

Klinische vraag

Wat is bij zwangere vrouwen met een hoog risico van pre-eclampsie en met een abnormaal Dopplersonderzoek van de arteria uterina, de werkzaamheid van aspirine, gestart tussen de 84^e en de 97^e dag van de zwangerschap, voor de vermindering van het risico van pre-eclampsie?

Referentie Villa P, Kajantie E, Raiikkönen K, et al; PREDO Study group. 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* 2012;120:164-74.

Analyse Sophie Leconte en Emilie Dumontier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen 2005 en 2009 van 947 zwangere vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie in 10 ziekenhuismaterniteiten (Finland); randomisatie van 152 vrouwen; inclusie op basis van tweedegraads diastolische notch bij transvaginaal Dopplersonderzoek van de a. uterina tussen het begin van de 12^e en het einde van de 13^e zwangerschapsweek, ter gelegenheid van de echo in het eerste trimester
- risicofactoren voor pre-eclampsie bij de geïncludeerde vrouwen (vermelding van het percentage bij de risicofactoren die meest aanwezig zijn): leeftijd (minder dan 20 jaar en ouder dan 40 jaar), obesitas (43%), chronische arteriële hypertensie ($\geq 140/90$ mmHg, 17%), syndroom van Sjögren, antecedenten van zwangerschapsdiabetes (12%), pre-eclampsie (31%), te kleine baby of baby met laag geboortegewicht in verhouding tot de zwangerschapsduur (12%) of sterfte van de foetus
- exclusiecriteria: aspirine-allergie, roken (tijdens deze zwangerschap), meerlingenzwangerschap, antecedenten van astma, ulcus pepticum, verwijdering van de placenta, inflammatoire darmziekte, reumatoïde artritis, hemofilie of trombofilie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter studie
- interventie: aspirine 100 mg per dag (n=61) versus placebo (n=60) tot aan de 35^e zwangerschapsweek
- de vrouwen zonder tweedegraads notch (n=795) zijn opgevolgd met (n=208) of zonder (n=587) dezelfde controle-onderzoeken als de gerandomiseerde vrouwen: Doppler, bloed- en urinestalen op 18 tot 20 en 26 tot 28 weken, later bloedstalen bij moeder, vader en navelstreng en ten slotte evaluatie van de zwangerschapsduur en het geboortegewicht bij de geboorte
- controlegroep: 117 zwangere vrouwen zonder risico van pre-eclampsie
- meta-analyse die de resultaten van de hier besproken RCT combineert met de resultaten van andere RCT's bij vrouwen met abnormaal Dopplersonderzoek van de a. uterina; uiteindelijk meta-analyse met 3 RCT's en 346 vrouwen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - pre-eclampsie (arteriële bloeddruk >140 en/of 90 mmHg bij 2 opeenvolgende metingen en proteïnurie $>0,3$ g per 24 uur)

Achtergrond

Pre-eclampsie blijft een belangrijke aandoening in de verloskunde en wordt omschreven als een nieuwe hypertensie met proteïnurie na de 20^e week van de zwangerschap. Pre-eclampsie komt voor bij 3 tot 5% van de zwangerschappen en gaat gepaard met een hoge morbi-mortaliteit bij moeder en kind. Pre-eclampsie en de complicaties ervan veroorzaken wereldwijd per jaar 63 000 sterfgevallen bij de moeder. In 2005 kwam ernstige pre-eclampsie in de Brusselse ziekenhuizen voor bij 5 op 1 000 bevallingen¹. In een meta-analyse (2007) op individuele patiëntgegevens van 27 studies is er een effect vastgesteld van aspirine, maar dat was onvoldoende om een systematische toediening van aspirine aan te bevelen². Aspirine vroegtijdig voorschrijven aan hoogrisicovrouwen is nog weinig geëvalueerd en de resultaten van deze onderzoeken zijn niet eensluidend. De publicatie van een nieuwe RCT over dit onderwerp vormt de aanleiding voor deze Minervabespreking.

