

Aspirine ter preventie van vroeggeboorte

Dr MA de Boer, gynaecoloog-perinatoloog Amsterdam UMC





Disclosure belangen spreker

Geen (potentiële) belangenverstrengeling	





Aspirin for the prevention of recurrent spontaneous preterm labour, a randomized controlled trial.

Projectnummer 80-83600-98-40102, honoring juli 2015

Eerste inclusie mei 2016

Laatste inclusie juni 2019

Publicatie Plos Medicine februari 2022



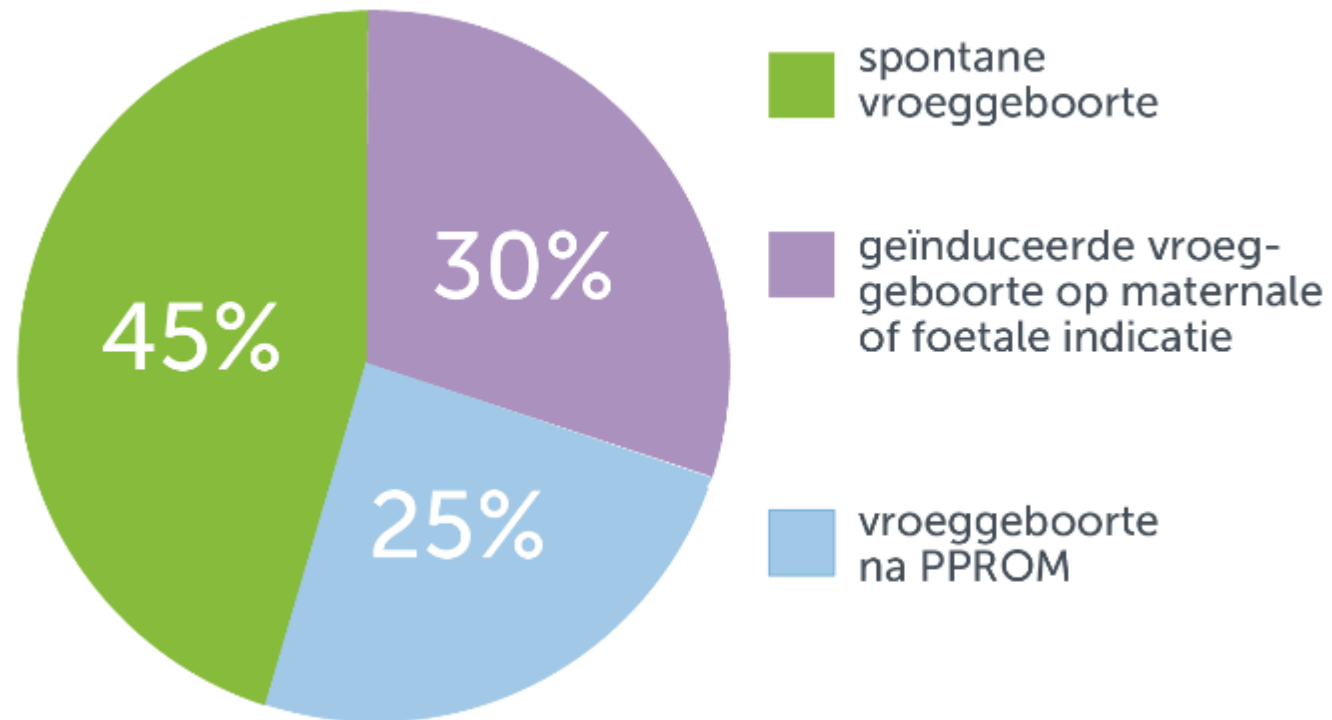
Aspirine geeft reductie iatrogene vroeggeboorte door pre-eclampsie

Ook reductie
spontane vroeggeboorte?





Vroeggeboorte: iatrogeen en spontaan





Parallellen met pre-eclampsie: Vasculaire afwijkingen bij spontane vroeggeboorte

- 30-62% placenta's: maternale vasculaire malperfusie ^{1,2}
- 33% placenta bed biopsie abnormale transformatie van de spiraalarterieën.^{3,4}
- 2x vaker hoge a. uterina PI in 2^e trimester.⁵

1. Visser L, hypert preg 2020

2. Kelly R et al. Am J Epidemiol. 2009;170:148-58.

3. Kim YM et al. Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct;189(4):1063-9.

4. Kim YM et al. Am J Obstet Gynecol. 2002 Nov;187(5):1137-42.

5. Misra et al. Placenta 2009;30:619-624



Secundaire analyses van RCT's, op uitkomst spontane vroeggeboorte

Allshouse et al.

