

# Acetylsalicylsyre i graviditeten

## Forfattere:

Abrahamsen, Karen	Læge	Odense Universitetshospital
Andersen, Anita Sylvest	Overlæge	Herlev Hospital
Baldur-Felskov, Birgitte	Overlæge	Hvidovre Hospital
Dalsgaard, Jens	Afdelingslæge	Sygehus Sønderjylland
Frederiksen-Møller, Britta	Ledende overlæge	Sygehus Sønderjylland
Hansen, Jeanette Ansholm	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

## Korrespondance:

Anita Sylvest Andersen: [Anita.sylvest.andersen@regionh.dk](mailto:Anita.sylvest.andersen@regionh.dk)

## Status:

Første udkast: 1. maj 2021

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

Korrigeret udkast dato: 4. juli 2022

Endelig guideline dato: 25.8.2022

Guideline skal revideres seneste dato: Januar 2026

## Indholdsfortegnelse:

Resumé af kliniske rekommandationer	side	2
Figur 1: Resumé af anbefalinger for behandling med lavdosis ASA i graviditeten	side	4
Forkortelser	side	4
Indledning	side	5
Litteratursøgningsmetode	side	6
Virkningsmekanisme	side	6
Kontraindikationer og bivirkninger	side	7
Maternelle risici	side	8
Føtale risici	side	10
ASA som profylaktisk behandling af præeklamsi	side	13
Anbefalet dosis	side	13
Tidspunkt for opstart og indtag af	side	14
Tidspunkt for seponering	side	15
Risikofaktorer for præeklamsi	side	17
Højrisikofaktorer:	side	18
Tidligere svær præeklamsi	side	18
Kronisk hypertension	side	18

Diabetes mellitus	side	19
Autoimmune sygdomme	side	21
Kronisk nyresygdom	side	23
Ægdonation	side	23
Moderate risikofaktorer:	side	24
Flerfoldsgraviditet	side	24
BMI	side	26
Nulliparitet og høj maternel alder	side	27
ASA og IUGR	side	31
ASA og senabort og intrauterin fosterdød	side	34
ASA og abruptio placentae	side	36
ASA og spontan præterm fødsel	side	37
Taksigelse	side	38
Kodning	side	38
Appendix 1: English summary	side	39
Appendix 2: Lommekort med rekommandationer	side	41
Appendix 3: Patient information	side	42
Appendix 3: Conflicts of interest	side	43
Appendix 4: Litteratursøgningsmetode	side	43
Appendix 5: Evidenstabeller	side	45

## Resumé af kliniske rekommandationer:

### *Maternelle risici*

Acetylsalicylsyre (ASA) kan anvendes i graviditeten på indikation, da der ikke er tungtvejende evidens for maternelle risici.	A
---	---

### *Føtale risici*

Acetylsalicylsyre (ASA) kan anvendes i graviditeten på indikation, da der ikke er tungtvejende evidens for føtale risici.	C
---	---

### *Dosis, opstarts- og seponeringstidspunkt*

Anbefalet profylaktisk dosis af ASA er 150 mg.	A
ASA bør opstartes tidligt i graviditeten ved GA 10-16, optimalt ved GA 10-12, mhp. Forebyggelse af præeklampsi. Ved manglende opstart inden GA 16 kan der fortsat forventes effekt, hvis ASA opstartes inden GA 20+0.	A
ASA bør indtages til natten for at opnå størst effekt.	A
ASA seponeres GA 37+0, eller 5-7 dage før forventet fødsel/sectio ved forløsning før uge 37.	D

### Indikationsområder for profylaktisk ASA:

#### Præeklampsi

Kvinder med 1 af følgende højrisikofaktorer anbefales profylakse med ASA: Tidligere svær eller tidligt indsættende præeklampsi (GA<34) Kronisk hypertension Prægestationel diabetes mellitus Systemisk lupus erythematosus (SLE) (ASA opstartes fra erkendt graviditet) Kronisk nyresygdom Graviditet efter ægdonation	A A A B B D
Hos kvinder med 2 eller flere af nedenstående moderate risikofaktorer kan profylakse med ASA overvejes: Tidligere præeklampsi uden tegn på svær sygdom BMI $\geq 30$ Flerfoldsgraviditet Nulliparitet Høj maternel alder $\geq 40$ år Mere end 10 år siden sidste fødsel	D

#### IUGR

ASA anvendes til forebyggelse af IUGR hos kvinder med høj risiko for udvikling af placentamedieret sygdom.	B
ASA anbefales ved tidligere fødsel af et barn med svær IUGR (vægtafvigelse <30%) på baggrund af placentainsufficiens.	Konsensus

#### Senabort og intrauterin fosterdød

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

#### Abruptio placentae

ASA øger ikke risikoen for abruptio placentae.	D
Profylaktisk ASA ved tidligere abruptio placentae anbefales ikke. Ved abruptio og tidligere præeklampsi eller IUGR henvises til gældende instrukser for disse tilstande.	D

#### Spontan præterm fødsel

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

**Figur 1: Resumé af anbefalinger for behandling med lavdosis acetylsalicylsyre i graviditeten.**

<p><b>Behandling:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA opstartes optimalt mellem GA 10+0 og 12+0*</li> <li>• Dosering: 150 mg x 1 til natten</li> <li>• Seponering: GA 37+0<sup>§</sup></li> </ul>	
<p><b>Højrisikofaktorer:</b> Kvinder med 1 eller flere af følgende højrisikofaktorer bør anbefales profylakse med ASA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere svær eller tidligt indsættende præeklamsi (GA&lt;34)</li> <li>• Tidligere svær IUGR (vægtafvigelse &lt; -30%)</li> <li>• Kronisk hypertension</li> <li>• Graviditet efter ægdonation</li> <li>• Prægestationel diabetes mellitus</li> <li>• Kronisk nyresygdom</li> <li>• Systemisk lupus erythematosus (SLE)</li> <li>• Antifosfolipid syndrom<sup>§</sup></li> </ul>	
<p><b>Moderate risikofaktorer:</b> Hos kvinder med 2 eller flere af følgende moderate risikofaktorer kan profylakse med ASA overvejes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere præeklamsi uden tegn på svær sygdom</li> <li>• BMI <math>\geq 30</math></li> <li>• Mere end 10 år siden sidste fødsel</li> <li>• Flerfoldsgraviditet</li> <li>• Nulliparitet</li> <li>• Høj maternel alder <math>\geq 40</math> år</li> </ul>	<p><b>OR for udvikling af præeklamsi:</b></p> <p>?</p> <p>2,8</p> <p>3,1</p> <p>2,9</p> <p>2,1</p> <p>1,5</p>
<p><b>Bemærkninger:</b> *: Der kan fortsat forventes god effekt, hvis ASA opstartes før GA 16+0 og nogen effekt ved opstart inden GA 20+0. §: Ved forløsning før GA 37+0 seponeres ASA 5-7 dage før forventet fødsel/sectio. §: Kvinder med antifosfolipidsyndrom anbefales at opstarte ASA fra erkendt graviditet.</p> <p><b>Forkortelser:</b> ASA: Acetylsalicylsyre, GA: Gestationsalder, OR: Odds ratio.</p>	

**Forkortelser:**

- APS: Antifosfolipidsyndrom
- ASA: Acetylsalicylsyre
- ASPREE: Aspirin for the Prevention of Preeclampsia Trial
- BMI: Body mass index
- CI: Konfidensinterval
- CKD: Kronisk nyresygdom
- COX: Cykloxygenase
- DM: Diabetes mellitus
- FMF: Fetal Medicine Foundation

GA:	Gestationsalder / gestational age
GDM:	Gestationel diabetes
HELLP:	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
IUFD:	Intrauterin fosterdød
IUGR:	Intrauterin væksthæmning
IVF:	In vitro Fertilization
NNT:	Number needed to treat
NSAID:	Non-steroid Anti-inflammatory Drug
OR:	Odds ratio
PE:	Præeklampsi
PPH:	Postpartum blødning
RCT:	Randomiseret kontrolleret klinisk studium.
RR:	Relativ risiko
SGA:	Small for Gestational Age
SLE:	Systemisk lupus erythematosus

## Indledning:

Lavdosis acetylsalicylsyre (ASA) har gennem den seneste dekade været anvendt til at forebygge placentamedierede komplikationer, 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 ASA har præventiv effekt hos andre patientkategorier.

