



## Protocol Ascal ter preventie van pre-eclampsie en/of IUGR

### Achtergrond

Pre-eclampsie is een zwangerschapscomplicatie welke in Nederland bij 2-5% van de zwangere vrouwen optreedt (NVOG, 2023). De incidentie van intra-uteriene groeirestrictie is sterk afhankelijk van de toegepaste referentiewaarden. Van alle kinderen die in Nederland in 2009 geboren zijn, had 4,4% een geboortegewicht onder de p5 en 8,8% onder de p10 (NVOG, 2017). Dit protocol is gericht op het selecteren van de patiëntenpopulatie waarbij het gebruik van acetylsalicylzuur een reductie kan geven van het risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie en/of IUGR.

Er is van zowel acetylsalicylzuur als carbasalaatcalcium (Ascal) een positief effect beschreven. Beide bevatten een even grote hoeveelheid van de werkzame stof acetylsalicylzuur, die daarvoor verantwoordelijk is. In ons VSV is er gekozen voor Ascal, omdat daarvan beschreven is dat het minder bijwerkingen zoals maagklachten geeft dan acetylsalicylzuur.

Bij IUGR, hypertensieve aandoeningen of maternale ziekte (zoals DM of essentiële hypertensie) is de basis van het ontwikkelen van een IUGR of PE vaak gelegen in een verminderde utero-placentaire circulatie (placenta insufficiëntie). Tijdens een normale zwangerschap stijgt de productie van prostacycline en tromboxaan in de placenta. De verhouding tussen prostacycline en tromboxaan = 2:1. Afwijkingen zoals IUGR, PE etc. wordt toegeschreven aan een relatief gebrek aan prostacycline of aan een relatieve overmaat aan tromboxaan. Hierdoor vormt de placenta niet correct (onvoldoende transformatie spiraal arteriën en trombotisch letsel) met onvoldoende toevoer van zuurstof en nutriënten naar de foetus. Ascal remt in deze lage dosering irreversibel de trombocytenuitstrooming, waardoor de bloedingstijd wordt verlengd. De antitrombotische werking berust op remming van de vorming van het prostaglandine tromboxaan.

Werkingsduur: tot 7–10 dagen na staken behandeling.

Kosten: gering; €0,06 per tablet.

Herhalingsrisico op IUGR bij vrouwen die eerder een SGA-neonaat (<p5) hadden, is sterk verhoogd: 23% versus 3.4% in de groep met een geboortegewicht boven de P5; OR 8.1 (Voskamp BJ, 2013). Analyses tonen een preventief effect van Ascal indien deze gegeven wordt aan hoog risico vrouwen en er vroeg (voor een termijn van 17 weken) in de graviditeit gestart wordt met een gemiddelde OR van 0,4 (NVOG, 2019).

Om één geval van pre-eclampsie te voorkomen dienen 13 zwangere met een verhoogd risicoprofiel ≤16 weken zwangerschap te starten met een lage dosering Ascal (NNT = 13). Vrouwen behandeld met een hogere dosering Ascal, 100 mg/dag (6 studies, n=821), hadden een significant lagere kans op pre-eclampsie in vergelijking met vrouwen in de controlegroep (RR 0.52, 95% BI 0.33 tot 0.80) (NVOG, 2019).

## Risicofactoren voor PE

Tabel 1.

Risico	Risicofactor
HOOG	Pre-eclampsie in een eerdere zwangerschap Chronische nierziekten Auto-immuun aandoeningen zoals SLE of APS Type 1 of 2 diabetes mellitus Pre-existente hypertensie
MATIG	Nullipariteit Maternale leeftijd $\geq 40$ jaar Interval tussen zwangerschappen $> 10$ -jaar Pre-eclampsie in de familie-anamneses (moeder of zuster) Obesitas (BMI $> 35$ ) Meerlingzwangerschap Placentaire insufficiëntie in de obstetrische voorgeschiedenis (bijv. eerder kind met laag geboortegewicht of perinatale sterfte t.g.v. placenta insufficiëntie of onverklaarde perinatale sterfte) Zwangerschap na eiceldonatie

