidantistoffer, dels af antallet af tilstedeværende antifosfolipidantistoffer (30). På trods af lavmolekylært heparin (LMH) og ASA som standardregime har denne patientgruppe en øget risiko for placentamedierede komplikationer på ca. 20-30%, omend graviditetsudkommet forbedres for ca. 70-80% af disse ptt. (31,32). Således ses PE hos mellem 11.1% og 47.7%; $P < 0.01$, IUGR hos mellem 25.9% og 48.4%; $P < 0.01$, og intrauterin fosterdød hos mellem 7.4% og 29.7%; $P < 0.01$. Et systematisk review fandt, at graviditetsudløst hypertension forekommer signifikant hyppigere blandt kvinder med APS (RR: 1.81, 95% CI: 1.33 - 2.45; $P = 0.0002$), ligesom risikoen for fosterdød (RR: 1.33, 95% CI: 1.00-1.76; $P = 0.05$), abort (RR: 2.42, 95% CI: 1.46-4.01; $P = 0.0006$), trombose (RR: 2.83, 95% CI: 1.47-5.44; $P = 0.002$) og præterm fødsel (RR: 1.89, 95% CI: 1.52-2.35; $P = 0.00001$) ses signifikant højere blandt gravide med APS. Risikoen for neonatal mortalitet (RR: 3.95, 95% CI: 1.98-7.86; $P = 0.0001$), SGA (RR: 1.38, 95% CI: 1.04-1.82; $P = 0.02$) er også højere i denne patientgruppe (33). På denne baggrund anbefales ASA til gravide med APS fra erkendt graviditet, omend der ikke findes subanalyser for effekten af ASA for denne patientgruppe.

En del kvinder med APS, hvor den kliniske manifestation har været venøs trombose, er allerede før graviditeten i kontinuerlig antikoagulerende behandling. Den antikoagulerende behandling skiftes til LMH fra erkendt graviditet. På grund af den høje tromboserisiko gives LMH i profylaksedosis x 2 dagligt eller i terapeutisk dosering. Hos raske gravide kvinder med APS uden tidligere tromboembolisk sygdom, giver tilstedeværelsen af antistofferne alene ikke indikation for tromboseprofylakse med LMH under graviditeten, men kan overvejes i profylaktisk dosering sammen med ASA fra erkendt graviditet.

Resume af evidens

Evidensgrad

APS øger risikoen for maternelle og føtale graviditetskomplikationer	2a
Gravide med APS har øget risiko for at udvikle præeklamsi og SGA	2a

Kliniske rekommandationer

Styrke

For kvinder med APS er der indikation for ASA fra erkendt graviditet	B
--	---

Systemisk lupus erythematosus

Systemisk lupus (SLE) er en sjælden kronisk autoimmun, recidiverende, inflammatorisk bindevævssygdom, som afficerer hud, led og organer, typisk nyrerne. Det er hovedsageligt kvinder mellem 20-40 år, som får SLE. Gravide med SLE har øget risiko for præeklamsi (RR: 3.38, 95%

CI: 3.15-3.62; P = 0.00001). SLE er også associeret med øget risiko for fosterdød (RR: 16.49, 95% CI: 2.95-92.13; P = 0.001), abort (RR: 7.55, 95% CI: 4.75-11.99; P = 0.00001), præterm fødsel (RR: 2.33, 95% CI: 1.78-3.05; P = 0.00001) og SGA (RR: 2.50, 95% CI: 1.41-4.45; P = 0.002) (34). Særligt SLE med tidligere lupus nefritis, hypertension eller APS er forbundet med høj risiko for udvikling af både maternelle og føtale komplikationer i graviditeten, herunder PE og IUGR (29,35). Anbefaling af ASA for at forebygge disse komplikationer bygger på data extrapoleret ud fra generelle obstetrisk data, da der ikke findes subanalyser for denne gruppe.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
SLE øger risikoen for maternelle og føtale komplikationer under graviditet	2a
Gravide med SLE har øget risiko for at udvikle præeklamsi og SGA	2a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
For kvinder med SLE er der indikation for ASA fra GA 10-12	B

Kronisk nyresygdom:

Kronisk nyresygdom (CKD) er en heterogen gruppe af nyresygdomme, der gradueres efter sværhedsgraden af nyrepåvirkning. Kvinder med CKD har 10 gange øget risiko for at udvikle præeklamsi i forhold til kvinder uden CKD. Risikoen for dårligt graviditetsforløb er øget allerede ved de tidlige stadier af nyreinsufficiens, og øges med sværhedsgraden af nyreaffektionen, herunder graden af proteinuri, og ved comorbiditet af hypertension (36). Således anslås det, at 40-50% af normotensive gravide med CKD udvikler præeklamsi i graviditeten, mens risikoen er ca. 80% ved samtidig hypertension (37,38). Prægravid CKD giver dog også differentialdiagnostiske udfordringer med at stille diagnosen præeklamsi ved allerede prægravid bestående proteinuri og hypertension (39), ligesom udvikling af præeklamsi i sig selv øger risikoen for maternelle senfølger, herunder kronisk nyreinsufficiens (40).

Gravide med CKD har en øget risiko for præeklamsi (odds ratio [OR], 10.36; 95% confidence interval [95% CI], 6.28 til 17.09), præterm fødsel (OR, 5.72; 95% CI, 3.26 til 10.03) og SGA/IUGR (OR, 4.85; 95% CI, 3.03 til 7.76) (41). Behandling med ASA anbefales til gravide med CKD på baggrund af data extrapoleret ud fra generelle obstetrisk data, da der ikke findes subanalyser for denne patientgruppe.

ASA er sikkert at bruge i graviditeten, også for de fleste gravide med CKD. Dog er ASA kontraindiceret både ved stærkt nedsat leverfunktion og stærkt nedsat nyrefunktion med GFR < 10 ml/min pga. risiko for ophobning af aktive metabolitter, da salicylsyre og dennes metabolitter primært udskilles gennem nyrene (pro.medicin.dk).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
CKD øger risikoen for maternelle og føtale komplikationer under graviditet	2a
Gravide med CKD har øget risiko for at udvikle præeklamsi og SGA	2a

Gravide med CKD anbefales ASA fra GA 10-12	B
--	---

Moderate risikofaktorer

Ud over højriskofaktorerne identificerer flere guidelines moderate risikofaktorer, hvoraf tilstedeværelse af minimum to indikerer profylaktisk ASA-behandling: nulliparitet, alder over 35 (ACOG, ISSHP) eller 40 (NICE, SOGC), BMI over 30 eller 35, og >10 år siden sidste graviditet. I det følgende gennemgås evidensen vedr. gemelli, ægdonation og BMI samt øvrige moderate risikofaktorer.

Gemelli/flerfoldsgraviditet:

Hyppigheden af præeklamsi hos tvillingegravide angives væsentlig højere i forhold til singleton gravide. Idet forløsning før termin rutinemæssigt anbefales ved flerfoldsgraviditet, vil dette i sig selv nedsætte risikoen for udvikling af præeklamsi efter uge 37, hvorfor den øgede naturlige risiko uden iatrogen forløsning må forventes at være endnu højere end i den følgende beskrivelse. Hnat et al. angiver risikoen for præeklamsi til 14 % (42,43) eller RR på 2,9 i forhold til singleton gravide, og herudover ses en yderligere næsten trefold risikoforøgelse ved trillingegraviditet i forhold til tvillingegraviditet (2.83, 95% CI 1.25 to 6.40) (5). Bartsch et al.'s meta-analyse fra 2016 inkluderede 8 studier med i alt 7.309.277 kvinder og påviser en RR for præeklamsi på 2,9 (95% CI 1,5-2,1) for flerfoldsgravide i forhold til singleton gravide (4). På denne baggrund anses flerfoldsgraviditet som enkeltfaktor at være en højrisiko faktor for udvikling af præeklamsi og profylaktisk ASA anbefales i guidelines fra både Danmark, USA, Australien, WHO, samt i anbefalingerne fra UpToDate. I NICE guideline fra UK opfattes flerfoldsgraviditet dog kun som en moderat risiko for udvikling af præeklamsi og behandling med profylaktisk ASA anbefales derfor kun, hvis kvinden har øvrige risikofaktorer.

På trods af ovenstående enighed om at anbefale ASA-profylakse til flerfoldsgravide, er evidensen bag ikke overbevisende. I et stort systematisk review og metaanalyse fra 2016, der inkluderer 6 RCT'er med i alt 898 flerfoldsgraviditeter randomiseret til ASA, placebo eller ingen behandling finder Bergeron et al., at den relative risiko for præeklamsi (RR, 0.67; 95% CI, 0.48-0.94) og mild præeklamsi er signifikant reduceret ved behandling med ASA (RR, 0.44; 95% CI, 0.24-0.82), men de finder ingen effekt på svær præeklamsi alene (RR, 1.02; 95% CI, 0.61-1.72). Der er ikke forskel på om kvinderne blev opstartet i ASA profylakse før eller efter GA 16 (RR, 0.64; 95% CI, 0.43-0.96 vs. RR, 0.86; 95% CI, 0.41-1.81; $p = 0.50$). Forfatterne konkluderer, at evidens niveauet for ASA profylakse er lavt ved flerfoldgraviditeter (44). I et nyere retrospektivt kohortestudie fra 2020 inkluderede forfatterne 630 gemelli graviditeter fra St. George's University Hospital, England, i perioden 2012-2019. 404 kvinder blev opstartet i ASA-profylakse, da de havde yderligere risikofaktorer for udvikling af præeklamsi. I de første år af studiet var den anbefalede dosis 75mg (n=296), med stigning til 150mg fra 2017 (n=108). Forfatterne finder ingen signifikant forskel på incidensen af præeklamsi i gruppen, der fik 150mg og gruppen, der ikke fik ASA (1.8% vs. 3.1%, $P=0,510$). De finder dog en trend mod signifikant nedsat risiko for præeklamsi hos kvinder der fik 150 mg ASA dagligt sammenlignet med de kvinder, der kun fik 75mg dagligt (1.8% vs. 6.4%, $P=0,067$ (45); i denne analyse består begge grupper af kvinder med andre risikofaktorer for

præeklamps ud over gemelligraviditeten. Selvom der ikke er signifikant forskel, giver dette studie således en indikation af, at ASA har en forebyggende effekt også blandt gemelligravide.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Flerfoldsgraviditet øger risikoen for præeklamps	2a
Profylakse med ASA er ikke vist signifikant at reducere risikoen for svær præeklamps i flerfoldsgraviditeter	2a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Kvinder med flerfoldsgraviditet anbefales profylakse med ASA, hvis de har andre risikofaktorer for udvikling af præeklamps udover flerfoldsgraviditet	B