- zwangerschapshypertensie (nieuwe hypertensie na 20 weken zwangerschap)
- gemiddeld geboortegewicht (**SD**), berekend op basis van Finse standaarden
- secundaire uitkomstmaten: pre-eclampsie vóór de 34^e zwangerschapsweek, ernstige pre-eclampsie (systolische bloeddruk ≥ 160 en/of diastolische ≥ 110 mmHg en/of proteïnurie ≥ 5 g per 24 u), pre-eclampsie vóór de 37^e zwangerschapsweek, te kleine of te lichte baby voor de duur van de zwangerschap, duur van de zwangerschap
- **per protocolanalyse** en **intention to treat analyse**.

Resultaten

- 31 vrouwen (20%) geëxcludeerd uit de analyse (geen therapietrouw aan de behandeling, medische of andere redenen)
- primaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil tussen de aspirine- en de placebogroep voor de 3 gerapporteerde primaire uitkomstmaten
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil
- meta-analyse: aspirine leidt in vergelijking met placebo tot een significante vermindering van het risico van pre-eclampsie (RR 0,6; 95% BI van 0,37 tot 0,83) en van ernstige pre-eclampsie (RR 0,3; 95% BI van 0,11 tot 0,69).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun studie geen statistisch significant effect aantoonde voor de werkzaamheid van aspirine als preventie van pre-eclampsie bij hoogrisicovrouwen. Hun meta-analyse suggereert wel dat aspirine de incidentie van pre-eclampsie kan verminderen.

Financiering van de studie Academy of Finland, Clinical Graduate School in Paediatrics and Obstetrics/Gynaecology (University of Helsinki), Finnish Medical Society Duodecim Government Special Subsidy for Health Sciences at Helsinki and Uusimaa Hospital District, en diverse stichtingen.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De eerste beperking van deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie is het geringe aantal geïncludeerde vrouwen. Om een power van 80% te bekomen (wat niet veel is) vermelden de auteurs in deze publicatie dat ze in iedere studiegroep minstens 80 vrouwen moesten kunnen includeren. Met respectievelijk 60 en 61 vrouwen in elke studie-arm bereikten ze maar een power van 62%. Volgens het registratiedocument van hun studie was er een steekproef van 1 000 vrouwen voorzien.

De initiële kenmerken van de vrouwen in beide onderzoeksgroepen zijn niet gelijk op het vlak van hypertensie en zwangerschapsdiabetes. Dat verschil is bijna onvermijdelijk door het grote aantal risicofactoren voor pre-eclampsie in verhouding tot het geringe aantal deelnemers en dit kan de mate van werkzaamheid van aspirine beïnvloed hebben. In het registratiedocument van de studie vermelden de auteurs 43 primaire uitkomstmaten! Van de 3 gerapporteerde primaire uitkomstmaten in deze publicatie, is er slechts 1 vermeld in het oorspronkelijk geregistreerde protocol.

Interpretatie van de resultaten

In deze studie includeren de auteurs vrouwen met risico van pre-eclampsie, dus een risicopopulatie. Zou dat risico nog toenemen bij een abnormale Doppler velocimetrie (een inclusie criterium in deze studie)? Is dit wel een valabel criterium om het risico van pre-eclampsie in te schatten, meer bepaald wat zijn de sensitiviteit van het criterium om de globale risicogroep te bepalen en de specificiteit zo vroeg in de zwangerschap? De WGO raadt aan om hoogrisicovrouwen te behandelen vóór de 20^e week van de zwangerschap³ (aanbeveling met zwakke bewijskracht). Fysiologisch gezien kan er in het begin van de zwangerschap een protodiastolische beschadiging optreden gelieerd aan een blijvende weerstand van de bloedvatwand met als gevolg een beperkte bloedstroom. Dat is een beschadiging die in de loop van de zwangerschap verdwijnt. Het nut van velocimetrie voor het voorspellen van pre-eclampsie wordt dus in vraag gesteld⁴.