## Baggrund:

Præeklampsi er et af obstetrikens store syndromer, og metoder til forebyggelse heraf har længe været efterspurgt. Forskellige interventioner har gennem tiderne været undersøgt for deres præventive effekt på udviklingen af præeklampsi, men kun få har vist sig at være effektive. Lavdosis ASA er en af dem. Mange studier viser signifikant effekt af forebyggende behandling med lavdosis ASA, men primært til risikogrupper og primært, når ASA administreres inden for en vis dosis og opstartstidspunkt.

Arbejdsgruppen har med denne guideline undersøgt evidensen for effekt af behandling med ASA, ligesom det er undersøgt hvilke risikogrupper, der bør anbefales behandling og i hvilken dosis, hvornår behandlingen bør opstartes og seponeres, og hvornår på døgnet ASA bør indtages, samt mulige maternelle og føtale bivirkninger. De kliniske rekommandationer tager udgangspunkt i en grundig litteraturgennemgang af disse emner.

## Definitioner:

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

## Afgrænsning af emnet:

Guidelinen er derfor delt op i følgende sektioner:

- Evidens for forebyggende effekt af ASA 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 placentae m.fl.)

### Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: Ultimo april 2021

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

Søgetermer: Der henvises til Appendix 3 for litteratursøgningsmetoder for de enkelte afsnit.

Tidsperiode: - 2021

Sprogområde: Dansk, engelsk, svensk, norsk

### Evidensgradering:

Der anvendes Oxford kriterier for evidensgradering

### Emneopdelt gennemgang

#### Præeklamsi og acetylsalicylsyres farmakokinetik og virkningsmekanisme

Den præcise årsag til udvikling af præeklamsi er fortsat uafklaret. Den nuværende globale forekomst af præeklamsi er 2–8%, hvilket fører til høj maternel såvel som perinatal dødelighed og sygelighed (1). Udvikling af især præterm præeklamsi menes at være relateret til nedsat 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 angiogenetisk ubalance. Dette resulterer i systemisk endothelaktivering og -dysfunktion (2).

ASA er et NSAID, der absorberes fra mavetarmkanalen og hurtigt hydrolyseres til salicylsyre, som nedbrydes og udskilles gennem nyrerne. ASA virker analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk og hæmmer blodpladernes aggregationsevne irreversibelt, dvs. hæmmer trombocytens funktion i hele dens levetid (7-10 dage).

Den farmakologiske effekt af ASA er hovedsagelig hæmning af dannelsen af prostaglandiner og tromboxaner (3, 4). Mere detaljeret virker ASA ved inhibition af COX-1 og COX-2, som er enzymer, der bruges i prostaglandinsyntesen. COX-1 regulerer produktionen af prostacyclin og tromboxan A2 i endothelcellerne, og har desuden en regulerende effekt på den vaskulære hæmostase og trombocytfunktion. Prostacyclin er en potent vasodilatator og inhiberer aggregation af trombocytter. Tromboxan A2 er derimod en potent vasokonstriktor, som fremmer aggregation af trombocytter. 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 syntese af tromboxan A2 og dermed hæmmed vasokonstriktion. Ved højere doser inhiberes både COX-1 og -2, og dermed også prostaglandinsyntesen (2, 3). Præeklamsi er sandsynligvis et resultat af dårlig placentering på baggrund af lang række årsager, herunder iskæmi, reperfusion og et dysfunktionel maternel inflammatorisk respons mod trofoblasten. Den præcise mekanisme hvormed lavdosis aspirin forhindrer præeklamsi er dog usikker (6).

## 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.
6. Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11–14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 435– 41.

## Kontraindikationer og bivirkninger ved behandling med acetylsalicylsyre

### *Kontraindikationer:*

Aktiv blødning  
Øget blødningstendens  
K-vitamin mangel.  
Stærkt nedsat leverfunktion

### *Særlig opmærksomhed ved (relativ kontraindikation):*

Nedsat nyrefunktion (pga risiko for øget blødningstendens); særligt ved svær CKD med nedsat GFR < 30ml/min tilrådes forsigtighed pga. øget blødningsrisiko  
Nedsat leverfunktion  
Tidl. gastric bypass-operation  
Moderat til svær trombocytopeni

### *Bivirkninger*

#### Meget almindelige (>10%):

Blødningstendens. Abdominalsmerter, gastro-øsofageal reflux, 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 (via øget renal clearance).

Samtidig brug af NSAID øger risikoen for ulcus.

Samtidig brug af antikoagulerende behandling øger risikoen for blødning

### **Maternelle risici ved acetylsalicylsyre behandling under graviditeten**

I de fleste studier, som undersøger maternelle risici ved behandling med ASA i graviditeten, er præeklamsi 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 appendix 5.

I et nyere, registerbaseret kohortestudie fra Sverige (Hastie 2020) af 313.624 fødende i 2013-2017, får 4.088 fødende (1,3%) lavdosis ASA i graviditeten. Kvinderne i ASA-gruppen er gennemsnitligt ældre, har højere BMI, har oftere co-morbiditet, flerboldsgraviditet eller IVF-graviditet, er oftere flergangsfødende, og en større andel af dem får præeklamsi, føder prætermt eller får 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 efterfølgende (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+0 - 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 kunne 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 på risikoen for abruptio, men en mulig beskyttende effekt ved opstart ≤ GA 16+0 i subgruppen, der får ASA ≥ 100 mg som profylakse mod præeklamsi (se evt. også afsnit om ASA profylakse mod gentagen abruptio side 33).

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 (ASPRE 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). Cochrane beskriver resultatet som moderate-quality evidence. Risikoen for abruptio er ikke signifikant forhøjet hos kvinder i ASA-behandling sammenlignet med placebo (29 studier, 30.775 gravide, RR 1,21, CI 0,95-1,54).

Med hensyn til antepartal blødning, DIC, eller anden alvorlig morbiditet (stroke, nyresvigt, leversvigt, HELLP) ses ingen signifikant forskel. I subgruppeanalyser af kvinder med gestationel hypertension finder man en usikker 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>
ASA i graviditeten giver en let øget risiko for PPH ved vaginal fødsel.	1a / 2b
ASA i graviditeten giver en let øget risiko for intrapartum blødning ved vaginal fødsel.	2b
ASA øger ikke risikoen for abruption placenta.	1b
Profylaktisk ASA ved tidligere abruption placenta anbefales ikke. Ved abruption og tidligere præeklamsi eller IUGR henvises til gældende instrukser for disse tilstande	D

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
ASA kan anvendes i graviditeten på indikation, da der ikke er tungtvejende evidens for maternelle risici.	A

## Referencer

1. 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).
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 abruption placenta or perinatal mortality. Obstet Gynecol. 1995 Jun;85(6):1055-8.
7. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis 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, der undersøger føtal risiko ved ASA behandling, er præeklamsi 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 appendix 5.

### **Misdannelser**

Lavdosis ASA-behandling i graviditeten øger ikke risikoen for fostermisdannelser generelt (1). Hvorvidt der er øget risiko for gastroschise ved ASA eksponering i første trimester har været diskuteret. I en metaanalyse fra 2002 med 5 case-kontrol-studier (n=2710) finder Kozer et al. (1) signifikant sammenhæng mellem ASA eksponering i første trimester og gastroschise, 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. Efterfølgende er publiceret tre case-kontrol-studier fra henholdsvis 2002 (n=206 cases), 2004 (n=238 cases) og 2008 (n=144 cases), hvoraf 2 af studierne finder signifikant øget risiko for gastroschise efter brug af ASA i graviditeten, aOR 20.4 (2.2-191.5) og aOR 3.2 (1.4-7.1), mens det sidste ikke finder en sammenhæng aOR 0.7 (0.2-2.2) (2-4). Ingen af ovenstående studier rapporterer anvendt dosis af ASA, hvilket er en betydelig begrænsning ved studierne. I flere af studierne beskrives, at indtaget er sket mhp analgetisk og antipyretisk effekt, hvor ASA indtages i væsentlig højere doser end ved profylaktisk behandling. Desuden er alle studierne case-kontrol-studier, hvor recall bias kan påvirke studiernes resultater.

