



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

ZPMS expert opinion on preventive treatment of pregnant women at increased risk of preeclampsia with low-dose aspirin

Vesna Fabjan Vodušek,<sup>1</sup> Tanja Premru Sršen,<sup>1</sup> Faris Mujezinović<sup>2</sup>

## Izvelek

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 pridružno proteinurijo in/ali disfunkcijo materinih organov ali zastojem plodove rasti. Medtem ko je smrt mater zaradi preeklampsije v razvitih državah manj pogosta, pa je obolevnost velika in pomembno prispeva k pogostosti sprejemov na oddelke za intenzivno nego in terapijo. Preeklampsija je vzrok za približno 15–20 % vseh prezgodnjih porodov, kar povečuje neonatalno umrljivost in dolgoročno obolevnost novorojenčkov. Aspirin v majhnem odmerku ima preventivni učinek na pojav preeklampsije le v primeru, če se začne jemati pred 16. tednom nosečnosti. 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.

## Abstract

Preeclampsia is a major cause of maternal and neonatal mortality and morbidity worldwide. It is defined as an increase in arterial pressure after the 20<sup>th</sup> week of pregnancy with associated proteinuria and/or maternal organ dysfunction or foetal growth restriction. While maternal death due to preeclampsia is less common in developed countries, the morbidity is high and contributes significantly to the frequency of admissions to intensive care units and therapy. Preeclampsia accounts for approximately 15 to 20 percent of all preterm births, increasing neonatal mortality and long-term morbidity in newborns. Low-dose Aspirin has a preventive effect on the occurrence of preeclampsia only when it is taken before the 16<sup>th</sup> week of pregnancy. In order to discover in which pregnant women the risk of preeclampsia is increased, we need an effective screening that will be most suitable for implementation on the primary level of health care in terms of its organisation and cost-effectiveness.

<sup>1</sup> Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Vesna Fabjan Vodušek, e: [vesna.fabjan@mf.uni-lj.si](mailto:vesna.fabjan@mf.uni-lj.si)

**Ključne besede:** preeklampsija; presejanje; I. trimesečje nosečnosti; nizkoodmerni aspirin; preprečevanje

**Key words:** preeclampsia; screening; 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy; low-dose Aspirin; prevention

**Prispelo / Received:** 17. 7. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 25. 10. 2023

**Citirajte kot/Cite as:** Fabjan Vodušek V, Premru Sršen T, Mujezinović F. Stališče ZPMS o preventivnem zdravljenju nosečnic s povečanim tveganjem za preeklampsijo z nizkoodmernim aspirinom. Zdrav Vestn. 2023;92(11–12):D31–D34. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3479>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

## 1 Uvod

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

Stališča, potrjena na strokovnem svetu ZPMS 04. 05. 2022 in Glavnem strokovnem svetu Slovenskega zdravniškega društva 12. 09. 2023.