- Spontane vroeggeboorte: OR: 0.826 (0.620, 1.099)
- Iatrogene vroeggeboorte: OR: 0.999 (0.787, 1.268)

Eager study

- Vroeggeboorte: 5.7% vs 9.0% (RR 0.63, [0.37-1.09])
- Spontane vroeggeboorte: 1.4% vs 3.2% (RR 0.44, [0.17-1.18])

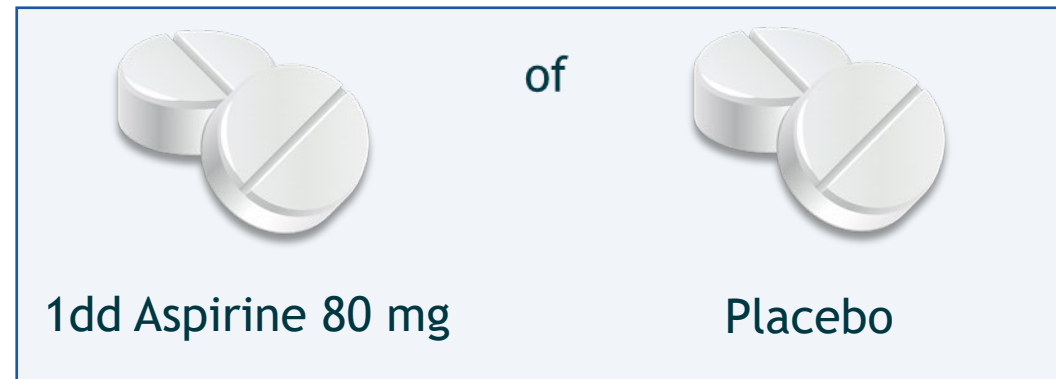
Andrikopoulou

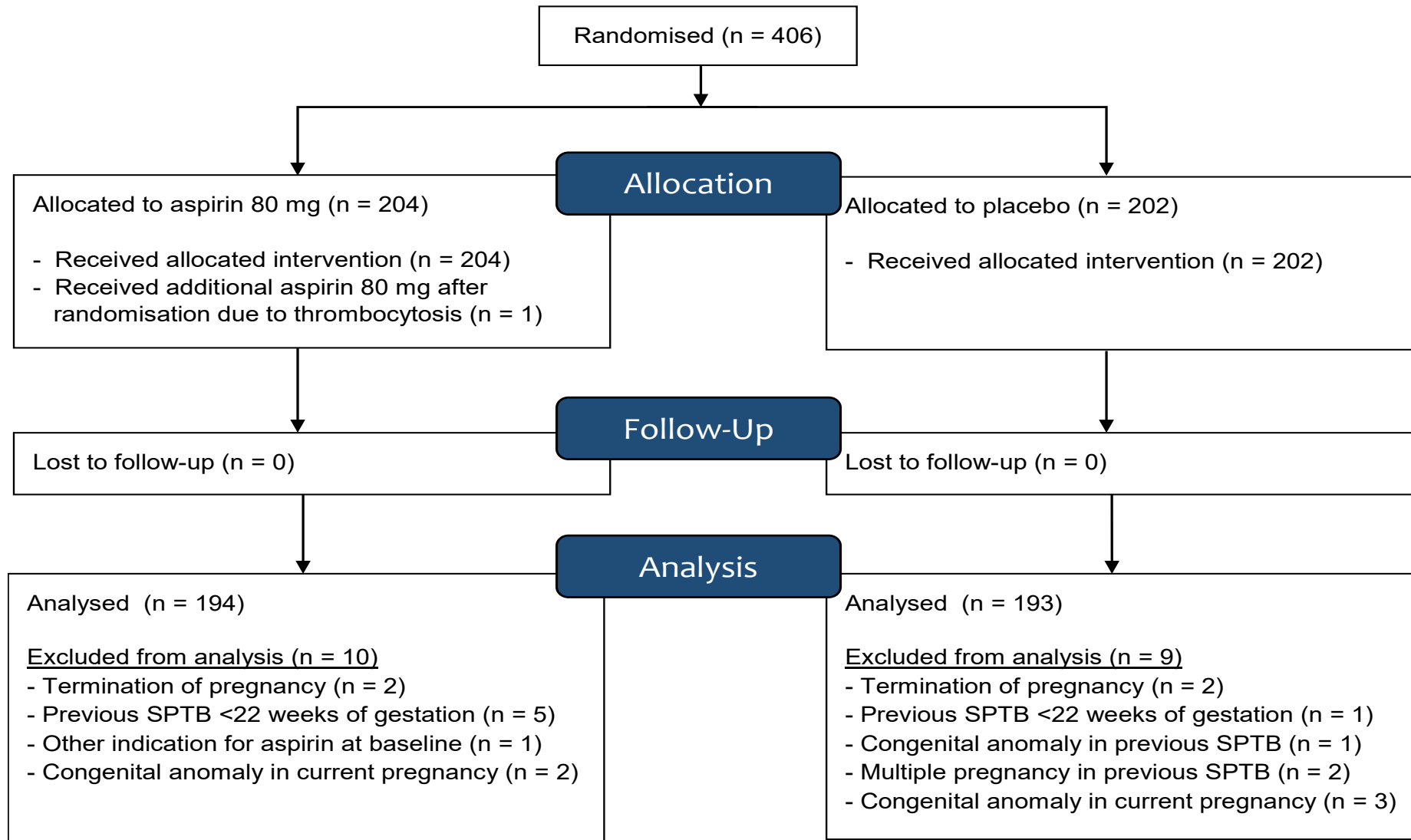
- Spontane vroeggeboorte < 34 wkn: 1.03% vs 2.34% (RR 0.46 (0.23-0.89))



