ZDRUŽENJE ZA PERINATALNO MEDICINO SLOVENIJE

# Stališče ZPMS o preventivnem zdravljenju nosečnic s povečanim tveganjem za preeklampsijo z nizkoodmernim aspirinom

Stališča pripravili: asist. Vesna Fabjan Vodušek, dr. med., prof.dr. Faris Mujezinovič, dr. med. in doc.dr. Tanja Premru Sršen, dr. med.

Stališča potrjena na strokovnem svetu ZPMS 04.05.2022.

**Stališče ZPMS: Algoritem presejanja za oceno tveganja za preeklampsijo**

Na osnovi pregledanih podatkov in glede na trenutno organizacijo ginekološko-porodniške službe v Sloveniji priporočamo sledeče ukrepe in presejanje:

1. Pri vseh nosečnicah svetujemo presejanje na osnovi anamnestičnih podatkov.

Pri nosečnicah je povečano tveganje za preeklampsijo, če imajo enega od večjih ali najmanj dva od zmernih dejavnikov tveganja.

Večji dejavniki tveganja so:

- hipertenzivna bolezen v predhodni nosečnosti s pridruženimi zapleti (HELLP sindrom, prezgodnja ločitev pravilno ležeče placente, IUGR, mrtvorojenost)
- kronična ledvična bolezen
- avtoimunska bolezen (sistemski eritematozni lupus, antifosfolipidni sindrom)
- sladkorna bolezen tipa 1 ali tipa 2
- trombofilija (mutacija gena za protrombin ali faktor V, Pomanjkanje proteina C ali S)
- kronična hipertenzija

Zmerni dejavniki tveganja so:

- prva nosečnost
- starost nosečnice 40 let ali več
- več kot 10 let od prejšnje nosečnosti
- indeks telesne mase 35 kg/m2 ali več ob prvem pregledu
- družinska anamneza preeklampsije
- nosečnostna sladkorna bolezen
- nosečnost po OBMP
- večplodna nosečnost

2. Pri nosečnicah z visokim tveganjem za preeklampsijo nato svetujemo naslednjo stopnjo presejanja po FMF algoritmu, ki je prosto dostopen na spletni strani FMF ali

FIGO in ne potrebuje dodatnega licenciranja presejalca. FMF algoritem uporablja sledeče kazalce:

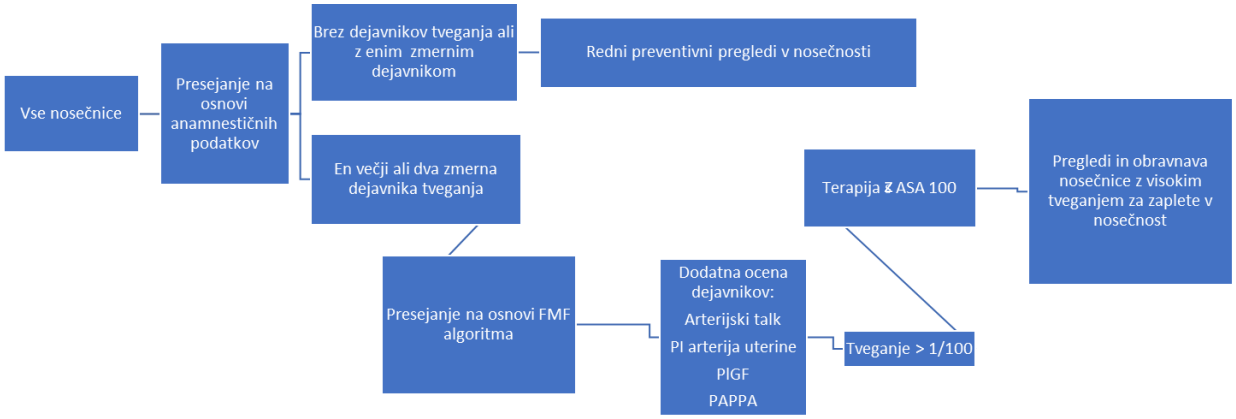
a. anamnestične podatke o nosečnici
b. meritve arterijskega krvnega tlaka pri nosečnici
c. vrednosti srednjega doplerskega pulznega indeksa v obeh materničnih arterijah
d. biooznačevalce iz posteljice PAPP-A (angl. placental associated pregnancy protein) in PLGF (angl. placental growth factor).

Vse omenjene meritve opravimo med 11. in 14. tednom nosečnosti oz. v času merjenja nuhalne svetline. Za izračun tveganja v algoritem lahko vnesemo različno število parametrov. S povečevanjem izmerjenih parametrov se povečuje natančnost napovedne vrednosti za preeklampsijo.

Algoritem je prosto dostopen na:
https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester

Če je končno izračunano tveganje večje kot 1:100, nosečnico uvrstimo v skupino s povečanim tveganjem za preeklampsijo.
Nosečnicam s povečanim tveganjem za preeklampsijo (ne glede na način presejanja) najkasneje do 16. tedna nosečnosti uvedemo aspirin v odmerku 100 mg/d zvečer pred spanjem do poroda.