Ægdonation:

Assisteret reproduktion er i flere studier vist at være associeret med øget risiko for præeklamps i forhold til spontan opnået graviditeter (RR på 1,71 (95% CI = 1,11–2,62) (46). Særligt er gravide efter ægdonation fundet at være i øget risiko for udvikling af præeklamps. Ofte har ægdonerede kvinder dog flere bagvedliggende risikofaktorer, som alle i sig selv er individuelle risiko faktorer for udvikling af præeklamps såsom nulliparitet, høj alder og ovarie insufficiens (47), hvilket vanskeliggør associationen: om det er ægdonationen i sig selv, der øger risikoen for præeklamps, eller om det er kvindens bagvedliggende infertilitet og risikofaktorer, der er årsagen. For at præcisere dette har flere studier sammenlignet ægdonerede kvinder med IVF-behandlede gravide med egne æg. Dette er blandt andet gjort i 4 systematiske reviews og metaanalyser, der alle finder en to- til trefold øget risiko for præeklamps hos ægdonerede kvinder (47–49). Fra Spanien inkluderer Blázquez et al i 2016 11 studier og finder signifikant forskel i prævalensen for præeklamps på 17.2 % (9–29 %) hos de ægdonerede kvinder, mens den er 5.7 % (0–13 %) (χ^2 246.5; $p < 0.001$) for IVF-gruppen gravid med egne æg, resulterende i en OR~3 (47). Ligeledes finder Storgaard et al i et dansk systematisk review og metaanalyse fra 2017 med 35 inkluderede studier højere incidens af præeklamps hos ægdonerede (9.3 til 16.9%) end hos IVF-kontroller gravide med egne æg (3.2–11.5%), og spontant gravide (2.4–3.8%) (48). I metaanalysen for singleton graviditeter finder de en justeret OR på 2.11 (95% CI, 1.42–3.15) for ægdonerede vs. IVF-kontroller og en justeret OR på 2.94 (95% CI, 2.29–3.76) for ægdonerede vs. spontant gravide. Ved flerfoldsgraviditet udvikles præeklamps hos 15.8–45.8% af de ægdonerede, 7.4 - 13.0% hos IVF-kontrollerne og hos 7,1% af de spontant gravide med en beregnet justeret OR på 3.31 (95% CI, 1.61–6.80). Forfatterne konkluderer, at ægdonerede gravide kvinder er i øget risiko for præeklamps, men at evidensen er af moderat kvalitet. Risikoen for svær præeklamps hos ægdonerede vs. IVF-gravide med egne æg er kun blevet særskilt undersøgt i en af de 4 systematiske reviews og metaanalyser. Moreno-Sepulveda et al. finder i 2019 en øget risiko for ægdonerede gravide med en OR på 2,64 (95% CI 2,29–3,04) for præeklamps generelt og en OR på 3,22 (95% CI 2,30–4,49) for svær præeklamps. Også i dette studie har forfatterne vurderet evidensen værende af moderat kvalitet (50).

Der er således overbevisende evidens for en øget risiko for præeklamps hos gravide efter ægdonation, og det vurderes meget sandsynligt, at ASA-profylakse vil kunne reducere denne risiko. Der er dog desværre ikke fundet studier, der underbygger dette, og på nuværende tidspunkt indgår

ægdonation ikke som risikofaktor i de internationale præeklampsidi guidelines hverken i USA (ACOG), UK (RCOG, NICE), WHO eller ved opslag i UpToDate databasen.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Ægdonation øger risikoen for præeklampsidi	2a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
ASA-profylakse til ægdonerede gravide bør overvejes, særligt hvis de har øvrige risikofaktorer for udvikling af præeklampsidi.	B

BMI:

Flere studier påviser en øget risiko for præeklampsidi ved forhøjet BMI, samt at risikoen stiger med stigende BMI-kategori (4,51–54). En metaanalyse af risikoen for præeklampsidi ved forhøjet BMI finder en poollet aOR 2.48 ved BMI over 30 (95% CI 2.05, 2.90) (55); en anden meta-analyse gør lignende fund (OR=2.86, 95% CI 1.76-4.65) (56). I en metaanalyse af over 3 mio. graviditeter var OR for præeklampsidi 2.1 ved BMI > 25 og 2.8 ved BMI > 30 (4). Ifølge dette studie kunne > 20% af alle tilfælde af præeklampsidi forklares af forhøjet BMI, hvilket er en relativt høj andel. En anden metaanalyse med fokus på BMI og præeklampsidi fandt, at kvinder med prægravid BMI > 25 havde OR 1.73 (1.59-1.87) for at udvikle præeklampsidi, mens kvinder med BMI > 35 havde en OR 3.14 (2.96-3.35) (51). Endelig fandt man i et svensk registerstudie fra 2012 af >20.000 graviditeter med præeklampsidi en dosis-respons-sammenhæng for stigende BMI-kategori, som er til stede uanset debuttidspunkt og sværhedsgrad af sygdom: for tidligt indsættende præeklampsidi <32 uger er aOR 2.4 ved BMI>30 og 3.4 ved BMI>35 (52). Et mindre studie finder, at ved BMI 35-40 er aOR 3.59 (2.13-6.03) stigende til aOR 6.04 (3.56-10.24) ved BMI>40 med lignende estimater for svær præeklampsidi (57).

Profylaktisk ASA-behandling til kvinder med højt BMI anbefales i nogle, men ikke alle internationale guidelines (3). I USA anbefales ASA ved BMI >30, mens BMI>35 er grænsen i England. Både i England og i USA betragtes BMI>30 dog som moderat risikofaktor; dermed skal behandling initieres ved samtidig tilstedeværelse af andre moderate risikofaktorer som f.eks. nulliparitet eller høj maternel alder (3). I Danmark har ca. 13% af gravide et BMI>30 (DSOG guideline: Overvægtige gravide), hvorved anbefaling af behandling til kvinder med BMI >30 alene medfører, at >10% af alle gravide anbefales profylaktisk behandling.

Prægravidt BMI indgår i den algoritme, som ASPRE-studiet bygger på (11). I en sekundær analyse af data fra ASPRE-studiet af effekten af ASA stratificeret på BMI fandtes ingen signifikant forskel i effekten af aspirin afhængigt af BMI-gruppe (BMI<25: OR 0.34 (0.12-0.99); BMI≥25: OR 0.41 (0.18-0.96)) (2). En sekundæranalyse af et randomiseret studie med lav dosis (60 mg) ASA finder, at risikoreduktionen ved ASA-behandling uafhængigt af om prægravidt BMI er over eller under 25 (58). Der er således ikke holdepunkter for nedsat virkning af ASA blandt kvinder med forhøjet BMI.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Forhøjet prægravidt BMI øger risikoen for præeklampsidi	2a

ASA har samme risikoreducerende effekt hos kvinder med forhøjet BMI som hos normalvægtige.	1b
--	----

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Prægravid BMI > 30 bør betragtes som en moderat risikofaktor for præeklamsi og medfører ikke i sig selv indikation for ASA-behandling til forebyggelse af præeklamsi.	B

Øvrige moderate risikofaktorer:

Ud over ovennævnte faktorer er især nulliparitet og høj maternel alder forbundet med en øget risiko for udvikling af præeklamsi. Et omfattende systematisk review inkl. meta-analyse af risikofaktorer for præeklamsi fra 2016 (≈26 mio. graviditeter) finder, at nulliparitet og høj maternel alder > 35 år var associeret med en moderat øget risiko for præeklamsi med RR på hhv. 2.1 og 1.8 (4). Maternel alder over 35 indgår som moderate risikofaktorer i guidelines fra ACOG og ISSHP, mens NICE-guidelines samt canadiske og australske guidelines betragter alder over 40 som moderat risikofaktor (3). Alder indgår desuden i Fetal Medicine Foundation's (FMF) algoritme (59).

Population attributable fraction, dvs. andelen af præeklamsi-cases, som kan tilskrives den enkelte risikofaktor, er ifølge en metaanalyse højest for nulliparitet, BMI > 30 og tidligere graviditet med præeklamsi, som hver står for 17-35% af alle tilfælde (4). ASA-behandling til disse grupper kan formodentlig reducere antallet af tilfælde af præeklamsi mere end hvis behandling forbeholdes kvinder med sjældnere forekommende risikofaktorer som prægravid diabetes og APS. Denne forventede effekt skal dog afvejes nøje overfor antallet af gravide, der skal behandles: et studie fandt, at 64% af den amerikanske fødepopulation havde min. 1 risikofaktor for præeklamsi ifølge ACOG: bl.a. nulliparitet, alder>40, og BMI>30 samt assisteret reproduktion (60).