På baggrund af den foreliggende evidens kan en mulig øget risiko for gastroschise ved indtag af profylaktisk ASA tidligt i 1. trimester ikke udelukkes. Rekommandationen nedgraderes til styrke C grundet ovenstående studiebegrensninger. Defekten, der forårsager gastroschise, menes at opstå ved GA 5-9, og det vurderes derfor sikkert at opstarte ASA-profylakse fra GA 10 (4). Gastroschise er en sjælden misdannelse med en incidens i Danmark på 3-4,5 pr 10.000 levendefødte.

Ligeledes er det omdiskuteret, om der er øget risiko for kryptorkisme hos drengestore ved ASA-behandling i graviditeten. Et dansk kohortestudie fra 2010 (n=47.400) finder ikke en association mellem ASA i graviditeten og kryptorkisme (5).

Ingen studier undersøger risikoen for misdannelser ved start af ASA-behandling efter første trimester.

### **Neonatal blødning**

ASA-behandling under graviditeten ser ikke ud til at øge risikoen for neonatal blødning, herunder neonatal intrakraniell blødning (6-8). 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) (6). En metaanalyse fra 2015 med over 17.000 børn finder heller ikke nogen association (7).

Rolnik et al (8) 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 (n = 313.624) 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) (9).

To metaanalyser (n = 26.058 og n = 30.715) 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 (6,10)).

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, alvorlig blødning ved omskæring eller behov for transfusion (11).

### Ductus arteriosus

Der er begrænset litteratur, som omhandler ASAs potentielle påvirkning af ductus arteriosus. I et case-control studie med 171 kvinder, hvoraf 65 kvinder havde taget 80 mg ASA dagligt i graviditeten, fandtes ingen ændring i hæmodynamikken i ductus arteriosus efter indtag af ASA (12).

### Nyrer

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

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

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Acetylsalicylsyre (ASA) kan anvendes i graviditeten på indikation, da der ikke er tungtvejende evidens for føtale risici. Grundet en mulig øget risiko for gastroschise må det overvejes at afvente behandlingsstart til slutningen af 1.trimester.	C

### Referencer

1. Kozar 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. Draper ES, Rankin J, Tonks AM, Abrams KR, Field DJ, Clarke M, Kurinczuk JJ. Recreational Drug Use: A Major Risk Factor for Gastroschisis? *American Journal of Epidemiology*, Volume 167, Issue 4, 15 February 2008, Pages 485–491,
5. 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.
6. 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).
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;17(7):567-73.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

### **ASA til forebyggelse af præeklampsi**

Det generelle billede ved en gennemgang af den megen litteratur, der findes på området - primært systematiske reviews og metaanalyser – er, at ASA har en præventiv effekt på forekomsten af præeklampsi, primært svær og tidligt indsættende 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 acetylsalicylsyre**

Der foreligger flere studier med høj evidensgradering (Oxford 1A), som omhandler dosering af ASA. Der er dog 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 op til 150 mg (5), mens en anden metaanalyse ikke finder nogen effekt af dosis <150 mg til forebyggelse af præterm PE (6).

### Uddybning af evidens:

På baggrund af 55 RCT'er anbefales i en metaanalyse ASA i en dosis 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  $\geq$  100 mg 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). Studiet viser en signifikant effekt ved dosis á 75 mg eller højere med *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% CI, 0.26-0.83;  $P = .009$ ;  $R^2$ , 100%;  $P = .008$ ). Dosis er mellem 50-150 mg. Her påpeges en dosis-respons sammenhæng, hvor 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 ved dosis  $< 150$  mg (6).

### Resumé af evidens

### Evidensgrad

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

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

ASA som profylakse mod præeklampsie anbefales i dosis på 150 mg dgl.	A
--	---

### Tidspunkt for opstart og indtag af ASA 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 præeklampsie i graviditeten. I litteraturen findes flere systematiske reviews og metaanalyser, som viser signifikant reduceret risiko for udviklingen af præeklampsie 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 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% KI 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). 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 af 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 opstartet før GA 11 er associeret med en non-signifikant reduceret risiko for udvikling af præeklamsi (RR 0.52, 95%CI; 0.23-1.17 P= 0.115). Det brede konfidensinterval indikerer, at opstart før GA 11 kun er undersøgt i få studier.

I et systematisk review af Fakari et al. 2020 (13) findes en signifikant bedre effekt på 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).

Enkelte studier belyser, hvorvidt ASA kan være effektivt ved opstart senere end GA 16+0. I en metaanalyse af Meher et al. 2016 (15) påvises en beskedent, signifikant effekt af ASA på risikoen for præeklamsi uanset behandlingsstart 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) ( $P = .98$ ). Ghazanfarpour 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

### Evidensgrad

Opstart af ASA før GA 16 har en forebyggende effekt på udvikling af præeklamsi.	1a
Der er en mulig beskedent forebyggende effekt af ASA opstartet efter GA 16.	1a
Flere studier ser størst effekt på forebyggelsen af præeklamsi ved indtag af ASA om aftenen.	1a

### Kliniske rekommandationer

### Styrke

ASA bør opstartes ved GA 10+0 til 16+0 (optimalt GA10+0 til 12+0) mhp. forebyggelse af præeklamsi. Ved manglende opstart inden GA16 kan der fortsat forventes en vis effekt, hvis ASA opstartes inden GA 20.	A
ASA bør indtages til natten for at opnå størst effekt.	A

### Tidspunkt for seponering af ASA

ASA hæmmer enzymet COX-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 5-7 dage vil være nye og dermed funktionsdygtige.

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
ASA seponeres GA 37+0, eller 5-7 dage før forventet fødsel/sectio ved forløsning før GA 37.	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, Nicolaides 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, 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 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  $\leq 16$  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, Nicolaidis 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1002/uog.14819)

## Risikofaktorer for præeklampsii

### Indledning

God 1. trimester-prædiktion af præeklampsii har afgørende betydning for forebyggelsesindsatsen, da profylaktisk behandling med ASA bør opstartes i slutningen af 1. trimester for optimal effekt (1). ASA har størst forebyggende effekt på præterm præeklampsii, dvs. præeklampsii der kræver forløsning før uge 37 (2). Der er to forskellige tilgange til prædiktion: 1) prædiktion vha. enkeltrisikofaktorer, hvor væsentlige risikofaktorer for præeklampsii alene eller i kombination kan medføre anbefaling om ASA-behandling, og 2) prædiktion vha. screeningsalgoritmer, hvori flere materielle faktorer som alder, BMI, paritet m.m. indgår i prædiktionsmodellen, evt. sammen med biomarkører, og munder ud i en individuel risikovurdering.

I ASPRE-studiet anvendes screeningsalgoritmen Fetal Medicine Foundation (FMF) triple test<sup>1</sup> til at identificere risikogravide (59). Algoritmen kombinerer oplysninger vedr. flere forskellige risikofaktorer samtidig og er vist at identificere 90% af præeklampsii tilfælde, der kræver forløsning før uge 34, og 75% af præterm præeklampsii, når 10% af hele populationen screenes positivt og

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



dermed anbefales ASA (11). FMF triple test er udviklet ud fra data på 56.000 gravide (59) og er efterfølgende valideret (61). I risikoberegningen kombineres maternelle risikofaktorer, placentalt 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 kronisk 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). Imidlertid er indførelse af FMF's algoritme omfattende og forudsætter validering i en dansk kontekst. Der pågår aktuelt (2021) valideringsstudier af screenings-algoritmen, herunder et dansk multicenterstudie (PRESIDE).

Således anbefaler de fleste guidelines indtil videre 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 Systemisk lupus erythematosus (SLE) og visse andre autoimmune sygdomme.

Screening på baggrund af enkeltrisikofaktorer ser ud til at være utilstrækkelig i identifikation af gravide i risiko for præeklamsi, hvilket bør indgå i den samlede kliniske vurdering af indikationen for ASA.

## **Højrisikofaktorer**

### **Tidligere svær 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. syv 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). Sværhedsgraden af den tidligere præeklamsi er tæt associeret med den øgede risiko, hvor kvinder med tidligere svær præterm præeklamsi har ca. 25-65% absolut risiko for at udvikle præeklamsi i en efterfølgende graviditet (6-8), mens kvinder med ikke-svær præeklamsi i en tidligere graviditet har en risiko på 5-7% i den efterfølgende graviditet (9,10). Kvinder uden tidligere blodtryksforhøjelse i en graviditet er i lav risiko for at udvikle præeklamsi i en efterfølgende graviditet (under 1%) (5). Tidligere præeklamsi 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 præeklamsi i et blindet randomiseret studie, og finder signifikant forskel på blodtryk og udvikling af præeklamsi i interventionsgruppen (12). Subgruppeanalyse i ASPRE-studiet finder reduceret forekomst af præeklamsi 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 præeklamsi (13–15).