**Shema presejanja:**



**Obrazložitev:**

Preeklampsija je pomemben vzrok maternalne in neonatalne umrljivosti in obolevnosti po vsem svetu. Opredeljena je kot pojav povečanega arterijskega tlaka po 20. tednu nosečnosti s pridruženo proteinurijo in/ali disfunkcijo materinih organov ali zastojem plodove rasti. Svetovna incidenca preeklampsije je ocenjena na tri do osem odstotkov vseh nosečnosti(1). Medtem ko je smrt mater zaradi preeklampsije v razvitih državah manj pogosta pa je obolevnost velika in pomembno prispeva k pogostnosti sprejemov na oddelke za intenzivno nego in terapijo. K temu prispeva tudi večja pojavnost preeklampsije pri starejših nosečnicah , debelosti in nosečnicah s pridruženimi boleznimi. Preeklampsija je vzrok za približno 15 do 20 odstotkov vseh prezgodnjih porodov, kar povečuje neonatalno umrljivost in dolgoročno obolevnost novorojenčkov. Kljub velikemu napredku medicine je porod edino dokončno zdravljenje preeklampsije. To še posebej velja za zgodnjo preeklampsijo, ki se pri enem odstotku nosečnic razvije pred 34. tednom nosečnosti (1, 4).

Velika randomizirana raziskava iz leta 2016 je dokazala, da je preeklampsijo (posebej zgodnjo obliko) mogoče preprečiti z rednim jemanjem aspirina (150 mg dnevno) do termina poroda (5). Aspirin v majhnem odmerku ima preventivni učinek na pojav preeklampsije le v primeru, če se ga začne jemati pred 16. tednom nosečnosti (3-6).

Da bi odkrili, pri katerih nosečnicah je tveganje za preeklampsijo povečano, potrebujemo učinkovito presejanje, ki bo organizacijsko, cenovno in po učinkovitosti najprimernejše za izvajanje na primarni ravni (5-8).

V strokovni literaturi zasledimo članke, ki primerjajo učinkovitost dveh najpogosteje uporabljenih presejalnih metod za odkrivanje nosečnic s povečanim tveganjem za preeklampsijo, pri katerih bi z aspirinom v majhnem odmerku, ki bi ga uvedli pred 16. tednom nosečnosti, zmanjšali tveganje za nastanek bolezni. Prva metoda temelji na odkrivanju posameznih dejavnikov tveganj, ki jo priporočajo strokovna združenja kot so NICE (angl. National Institute for Health and Clinical Excellence Guidelines), ACOG (angl.: American College of Obstetricians and Gynecologists), SOGC (angl.: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) (1,9). Drugo metodo, ki temelji na izračunu individualnega tveganja za pojav preeklampsije pri vsaki nosečnici z določitvijo praga (angl. threshold) za uvedbo zdravljenja z nizkoodmernim aspirinom, priporoča FMF (angl. Fetal Medicine Foundation)(5-15). FMF algoritem je priporoča tudi FIGO (angl.: International Federation of Gynaecology and Obstetrics) (16). Učinkovitost presejanja z izračunom individualnega tveganja so potrdile tudi številne druge raziskave (17-22).

**Literatura**


1. 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. N Engl J Med 1993; 329 (17): 1213-1218.
2. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet. Gynecol. 2019; 133 (1): e1–25.
3. 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.
4. Park FJ, Leung CHY, Poon LCY, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2013; 53 (6): 532-9.
5. 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.

6. Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 55 (2): 157–169.
7. 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.
8. Mone F, Mulcahy C, McParland P, Breathnach F, Downey P, McCormack D, et al. T rial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus e arly S creening T est indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): A multicentre randomised controlled trial. BMJ Open. 2018; 8 (7): 1–9.
9. NICE guideline. Hypertension in pregnancy : diagnosis and management. Am J Obs. Gynecol. 2019; 77 (1): S1-s22.
10. 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 Obs Gynecol 2017; 217: 585.e1-585.e5.
11. Tan MY, Koutoulas L, Wright D, Nicolaides KH, Poon LCY. Protocol for the prospective validation study: 'Screening programme for pre-eclampsia' (SPREE). Ultrasound Obstet. Gynecol 2017; 50 (2): 175–9.
12. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal diagn ther 2013; 33 (1): 8-15.
13. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. Prenat Diagn. 2002; 22 (3): 244–246.
14. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgardo JL et al Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 52: 186–195.
15. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50 (4): 492–5.
16. FIGO: A Pragmatic Guide for First-Trimester Screening and Prevention. Dostopno na: https://www.figo.org/figo-releases-new-guidelines-combat-pre-eclampsia
17. Baschat AA, Dewberry D, Seravalli V, Miller JL, Block-Abraham D, Blitzer MG. Maternal blood-pressure trends throughout pregnancy and development of pre-eclampsia in women receiving first-trimester aspirin prophylaxis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 52 (6): 728–33.
18. Finneran MM, Gonzalez-Brown VM, Smith DD, Landon MB, Rood KM. Obesity and laboratory aspirin resistance in high-risk pregnant women treated with low-dose aspirin. Am J Obstet Gynecol 2019; 220 (4): 385.e1-385.e6.
19. Premru-Srsen T, Kocic Z, Verdenik I. Effect of current guidelines on prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin in primary settings: A population-based case-control study. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Jun;149(3):333-338.
20. Van Montfort P, Scheepers HCJ, van Dooren IMA, Meertens LJE, Zelis M, Zwaan IM, et al. Low-dose-aspirin usage among women with an increased preeclampsia risk: A prospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Jan 18]. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;10.1111/aogs.13808. doi:10.1111/aogs.13808
21. Al-Amin A, Rolnik DL, Black C, White A, Stolarek C, Brennecke S, et al. Accuracy of second trimester prediction of preterm preeclampsia by three different screening algorithms. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2018; 58 (2): 192–196.
22. Ninan K, Morfaw F, Ali R, McDonald S. Prevention of preeclampsia with aspirin: a systematic review of guidelines and evaluation of recommendation evidence. JOGC 2021; 43(5): 676-82. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.02.092.