## Beleid zwangerschap

- Adviseer het gebruik van acetylsalicylzuur aan zwangere vrouwen met een hoog risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie.
- Bespreek de mogelijkheid om acetylsalicylzuur te gebruiken bij zwangere vrouwen met twee of meer matige risicofactoren voor pre-eclampsie.
- Adviseer het gebruik van acetylsalicylzuur bij vrouwen die eerder een SGA-kind (GG  $< p4$ ) hebben gekregen op basis van placenta insufficiëntie.
- Start profylaxe met acetylsalicylzuur in een dosering van 100 mg per dag tussen 10 en 12 weken amenorroe en vóór de 16e week. Staak de behandeling bij 36 weken amenorroeduur, tenzij een partus eerder verwacht wordt (bijvoorbeeld bij monochoriale gemelli). Bij voorkeur wordt acetylsalicylzuur in de avond ingenomen.
- Patiënten zonder medische indicatie, maar wel met risicofactoren waardoor zij in aanmerking komen voor gebruik van acetylsalicylzuur, zullen gecounseld worden door hun verloskundige. Het gebruik van acetylsalicylzuur is dus geen indicatie controles in de tweedelij. Wel dienen deze patiënten besproken te worden tijdens de intakebespreking. De gynaecoloog schrijft dan meteen het recept voor.

## Contra-indicaties:

### Absoluut:

- Actief ulcus pepticum, of een ulcus in de voorgeschiedenis
- Maagdarmbloedingen, maagdarmp perforatie of gastritis (in de voorgeschiedenis)
- Allergische reacties bij eerder gebruik van salicylaten of andere NSAID's
- Ernstige nier- en leverinsufficiëntie
- Ernstig hartfalen
- Hypoprotrombinemie

#### Relatief:

- Maagklachten en/of maagpijn bij eerder gebruik
- Bij gelijktijdig gebruik met een SSRI dient maagbescherming voorgeschreven te worden.

#### Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn bij lage doseringen zeldzaam en omvatten naast overgevoeligheidsverschijnselen of allergieën, een verlenging van de bloedingstijd (1-10%) en soms maagklachten (0,1-1%) (Farmacotherapeutisch Kompas, n.d.)

#### Veiligheid

Teratogenese: Bij de mens, geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij gebruik van doses tot 100 mg/dag. Bij mensen en dieren aanwijzingen voor schadelijkheid bij gebruik van hoge doses. Er lijkt voldoende bewijs dat een lage dosis acetylsalicylzuur (tot 150 mg per dag) niet gepaard met een verhoogd risico op abruptio placentae, postpartum bloeding of foetale intracraniale bloeding. Meta-analyses en internationale richtlijnen ondersteunen allen de veiligheid en beperkte risico's (LeFevre ML, 2014) (NICE, 2019).

#### Bibliografie

- Bartsch E, P. A. (2015, maart 19). Risk threshold for starting low dose aspirin in pregnancy to prevent preeclampsia: an opportunity at a low cost. *PLoS ONE*.
- Farmacotherapeutisch Kompas. (sd). *Acetylsalicylzuur*. Opgehaald van Farmacotherapeutisch Kompas: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/acetylsalicylzuur>
- LeFevre ML, U. P. (2014, december 2). Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 161(11):819-26.
- NICE. (2019). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management.
- NVOG. (2017). *Foetale groeirestrictie (FGR)*. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.
- NVOG. (2019). *NVOG-module Acetylsalicylzuur*. Utrecht.
- NVOG. (2023). *Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap*. Federatie Medisch Specialisten.
- Voskamp BJ, K. B. (2013, februari 20). Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(5):374 e1-6.

#### Gegevens protocol

Datum: 19-1-2022  
Leden werkgroep: onbekend  
Herzien/evalueren voor: 31-12-2027