In de hier besproken studie is er geen statistisch significant effect aangetoond van aspirine als preventie van al dan niet ernstige pre-eclampsie. Toch leidde aspirine in de meta-analyse met inclusie van de hier besproken RCT, tot een significante daling van het relatieve risico voor pre-eclampsie bij vrouwen met een abnormaal Doppleronderzoek van de a. uterina. In hun meta-analyse includeerden de auteurs 2 studies waarin aspirine ten laatste na 16 weken zwangerschapsduur gestart werd bij vrouwen met een Doppleronderzoek dat wees op een (mogelijk) verhoogd risico. De auteurs vermelden dat ze de methodologische kwaliteit van deze 2 studies niet geëvalueerd hebben. Het gewicht van deze meta-analyse blijft dus zwak in verhouding tot de al gepubliceerde studies met een veel groter patiëntenaantal.

Andere studies

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2007 een update van een meta-analyse (dus na de start van de hier besproken studie)⁵. Deze meta-analyse (59 RCT's, 37 560 vrouwen) onderzocht de werkzaamheid van plaatjesaggregatieremmers in de preventie van pre-eclampsie en de complicaties ervan. De werkzaamheid was matig, maar statistisch significant (RR 0,83; 95% BI van 0,77 tot 0,89), onafgezien van het initiële risico. De NNT bij vrouwen met een laag risico was kleiner (19; 95% BI van 13 tot 34) dan bij vrouwen met een matig risico (119; 95% BI van 73 tot 333). De bepaling van het risico gebeurde in deze me-

ta-analyse op een heel andere manier en de validiteit van deze classificatie is niet onderbouwd. Vrouwen met antecedenten van ernstige pre-eclampsie, diabetes, chronische hypertensie, nier- en auto-immuunziekte werden beschouwd als hoogrisicovrouwen, terwijl vrouwen met (alleen) een abnormaal Doppleronderzoek van de a. uterina werden onderverdeeld bij de groep met matig risico.

De auteurs van deze Cochrane meta-analyse besluiten dat verdere evaluatie nodig is om uit te maken welke vrouwen het meeste voordeel kunnen halen uit deze behandeling, op welk tijdstip de behandeling moet gestart worden, en aan welke dosis.

In hun meta-analyse op individuele patiëntgegevens (2007) probeerden Askie et al. via subgroepanalyses (diabetes, hypertensie, antecedenten van kleine baby's of baby's met een laag geboortegewicht in verhouding tot de zwangerschapsduur, leeftijd van de moeder) te bepalen bij welke vrouwen aspirine het meest werkzaam zou zijn. Voor de preventie van pre-eclampsie bedroeg het globale RR 0,90 met 95% BI van 0,84 tot 0,97. De auteurs konden geen enkele subgroep bepalen waarbij aspirine meer werkzaam was.

Besluit van Minerva

Deze studie heeft onvoldoende power en laat niet toe om de werkzaamheid van aspirine te bevestigen voor de preventie van pre-eclampsie bij vrouwen met risico van pre-eclampsie en met een abnormaal Doppleronderzoek van de a. uterina.

Voor de praktijk

De Wereldgezondheidsorganisatie beveelt 75 mg aspirine aan bij vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie³. Het nut van deze behandeling is aangetoond in verschillende meta-analyses, maar zonder te kunnen aanwijzen welke subgroepen van vrouwen (naargelang de criteria voor risico van pre-eclampsie) hier het meeste voordeel bij kunnen hebben. De hier besproken studie met veel te weinig power stelt deze aanbevelingen niet in vraag en laat ook niet toe om deze aanbevelingen beter te onderbouwen.

Referenties

1. Haelterman E. Une nouvelle approche des déterminants de prééclampsie sévère. *Hospitals.be* 2005;3:26-34.
2. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
3. OMS. Prévention et traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie, WHO/RHR/11.30 2011.
4. Myatt L, Clifton RC, Roberts JM, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012;120:815-22.
5. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.