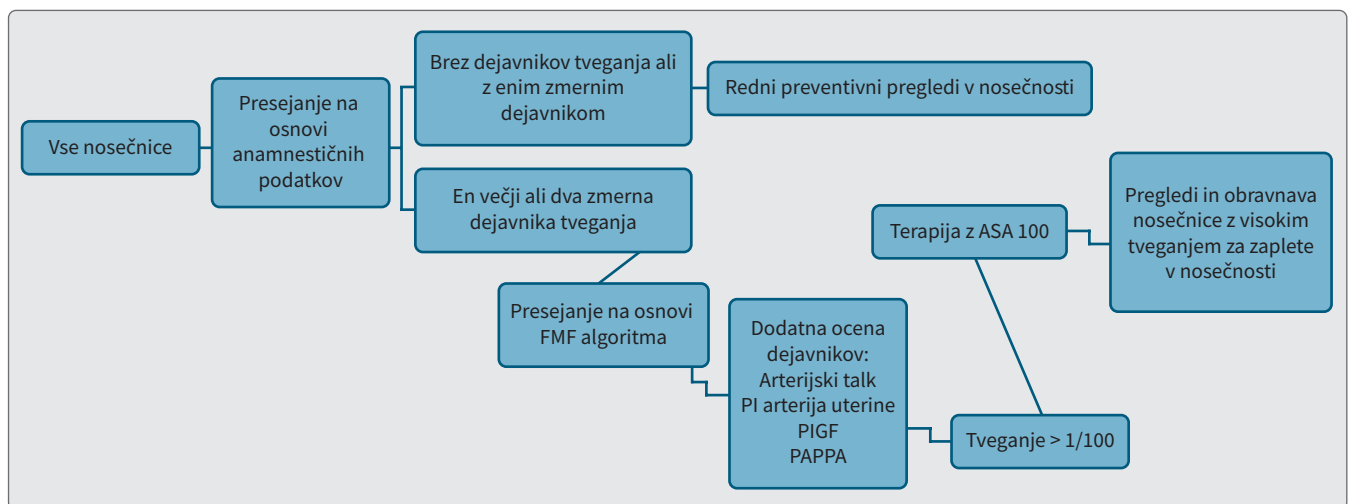
Preeklampsija je pomemben vzrok maternalne in neonatalne umrljivosti in obolevnosti po vsem svetu. Opredeljuje se kot pojav povečanega arterijskega tlaka po 20. tednu nosečnosti s pridruženo proteinurijo in/ali disfunkcijo materinih organov ali zastojem plodove rasti. Svetovna incidenca preeklampsije se ocenjuje na 3–8 % vseh nosečnosti (1). Medtem ko je smrt mater zaradi preeklampsije v razvitih državah manj pogosta, pa je obolevnost velika in pomembno prispeva k pogostosti sprejemov na oddelke za intenzivno nego in terapijo. K temu prispeva tudi večja pojavnost preeklampsije pri starejših nosečnicah, pri debelosti in nosečnicah s pridruženimi boleznimi. Preeklampsija je vzrok za približno 15–20 % vseh prezgodnjih porodov, kar povečuje neonatalno umrljivost, dolgoročno pa obolevnost novorojenčkov. Kljub velikemu napredku medicine je porod edino dokončno zdravljenje preeklampsije. To še posebej velja za zgodnjo preeklampsijo, ki se pri 1 % nosečnic razvije pred 34. tednom nosečnosti (1,2,4).

Velika randomizirana raziskava iz leta 2016 je dokazala, da je preeklampsijo (posebej zgodnjo obliko)

mogoče preprečiti z rednim jemanjem aspirina (150 mg dnevno) do roka poroda (5). Aspirin v majhnem odmerku preventivno deluje na pojav preeklampsije le v primeru, če se 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 ga 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 določljivo praga (*angl.* threshold) za uvedbo zdravljenja z nizkoodmernim aspirinom, priporoča FMF (*angl.* Fetal Medicine Foundation) (5–15). FMF algoritem 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).



**Slika 1:** Shema presejanja nosečnic za izračun tveganja za pojav preeklampsije v nosečnosti.

Legenda: ASA 100 – 100mg acetilsalicilne kisline; PI – arterija uterina – pulzatilni indeks arterije uterine; PIGF – placentarni rastni faktor (*angl.* Placental growth factor); PAPPa – *angl.* Pregnancy associated plasma protein-A.

**Tabela 1:** Dejavniki tveganja za preeklampsijo pri nosečnicah.

Večji dejavniki tveganja	Zmerni dejavniki tveganja
hipertenzivna bolezen v prejšnji nosečnosti s pridruženimi zapleti (sindrom HELLP, prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice, IUGR, mrtvorojenost;	prva nosečnost,
kronična ledvična bolezen;	starost nosečnice 40 let ali več,
avtoimunska bolezen (sistemski eritematozni lupus, antifosfolipidni sindrom);	interval med dvema nosečnostma več kot 10 let,
sladkorna bolezen tipa 1 ali tipa 2;	indeks telesne mase 35 kg/m <sup>2</sup> ali več ob prvem pregledu,
kronična hipertenzija.	družinska anamneza preeklampsije,
	nosečnostna sladkorna bolezen,
	nosečnost po OBMP,
	večplodna nosečnost.

Legenda: sindrom HELLP – sindrom s hemolizo, povišanimi jetrnimi testi in nizkimi trombociti; IUGR – zastoj rasti ploda (*angl.* intrauterine growth restriction); OBMP – oploditev z biomedicinsko pomočjo.

## 2 Stališče ZPMS: Algoritem presejanja za oceno tveganja za preeklampsijo

Na osnovi pregledanih podatkov in glede na trenutno organizacijo ginekološko-porodniške službe v Sloveniji priporočamo naslednje ukrepe in presejanje (Slika 1):

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 (Tabela 1).