Nederlandse multicenter dubbel blind gerandomiseerde placebo gecontroleerde trial:

- Inclusie: eerdere spontane vroeggeboorte bij 22 tot 37 weken AD
- In 8 derdelijns en 26 tweedelijns ziekenhuizen







Resultaten:

Characteristics	Aspirin group (n=194)	Placebo group (n=193)	Relative Risk (95%CI)	P-value
Preterm birth <37 weeks	41 (21.2%)	49 (25.4%)	0.83 (0.58-1.20)	0.323
Spontaneous	39 (20.1%)	46 (23.8%)	0.84 (0.58-1.23)	0.376
Indicated	2 (1.0%)	3 (1.6%)	0.66 (0.11-3.93)	0.651
Preterm birth <37 weeks - women with ≥80% compliance	23/124 (18.5%)	30/121 (24.8%)	0.75 (0.46-1.21)	0.238



Resultaten vroeggeboorte subgroepen

	Preterm birth Aspirin (%)	Preterm birth Placebo (%)	Relative Risk (95% CI)	p-value	p-value interaction term
Gestational age of previous preterm birth					
< 30 ⁺⁰ weeks	19.2%	32.6%	0.59 (0.34-1.02)	0.059	0.042
30 ⁺⁰ - 33 ⁺⁶ weeks	25.4%	28.6%	0.89 (0.50-1.57)	0.681	
34 ⁺⁰ - 36 ⁺⁶ weeks	18.4%	6.8%	2.69 (0.78-9.32)	0.118	



Bijwerkingen

- Vaginaal bloedverlies:

ASPRE:	4% vs 3%
Eager:	22% vs 17%
Aspirin:	4% vs 4 %
April:	5% vs 6%

- Fluxus post partum

PARIS meta-analysis:	15% vs 15%
Eager:	1% vs 1%
April:	9% vs 7%

Maagklachten:

APRIL:	13% vs 17%
ASPRE:	2% vs 3%



Conclusie APRIL studie

- Geen bewijs om nu aspirine te implementeren voor vrouwen met eerdere spontane vroeggeboorte
- Belangrijke trend, vooral bij eerdere zeer preterme partus.



Lange termijn follow-up studies, systematic review

The two included studies showed evidence of potential benefit of antenatal low-dose aspirin on mortality and neurodevelopment up to the age of 18 months