I ASPRE-studiet anvendes screeningsalgoritmen FMF triple test¹ til at identificere risikogravide (59). Algoritmen kombinerer oplysninger vedr. flere forskellige risikofaktorer samtidig og er vist at identificere 90% af præeklamsi, der kræver forløsning før uge 34 og 75% af præterm præeklamsi, når 10% af hele populationen screenes positiv (screenpositiv-rate på 10%) (11). FMF triple test er udviklet ud fra data på 56.000 gravide (59) og er efterfølgende valideret (61). I risikoberegningen kombineres maternelle risikofaktorer, placental growth factor (PIGF) målt i serum, a. uterina-flow og blodtryk. Maternelle risikofaktorer er paritet, alder, højde, prægravid vægt, etnicitet, rygning, relevante komorbiditeter inkl. diabetes og essentiel hypertension, flerfoldsgraviditet, og for multipara, obstetrisk historik (tidl. præeklamsi, gestationsalder ved sidste fødsel, barnets fødselsvægt og tid siden sidste graviditet).

I en sammenligning af FMFs triple test med screening ud fra enkelt-risikofaktorer (jf. NICE guidelines) finder Tan et al., at ved en screen-positiv rate på ca. 10% for begge modeller kunne NICE prædiktere 41% af tilfældene af præterm præeklamsi mod 53% vha. FMF kun med maternelle faktorer og 82% med den fulde FMF triple test (62). Et andet studie af screeningsalgoritmen anvendt på en population af nullipara viste detektionsrater for præterm

¹ <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>

præeklampsi på 55% og 69% ved screen-positiv rater på hhv. 10% og 15% (63). Indførelse af denne prædiktionsmodel er omfattende og kræver tilførsel af ekstra ressourcer. En pragmatisk løsning kan være at anvende en begrænset model, hvor den gravides baggrundskarakteristika kombineres med blodtryk (målt efter standardiserede procedurer) og evt. PAPP-A-niveau fra double-testen (13).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
BMI > 30, gemelli, ægdonation, nulliparitet, høj maternel alder >35 og >10 år siden sidste graviditet er moderate risikofaktorer for præeklampsi.	2a
Vurdering af individuel risiko på basis af FMF's algoritme ud fra maternelle faktorer samt evt. blodtryk og PAPP-A er mere effektiv end risikofaktorerne alene	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved tilstedeværelsen af min. 2 moderate risikofaktorer kan profylaktisk behandling med ASA overvejes	B
Ved tilstedeværelsen af min. 1 risikofaktor kan ASA-behandling overvejes, hvis risikoen på basis af FMF's algoritme er > 1 ud af 100	B

Referencer

1. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287-293.e1.
2. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):585.e1-585.e5.
3. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;
4. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZTA, Askie LM, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353.
5. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies. *Br Med J.* 2005;330(7491):565-7.
6. Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Nov 1;155(5):1011-6.
7. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Sep 1;195(3):723-8.
8. Gaugler-Senden IPM, Berends AL, de Groot CJM, Steegers EAP. Severe, very early onset preeclampsia: Subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140(2):171-7.

9. CAMPBELL DM, MacGILLIVRAY I, CARR-HILL R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1985 Feb 1;92(2):131–40.
10. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct 1;187(4):1013–8.
11. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–22.
12. Abdi N, Rozrokh A, Alavi A, Zare S, Vafaei H, Asadi N, et al. The effect of aspirin on preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery among healthy pregnancies with a history of preeclampsia. *J Chinese Med Assoc.* 2020;83(9):852–7.
13. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(S1):1–33.
14. Use LA, Pregnancy D. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e44–52.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy : diagnosis and management. *NICE Guidel.* 2019;77(1).
16. Sibai BM, Lindheimer MD, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med.* 1998;339(10):667–71.
17. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):369–77.
18. Seely EW, Ecker JL. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2011;365:439–46.
19. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348(April):1–20.
20. Henderson JT, Whitlock EP, O’Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the u.s. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):695–703.
21. Hauspurg A, Sutton EF, Catov JM, Caritis SN. Aspirin effect on adverse pregnancy outcomes associated with stage 1 hypertension in a high-risk cohort. *Hypertension.* 2018;72(1):202–7.
22. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;1–12.
23. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: A systematic review and meta-analysis: Editorial comment. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(12):760–2.
24. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015;15(3):1–16.
25. Vestgaard M, Sommer MC, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(14):1933–9.
26. Persson M, Cnattingius S, Wikström AK, Johansson S. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(10):2099–105.
27. Gutaj P, Zawiejska A, Mantaj U, Wender-Ożegowska E. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017;54(12):1115–21.
28. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2021. *Am*

- Diabetes Organ Diabetes Care. 2021;44(January):S200–10.
29. Clowse MEB. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. Vol. 24, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2010. p. 373–85.
 30. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc.; 2017. p. 525.e1-525.e12.
 31. Bouvier S, Cochery-Nouvellon É, Lavigne-Lissalde G, Mercier É, Marchetti T, Balducchi JP, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2014 Jan 16;123(3):404–13.
 32. Arslan E, Branch DW. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient. Vol. 64, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2020. p. 31–40.
 33. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May 1;98(20):e15733.
 34. He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Medicine (Baltimore)*. 2020 Apr 1;99(16):e19797.
 35. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 64, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2020. p. 24–30.
 36. Wiles K, Chappell LC, Lightstone L, Bramham K. Updates in diagnosis and management of preeclampsia in women with ckd. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(9):1371–80.
 37. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: General principles. Vol. 25, American Journal of Perinatology. © Thieme Medical Publishers; 2008. p. 385–97.
 38. Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017 Jul 1;37(4):337–46.
 39. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. Vol. 29, Journal of Nephrology. Springer New York LLC; 2016. p. 277–303.
 40. Khashan AS, Evans M, Kublickas M, McCarthy FP, Kenny LC, Stenvinkel P, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. *Taal MW, editor. PLOS Med*. 2019 Jul 30;16(7):e1002875.
 41. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 6;10(11):1964–78.
 42. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3):422–6.
 43. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):24–8.
 44. Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2016 Jan 5;33(6):605–10.
 45. Kalafat E, Shirazi A, Thilaganathan B, Khalil A. The role of aspirin in prevention of

- preeclampsia in twin pregnancies: does the dose matter? *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):457–8.
46. Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M, Amini P, Navid B, Alizadeh A, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1–13.
 47. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(7):855–63.
 48. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(4):561–72.
 49. Masoudian P, Nasr A, De Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):328–39.
 50. Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(10):2017–37.
 51. Poorolajal J, Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(22):3670–6.
 52. Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikström AK. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2012;25(1):120–5.
 53. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal Obesity and the Risk of Early-Onset and Late-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020;136(1):118–27.
 54. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe preeclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol.* 2007;36(2):412–9.
 55. He XJ, Dai R xue, Hu CL. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies. Vol. 14, *Obesity Research and Clinical Practice.* Elsevier Ltd; 2020. p. 27–33.
 56. Ulhaq R, Anis W, Fatmaningrum W, Akbar MA. Association between pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Reprod.* 2021 Jan 1;10(1):1.
 57. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for Preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct 10;124(4):763–70.
 58. Cantu JA, Jauk VR, Owen J, Biggio JR, Abramovici AR, Edwards RK, et al. Is low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia more efficacious in non-obese women or when initiated early in pregnancy? *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(10):1128–32.
 59. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171–8.
 60. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756–60.
 61. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171–8.
 62. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743–50.

63. Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;1–7.

IUGR - kan ASA anvendes til at forebygge IUGR hos kvinder, som har risiko for PE eller IUGR?

Det generelle billede, der tegner sig ved en gennemgang af litteraturen, er, at det er sparsomt med materiale, der har IUGR/SGA/fetal growth restriction som primært outcome. Oftest findes disse som sekundære outcomes.

Uddybning af evidens:

Den præventive effekt af ASA for udviklingen af IUGR er i litteraturen ikke helt konsistent. I primært de noget ældre studier (1,2) findes en tendens til, at der ikke er en præventiv effekt. Det skal dog bemærkes, at der i disse studier er anvendt en ganske lav dosis på 50 mg. Overordnet set ser det ud til at ASA reducerer risikoen for IUGR hos kvinder med risiko for placentamedieret sygdom, specielt hvis behandlingen påbegyndes før GA 16 og senest inden GA 20 (3,4,5). Til gengæld synes der ikke at være en yderligere præventiv effekt ved opstart forud for 2. trimester (6). Optimal dosis af ASA til forebyggelse af IUGR er aktuelt uafklaret. I et ældre systematisk review indikerer resultaterne, at dosis > 100 har bedst præventiv effekt (7). Derimod vises der i et studie af Yeo Jin Choi fra 2021 (5) at optimal dosis for signifikant forebyggende effekt er på <100 mg/dgl. Dog er studierne præget af stor heterogenitet, hvorfor resultatet skal tolkes med stor forsigtighed.

Resume af evidens:

I den nyeste (2021) og største metaanalyse med i alt 46.568 kvinder ses der kun signifikant forebyggende effekt for IUGR ved doser < 100 mg/dgl hvis det administreres før GA 20. Dog er studierne præget af stor heterogenitet	1a
---	----

Kliniske rekommandationer:

100 mg ASA kan anvendes til forebyggelse af IUGR hos kvinder med høj risiko for udvikling af placentamedieret sygdom.	B
ASA-behandling til forebyggelse af IUGR bør opstartes før GA 16+0.	A

Referencer

1. Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. 1993, *Lancet*, vol. 341, issue 8842, p. 396-400.

2. Chiaffarino F. LOW-DOSE ASPIRIN IN PREVENTION AND TREATMENT OF INTRAUTERINE GROWTH-RETARDATION AND PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION. *Journal of Nephrology*. (1996), vol9, issue, 7 p. 280-285
3. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 sep; 31(9): 818-826
4. 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 Gynecol*. 2010 aug; 116(2 Pt 1):402-414
5. Choi YJ, Shin S. Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2021 mar 29;S0749-3797(21)00133-1.
6. Chaemsaitong, P. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *AJOG* 2020, 222(5): 437-450
7. Leitich H. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *BJOG*, April 1997, vol 104, pp. 450-459.
8. 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 May 26;369(9575):1791-1798.
9. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753.
10. Bettiol A, Avagliano L, Lombardi N, Crescioli G, Emmi G, Urban ML, et al. Pharmacological Interventions for the Prevention of Fetal Growth Restriction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jan 10.
11. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun;101(6):1319-32.
12. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019 Oct 30;2019(10):CD004659.
13. Gan J, He H, Qi H. Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians:A systematic review and meta-analysis. *Hypertension in pregnancy*. 2016 Aug;35(3):426-35.
14. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017 feb;216(2): 110-120.e116.
15. Roberge S, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials. *American Journal of Perinatology*. 2016 Jul;33(8): 781-785.
16. Ural S, Nagey DA. Preventing intrauterine growth retardation with aspirin: does it work?. *Birth*. 1998 Mar;25(1):54-5.
17. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2015 Jul;17(7): 567-573.