2. Pri nosečnicah z visokim tveganjem za preeklampsijo nato svetujemo naslednjo stopnjo presejanja po algoritmu FMF, ki je prosto dostopen na spletni strani FMF ali FIGO in ne potrebuje dodatnega licenciranja presejalca. Algoritem FMF uporablja naslednje kazalce:

- a. anamnestične podatke o nosečnici
- b. meritve arterijskega krvnega tlaka pri nosečnici
- c. vrednosti srednjega doplerskega pulznega indeksa v obeh materničnih arterijah
- č. biološke označevalce iz posteljice PAPP-A (*angl.* pla-

cental associated pregnancy protein) in PLGF (*angl.* placental growth factor).

Vse te meritve opravimo med 11. in 14. tednom nosečnosti oz. v času merjenja nuhalne svetline. Za izračun tveganja v algoritmu 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, Slika 1) najkasneje do 16. tedna nosečnosti uvedemo aspirin v odmerku 100 mg zvečer pred spanjem do poroda.

V interesu žensk in stroke je, da skupino nosečnic s povečanim tveganjem za preeklampsijo čim bolj natančno opredelimo. To še zlasti velja v skupini privesnic.

### Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

## Literatura

1. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al.; The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med.* 1993;329(17):1213-8. DOI: 10.1056/NEJM199310213291701 PMID: 8413387
2. ACOG Practice Bulletin No202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1-25. PMID: 31241598

3. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZT, Askie LM, et al.; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. DOI: [10.1136/bmj.i1753](https://doi.org/10.1136/bmj.i1753) PMID: 27094586
4. Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(6):532-9. DOI: [10.1111/ajo.12126](https://doi.org/10.1111/ajo.12126) PMID: 23919594
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. DOI: [10.1056/NEJMoa1704559](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559) PMID: 28657417
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):157-69. DOI: [10.1002/uog.20859](https://doi.org/10.1002/uog.20859) PMID: 31479546
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. DOI: [10.1002/uog.19039](https://doi.org/10.1002/uog.19039) PMID: 29536574
8. Mone F, Mulcahy C, McParland P, Breathnach F, Downey P, McCormack D, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(7):e022056. DOI: [10.1136/bmjopen-2018-022056](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022056) PMID: 30056389
9. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Manchester: NICE; 2019 [cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG133>.
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 Obstet Gynecol*. 2017;217(5):585.e1-5. DOI: [10.1016/j.ajog.2017.07.038](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.038) PMID: 28784417
11. Tan MY, Koutoulas L, Wright D, Nicolaides KH, Poon LC. Protocol for the prospective validation study: ‘Screening programme for pre-eclampsia’ (SPREE). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):175-9. DOI: [10.1002/uog.17467](https://doi.org/10.1002/uog.17467) PMID: 28295773
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. DOI: [10.1159/000341264](https://doi.org/10.1159/000341264) PMID: 22906914
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):244-6. DOI: [10.1002/pd.312](https://doi.org/10.1002/pd.312) PMID: 11920903
14. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):186-95. DOI: [10.1002/uog.19112](https://doi.org/10.1002/uog.19112) PMID: 29896812
15. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492-5. DOI: [10.1002/uog.18816](https://doi.org/10.1002/uog.18816) PMID: 28741785
16. International Federation of Gynecology and Obstetrics. A Pragmatic Guide for First-Trimester Screening and Prevention. London: FIGO; 2023 [cited 2023 Apr 20]. Available from: <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. DOI: [10.1002/uog.18992](https://doi.org/10.1002/uog.18992) PMID: 29266502
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.e1-6. DOI: [10.1016/j.ajog.2019.01.222](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.222) PMID: 30786253
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;149(3):333-8. DOI: [10.1002/ijgo.13133](https://doi.org/10.1002/ijgo.13133) PMID: 32119125
20. van Montfort P, Scheepers HC, van Dooren IM, Meertens LJ, Zelis M, Zwaan IM, et al. Low-dose-aspirin usage among women with an increased preeclampsia risk: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):875-83. DOI: [10.1111/aogs.13808](https://doi.org/10.1111/aogs.13808) PMID: 31953956
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):192-6. DOI: [10.1111/ajo.12689](https://doi.org/10.1111/ajo.12689) PMID: 28850663
22. Ninan K, Morfaw F, Ali R, McDonald S. Prevention of preeclampsia with aspirin: a systematic review of guidelines and evaluation of recommendation evidence. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43(5):676-82. DOI: [10.1016/j.jogc.2021.02.092](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.02.092)