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

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Kvinder med tidligere svær præeklamsi anbefales profylaktisk behandling med ASA.	A

### **Kronisk (prægestational) hypertension:**

Risikoen for progression fra prægestational hypertension til præeklamptisk overbygning har været velbeskrevet igennem mange år (16). Den absolutte risiko estimeres til 17-25% (17,18). I 2 studier (4,19) bekræftes det, at der er stærkt forøget risiko for tidlig udvikling af præeklamsi ved tilstedeværelse af kronisk hypertension: I en canadisk metaanalyse fra 2016 finder man, at den absolutte risiko for præeklamsi er 16% hos kvinder med prægestational 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 svarende til en absolut risiko på 25,9% (19).

I et systematisk review fra 2014 findes en beskedent reduktion i absolut risiko for præeklamsi på 2-5%, hvis behandling med lavdosis ASA opstartes i 2. trimester (20). Hos kvinder med præhypertension (BT 130-139/80-89) før graviditeten finder et randomiseret studie positiv effekt af ASA på risikoen for præeklamsi med en risk ratio på 0,61 (21). ASPRE-studiet (11) inkluderer knapt 1800 kvinder med høj risiko for udvikling af præterm præeklamsi med baggrund i flere typer risikofaktorer, heriblandt kronisk hypertension, og finder overordnet en signifikant reduktion af risikoen for præterm præeklamsi i ASA-gruppen. I sekundære analyser af data fra ASPRE-studiet finder man dog ingen effekt af ASA på risikoen for udvikling af præeklamsi hos kvinder med kronisk hypertension (2), og forfatterne overvejer om den manglende profylaktiske effekt skyldes a priori tilstedeværelse af endoteldysfunktion (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 præeklamsi ved tilstedeværelse af prægestational 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 (RR 0.33, 95% CI: 0,19-0,57) (1) og (RR 0.22, 95% CI: 0,08-0,57) (23).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Gravide med prægestational hypertension er i stor risiko for at udvikle præterm	Ia

præeklamps.	
Der er evidens for risiko-reduktion ved opstart af ASA i 1. trimester.	1a
<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Gravide med kronisk hypertension anbefales profylaktisk behandling med ASA.	A

### **Diabetes mellitus:**

Prægestational diabetes er en risikofaktor for udvikling af præeklamps 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 præeklamps end hos kvinder uden diabetes (24). Et dansk review fra 2018 opgør prævalensen af præeklamps til 17% hos kvinder med type 1 diabetes, 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 er 2.11 (26). Et mindre polsk observationelt kohorte studie (N=165) af kvinder med type 1 diabetes finder, at udvikling af præeklamps 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 præeklamps med OR 3.56 (95% CI 2.5-5.0) ved pooling af tre studier, som omfattede ca. 56.000 gravide (5).

Der foreligger ikke overbevisende evidens for, at rutinemæssig profylaktisk magnylbehandling er effektivt hos gravide med diabetes. ASPRE-studiet viste, at lav dosis Magnyl (150 mg til natten) initieret før 16 uger blandt højrisiko gravide reducerede risikoen for tidlig præeklamps (før 34 uger) med op til 62% (11). Der blev efterfølgende lavet subgruppeanalyser fra dette studie for at undersøge effekten af Magnyl i specifikke maternelle risikogrupper, og effekten af Magnyl viste sig at variere en del (2). Med hensyn til effekten af Magnyl blandt gravide med præeksisterende diabetes foreligger der endnu ikke entydig evidens, men effekten er muligvis mindre end blandt højrisiko gravide generelt. Et enkelt studie foreslår, at magnylprofylakse medfører flere for store (large for gestational age) børn uden samtidig at nedsætte antallet af for små (small for gestational age) børn (64), hvilket eventuelt kan medføre en øget risiko for obstetriske komplikationer. Et nyt dansk kohortestudie af gravide med præeksisterende diabetes fandt ingen forskel i prævalensen af præeklamps efter indførelsen af magnylprofylakse til alle med præeksisterende diabetes sammenlignet med magnylprofylakse kun til udvalgte højrisikogravide (tidligere præeklamps, essentiel hypertension, nyresygdom og graviditet efter ægdonation) (65). Pga den høje risiko for udvikling af PE hos gravide med prægestational DM foreligger en konsensusanbealing om at anbefale profylaktisk ASA til alle gravide med præeksisterende diabetes (66).

Den Amerikanske Diabetes Organisation (ADA) anbefaler stærkt (kategori A) profylaktisk behandling med lavdosis ASA (80-150 mg pr dag) (5,20,28). Ligeledes anbefaler Australian-Asian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) samme dosis (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 opstart af profylaktisk ASA 150 mg i GA 10-12 hos kvinder med prægestationel diabetes.

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

  

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Kvinder med prægestationel diabetes mellitus anbefales profylaktisk behandling med ASA.	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***

Antifosfolipidsyndrom (APS) er en autoimmun, hyperkoagulabel tilstand udløst af antifosfolipidantistoffer, der øger risikoen for både venøs og arteriel 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 patienter ved behandling. (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;  $P = 0.0001$ ), og small for gestational age (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 (ref. [03\\_GRAVID.pdf \(dsth.dk\)](#)). 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.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Antifosfolipidsyndrom øger risikoen for maternelle og føtale graviditetskomplikationer.	2a
Gravide med antifosfolipidsyndrom har øget risiko for at udvikle præeklamsi og SGA.	2a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Kvinder med antifosfolipidsyndrom anbefales profylaktisk behandling med 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>
Systemisk lupus erythematosus øger risikoen for maternelle og føtale komplikationer under graviditet.	2a
Gravide med systemisk lupus erythematosus har øget risiko for at udvikle præeklamsi og SGA.	2a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Kvinder med systemisk lupus erythematosus anbefales profylaktisk behandling med ASA.	B

### **Kronisk nyresygdom:**

Kronisk nyresygdom (CKD) er en heterogen gruppe af nyresygdomme, der gradueres efter sværhedsgraden af nyrepåvirkning. Gravide med CKD har en øget risiko for præeklamsi (OR 10.36; 95% CI, 6.28-17.09), 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). 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, hvis kvinden allerede før graviditeten har proteinuri og hypertension (39), ligesom udvikling af præeklamsi i sig selv øger risikoen for materielle senfølger, herunder kronisk nyreinsufficiens (40).

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 stor forsigtighed anbefales ved stærkt nedsat nyrefunktion pga. risiko for ophobning af aktive metabolitter, da salicylsyre og dennes metabolitter primært udskilles gennem nyrerne (pro.medicin.dk). Særligt ved svær CKD med nedsat GFR < 30ml/min tilrådes forsigtighed pga. øget blødningsrisiko.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Kronisk nyresygdom øger risikoen for materielle og føtale komplikationer under graviditet.	2a
Gravide med kronisk nyresygdom har øget risiko for at udvikle præeklamsi og SGA.	2a

  

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Gravide med kronisk nyresygdom anbefales profylaktisk behandling med ASA.	B

### **Ægdonation:**

Assisteret reproduktion er i flere studier vist at være associeret med øget risiko for præeklamsi i forhold til spontant opnået graviditet (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 præeklamsi. Ofte har ægdonerede kvinder dog flere risikofaktorer som nulliparitet, høj alder og ovarie insufficiens (47), som alle i sig selv er risikofaktorer for præeklamsi. 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 præeklamsi hos ægdonerede kvinder (47–50) sammenlignet med IVF-behandlede gravide. Fra Spanien inkluderer Blázquez et al i 2016 11 studier og finder en signifikant forskel i prævalensen for præeklamsi på 17.2 % (9–29 %) hos de ægdonerede kvinder, mens den er 5.7 % (0–13 %) ( $\chi^2$  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 præeklamsi hos ægdonerede (9.3-16.9%) end hos kontrolgruppen af IVF-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 præeklampsii 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 ved ægdonation ift. spontant gravide (95% CI, 1.61–6.80). Forfatterne konkluderer, at ægdonerede gravide kvinder er i øget risiko for præeklampsii, men at evidensen er af moderat kvalitet. Risikoen for svær præeklampsii 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 præeklampsii generelt og en OR på 3.22 (95%CI 2.30–4.49) for svær præeklampsii. Også i dette studie har forfatterne vurderet evidensen værende af moderat kvalitet (50).

