



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Ny og nyttig screening for preeklampsirisiko

KRONIKK

KJELL ÅSMUND BLIX SALVESEN

pepe.salvesen@ntnu.no

Kjell Åsmund Blix Salvesen er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, seksjonsoverlege ved Kvinneklubben, St. Olavs hospital og professor ved NTNU.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE CATHRINE STAFF

Anne Cathrine Staff er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, overlege og forskningsleder ved Kvinneklubben, Oslo universitetssykehus og professor ved Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har tidligere mottatt forskningsstøtte fra Roche Diagnostics, ikke relatert til screening i første trimester.

En utvidelse av screeningprogrammet for gravide i første trimester er vurdert som helseøkonomisk lønnsomt og kan forhindre alvorlig sykdom og død.



Illustrasjon: Renate Thor

Folkehelseinstituttet publiserte i desember 2022 en rapport som dokumenterer at utvidet screening i første trimester kan identifisere flere gravide i risikogruppen for tidlig innsettende og alvorlig preeklampsi (svangerskapsforgiftning). Rapporten oppsummerer også kunnskapen om at lavdose acetylsalisylsyre kan forebygge preeklampsi. Helseøkonomiske analyser indikerer en besparelse for helsetjenesten i Norge på 17 millioner kroner per år (1), og dette uten at langtidseffekter av for tidlig fødsel er tatt med i beregningene.

Bakgrunn

Årlig utføres ca. 600 000 svangerskapskontroller i Norge. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen fastslår at kontrollene skal «bidra til å forebygge sykdom og identifisere gravide med behov for utvidet støtte, behandling og hjelp» (2). Gravide har rett til gratis oppfølging i svangerskapet, og de fleste slutter opp om tilbudet. Tidlig diagnostikk av preeklampsi, klassisk definert som nyoppstått hypertensjon og proteinuri etter svangerskapsuke 20, har alltid vært et grunnleggende mål for svangerskapsomsorgen. De fleste svangerskapskontrollene foretas i primærhelsetjenesten hos allmennleger og jordmødre, mens høyrisikosvangerskap følges opp i spesialisthelsetjenesten.

Preeklampsi kan være en svært alvorlig sykdom, og i verden rapporteres årlig ca. 76 000 mødredødsfall og over 500 000 barnedødsfall. Sammenliknet med andre land har Norge lav perinatal dødelighet og lav mødredødelighet, og i 2020 var forekomsten av preeklampsi 2,6 %. Hos 411 kvinner (0,9 %) var tilstanden så alvorlig at de ble forløst før 37 svangerskapsuker, såkalt preterm preeklampsi (1). Siste kjente dødsfall av preeklampsi i Norge var i 2012, og forekomsten har vært synkende de siste 20 årene (3). I mange andre land, for eksempel USA, er hypertensjon i svangerskapet økende, og mødredødeligheten har økt med 50 % i samme tidsperiode (4).

Dagens screening i Norge

I Norge vurderes risikoen for preeklampsi ved første konsultasjon i graviditeten på bakgrunn av risikofaktorer som alder, kroppsmasseindeks, kroniske sykdommer og tidligere svangerskapskomplikasjoner. Dagens metode har ikke optimal prediktiv

nøyaktighet. Screeningene i Norge tilsvarer retningslinjene fra britiske National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Disse har en deteksjonsrate på 39 % for tidlig innsettende og alvorlig preeklampsi som forløses før 37 svangerskapsuger (preterm preeklampsi), med en falskt positiv rate på 10 % (5).