Senabort og intrauterin fosterdød

Definition

Senabort defineres som graviditetstab efter gestationsalder (GA) 12+0 og frem til GA 21+6. Fra GA 22+0 defineres det som intrauterin fosterdød (IUFD) eller foetus mortuus. Denne guideline inkluderer ikke risikoen for 1.trimester abort, hvilket vil sige graviditetstab inden GA 12+0.

Resume af relevante undersøgelser

Få studier undersøger specifikt effekten af acetylsalicylsyre (ASA) på risikoen for intrauterin fosterdød. Flere studier og reviews omhandlende profylaktisk ASA i graviditeten har perinatal død som sekundært outcome.

To mindre observationelle studier fra 2000 (n=250) og 2014 (n=230) finder signifikant øget antal levendefødte efter ASA i graviditeten blandt kvinder med tidligere senabort/intrauterin fosterdød (1, 2). Kvinder med antifosfolipidantistoffer var ekskluderet fra begge studier. Årsagen til fosterdød var i de fleste tilfælde ukendt eller ikke undersøgt. Det ene studie udførte kun univariate analyser (1), det andet stratificerede på kvindens alder og fandt da kun effekt af ASA hos kvinder > 35 år (2).

Et amerikansk RCT (n=1.078) fra 2014 undersøger ASA (81 mg/ dagligt fra prækonception til GA 36+0) vs. placebo til kvinder med tidligere abort/senabort (GA < 20) og finder ikke effekt på antal af levendefødte (3). Studiet ekskluderede kvinder med medicinsk sygdom eller anden indikation for antikoagulant behandling.

Et Cochrane studie fra 2018 undersøger effekten af blodfortyndende behandling af gravide med tidligere intrauterin fosterdød (4). Kun ét lille studie (n=24, tidligere senabort/IUFD ved GA > 20) undersøger ASA (75 mg/ dagligt fra GA 6+0 til GA 36+0) vs. placebo og finder ingen effekt af ASA, RR 0.85; 95% CI 0.06-12.01 (4).

Flere Cochrane studier og reviews undersøger effekten af profylaktisk ASA på perinatal død hos gravide med kendt sygdom eller risiko for præeklamsi.

Et Cochrane studie fra 2019 (52 studier, n=35.391) undersøger effekten af ASA (50-150 mg/dagligt) vs placebo/ingen behandling på risikoen for præeklamsi og finder 15% reduktion i risikoen for perinatal død, RR 0.85; 95% CI 0.76 to 0.95 (5).

En meta-analyse fra 2013 (n=27.222) finder ligeledes reduktion i perinatal død blandt kvinder med risiko for præeklamsi som får ASA (<150 mg/ dagligt) i graviditeten (6). Effekten fremkommer dog kun når ASA behandling opstartes ved GA ≤ 16.uge.

Dette genfindes i en meta-analyse fra 2020 (n=1.490), som dog kun finder effekt ved ASA dosis ≥ 100 mg (7). Eksklusion af studier med high risk of bias medførte ophør af effekt, hvilket ligeledes var tilfældet, når der blev justeret for lav fødselsvægt. Reduktion i perinatal død persisterede efter justering for præeklamsi og præterm fødsel.

Et Cochrane studie fra 2020 (1 studie, n=40) undersøger effekten af ASA (75 mg) vs. placebo på antal af levendefødte blandt gravide med antiphospholipid antistoffer og finder ikke effekt af ASA behandling alene, RR 0.94; 95% CI 0.71 to 1.25 (8).

Et Cochrane studie fra 2014 (n=256) undersøger effekten af ASA (80-100 mg) vs. placebo på antal af levendefødte blandt gravide med tidligere spontane aborter med eller uden arvelig trombofili og finder ikke effekt af ASA, RR 0.94; 95% CI 0.80 - 1.11 (9).

Et multicenter RCT 2020 (n=11.558 nullipara) udført i lande i Afrika, Asien og Mellemamerika undersøger effekten af ASA (81 mg) vs. placebo på præterm fødsel og finder som sekundært outcome en reduktion i perinatal død RR 0.86; 95% CI 0.73-1.00 (10). Det er tvivlsomt, om setting er sammenligneligt med danske vilkår.

ACOG anbefaler ikke profylaktisk ASA ved tidligere uforklaret intrauterin fosterdød i sin guideline angående ASA i graviditeten.

Detaljeret oversigt over nævnte studier kan ses i tabel 3 i appendiks 3.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Profylaktisk acetylsalicylsyre til raske kvinder med tidligere senabort eller intrauterin fosterdød har ingen tydelig effekt på antallet af levendefødte børn (1-4, 9).	1b
Profylaktisk acetylsalicylsyre til kvinder med risiko for at udvikle præeklamsi reducerer risikoen for perinatal død (5-7).	1a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved uforklaret intrauterin fosterdød anbefales ikke profylaktisk ASA i efterfølgende graviditet.	A
Ved kendt årsag til tidligere intrauterin fosterdød, eksempelvis præeklamsi, anbefales ASA profylakse i henhold til gældende guidelines for disse tilstande.	A

Referencer

1. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage--an aspirin a day? Human reproduction (Oxford, England). 2000;15(10):2220-3.
2. Frias AE, Jr., Luikenaar RA, Sullivan AE, Lee RM, Porter TF, Branch DW, et al. Poor obstetric outcome in subsequent pregnancies in women with prior fetal death. Obstetrics and gynecology. 2004;104(3):521-6.
3. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. Lancet (London, England). 2014;384(9937):29-36.
4. Wojcieszek AM, Shepherd E, Middleton P, Lassi ZS, Wilson T, Murphy MM, et al. Care prior to and during subsequent pregnancies following stillbirth for improving outcomes. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;12(12):Cd012203.

5. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;2019(10).
6. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(5):491-9.
7. Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(2):157-69.
8. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. The Cochrane database of systematic reviews. 2020;5(5):Cd012852.
9. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2014(7):Cd004734.
10. 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 (London, England)*. 2020;395(10220):285-93.

Tidligere abruptio placentae

Efter litteratursøgning samt tjek i diverse internationale guidelines konstateres at der ikke foreligger relevante studier, der belyser en eventuel effekt af ASA hos gravide med tidligere abruptio placentae.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Der foreligger p.t. ikke relevante studier med populationer af gravide kvinder med tidligere abruptio placentae og ASA.	5
---	---

Klinisk rekommandation

Styrke

Der anbefales ikke profylaktisk ASA ved tidligere abruptio placentae. Ved abruptio som følge af tidligere præeklamsi, hypertension, IUGR henvises til gældende instrukser for disse tilstande.	D
--	---

Spontan præterm fødsel

Præterm fødsel defineres som fødsel før GA 37+0. I det følgende afsnit har vi undersøgt, om ASA kan anbefales til at forebygge spontan præterm fødsel.

Vi har gennemført en systematisk litteratursøgning i Pubmed og Cochrane samt tjekket diverse internationale guidelines. Supplerende referencer er fundet ved gennemlæsning af litteraturen.

Vi har fundet og udvalgt ni essentielle studier, der opsummerer den nuværende evidens for profylaktisk ASA mod præterm fødsel.

Litteraturen præges af en overvægt af RCTs og kohortestudier designet med henblik på at undersøge præeklamsi som primært outcome og præterm fødsel som sekundært outcome (se tabel 4 i appendix 3).

Hoffman et al. undersøger 11.976 nulliparae med ASA eller placebo i lav- og mellemindkomstlande. De viser en signifikant risikoreduktion for præterm fødsel på 11% for singletongravide før GA 37+, og 25% før GA 34+. Studiet har dog dårlig ekstern validitet, så resultaterne kan ikke overføres til I-lande. Ligeledes har man i opgørelsen af outcome ikke skelnet mellem spontan og iatrogen præterm fødsel (1).

I det andet ud af to studier med nullipara anvendes gamle data i RCT fra 1989-1991, og man finder ikke en beskyttende effekt mod præterm fødsel af ASA (OR 0,97 (0,72-1,31))(2).

I det følgende beskrives tre af de største præeklamsistudier, der sekundært undersøger ASAs effekt mod præterm fødsel. En stor metaanalyse med 17 RCTs (27.510 gravide) har vist signifikant risikoreduktion på henholdsvis 7% og 14% for præterm fødsel før hhv. GA 37+ og 34+ (NNT 139 og 242). Flergangsgravide havde en 15% lavere sandsynlighed for at føde præterm end førstegangsgravide. Outcome er klart defineret, men desværre er risikoprofilerne for studiepopulationerne betydeligt varierende. Få af de inkluderede studier har anvendt dipyridamol som blodfortyndende i stedet for ASA(3).

En canadisk metaanalyse fra 2003 (n = 28.602) har fundet signifikant risikoreduktion for præterm fødsel på 8%. Største risikoreduktion ses ved ASA mere end 75 mg. Med hensyn til opstartstidspunkt for ASA finder man en besked, men signifikant effekt hos gruppen, der opstarter behandling før GA 24. Halvdelen af studierne i metaanalysen har under 100 deltagere og dermed lav power(4).