Der er således overbevisende evidens for en svært øget risiko for præeklampsii 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 præeklampsii guidelines hverken i USA (ACOG), UK (RCOG, NICE), WHO eller ved opslag i UpToDate databasen.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Gravide efter ægdonation har øget risiko for at udvikle præeklampsii.	2a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Gravide efter ægdonation anbefales profylaktisk behandling med ASA.	B

### **Moderate risikofaktorer**

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

### **Flerfoldsgraviditet:**

Hyppigheden af præeklampsii 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 præeklampsii 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 præeklampsii 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 (RR 2.83, 95% CI 1.25-6.40) (5). Bartsch et al.'s meta-analyse fra 2016 inkluderede 8 studier med i alt 7.309.277 kvinder og påviser en RR for præeklampsii 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 præeklampsii, 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 flerfoldsgraviteter 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 evidensniveauet for ASA profylakse er lavt ved flerfoldgraviteter (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 præeklamsi ud over gemelligraviteteten. 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>
Flerfoldsgravitet øger risikoen for præeklamsi.	2a
Profylakse med ASA er ikke vist signifikant at reducere risikoen for svær præeklamsi i flerfoldsgraviteter.	2a

  

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved flerfoldsgravitet og samtidig tilstedeværelse af min. 1 anden moderat risikofaktor bør profylaktisk behandling med ASA overvejes.	B

### **BMI:**

Flere studier påviser en øget risiko for præeklamsi ved forhøjet BMI, samt at risikoen stiger med stigende BMI-kategori (4,51–54). En metaanalyse af risikoen for præeklamsi ved forhøjet BMI finder en pooled aOR 2.48 ved BMI over 30 (95% CI 2.05-2.90) (55); en anden metaanalyse gør lignende fund (OR 2.86, 95% CI 1.76-4.65) (56). I en metaanalyse af over 3 mio. graviditeter var OR for præeklamsi 2.1 ved BMI > 25 og 2.8 ved BMI > 30 (4). Ifølge dette studie kunne > 20% af alle tilfælde af præeklamsi forklares af forhøjet BMI. En anden metaanalyse med fokus på BMI og præeklamsi fandt, at kvinder med prægravid BMI > 25 havde OR 1.73 (95% CI 1.59-1.87) for at udvikle præeklamsi, mens kvinder med BMI > 35 havde en OR 3.14 (95% CI 2.96-3.35) (51). Endelig fandt man i et svensk registerstudie fra 2012 af >20.000 graviditeter med præeklamsi en dosis-respons-sammenhæng for stigende BMI-kategori, som er til stede uanset debuttidspunkt og



sværhedsgrad af sygdom: også for tidligt indsættende præeklamsi <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 (95% CI 2.13-6.03) stigende til aOR 6.04 (95% CI 3.56-10.24) ved BMI>40 med lignende estimater for svær præeklamsi (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 høj BMI 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 ville medføre, 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 uændret god effekt af ASA uafhængigt af BMI-gruppe (BMI<25: OR 0.34 (0.12-0.99); BMI≥25: OR 0.41 (0.18-0.96)) (2). En sekundær analyse af et randomiseret studie med lav dosis (60 mg) ASA påviser god effekt af ASA uafhængigt af om prægravidt BMI er over eller under 25 (58). ASA har således samme risikoreducerende effekt hos kvinder med forhøjet BMI som hos normalvægtige.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Forhøjet prægravidt BMI øger risikoen for præeklamsi.	2a
ASA har samme risikoreducerende effekt hos kvinder med forhøjet BMI som hos normalvægtige.	1b

  

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved prægravid BMI>30 og samtidig tilstedeværelse af min. 1 anden moderat risikofaktor bør profylaktisk behandling med ASA overvejes.	B

### **Nulliparitet**

Nulliparitet er forbundet med en øget risiko for udvikling af præeklamsi. Et omfattende systematisk review inkl. metaanalyse af risikofaktorer for præeklamsi fra 2016 (≈26 mio. graviditeter) finder, at nulliparitet er associeret med en moderat forøget risiko for præeklamsi med RR på 2,1 (95% CI 1.9-2.4) (4).

### **Høj maternel alder**

Høj maternel alder > 35 år er ifølge en metaanalyse associeret med en øget risiko for præeklamsi med RR på 1.8. En anden metaanalyse finder, at RR for udvikling af præeklamsi er 1.2 ved maternel alder > 35 år og 1.5 ved alder > 40 år. Maternel alder over 35 år indgår som moderate risikofaktorer i guidelines fra ACOG og ISSHP, mens NICE-guidelines samt canadiske og australske guidelines betragter alder over 40 år som moderat risikofaktor (3).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
BMI > 30, flerfoldsgraviditet, nulliparitet, høj maternel alder >40 og >10 år siden sidste graviditet er moderate risikofaktorer for præeklamsi.	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>
Hos kvinder med 2 eller flere af nedenstående moderate risikofaktorer kan profylakse med ASA overvejes: <hr/> Tidligere præeklamsi uden tegn på svær sygdom BMI $\geq$ 30 Flerfoldsgraviditet Nulliparitet Høj maternel alder $\geq$ 40 år Mere end 10 år siden sidste fødsel	D

**Tabel 2:**

<b>Risikofaktor</b>	<b>OR for præeklamsi</b>	<b>Andel af fødepopulation med risikofaktor</b>
Tidligere præeklamsi uanset sværhedsgrad og debut	8.4	2%
Flerfoldsgraviditet	2.9	1.5%
Ægdonation	3.0	0.7%
IVF	1.8	10%
BMI>40	6.1	1.6%
BMI>35	3.1-3.4	5%
BMI>30	2.8	13%
Alder > 40 år	1.5	4%
Alder > 35 år	1.2	20%
Nulliparitet	2.1	48%
Mere end 10 år siden sidste graviditet	3.1	

## 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. Chaemsaihong 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-Ozegowska 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.
64. Adkins K, Allshouse AA, Metz TD, Heyborne KD: Impact of aspirin on fetal growth in diabetic pregnancies according to White classification. *Am J Obstet Gynecol* 217:465.e1-465.e5., 2017
65. Do NC, Vestgaard M, Asbjornsdottir B, Norgaard SK, Andersen LLT, Jensen DM, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER: Unchanged Prevalence of Preeclampsia After Implementation of Prophylactic Aspirin for All Pregnant Women With Preexisting Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2021 Aug 15;dc211182. doi: 10.2337/dc21-1182
66. DSOGs Diabetes guideline, afventer opdatering  
[Faelles+NBV+Diabetes+og+graviditet+2022+-+clean+og+uden+synlige+rettelser+-+1.pdf](https://www.squarespace.com/Faelles+NBV+Diabetes+og+graviditet+2022+-+clean+og+uden+synlige+rettelser+-+1.pdf)  
[squarespace.com](https://www.squarespace.com)

### **ASA til forebyggelse af IUGR**

Generelt findes der få studier, hvor IUGR er primært outcome, idet ASA er bedst undersøgt til forebyggelse af præeklamsi. IUGR er således oftest et sekundært outcome, og effekten er undersøgt i populationer af gravide med øget risiko for præeklamsi.