«Selv om preeklampsiforekomsten har vært fallende i Norge, tilsier Folkehelseinstituttets metodevurdering at en bedre screeningmetode vil kunne gi helseøkonomisk gevinst»

Forebygging av preterm preeklampsi hos gravide innebærer oppstart med daglig lavdose acetylsalisylsyre før 16. svangerskapsuke. Veilederen i fødselshjelp fra 2020 anbefaler acetylsalisylsyre fra uke 12 til fødsel (6). Oppstart etter uke 16 er ikke anbefalt, fordi dette ikke har vist forebyggende effekt. Selv om preeklampsiforekomsten har vært fallende i Norge (3), tilsier Folkehelseinstituttets metodevurdering at en bedre screeningmetode vil kunne gi helseøkonomisk gevinst (1). Dette samsvarer med studier fra andre land med god svangerskapsomsorg (7,8).

Ny screeningmetode

Dagens screeningmetode for preeklampsi er en vurdering av enkeltrisikofaktorer (6). I en ny og fritt tilgjengelig screeningalgoritme (9) settes risikofaktorene sammen i stedet for å vurderes enkeltvis. Metoden gir en mer persontilpasset algoritme med måling av et angiogenetisk protein i den gravides blod (placental vekstfaktor, PlGF) og ultralydvurdering av blodgjennomstrømningen i livmorarteriene, med måling av gjennomsnittlig pulsatilitetsindeks. Algoritmen tar også med maternelle faktorer (kroppsmasseindeks, kronisk hypertensjon, diabetes og lupus), obstetrisk sykehistorie (paritet, tidligere preeklampsi, for tidlig fødsel, vekstavvik), svangerskapskarakteristika (svangerskapslengde, antall fostre) og gjennomsnittsbloodtrykk.

Algoritmen gir en risikoskår og kan benyttes selv om man mangler noen enkeltverdier.

Hvis risikoen for utvikling av preterm preeklampsi beregnes til over 1:100, anbefales profylakse med acetylsalisylsyre.

Den prediktive evnen til den nye algoritmen er validert i flere store studier.

Deteksjonsratene for preterm preeklampsi og preeklampsi ved termin er henholdsvis 75 % og 43 %, med en falskt positiv rate på 10 % (10). Algoritmen er også validert i Norge (11), og en dansk evalueringsstudie er under publisering.

Fra screening til forebygging

En systematisk oversikt og metaanalyse fra 2018 med data fra 16 studier og til sammen 18 907 gravide har vist at forebyggende behandling med acetylsalisylsyre gitt før 16 svangerskapsuger reduserte risikoen for preterm preeklampsi (relativ risiko (RR) 0,62; 95 %-konfidensintervall (KI) 0,45 til 0,87), men det var ingen signifikant effekt på preeklampsi ved forløsning til termin (RR 0,92; 95 %-KI 0,70 til 1,21).

«Forebyggende behandling med acetylsalisylsyre gitt før 16 svangerskapsuger reduserte risikoen for preterm preeklampsi»

Reduksjonen i preterm preeklampsi var begrenset til undergruppen der acetylsalisylsyre ble startet før 16 uker med daglig dose på > 100 mg (RR 0,33; 95 %-KI 0,19 til 0,57) (12). Dette er i tråd med den største enkeltstudien i metaanalysen (ASPRE-studien), der man fant

signifikant lavere risiko for utvikling av preterm preeklampsi ved behandling med 150 mg acetylsalisylsyre/døgn fra uke 11–13 til uke 36 (RR 0,38; 95 %-KI 0,20 til 0,72) (13).

Hvorfor ny screeningmetode nå?

Stortinget vedtok i mai 2020 at alle gravide skal tilbys ultralyd i svangerskapsuke 11–13, og i løpet av 2022 skal tilbudet være implementert i hele landet. Denne endringen gjør det mulig å innføre et nytt screeningprogram for preeklampsi i Norge. Siden lavdose acetylsalisylsyre bør startes før uke 16, og det ikke er evidens for at oppstart før uke 11 er nyttig (14), er ultralydundersøkelsen i uke 11–13 et optimalt tidspunkt for preeklampsiscreening.