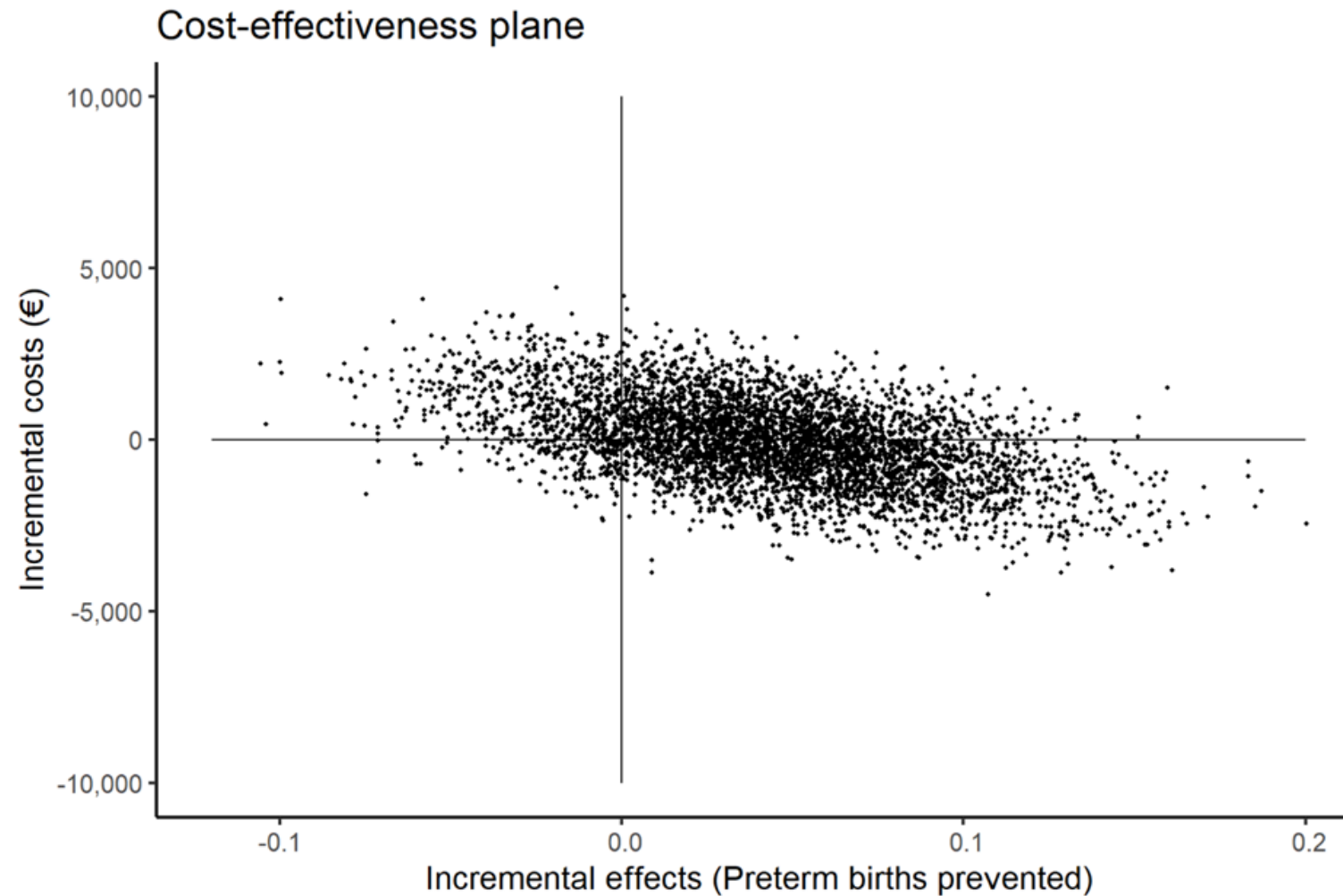


APRIL studie follow-up

- Subsidie van Amsterdam Reproduction and Development research institute.
- FU onderzoek op de leeftijd van 4 jaar
- Uitkomsten:
 - Ontwikkeling: Ages and Stages questionnaire
 - Gedrag: strength and Difficulties questionnaire.
 - Algemene gezondheid, groei, sterftes
 - Samengestelde uitkomst: inclusief mortaliteit, abnormale ontwikkeling en abnormaal gedrag



Kosten-effectiviteit analyse APRIL studie





Lancet 2021:

ASPIRIN studie

- 11976 nullipara in laag - en middeninkomen landen
- RCT, N = 11.976
- Aspirine 81mg vs placebo start 6-14 weken.
- Uitkomst: < 37 weken 11.6% vs 13.1% (RR 0.89 [0.81 to 0.98], p=0.012)
< 34 weken 0.9% vs 1,3% (RR 0.75 [0.61-0.93], p=0.039)
- Geen verschil in bijwerkingen of complicaties
- Vroeggeboorte bij pre-eclampsie of spontaan?



Conclusies

- Uit de **APRIL** trial:

Onvoldoende bewijs preventie vroeggeboorte na
eerdere spontane vroeggeboorte

Als effectief dan ook kosteneffectief

FU volgt

Hoe verder?

- Nederlandse RCT aspirine bij nullipara?
- RCT aspirine bij vrouwen met eerder spontane vroeggeboorte < 30 weken AD?



Met dank aan:

Amsterdam UMC

- Prof MA Oudijk
- Dr L Visser
- Drs A Landman
- Prof CJM de Groot

- ZonMw
- inkluderende centra
- deelnemers





Vragen?