#### *Uddybning af evidens:*

Den præventive effekt af ASA for udviklingen af IUGR er i litteraturen ikke entydig. I ældre studier præget af behandlingsregimer med lav dosis (50 mg) (1,2) findes en tendens til, at der ikke er en præventiv effekt. I nyere studier ser det ud til at ASA reducerer risikoen for IUGR hos kvinder med risiko for placentamedieret sygdom (gentagne spontane aborter, intrauterin fosterdød, præeklamsi, intrauterin væksthæmning). En metaanalyse af Choi et al. fra 2021 viser, at ASA-profylakse er associeret med en reduktion af risikoen for IUGR sammenlignet med placebo (RR 0.64, 95% CI

0.51-0.81). Effekten er mest udtalt, 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 uafklaret. I et ældre systematisk review indikerer resultaterne, at dosis > 100 har bedst præventiv effekt (7). Den nyere metaanalyse fra 2021 (5) viser ligeledes en reduceret risiko for IUGR ved dosis  $\geq 100$  mg (RR 0.50, 95% CI 0.31-0.80,  $I^2=0$ ); en effekt, der bliver insignifikant ved yderligere stratifikation på opstartstidspunkt. Da studierne er foretaget på populationer med øget risiko for præeklamsi med IUGR som sekundært outcome, bør resultaterne tolkes med forsigtighed. Efter diskussion på obstetrisk guidelinemøde 2021 er det besluttet at anbefale ASA dosis på 150 mg ved tidligere fødsel af et barn med svær IUGR (vægtafvigelse <-30%) på baggrund af placentainsufficiens.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
ASA reducerer risikoen for IUGR hos gravide med risiko for placentamedierede komplikationer.	1a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
ASA anbefales til forebyggelse af IUGR hos kvinder med høj risiko for udvikling af placentamedieret sygdom.	B
Ved tidligere fødsel af et barn med svær IUGR (vægtafvigelse <-30%) på baggrund af placentainsufficiens er der indikation for profylaktisk behandling med ASA.	Konsensus

## 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, 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 & 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 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 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 antifosfolipidsyndrom 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 0.76-0.95 (5). En metaanalyse 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 metaanalyse 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 (n=40) undersøger effekten af ASA (75 mg) vs. placebo på antal af levendefødte blandt gravide med antifosfolipidantistoffer, og finder ikke effekt af ASA behandling alene, RR 0.94; 95% CI 0.71-1.25 (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 appendix 5.

#### *Resume af evidens*

#### *Evidensgrad*

Profylaktisk ASA til raske kvinder med tidligere senabort eller intrauterin fosterdød har ingen tydelig effekt på antallet af levendefødte børn.	1b
--	----

Profylaktisk ASA til kvinder med risiko for at udvikle præeklamsi reducerer risikoen for perinatal død.	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

Der foreligger ikke studier, som direkte undersøger, hvorvidt der er lavere risiko for gentaget tilfælde af abruptio ved profylaktisk ASA. En metaanalyse fra 2018 af Roberge (11) påviste en mulig beskyttende effekt ved opstart af ASA  $\geq 100$  mg før GA 16+0 (RR 0.62, 95% CI 0.31-1.26), men dog med meget brede konfidensinterval ved subgruppeanalyser. Det må således konkluderes, at hvis tidligere abruptio er eneste risikofaktor anbefales ikke magnyl. I fald der er risiko for præeklampsi har magnyl en mulig profylaktisk effekt på risikoen for gentagen abruptio. Omvendt er der ikke påvist øget risiko for abruptio placentae hos gravide i behandling med ASA jf. afsnittet om maternelle risici (s. 8).

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der foreligger ikke studier som direkte undersøger effekten af ASA på populationer af gravide kvinder med tidligere abruptio placentae.	5
ASA øger ikke risikoen for abruptio placentae.	1b

<i>Klinisk rekommandation</i>	<i>Styrke</i>
Profylaktisk ASA til tidligere abruptio placentae anbefales ikke. Ved abruptio og tidligere præeklampsi eller IUGR henvises til gældende instrukser for disse tilstande.	D

### Referencer

1. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis 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.

### 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.

Litteraturen på området præges af en overvægt af RCTs og kohortestudier designet med henblik på at undersøge præeklampsi som primært outcome og præterm fødsel som sekundært outcome (se tabel 4, Appendix 5).

Hoffman et al. undersøger 11.976 nulliparae fra lav- og mellemindkomstlande i behandling med ASA eller placebo. 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 et 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 præeklampsistudier, der sekundært undersøger ASAs forebyggende effekt på 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 prætermt end førstegangsgravide. Outcome er klart defineret, men desværre er risikoprofilerne for studiepopulationerne betydeligt varierende. Få af de inkluderede studier har anvendt dipyridamol (trombocythæmmende middel) 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 dosis > 75 mg. Med hensyn til opstartstidspunkt for ASA finder man en beskedent, 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 for udvikling af 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 4, Appendix 5 viser nogle en signifikant beskyttende effekt af ASA mod præterm fødsel (6), mens andre ikke påviser en 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 det 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).

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 præeklamsi ikke udelukkes. Derfor betragtes den eksisterende litteratur som hypotesegenerende. Det samlede evidensniveau og rekommandationsgraden nedgraderes.

### **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.

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er ikke evidens for, at ASA forebygger spontan præterm fødsel.	2b

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

## Referencer

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

## Taksigelse:

Tak til nefrologisk overlæge PhD Mette Brimnes Damholt, for rådgivning ang ASA og nedsat nyrefunktion.

## Kodning:

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

## Appendix:

- Appendix 1: English summary
- Appendix 2: Lommekort med recommendationer
- Appendix 3: Patientinformation
- Appendix 4: COI for forfattere og reviewere
- Appendix 5: Litteratursøgningsmetode
- Appendix 6: Evidenstabeller

### Appendix 1: English summary

This guideline deals with the use of low-dose acetylsalicylic acid (ASA) for the prevention of preeclampsia and other obstetric complications in pregnancy. Following a review of the literature, clinical recommendations are given regarding medical conditions and obstetric risk factors in which low-dose ASA is indicated. Furthermore, the literature on maternal and fetal safety is reviewed, and recommendations are given in relation to the dose, timing of start-up and discontinuation of treatment.

The evidence is graded based on Oxford's principles for evidence grading.

#### *Maternal risks*

ASA can safely be used during pregnancy on indication.	A
--	---

#### *Fetal risks*

ASA in pregnancy does not appear to increase the risk of neonatal bleeding, premature closure of the ductus arteriosus, or fetal malformations in general; therefore, ASA is considered safe during pregnancy. Due to a possible increased risk of gastroschisis, starting treatment in the end of the first trimester should be considered (from GA11+0).	C
--	---

#### *Dose and timing of treatment*

The recommended dose of ASA for prevention is 150 mg once daily.	A
--	---

Treatment with ASA should be initiated between GA 10-16 (optimally GA 10-12). If not initiated before GA 16 an effect of treatment can still be expected upon initiation prior to GA 20.	A
For optimal effect, ASA should be administered at night.	A
ASA is discontinued at GA 37+0, or 5-7 days before planned preterm delivery (< GA 37).	D

*Indications for prophylactic use of ASA:*

*Preeclampsia*

Women with antiphospholipid syndrome should initiate treatment with ASA from the time of recognized pregnancy.	B
Women with at least 1 of the following high-risk factors should be recommended prophylaxis with ASA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous severe or early-onset (GA &lt;34+0) preeclampsia</li> <li>• Chronic hypertension</li> <li>• Pre-gestational diabetes mellitus</li> <li>• Systemic lupus erythematosus (SLE)</li> <li>• Chronic kidney disease</li> <li>• Pregnancy after egg donation</li> </ul>	A A A B B D
In women with 2 or more of the following moderate risk factors, prophylaxis with ASA may be considered: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous preeclampsia with no evidence of severe disease</li> <li>• BMI <math>\geq 30</math></li> <li>• Multiple pregnancy</li> <li>• Nulliparity</li> <li>• High maternal age <math>\geq 40</math> years</li> <li>• More than 10 years since last birth</li> </ul>	D

*IUGR*

A dose of 150 mg ASA can be used for the prevention of IUGR in women at high risk of developing placentally mediated disease.	B
In women with a history of severe IUGR (weight deviation <-30%) in a previous pregnancy, prophylactic treatment with ASA is indicated.	A

*Late miscarriage*

In case of unexplained intrauterine fetal death, prophylactic ASA is not recommended in subsequent pregnancies.	A
---	---

In case of known cause of previous intrauterine fetal death, for example preeclampsia, ASA prophylaxis is recommended according to current guidelines for these conditions.	A
---	---

*Placental abruption*

Prophylactic ASA is not recommended for previous placental abruption. In case of abruptio due to previous preeclampsia or IUGR, refer to current instructions for these conditions.	D
---	---

Prophylactic ASA does not increase the risk of placental abruption.	D
---	---

*Spontaneous preterm delivery*

Prophylactic ASA is not recommended for the prevention of spontaneous preterm birth.	B
--	---