Duleys review og metaanalyse fra 2019 (n =35.212), der omhandler den præventive effekt af antitrombotisk behandling og præeklamsi, undersøger også præterm fødsel. De finder en signifikant lavere risiko (9%) for at føde før GA 37+, svarende til 16 færre præterme fødsler/1.000 fødsler (NNT 61). Risikoen for at føde før GA 34+ reduceres også signifikant med 14%. Her er der ligeledes i få af studierne anvendt dipyridamol i stedet for ASA(5).

Af de resterende studier i Tabel (Appendix 3) viser nogen en signifikant beskyttende effekt af ASA mod præterm fødsel(6), mens andre viser ingen effekt(7–9).

Når man i flere af førnævnte studier har fundet beskyttende effekt af ASA mod præterm fødsel, kan det skyldes confounding: Det er veldokumenteret, at ASA forebygger præeklamsi og følgelig beskytter mod en betydelig del af iatrogene præterme fødsler. Om der findes en reel forebyggende effekt af ASA mod spontan præterm fødsel forbliver indtil videre uafklaret.

Fremtidige resultater af igangværende hollandske APRIL-trial kan bidrage til direkte belysning af effekten af profylaktisk ASA. Her randomiseres kvinder med singletongraviditet og tidligere præterm fødsel (GA 22-37) til ASA 80mg/dag vs. placebo (10).

Internationale guidelines

- ACOG (USA)
- UpToDate.com (International)

Konklusion: ASA anbefales ikke til at forebygge spontan præterm fødsel, når der ikke foreligger betydelige risikofaktorer for udvikling af præeklamsi.

- RCOG og NICE (UK),

- SOMANZ og RANZCOG (Australien/New Zealand),
- SFOG (Sverige):

De fem ovenstående selskaber forholder sig ikke til profylaktisk ASA ved tidligere spontan præterm fødsel.

Resumé af evidens	<i>Evidensgrad</i>
Overordnet ses divergerende resultater angående en tentativ forebyggende effekt af ASA mod præterm fødsel. Der savnes I-landsstudier med veldefinerede populationer (fx kvinder med tidligere spontan præterm fødsel eller nulliparae). I flere af nuværende metaanalyser kan confounding af ASAs beskyttende effekt mod udvikling af præeklampsi ikke udelukkes. Derfor betragtes den eksisterende litteratur som hypotese genererende. Det samlede evidensniveau og rekommandationsgraden nedgraderes.	2b

Klinisk rekommandation	<i>Styrke</i>
Profylaktisk ASA anbefales ikke til forebyggelse af spontan præterm fødsel.	B

Referencer

1. 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(10220):285–93.
2. Andrikopoulou M, Purisch SE, Handal-Orefice R, Gyamfi-Bannerman C. Low-dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(4):399.e1-399.e6.
3. Van Vliet EOG, Askie LA, Mol BWJ, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;129(2):327–36.
4. Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: Meta-analysis. *Birth Defects Res Part B - Dev Reprod Toxicol*. 2003;68(1):70–84.
5. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).
6. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2):402–14.
7. Silver RM, Ahrens K, Wong LF, Perkins NJ, Galai N, Leshner LL, et al. Low-dose aspirin and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):876–84.
8. Abramovici A, Jauk V, Wetta L, Cantu J, Edwards R, Biggio J, et al. Low-dose aspirin, smoking status, and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*. 2015;32(5):445–50.
9. Allshouse AA, Jessel RH, Heyborne KD. The impact of low-dose aspirin on preterm birth: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2016;36(6):427–31.
10. Visser L, de Boer MA, de Groot CJM, Nijman TAJ, Hemels MAC, Bloemenkamp KWM, et al. Low dose aspirin in the prevention of recurrent spontaneous preterm labour - the APRIL study: A multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1–7.

Kodning:

Der foreligger efter gruppens vidende ikke en kode for acetylsalicylsyrebehandling i graviditeten, men det indstilles til kodeudvalget at en sådan beslattes.

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: Søgeprofiler

Appendiks 3: Evidenstabeller

Appendiks 4: Patientinformation

Appendiks 1 – Conflicts of interests:

Der foreligger ikke COI for nogle af guidelinegruppens medlemmer.

Appendiks 2 - Litteratursøgningsmetode:

Virkningsmekanisme:

Litteratursøgningsmetode: Søgning på pro.medicin og pubmed afsluttet 8.februar 2021

Søgninger var begrænset til mennesker og engelsksprogede artikler.

Alle systematiske reviews og meta-analyser med fokus på Magnyls effekt på placenta blev inkluderet. Det samme gjaldt originale artikler, samt artikler. Artikler med andet hovedfokus end ovenstående blev ekskluderet.

Der blev anvendt følgende søgestreng: ((magnyl) OR (aspirin) OR (acetylsalicylic) AND ((effect) AND ((placenta))

Samlet set 251 hit. Efter justering til "Full text, clinical trial, meta-analyse, randomiseret klinisk trial, review og systematisk review, kom 83 hit. Heraf mange omhandlende præeklampsi og kun 11 frie artikler.

Alle referencer er gennemgået. Til denne subgruppe i guideline er kun anvendt de referencer, som har fokus på magnyls effekt på placenta eller i kroppen, som primærer outcome. Artikler på andre sprog end engelsk blev fravalgt.

Maternelle risici:

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.03.2021

Databaser der er søgt i: Pubmed, Cochrane og internationale guidelines.

Søgetermer: MeSH Terms: 'aspirin', 'acetylsalicylic acid', 'pregnancy', 'hemorrhage', 'intrapartum hemorrhage', 'postpartum hemorrhage', 'hematoma', 'placental abruption',

Søgestreng: (Aspirin) OR (Acetylsalicyl acid) OR (ASA) AND (Pregnancy) AND (teratogens) OR (congenital anomalies) OR (cryptorchidism) OR (gastroschisis) OR

Sprogområde: Engelsk, dansk, svensk, norsk

Føtale risici:

Litteratursøgning afsluttet dato: 24.02.2021

Databaser der er søgt i: Pubmed, Cochrane og internationale guidelines.

Søgetermer: MeSH Terms: 'aspirin', 'acetylsalicylic acid', 'teratogens', 'congenital anomalies', 'cryptorchidism', 'gastroschisis', 'necrotizing enterocolitis', 'Ductus arteriosus', 'Kidney failure'.

Fritekst: 'pregnancy', 'hemorrhage', 'malformation', 'ASA', 'fetal risk', fetal complication'.

Søgestreng: (Aspirin) OR (Acetylsalicyl acid) OR (ASA) AND (Pregnancy) AND (teratogens) OR (congenital anomalies) OR (cryptorchidism) OR (gastroschisis) OR

(necrotizing enterocolitis) OR (Ductus arteriosus) OR (Kidney failure) OR (hemorrhage) OR (malformation) OR (fetal risk) OR (fetal complication).

Sprogområde: Engelsk, dansk, svensk, norsk

Sen abort og intrauterin fosterdød:

Litteratursøgningen blev afsluttet den 16.02.2021

Databaser der er søgt i: Pubmed, Cochrane og internationale guidelines

Søgetermer: MeSH Terms ‘aspirin’, ‘acetylsalicylic acid’, ‘stillbirth’, ‘perinatal death’, ‘fetal loss’, ‘spontaneous abortion’.

Fritekst: ‘ASA’, ‘pregnancy’, ‘miscarriage’.

Sprogområde: Engelsk, dansk, svensk og norsk

Vi udførte en systematisk litteratursøgning på pubmed, Cochrane og i internationale guidelines.

Yderligere referencer er fundet ved gennemlæsningen af litteraturen.

Præterm fødsel:

Litteratursøgningen blev afsluttet den 13.02.2021.

Databaser: Pubmed, Cochrane og internationale guidelines.

Søgetermer (MeSH Terms): “aspirin”, “acetylsalicylic acid”, “Obstetric Labor, Premature”, “premature birth”.

Fritekst: “aspirin”, “acetylsalicylic acid”, “ASA”, “preterm labor”, “preterm labour”, “preterm birth”.

Sprogområde: Engelsk, dansk, svensk og norsk.

Tidligere abruptio placentae:

Litteratursøgningen blev afsluttet den 24.04.2021.

Databaser: Pubmed og internationale guidelines (RCOG (UK), ACOG (USA), UpToDate (International).

Søgetermer (MeSH Terms): “aspirin”, “acetylsalicylic acid”, “abruptio placentae”, “abruption, placental”.

Fritekst: “aspirin”, “acetylsalicylic acid”, “abruptio placentae”, “abruption, placental”.

Sprogområde: Engelsk, dansk, svensk og norsk.

Appendiks 3 – Evidenstabeller:

Tabel 1 - Maternelle risici:

Forfatter og publikations år	Design	Land	Population	Eksposering	Outcome	Resultat	Grade
Duley L 2019 (1)	Cochrane Meta-analyse (RCT)		19 studier n = 23.769 gravide 29 studier n = 30.775 gravide	50-150 mg magnyl i graviditeten vs. Ingen behandling	Postpartum blødning Abruptio placentae	RR 1,06 (1,00-1.12) RR 1,21 (0.95-1.54)	1A
Hastie R 2020 (2)	Registerbaseret kohortestudie	Sverige	n = 313.624 gravide	ASA i graviditeten Ukendt dosis Ukendt start/seponerings Tidspunkt	Intrapartum blødning Postpartum blødning Vaginalt hæmatom Antepartum blødning Hæmatemese, hæmaturi, luftvejsblødning Forløsningsmåde ift. Komplikationer	OR 1,23 (1,08-1,39) OR 2,21 /1,13-4,34) NS NS NS Signifikant øget risiko for PPH og hæmatom ved vaginal fødsel	2B
Hoffman MK 2020 (3)	RCT	Indien DR Congo Zambia Guatemala Pakistan Kenya	n = 11.976	ASA 81 mg vs placebo Start: GA 6+0-13+6 Slut: GA 37+0 eller partus	Antepartal blødning Postpartum blødning Mortalitet	Ingen signifikante forskelle Dårlig ekstem validitet	1B
Xu TT 2015 (4)	Meta-analyse		29 studier n=21.403 gravide	ASA 50-150 mg vs placebo, ingen behandling eller vit	Abruptio placentae	OR 1.35 (1,05-1,73)	1A