Suboptimal placentering og suboptimal placentafunksjon er viktige patofysiologiske mekanismer for preeklampsiutvikling. Morkaketottenes ytre cellelag (syncytiotrofoblaster) produserer det proangiogenetiske proteinet PlGF. Dårlig placentering tidlig i svangerskapet er en viktig risikofaktor for preterm preeklampsi. Dårlig placentafunksjon kan måles i første trimester i form av lav PlGF-konsentrasjon i den gravides blod. Ved tidlig morkakesvikt er også den uteroplacentære sirkulasjonen påvirket. Dette kan måles som høy pulsatiliteitsindeks i livmorarteriene. Lav PlGF-konsentrasjon og høy pulsatiliteitsindeks kan derfor brukes ved screening for preterm preeklampsi. Ingen av disse målingene kan predikere sen preeklampsi, fordi morkakesvikten ikke er til stede ved screeningtidspunktet i uke 11–13 (15).

Acetylsalisylsyre

Veilederen i fødselshjelp anbefaler enten daglig 75 mg acetylsalisylsyre fra uke 12 til fødsel eller 150 mg fra uke 12 til uke 36 (6). Den optimale doseringen er ukjent, fordi 150 mg ikke har blitt testet mot 75 mg i noen randomisert kontrollert studie. Ingen av doseringene har vist signifikant økt blødning ved fødsel eller økt risiko for morkakeløsning. I flere nye studier testes nå forskjellige doseringer i randomisert studiedesign, og det er også studier der man prøver ut lavdose til større grupper av gravide.

Selv om dagens kunnskap ikke tilsier at lavdose acetylsalisylsyre gir økt maternell blødning eller komplikasjoner for fosteret, må bruken i svangerskapet være basert på evidensbasert dokumentasjon på nytte versus risiko. Det er i dag ikke tilstrekkelig kunnskap til å anbefale lavdose acetylsalisylsyre til alle gravide.

Helseøkonomiske analyser

Folkehelseinstituttet har gjort en fullstendig metodevurdering inklusive en helseøkonomisk analyse (1). I analysen inngikk epidemiologiske data fra medisinsk fødselsregister for 2020. Instituttet har estimert den direkte kostnaden ved å introdusere nytt screeningprogram til rundt 1 175 norske kroner per screening. De bemerker at det er usikkerhet ved dette estimatet og at kostnadene til noen av elementene i algoritmen kan være vesentlig lavere enn antatt i analysen (1). Dette passer med vår kliniske erfaring, som tilsier kortere tidsbruk ved ultralydundersøkelsen og lavere kostnad ved analyse av blodprøven enn det som ble forutsatt i analysen.

«Antar man at rundt 53 000 gravide screenes årlig, viste analysene at 173 flere tilfeller av preterm preeklampsi kan unngås årlig sammenlignet med dagens praksis»

Antar man at rundt 53 000 gravide screenes årlig, viste analysene at 173 flere tilfeller av preterm preeklampsi kan unngås årlig sammenlignet med dagens praksis. Dette resulterer i en besparelse for helsetjenesten på omtrent 17 millioner norske kroner per år. Folkehelseinstituttet har avgrenset tidsperspektivet til kostnader og konsekvenser av preterm preeklampsi frem til forløsning og den umiddelbare tiden etterpå. Langtidskonsekvenser av for tidlig fødsel på grunn av preeklampsi for barnet, familien og samfunnet er ikke tatt med i beregningene. Folkehelseinstituttet konkluderer derfor med at det er «rimelig å anta at de reelle kostnadene vil være betydelig høyere enn det som er lagt til grunn i analysen» (1). Det betyr at helsetjenesten sannsynligvis kan spare mer enn 17 millioner kroner per år dersom screeningprogrammet innføres.