## Appendix 2: Lommekort

<b>Behandling:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA opstartes optimalt mellem GA 10+0 og 12+0*</li> <li>• Dosering: 150 mg x 1 til natten</li> <li>• Seponering: GA 37+0<sup>§</sup></li> </ul>	
<b>Højrisikofaktorer:</b> Kvinder med 1 eller flere af følgende højrisikofaktorer anbefales profylakse med ASA:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere svær eller tidligt indsættende præeklamsi (GA&lt;34)</li> <li>• Tidligere svær IUGR (vægtafvigelse &lt; -30%)</li> <li>• Kronisk hypertension</li> <li>• Graviditet efter ægdonation</li> <li>• Prægestationel diabetes mellitus</li> <li>• Kronisk nyresygdom</li> <li>• Systemisk lupus erythematosus (SLE)</li> <li>• Antifosfolipid syndrom<sup>§</sup></li> </ul>	
<b>Moderate risikofaktorer:</b> Hos kvinder med 2 eller flere af følgende moderate risikofaktorer kan profylakse med ASA overvejes:	<b>OR for udvikling af PE:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere præeklamsi uden tegn på svær sygdom</li> <li>• BMI <math>\geq 30</math></li> <li>• Mere end 10 år siden sidste fødsel</li> <li>• Flerfoldsgraviditet</li> <li>• Nulliparitet</li> <li>• Høj maternel alder <math>\geq 40</math> år</li> </ul>	? 2,8 3,1 2,9 2,1 1,5
<b>Bemærkninger:</b> *: Der kan fortsat forventes god effekt, hvis ASA opstartes før GA 16+0 og nogen effekt ved opstart inden GA 20+0. §: Ved forløsning før GA 37+0 seponeres ASA 5-7 dage før forventet fødsel/sectio. §: Kvinder med antifosfolipidsyndrom anbefales at opstarte ASA fra erkendt graviditet. <b>Forkortelser:</b> ASA: Acetylsalicylsyre, GA: Gestationsalder, OR: Odds ratio.	

### Forebyggende behandling med acetylsalicylsyre (Hjertemagnyl<sup>®</sup>)

Du anbefales forebyggende behandling med lavdosis Hjertemagnyl (Acetylsalicylsyre 150 mg), hvis du har øget risiko for svangerskabsforgiftning, eller for at dit barn bliver for lille.

#### Hvorfor behandling?

Forebyggende behandling med lavdosis Hjertemagnyl 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 Hjertemagnyl til gravide med særlige risici. Det kan dreje sig om, at du i en tidligere graviditet har haft svær svangerskabsforgiftning (præeklampsi), eller har født et barn med meget lav fødselsvægt. Vi anbefaler også Hjertemagnyl til gravide med kroniske sygdomme, som forhøjet blodtryk inden graviditeten (kronisk 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 Hjertemagnyl fra graviditetsuge 10+0. Behandlingen skal helst startes inden graviditetsuge 16, men man kan dog starte frem til graviditetsuge 20+0.

Vi anbefaler 1 tablet Hjertemagnyl på 150 mg, 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 Hjertemagnyl

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

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

#### **Appendix 4 - Conflicts of interests:**

Der foreligger ikke COIs for nogle af guidelinegruppens medlemmer.

#### **Appendix 5 - Litteratursøgningsmetode:**

##### **Virkningsmekanisme:**

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

Søgninger var begrænset til humane studier 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 (Acetylsalicylic 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 (Acetylsalicylic 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.

## Appendix 5 – Evidenstabeller:

Tabel 1 - Maternelle risici:

Forfatter og publikations år	Design	Land	Population	Eksponering	Outcome	Resultat	Grade
<b>Duley L 2019 (1)</b>	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
<b>Hastie R 2020 (2)</b>	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	<b>OR 1,23 (1,08-1,39)</b> <b>OR 2,21 /1,13-4,34)</b>  NS  NS  NS  Signifikant øget risiko for PPH og hæmatom ved vaginal fødsel	2B
<b>Hoffman MK 2020 (3)</b>	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 ekstern validitet	1B
<b>Xu TT 2015 (4)</b>	Meta-analyse		29 studier n=21.403 gravide	ASA 50-150 mg vs placebo, ingen behandling eller vit E Start <14.-36. uge Slut?	Abruptio placentae  Antepartal blødning  Postpartum blødning	<b>OR 1.35 (1,05-1,73)</b>  OR 1,14 (0,94-1,37)  OR 1,03 (0,94-1,12)	1A

<b>Sibai BM 1993 (5)</b>	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	<b>ASA 0,7 % vs kontrol 0,1%</b>  4.7 % vs 5,5%, NS  6,9 % vs 7,3%, NS  0,5 % vs 0,7%, NS	1B
<b>Hauth JC 1995 (6)</b>	Metaanalyse		11 studier, n=14.833 gravide	ASA 50-150 mg	Abruptio placentae	ASA 1,67% vs. Kontrol 1,43%	1A
<b>Roberge S 2018 (7)</b>	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 $\geq 100$ mg OG behandlingen startes før GA 16  NS	1A

**Tabel 2 - Føtale risici:**

Forfatter og publikations år	Design	Land	Population	Eksposering	Outcome	Resultat	Evidens niveau
<b>Kozer 2002 (1)</b>	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)  Gastroschise (n=2710)  Neuralrørsdefekt (3 case-kontrol studier)	OR 1.33 (0.94-1.89)  OR 1.01 (0.91-1.12)  <b>OR 2.37 (1.44-3.88)</b> Forfatterne angiver at resultaterne skal tolkes med forsigtighed, da andre årsager end ASA kan skyldes udkommet.  OR 2.2 (0.93-5.17)	2A
<b>Werler MM 2002 (2)</b>	Case-kontrol studie	USA Canada	n = 1130 206 gastroschise 126 tyndtarmsatresi 798 kontroller	ASA Ukendt dosis Fra sidste menstruation og 84 dage frem	Gastroschise  Tyndtarmsatresi	<b>OR 3.2 (1.4-7.1)</b>  OR 0.5 (0.2-1.8)	3B
<b>Nørgård B 2004 (3)</b>	Case-kontrol studie	Ungarn	n = 22.843 3415 kvinder der fødte børn med gastroschise, neuralrørsdefekt, læbe-ganespalte. 19.428 kvinder der fødte børn med anden misdannelse.	ASA Ukendt dosis 5. til 12. uge	Gastroschise  Neuralrørsdefekt  Læbe-ganespalte	OR 0.7 (0.2-2.2)  OR 1.1 (0.7-1.6)  OR 0.9 (0.6-1.3)	3B
<b>Draper ES 2008 (4)</b>	Case-kontrol studie	UK	n = 576 144 Gastroschise 432 Kontroller	ASA Ukendt dosis Ukendt start/slut	Gastroschise	<b>OR 20.4 (2.2-191.5)</b>	3B
<b>Jensen MS 2010 (5)</b>	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	HR 1.18 (0.93-1.49)	2C
<b>Duley L 2019 (6)</b>	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)	RR 0.99 (0.72-1.36)  RR 0.90 (0.75-1.08)  <b>RR 0.85 (0.76-0.95)</b>	1A
<b>XU TT 2015 (7)</b>	Meta-analyse (RCT)		29 studier, n = 21.403 Kvinder i risiko for præeklamsi	ASA 50-150 mg vs placebo, ingen behandling eller vit E Start GA< 14-36 Slut?	Apgar score < 7 / 5 min (n=317)  Neonatal intrakraniell blødning (n=17.316)  Perinatal død (n=20.302)	OR 0.36 (0.08-1.57)  OR 0.77 (0.53-1.12)  OR 0.91 (0.76-1.09)	1A
<b>Rolnik DL 2017 (8)</b>	RCT (Multicenter, dobbelt blindet placebo kontrolleret)	Uk Spanien Italien Belgien Grækenland Israel	n =1620 Singleton, høj risiko for præeklamsi	ASA 150 mg vs placebo Start: 11.-14. uge Slut: 36. uge	Abort eller IUFD  Intraventriculær hæmorrhagi  Transfusionskrævede anæmi  NEC  RDS + surfactant + ventilation	OR 0.76 (0.35-1.68)  OR 2.23 (0.09-52.70)  OR 0.47 (0.11-1.92)  OR 2.10 (0.09-49.54)  OR 0.53 (0.20-1.40)	1B
<b>Hastie R 2021 (9)</b>	Registerbaseret kohorte studie	Sverige	n = 313.624 Kvinder som ikke havde indtaget	ASA i graviditeten. Ukendt dosis og	Intrakraniell hæmorrhagi	<b>OR 9.66 (1.88-49.48)</b> Ikke øget risiko for intrakraniell blødning når man	2C

			heparin eller serotonin inhibitorer	varighed.		justerede for præeklampsi aOR 3.74 (0.80-17.42)	
<b>Kozer E 2003 (10)</b>	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)	RR 0.92 (0.71-1.19)  RR 0.92 (0.81-1.05)  RR 1.03 (0.85-1.07)  RR 0.47 (0.18-1.23)	1A
<b>Sibai BM 1993 (11)</b>	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	ASA 7.0 % vs kontrol 6.5%, NS  ASA 0.7 % vs 0.7%, NS	1B
<b>Miyazaki M 2018 (12)</b>	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)	ASA i graviditeten ændrer ikke hæmodynamikken i Ductus arteriosus	3B