Forfatter og publikations år	Design	Land	Population	Eksposering	Outcome
------------------------------	--------	------	------------	-------------	---------

				E Start <14.-36. uge Slut?	Antepartal blødning Postpartum blødning	OR 1,14 (0,94-1,37) OR 1,03 (0,94-1,12)	
Sibai BM 1993 (5)	RCT (Multicenter, single blindet placebo kontrolleret)	USA	n= 2985 raske nullipara	ASA 60 mg vs placebo Start 13.-25.uge Slut ?	Abruptio placentae Oligohydramnios Postpartum blødning Blodtransfusion	ASA 0,7 % vs kontrol 0,1% 4,7 % vs 5,5%, NS 6,9 % vs 7,3%, NS 0,5 % vs 0,7%, NS	1B
Hauth JC 1995 (6)	Metaanalyse		11 studier, n=14.833 gravide	ASA 50-150 mg	Abruptio placentae	ASA 1,67% vs. Kontrol 1,43%	1A
Roberge S 2018 (7)	Syst. Review og metaanalyse		20 studier, n=12.585 gravide	ASA 50-150 mg	Abruptio placentae Antepartum blødning	NS, , men i subgruppeanalyse findes beskyttende effekt hvis dosis er ≥ 100 mg OG behandlingen startes før GA 16 NS	1A

Tabel 2 - Føtale risici:

Kozer 2002 (1)	Meta-analyse (1 RCT, 6 Kohorte, 15 Case kontrol)		22 studier Kvinder eksponeret for magnyl i graviditeten	ASA ukendt dosis 1.trimester	Medfødte misdannelse, overall (n=66.028) Hjerte misdannelse (n=61.971) Gastroskise (n=2710) Neuralrørsdefekt (3 case-kontrol studier)
Werler MM 2002 (2)	Case-kontrol studie Retrospektivt, telefoninterview < 6 mdr efter fødsel	USA Canada	n = 1130 206 gastroskise 126 tyndtarmsatresi 798 kontroller	ASA Ukendt dosis Fra sidste menstruation og 84 dage frem	Gastroskise Tyndtarmsatresi
Nørgård B 2004 (3)	Case-control studie	Ungarn	n = 22.843 3415 kvinder der fødte børn med gastroskise, neuralrørsdefekt, læbe-ganespalte. 19.428 kvinder der fødte børn med anden misdannelse.	ASA ukendt dosis 5. til 12. uge,	Gastroskise Neuralrørsdefekt Læbe-ganespalte
Jensen MS 2010 (4)	Kohorte studie	Danmark	n = 47.400 Kvinder gravide fra 1996-2002, som fødte et drengbarn	ASA i graviditeten som analgetika, Ukendt dosis og varighed	Kryptorkisme
Duley L 2019 (5)	Cochrane Meta-analyse (RCT)		77 studier n = 40.249 kvinder eksponeret for ASA i graviditeten	ASA i graviditeten	Intraventriculær hæmorrhagi (n=32.224) Neonatal blødning (n=30.715) Perinatal død (n=35.391)
XU TT 2015 (6)	Meta-analyse (RCT)		29 studier, n = 21.403 Kvinder i risiko for præeklampsi	ASA 50-150 mg vs placebo, ingen behandling eller vit E Start <14.-36. uge Slut?	Apgar score < 7 / 5 min (n=317) Neonatal intrakraniell blødning (n=17.316) Perinatal død (n=20.302)
Rolnik DL 2017 (7)	RCT (Multicenter, dobbelt blindet placebo kontrolleret)	Uk Spanien Italien Belgien Grækenland Israel	n =1620 Singleton, høj risiko for præeklampsi	ASA 150 mg vs placebo Start: 11.-14. uge Slut: 36. uge	Abort eller IUFD Intraventriculær hæmorrhagi Transfusionskrævede anæmi NEC RDS + surfactant + ventilation
Hastie R 2021 (8)	Registerbaseret kohorte studie	Sverige	n = 313.624 Kvinder som ikke havde indtaget heparin eller serotonin inhibitorer	ASA i graviditeten. Ukendt dosis og varighed.	Intrakraniell hæmorrhagi
Kozer E 2003 (9)	Metaanalyse (RCT)		38 studier kvinder med risiko for komplikationer i graviditeten	ASA vs. placebo 20 -150 mg	Abort (n=15.230) perinatal mortalitet (n=28.208) neonatal blødning (n=26.058)

					Apgar score < 7/5 (n=767)
Sibai BM 1993 (10)	RCT (Multicenter, single blindet placebo kontrolleret)	USA	n= 2985 raske nullipara	ASA 60 mg vs placebo Start 13.-25.uge Slut ?	Blødning, overall Cerebral blødning
Miyazaki M 2018 (11)	Tværsnits studie	Japan	n = 171 106 raske gravide 65 gravide, daglig ASA grundet tidligere spontan abort	ASA 80-100 mg Start: før graviditet Slut: 36. Uge	Ductus arteriosus påvirkning, målt ved UL (acceleration- time / ejection-time ratio)

Tabel 3 - Oversigt over litteratur vedrørende magnylprofylakse og senabort/fosterdød

Forfatter og publikations år	Design	Land	Studie population	Eksposering	Outcome	
Rai et al. (1) 2000	Observationelt studie	England	n=1055 kvinder med tidligere spontan abort, GA <13 (n=805) eller senabort (n=250). (ASA n=556, ikke ASA n=449)	ASA 75 mg/dgl opstartet indenfor 5 uger efter amenorré og frem til fødsel	Levendefødte	Kvinder af levende fødsel (OR 1.8) Ingen signifikant spontan abort I studiet
Frias et al. (2) 2004	Retrospektivt ukontrolleret kohortestudie		n= 230 kvinder med tidligere senabort/IUFD (GA>10 uger)	ASA 81mg/dgl, ukendt varighed	Abort/IUFD	Kvinder med nedsat risiko (OR 0.4) Studiet er kun effektivt Forfatteren er biased, og oftest ikke
Schisterman et al. (3) 2014	RCT	USA	n=1078 kvinder med tidligere spontan abort, GA <20 (535 ASA, 543 placebo)	ASA 81 mg/dgl eller placebo fra prækonception og frem til GA 36+0	Levendefødte	Ingen signifikant ratio af IUFD ASA gruppe
Wojcieszek et al. (4) 2018	Meta-analyse (Cochrane) 10 RCT	Pakistan	n=222 Kvinder med tidligere senabort, GA>20/IUFD.	ASA 75 mg/dgl fra GA 6+0 til 36+0	Senabort >20 GA/IUFD Neonatal død Perinatal mortalitet	ASA vs placebo (1 studie) Ingen effekt (RR 0.8) (RR 0.2) (RR 0.4)
Duley et al. (5) 2019	Meta-analyse (Cochrane) 77 RCT	27 forskellige lande	n= 40.586 kvinder i risiko for præeklampsi	ASA 50-150 mg/dgl	Primært outcome: Mor • Præeklampsi Sekundært outcome: Barn • Død (IUFD, neonatal eller inden udskrivelse fra sygehuset)	ASA vs placebo (52 studier) 15% mindre død inden for 7 dage ASA (RR 0.8) Størst reduktion inden GA 36+0 ved opstart af ASA > 7

						IUFD og (0.78) ASA vs kvinder (7 studie Lille eller død ved (RR 1.0)
Roberge et al. (6) 2013	Meta-analyse 42 RCT		n=27.222 Kvinder med risiko for at udvikle præeklampsi	ASA <150 mg/dgl inden eller efter GA 16+0	Perinatal død	ASA op risikoen efter GA ASA op behandl ASA op behandl
Turner et al. (7) 2020	Meta-analyse 40 RCT		n= 34.807	ASA <100 mg/dgl eller > 100 mg/dgl inden eller efter GA 16+0	Perinatal død	Redukti GA 16+ (RR 0.4
Hamulyák et al. (8) 2020	Meta-analyse (Cochrane) 11 RCT	USA, Canada, UK, Kina, New Zealand Irak Egypten	n=1672 kvinder med ≥2 tidligere spontane aborter og persisterende antifosfolipid antistoffer i blodet.	ASA 75-100 mg/dgl	Levendefødte	ASA vs (1 studie Ingen ef vs place LMWH (5 studie LMWH levendef (RR 1.2 LMWH (1 studie Kvinder rate af le ASA (R
De Jong et al. (9) 2014	Meta-analyse (Cochrane) 9 RCT		n=1228 kvinder med ≥2 tidligere spontane aborter	ASA 80-100 mg/dgl	Levendefødte	ASA vs (2 studie Ingen ef (RR 0.9-
Hoffman et al. (10) 2020	RCT	Indien, Dem.Rep. Congo, Guatemala, Kenya, Pakistan, Zambia	n=11.558 Nullipara, singletons (5787 ASA og 5771 placebo)	ASA 81 mg/dgl eller placebo fra GA 6+0- 13+6 og frem til GA 36+0	Perinatal mortalitet (defineret som død efter 16.gestationsuge og indtil 7 dage postpartum)	Signifika (RR 0.8

Tabel 4 - Oversigt over litteratur vedrørende ASA og spontan præterm fødsel:

Forfatter og publikations år	Design	Land	Studiepopulati on	Eksponering	Outcome	Resultat	Grad e
2. Andrikopoulo u M et al. 2018	RCT	USA	n = 2.543 Nulliparae	ASA 60mg/dag vs. placebo	Spontan præterm fødsel -Før GA 34+ -Før GA 37+ Alle typer	OR 0,43 (0,26- 0,84) OR 0,97 (0,71-	1b

					præterm fødsel før GA 37+	1,33) OR 0,97 (0,72-1,31) Gamle data fra 1989-1991. Sekundær analyse af RCT	
1. Hoffmann MK et al. 2020	RCT (dobbelblind et multicenter)	Indien Congo Zambia Guatemala Pakistan Kenya	n = 11.976 Nulliparae med singleton graviditet GA 6+0-GA13+0	ASA 81 mg vs. placebo	Incidens af præterm fødsel: - Før GA 37+: - Før GA 34+: - Før GA GA34+ og hypertensiv lidelse:	RR 0,89 (0,81-0,98) RR 0,75(0,61-0,93) RR 0,38 (0,17-0,85) Dårlig ekstern validitet Manglende skelnen med spontan vs. Iatrogen præterm fødsel	1b
7. Silver RM et al. 2015	RCT	USA	n = 1.228 kvinder i alt. Opdelt i to strata afhængigt af anamnese med tidligere graviditetstab. Inkluderer også primi- og multiparae.	ASA 81 mg/dag vs. placebo	Præterm fødsel blandt alle deltagende: -Spontane -Iatrogene	RR 0,51 (0,19-1,34) RR 0,89 (0,44-1,80) Små tal Mange stratificeringer, hvoraf de fleste strata viser nonsignifikante forskelle Sekundær analyse i RCT (EAGR-trial, hvor primære outcome var live birth rate)	1b
Alle de følgende studier er designet med henblik på at undersøge ASAs effekt mod udvikling af præeklampsi og har præterm fødsel som sekundært outcome.							
8. Abramovici A et al. 2015	RCT (dobbelblind et multicenter)	USA	Trial 1: n = 2.985 lavrisiko graviditeter Trial 2: n =2.978 højrisiko graviditeter	ASA 60 mg/dag vs. placebo Hos rygere vs. Ikke-rygere	Præterm fødsel før GA 37+ Spontan præterm fødsel før GA 32+:	Trial 1: Ingen signifikante forskelle Trial 2: Rygere: RR 1,17 (0,99-1,39) Ikke-rygere: RR 0,91 (0,84-0,99) Rygere: RR 2,05 (1,09-3,86) Ikke-rygere: RR 0,72 (0,55-0,94) Mange stratificeringer, hvoraf de fleste strata viser nonsignifikante	1b

Forfatter og publikations år	Design	Land	Studiepopulation	Eksponering	Outcome	Resultat	Grade
9. Allshouse AA et al. 2016	RCT	USA	n = 1.789 kvinder i højrisiko for præeklampsi	ASA 60 mg/dag vs. placebo	Præterm fødsel - spontan/PPROM - iatrogen	forskelle OR 0,836 (0,620-1,099) OR 0,999 (0,787-1,268) Sen randomisering omkring GA 19,6+ Overrepræsentation af black women, skæv fordeling af diabetikere og kvinder med et eller flere graviditetstab Sekundær analyse af RCT med gamle data fra 1991-1995	1b
6. Bujold E et al. 2010	Systematisk review og metaanalyse	Internationalt	20 RCTs med 10.785 kvinder i moderat eller høj risiko for præeklampsi: -4 RCTs med opstart ASA før GA 16+ (n = 387) -16 RCTs med opstart ASA efter GA 16+ (n = 10.398)	ASA 60/75/80/100/150 mg vs. placebo	Præterm fødsel: -før GA16+ -efter GA16+	RR 0,22 (0,10-0,49) ~ NNT 8 RR 0,90 (0,83-0,97) ~ NNT 46 Små studier med højere ASA-doser i gruppen opstart før GA16+ Mistanke om publikationsbias Mistanke om confounding	1a
5. Duley L et al. 2019	Cochrane-review og metaanalyse	Internationalt	n = 35.212 Gravide fra 47 RCTs	Antiplatelets (overvejende ASA 50-150 mg/dag) vs. placebo	Præterm fødsel: -Før GA 37+ -Før GA 34+ -Før GA 32+ -Før GA28+	RR 0,91 (0,87-0,95) ~ NNT 61 RR 0,90 (0,83-0,97) RR 0,92 (0,83-1,02) RR 0,87 (0,77-1,01)	1a
4. Kozer E et al. 2003	Metaanalyse	Canada	n = 28.603 Gravide fra 22 ud af 38 studier	ASA 50-100 mg/dag vs. placebo	Præterm fødsel: Stratificeret efter GA: -ASA før GA 24 -ASA efter GA24 Stratificeret efter dosis: -ASA op til 75 mg/dag -ASA over 75mg/dag	RR 0,92 (0,86-0,98) RR 0,92 (0,84-1) RR 0,66 (0,41-1,04) RR 0,92 (0,88-0,97) RR 0,55 (0,31-0,99) Overvægt af gravide i høj risiko	1a

Forfatter og publikationsår	Design	Land	Studiepopulation	Eksposering	Outcome	Resultat	Grade
3. Van Vliet E et al. 2017	Metaanalyse og systematisk review	Holland	n = 27.510 gravide fra 17 RCTs	ASA/dipyridam ol vs. placebo/ingen behandling	Spontan præterm fødsel -Før GA 37+: -Før GA 34+: -Før GA28+:	for præeklamsi Halvdelen af studierne med lav power (n < 100 deltagere) RR 0,93 (0,86-0,996) ~ NNT 139 RR 0,86 (0,76-0,99) ~ NNT 242 RR 0,81 (0,59-1,12) Varierende risikoprofil for præeklamsi blandt studiepopulationerne. Multipara havde lavere risiko for præterm fødsel	1a

Tabel 5 - anvendt litteratur til Acetylsalicylsyre profylakse ved IUGR:

Forfatter og publikationsår	Titel	Population	Eksposering	Outcome	Resultat	Oxford level
(1) Italian study of Aspirin in pregnancy (Parazzini F., et al.) 1993	Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy	Gravide >18 år og <40 år med mild/moderat hypertension, nefropati med normal nyrefunktion og BT, hypertension i tidligere graviditet eller tidligere IUGR samt flerfoldsgraviditeter	Randomisering til 50 mg ASA dagligt frem til fødslen	Lav dosis magnyl (50 mg dgl) til forebyggelse af IUGR og hypertensive tilstande i graviditeten	Ingen forskel i fødselsvægt mellem grupperne.	1A
(2) Chiaffarino, F. et al.	Low dose ASA in prevention or treatment of pre-eclampsia and IUGR: A review of clinical trials		Randomisering til lav dosis ASA eller kontrol	Forebyggelse af PE og IUGR	Ikke umiddelbart signifikant forebyggende effekt for udvikling af IUGR ved ASA behandling	1A

<p>(3) Bujold E., et al. 2009</p>	<p>Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1317 kvinder fra 9 RCT'er</p>	<p>Systematic review og meta-analysis af RCT'er på ASA behandling blandt kvinder som vurderes at være i høj risiko for udvikling af PE og inkluderede studier som anvender abnormal uterin Doppler flow til at kategorisere risikopatienter</p>	<p>The primary outcome er PE. Sekundære outcomes er svær PE, gestationel hypertension, præterm fødsel, intrauterine væksthæmning, placenta løsnings, fødselsvægt og GA ved fødsel</p>	<p>ASA behandling i tidlig graviditet er associeret med en større reduktion i incidensen af PE i forhold til sen opstart i behandling. Ved ASA behandling påbegyndt ved GA 16 er RR 0.48 (95% CI 0.33 to 0.68), ved GA 17–19 er RR 0.55 (95% CI 0.17 - 1.76), og ved GA 20 er RR 0.82 (95% CI 0.62 to 1.09). ASA initieret før GA 16 weeks er også associeret til en signifikant reduktion i incidensen af svær PE (RR 0.10; 95% CI 0.01- 0.74), gestationel hypertension (RR 0.31; 95% CI 0.13 - 0.78) og IUGR (RR 0.51; 95% CI 0.28 - 0.92)</p>	<p>1A</p>
<p>(4) Bujold E., et al. 2010</p>	<p>Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis</p>	<p>34 RCT'er 11.348</p>		<p>Primær outcome er forebyggelse af PE og IUGR</p>	<p>Lavdosis ASA som påbegyndes ≤GA 16 er associeret med signifikant reduktion i PE (RR 0.47, 95% CI 0.34-0.65), prævalens på 9.3% hos de behandlede sammenlignet med 21.3% blandt kontrollerne og IUGR (RR 0.44, 95% CI 0.30-0.65, 7% blandt de behandlede sammenlignet med 16.3% blandt kontroller), hvorimod ASA påbegyndt efter GA 16 ikke er (PE: RR 0.81, 95% CI 0.63-1.03, prævalens 7.3% behandlet sammenlignet med kontrol 8.1%; IUGR: RR 0.98, 95% CI</p>	<p>1A</p>

					<p>0.87-1.10, 10.3% behandlet sammenlignet med kontrol (10.5). Lavdosis ASA påbegyndt \leq GA 16 er også associeret med reduktion af svær PE (RR 0.09, 95% CI 0.02-0.37, 0.7% behandlet sammenlignet med kontroller (15.0%), gestationel hypertension (RR 0.62, 95% CI 0.45-0.84, 16.7% behandlet sammenlignet med kontroller (29.7%) og præterm fødsel (RR 0.22, 95% CI 0.10-0.49, 3.5% behandlet sammenlignet med kontroller (16.9%).</p>	
<p>(5) Choi YJ & Shin S 2021</p>	<p>Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>Meta analyse 35 RCT'er med 46568 kvinder</p>		<p>Maternelle og neonatale outcomes relateret til ASA profylakse i graviditeten</p>	<p>ASA profylakse reducerer risikoen for udvikling af PE, præterm fødsel og IUGR. Subgruppe analyse viser betydeligt reduceret risiko for PE og øget fostervægt og gestationsalder ved fødsel, når ASA administreres før GA 20 (RR 0.76, 95% CI 0.64, 0.90, $p=0.001$). Ved nærmere subgruppe analyse ses det at der ses signifikant reduktion af risikoen for udvikling af IUGR ved doser < 100 mg/dgl.</p>	<p>1A</p>