Veien videre

Folkehelseinstituttets rapport var bestilt av Bestillerforum og skal behandles i Beslutningsforum for nye metoder og nasjonale beslutninger. Fordi evidensgrunlaget er godt og metoden oppfyller prioriteringskriteriene *nytte, ressursbruk og alvorlighet*, antar vi at Beslutningsforum anbefaler at metoden tas i bruk i spesialisthelsetjenesten. Beslutninger som tas av Beslutningsforum, blir koordinert med innholdet og anbefalingene i nasjonale faglige retningslinjer, som Helsedirektoratet oppdaterer fortløpende.

«Den mest krevende organisasjonsendringen er allerede gjennomført, fordi alle gravide nå får tilbud om ultralyd i uke 11–13»

Innføring av et slikt screeningprogram vil ha organisatoriske konsekvenser som krever utredning og implementering i berørte fagmiljøer. Imidlertid er den mest krevende organisasjonsendringen allerede gjennomført, fordi alle gravide nå får tilbud om ultralyd i uke 11–13. Opplæring av helsepersonell i ultralyd av livmorarteriene, bruk av algoritmen og etablering av blodprøveanalyser ved sykehus og/eller private laboratorier vil kunne gjennomføres rimelig raskt. Forhåpentligvis øker den nye screeningen samhandlingen mellom spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten, til beste for de gravide.

Innføring av screeningprogrammet vil kunne redusere alvorlig sykdom og død. Om et slikt program også kan bidra til å redusere antallet svangerskapskontroller i norsk helsetjeneste, er et vanskeligere spørsmål. Dagens retningslinje for svangerskapsomsorgen anbefaler at «gravide med et normalt svangerskap bør få et tilbud om et basisprogram med ni konsultasjoner inkludert fosterdiagnostikk» (2). Gjør kloke valg-kampanjen anbefaler reduksjon av unødvendige helsekontroller, og muligens kan en mer persontilpasset svangerskapsomsorg i henhold til preeklampsirisiko bidra til nettopp dette.

REFERENCES

1. Sverre JM, Smedslund G, Stoinska-Schneider AK et al. Første trimester-screening for utvikling av preeklampsi med bruk av algoritme: En fullstendig metodevurdering. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022.
2. Helsedirektoratet. Svangerskapsomsorgen. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen> Lest 4.1.2023.
3. Sole KB, Staff AC, Räisänen S et al. Substantial decrease in preeclampsia prevalence and risk over two decades: A population-based study of 1,153,227 deliveries in Norway. *Pregnancy Hypertens* 2022; 28: 21–7. [PubMed][CrossRef]
4. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1775–812. [PubMed][CrossRef]
5. O’Gorman N, Wright D, Poon LC et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG

recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756–60. [PubMed][CrossRef]

6. Staff A, Kvie A, Langesæter E et al. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi. Norsk gynekologisk forening. <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/> Lest 4.1.2023.
7. Dubon Garcia A, Devlieger R, Redekop K et al. Cost-utility of a first-trimester screening strategy versus the standard of care for nulliparous women to prevent pre-term pre-eclampsia in Belgium. *Pregnancy Hypertens* 2021; 25: 219–24. [PubMed][CrossRef]
8. Park F, Deeming S, Bennett N et al. Cost-effectiveness analysis of a model of first-trimester prediction and prevention of preterm pre-eclampsia compared with usual care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58: 688–97. [PubMed][CrossRef]
9. The Fetal Medicine Foundation. Risk assessment. Risk for preeclampsia. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester> Lest 4.1.2023.
10. O'Gorman N, Wright D, Poon LC et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 751–5. [PubMed][CrossRef]
11. Skråstad RB, Hov GG, Blaas H-GK et al. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG* 2015; 122: 1781–8. [PubMed][CrossRef]
12. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 287–293.e1. [PubMed][CrossRef]
13. Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–22. [PubMed][CrossRef]
14. Chaemsaitong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN et al. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 437–50. [PubMed][CrossRef]
15. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol* 2019; 134-135: 1–10. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 8. mars 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0784

Mottatt 11.12.2022, første revisjon innsendt 17.12.2022, godkjent 4.1.2023.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2023.