**Tabel 3 - Oversigt over litteratur vedrørende ASA profylakse og senabort/fosterdød**

Forfatter og publikations år	Design	Land	Studie-population	Eksposering	Outcome	Resultat	Evidens- grade
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 med tidligere senabort havde øget ratio af levendefødte hvis de fik ASA i graviditeten ( <b>OR 1.88, 95% CI 1.04-3.37</b> ).  Ingen signifikant forskel for kvinder med tidlig spontan abort.  I studiet udførte man kun univariate analyser.	2b
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 som fik ASA i graviditeten havde nedsat risiko for abort ( <b>OR 0.41, 95% CI 0.25-0.68</b> )  Studiet justerede for kvindens alder og fandt da kun effekt af ASA hos kvinder > 35 år  Forfatterne beskriver at deres studie kan være biased, da det er ukontrolleret og dødsårsagen oftest ikke var kendt eller undersøgt.	2b
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 association mellem ASA og ratio af levendefødte (58% af graviditeterne i ASA gruppen vs. 53% i placebo gruppen).	1b
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	<b>ASA vs placebo</b> (1 studie, 24 pt): Ahmed et al. 2014 Ingen effekt af ASA vs placebo: (RR 0.85, 95% CI 0.06-12.01)  (RR 0.29, 95% CI 0.01-6.38)  (RR 0.42, 95% CI 0.04-4.06)	1b (Kun ét RCT inkluderet i analysen)
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	<b>ASA vs placebo/ingen behandling:</b> (52 studier, n= 35 391)	1a



					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Præeklampsi</li> </ul> Sekundært outcome: Barn <ul style="list-style-type: none"> <li>• Død (IUF, neonatal eller inden udskrivelse fra sygehuset)</li> </ul>	15% mindre risiko for IUF, neonatal død og død inden udskrivelse fra sygehuset ved brug af ASA ( <b>RR 0.85, 95% CI 0.76-0.95</b> )  Størst reduktion i risiko ses ved opstart af ASA inden GA 20. Lille eller ingen effekt på død ses ved opstart efter GA 20.  ASA > 75 mg/dgl øger effekten på IUF og neonatal død (RR 0.51, 95% CI 0.34-0.78)  ASA vs placebo eller ingen behandling hos kvinder med gestationel HT: (7 studier, n=1950) Lille eller ingen effekt på IUF eller neonatal død ved gestationel HT hos mor (RR 1.00, 95% CI 0.68-1.47)	
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 opstartet inden GA 16+0 reducerede risikoen for perinatal død i forhold til opstart efter GA 16+0  ASA opstartet GA <16+0 vs. Placebo/ingen behandling: ( <b>RR 0.41, 95% CI 0.19-0.92</b> )  ASA opstartet GA >16+0 vs. Placebo/ingen behandling ( <b>RR 0.93, 95% CI 0.73-1.19</b> )	1a
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	Reduktion i perinatal død ved opstart af ASA < GA 16+0 og i en dosis > 100 mg/dgl (RR 0.47, 95% CI 0.25-0.88)	1a
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	<b>ASA vs placebo:</b> (1 studie, n=40) Ingen effekt af ASA på antallet af levendefødte vs placebo (RR 0.94, 95% CI 0.71-1.25)  <b>LMWH + ASA vs ASA:</b> (5 studier, n=1295) LMWH + ASA synes at øge antallet af levendefødte sammenlignet med ASA alene (RR 1.27; 95% CI 1.09-1.49)  <b>LMWH vs ASA:</b> (1 studie, n=141) Kvinder behandlet med LMWH havde højere rate af levendefødte end kvinder behandlet med ASA (RR 1.20, 95% CI 1.00-1.43)	1a
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	<b>ASA vs placebo:</b> (2 studier, n=256) Ingen effekt af ASA på ratio af levendefødte (RR 0.94, 95% CI 0.80-1.11)	1a
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)	Signifikant reduktion i perinatal mortalitet ( <b>RR 0.86, 95% CI 0.73-1.00</b> )	1b

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

Forfatter og publikations år	Design	Land	Studiepopulation	Eksponering	Outcome	Resultat	Grade
2. Andrikopoulou 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 præterm fødsel før GA 37+	OR 0,43 (0,26-0,84) OR 0,97 (0,71-1,33)  OR 0,97 (0,72-1,31) Gamle data fra 1989-1991. Sekundær analyse af RCT	1b
1. Hoffmann MK et al. 2020	RCT (dobbeltblind 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
<b>Alle de følgende studier er designet med henblik på at undersøge ASAs effekt mod udvikling af præeklamsi og har præterm fødsel som sekundært outcome.</b>							
8. Abramovici A et al. 2015	RCT (dobbeltblind 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	Trial 1: Ingen signifikante forskelle Trial 2: Rygere: RR 1,17 (0,99-1,39) Ikke-rygere: RR	1b

Forfatter og publikations år	Design	Land	Studiepopulation	Eksponering	Outcome	Resultat	Grade
					før GA 32+:	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 forskelle	
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/P-PRO - iatrogen	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	RR 0,92 (0,86-0,98)  RR 0,92 (0,84-1) RR 0,66 (0,41-1,04)	1a

					GA24 Stratificeret efter dosis: -ASA op til 75 mg/dag -ASA over 75mg/dag	RR 0,92 (0,88- 0,97)  RR 0,55 (0,31- 0,99) Overvægt af gravide i høj risiko for præeklamsi Halvdelen af studierne med lav power (n < 100 deltagere)	
Forfatter og publikationsår	Design	Land	Studiepopulation	Eksponering	Outcome	Resultat	Grade
3. Van Vliet E et al. 2017	Metaanalyse og systematisk review	Holland	n = 27.510 gravide fra 17 RCTs	ASA/dipyridamol vs. placebo/ingen behandling	Spontan præterm fødsel -Før GA 37+: -Før GA 34+: -Før GA28+:	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	Eksponering	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 løsning, 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 0.87-1.10, 10.3% behandlet sammenlignet med</p>	<p>1A</p>

					<p>kontrol 10.5). Lavdosis ASA påbegyndt <math>\leq</math> 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>	
(5) Choi YJ & Shin S  2021	Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Meta analyse 35 RCT'er med 46568 kvinder		Maternelle og neonatale outcomes relateret til ASA profylakse i graviditeten	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.	1A
(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	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

				præterm fødsel		
(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 + LMWH ).	1A

(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-Asiater (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	Virningen af aspirin under graviditet og inkluderer både intrauterin væksthæmning og perinatal dødelighed som resultatmål.	Signifikant reduktion ved intrauterine growth retardation (IUGR) (OR 0.82; 95% CI 0.72-0.93; P = 0.003)	1A
(14) <u>Roberge</u> 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	1A



					associated with greater reduction of the 3 outcomes.	
(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%. Heterogenicitet præger dog studierne, hvorfor anbefaling om ASA behandling begrænses til kvinder med høj risiko for PE eller IUGR.	

<p>(17)  <u>Tingting Xu,</u>  et al.    2015</p>	<p>Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis.</p>	<p>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.</p>	<p>LDA før 16.graviditetsuge</p>	<p>LDA kan reducere forekomsten af intrauterin vækstbegrænsning (IUGR) (OR, 0,80; 95% CI, 0,71-0,90)</p>	<p>LDA er mere effektiv til at reducere forekomsten af præeklamsi eller IUGR, hvis det anvendes inden 16 svangerskabsuge, end hvis det blev brugt senere.</p> <p>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.</p>	<p>1b</p>
--	---	--	----------------------------------	--	---	-----------