(6) Chaemsaitong P., et al. 2020	Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia?	8 RCT'er med 1426 kvinder	Meta-analyse. Randomisering til lav dosis magnyl (før GA 11 og dosis mellem 50 og 100 mg) eller placebo	Primært outcome er at undersøge om lav dosis magnyl har præventiv effekt på præeklamsi og andre hypertensive tilstande i graviditeten hvis administreret før GA 11. Sekundære outcomes er bla effekt på IUGR og præterm fødsel	Der ses ikke en præventiv effekt på forekomst af IUGR (RR: 1.1; 95% CI; 0.58 - 2.07, p= 0.775) ved opstart før GA 11	1A
(7) Askie LM, et al 2007	Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data	Metaanalyse som inddrager i alt 32.217 kvinder og 32.819 børn fra 31 RCT'er	Randomisering til ASA vs kontrol	Undersøge om ASA kan anvendes til forebyggelse af PE og hvilke grupper af kvinder som det vil egne sig til	Kvinder som var randomiseret til ASA behandling har en RR for at udvikle PE på 0.9 samt for at blive forløst før uge 34. Der var ingen signifikant forskel på andelen af SGA eller andre føtale eller maternelle outcomes	1A
(8) Bartsch E., et al. 2016	Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies	92 studier med i alt 25.356.688 gravide	Kohorte studie med poolede risikofaktorer for udvikling af PE	14 forskellige risikofaktorer undersøges for om der ses association til øget forekomst af PE	APAS udgør den største risiko for udvikling af PE. Herefter ses kvinder med tidligere anamnese med PE samt kronisk hypertension. Kvinder med tidligere IUGR udgør ikke umiddelbart en gruppe med øget risiko for udvikling af PE	2A
(9) Bettiol A., et al. 2021	Pharmacological Interventions for the Prevention of Fetal Growth Restriction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	30 studier med 4326 gravide	Kontrol gruppe eller LMWH eller LMWH + ASA	Primært outcome var forekomst af FGR ved behandling i det ene eller andet regime vs kontrol	LMWH alene eller sammen med lav dosis ASA synes at være mere effektivt end kontrolgruppen ved forebyggelse af FGR (OR 2.00, 95% CI 1.27-3.16 og OR 2.67, 95% CI 1.21-5.89 for kontrolgruppen vs.henholdsvis LMWH and LDA +	1A

					LMWH).	
(10) Coomarasamy A., et al. 2003	Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review	Metaanalyse med 14 RCT'er med 12.416 kvinder randomiseret til lav dosis ASA eller kontrol		Undersøge effektiviteten af ASA til forebyggelse af perinatal død og PE hos kvinder med disponerende faktorer	Meta-analysen viser at ASA signifikant reducerer risikoen for perinatal død (OR 0.79, 95% CI 0.64, 0.96) og PE (OR 0.86, 95% CI 0.76, 0.96). ASA er også associeret med reduceret rate af spontan præterm fødsel (OR 0.86, 95% CI 0.79, 0.94), samt øger fostervægten i gennemsnitlig med 215 g (weighted mean difference 215, 95% CI 90, 341).	1A
(11) Duley L, et al. 2019	Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications	77 trials (RCTs) (40.249 women)	50 mg (1.106 kvinder) 60 mg (22.322 kvinder) 75 mg (3.697 kvinder) 100 mg (3.294 kvinder) 150 mg (1.776 kvinder)	Primære outcome PE Sekundært outcome IUGR	ASA reducerede risikoen for SGA (RR 0.84; 95% CI 0.76-0.92, NNTB 146 (95% CI 90-386)	1A
(12) Gan J., et al. 2016	Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians: A systematic review and meta-analysis.	21 RCT (3 East Asian studies and 18 non-East Asian studies)	Low-dose aspirin <100 mg 50 - 100 mg Placebo or no treatment	Primære outcome PE Sekundært outcome IUGR	Signifikant reduktion af IUGR hos Asiater (OR 0.36; 95% CI: 0.20-0.67), men ikke for non-Asiatere (OR 0.85; 95% CI: 0.41-1.77)	1A
(13) <u>Leitich</u> H., et al. 1997	A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation	13 RCT 13.234 kvinder	LDA	Virksomheden af aspirin under graviditet og inkluderer både intrauterin væksthæmning og perinatal dødelighed som	Signifikant reduktion ved intrauterine growth retardation (IUGR) (OR 0.82; 95% CI 0.72-0.93; P = 0.003)	1A

				resultatmål.		
(14) Roberge S., et al. 2017	The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis	45 RCT 20.909 gravide	50-150 mg randomiseret	PE svær PE IUGR	Signifikant effekt på IUGR når startet <16 uger (relative risk, 0.56; 95% confidence interval, 0.44-0.70; P < .001; R2, 100%; P = .044) with higher dosages of aspirin being associated with greater reduction of the 3 outcomes.	1A
(15) Roberge S., et al. 2016	"Low-Dose Aspirin in Early Gestation for Prevention of Preeclampsia and Small-for-Gestational-Age Neonates: Meta-analysis of Large Randomized Trials.	350 deltagere, hvor man sammenlignede aspirin med placebo under graviditeten Data for kvinder rekrutteret inden 17 ugers svangerskab blev opnået for tre (50%) af de seks kvalificerede forsøg for i alt 11.949 deltagere inklusive 3.293 rekrutteret inden GA 17 med tilgængelige data	LDA til gravide	Vi observerede ingen indvirkning af lavdosis aspirin (60 mg) startet før 17 ugers drægtighed på risikoen for præeklamsi (RR: 0,93; 95% CI: 0,75-1,15), svær præeklamsi (RR: 0,96; 95% CI: 0,71-1,28) eller SGA (RR: 0,84; 95% CI: 0,56-1,26), og det var ikke statistisk anderledes end ved start efter eller efter GA 17.	Data fra store randomiserede forsøg understøtter ikke større fordele ved lavdosis aspirin (ved 60 mg dagligt), når de startes inden GA 17 til forebyggelse af præeklamsi eller SGA.	1B
(16) Ural, S. and D. A. Nagey 1998	Preventing intrauterine growth retardation with aspirin: does it work?	13 RCT'er med i alt 13.234 kvinder.	Randomisering til enten 150 mg ASA og dipyridamole (i et studium) eller ASA (mellem 50-100 mg) som intervention samt kontrolgruppe.	Primært outcome er at undersøge omfanget af ASAs preventive effekt på udvikling af IUGR	OR for IUGR med alle studierne kombineret 0.82 (95% CI; 0.72 - 0.93, p= 0.003), og dermed en signifikant reduktion for IUGR på 18%. Opstart i ASA før GA 17 eller dosis over 100-150 mg/dgl reducerer risikoen for IUGR fra hhv 65% og 64% til hhv. 57% og 60%. Heterogenitet præger dog	

					studierne, hvorfor anbefaling om ASA behandling begrænses til kvinder med høj risiko for PE eller IUGR.	
(17) <u>Ting-ting Xu, et al.</u> 2015	Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis.	En meta-analyse af 29 små til moderat store RCT for at evaluere LDA til forebyggelse af præeklamsi og dets komplikationer som IUGR. I de 29 RCT var i alt 21.403 gravide.	LDA før 16.graviditetsuge	LDA kan reducere forekomsten af intrauterin vækstbegrænsning (IUGR) (OR, 0,80; 95% CI, 0,71-0,90)	LDA er mere effektiv til at reducere forekomsten af præeklamsi eller IUGR, hvis det anvendes inden 16 svangerskabsuge, end hvis det blev brugt senere. De tilgængelige beviser tyder på, at LDA er effektiv til forebyggelse af præeklamsi, for tidlig fødsel og IUGR i højrisikograviditeter uden at udgøre en større sikkerhedsrisiko for mødre eller fostre.	1b

Forebyggende behandling med magnyl (acetylsalicylsyre)

Du anbefales forebyggende behandling med magnyl (lavdosis acetylsalicylsyre), hvis du har øget risiko for svangerskabsforgiftning, eller for at dit barn bliver for lille.

Hvorfor behandling?

Forebyggende behandling med lavdosis magnyl (acetylsalicylsyre 150 mg) kan bedre moderkagens funktion og derved nedsætte risikoen for, at du får svær svangerskabsforgiftning, eller at dit barn bliver for lille.

Vi anbefaler behandling med magnyl til gravide med særlig risici. Det kan dreje sig om, at du i en tidligere graviditet har haft svær svangerskabsforgiftning (præeklampsi), eller født et barn med meget lav fødselsvægt. Vi anbefaler også magnyl til gravide med kroniske sygdomme som forhøjet blodtryk inden graviditeten (essentiell hypertension), sukkersyge, kronisk nyresygdom, eller hvis du er blevet gravid ved hjælp af ægdonation.

Hvornår starter behandlingen, og hvor længe skal jeg behandles?

Behandlingen har størst effekt, hvis den startes tidligt i graviditeten. Vi anbefaler derfor, at du starter behandlingen med magnyl mellem 10.-12. graviditetsuge. Behandlingen skal helst startes inden graviditetsuge 16, men man kan dog starte frem til graviditetsuge 20+0.

Vi anbefaler 1 tablet på 150 mg magnyl, som du skal tage hver aften.

Du skal stoppe med behandlingen ved graviditetsuge 37+0 (3 uger før din terminsdato).

Medicinen kan købes i håndkøb, men er lidt billigere på recept. Hvis du ikke allerede har en recept, kan din læge udskrive en.

Bivirkninger til Magnyl

Magnyl tåles af de fleste. Hos nogle kan Magnyl dog give smerter i maven, sure opstød, kvalme, diarre og lidt øget blødningstendens, ligesom det i sjældne tilfælde kan fremkalde en allergisk reaktion. Hvis du oplever bivirkninger eller har mistanke herop, skal du kontakte afdelingen eller din egen læge.

Der er ikke påvist bivirkninger for fosteret ved indtag af lavdosis magnyl.