SBU KOMMENTERAR
PUBLIKATION NR: 2023_03
PUBLICERAD: 14 DECEMBER 2023
NEDLADDAD: 25 APRIL 2025

Att förutse och förebygga preeklampsi

Bedömning i graviditetens första tredjedel med hjälp av en algoritm

Innehåll

Översiktens frågor 3
Faktaruta 1 Delar i den studerade algoritmen 3
Innehållsdeklaration 3
Kommenterad översikt 4
Sammanfattande bedömning av översiktens kvalitet och slutsatser 4
Faktaruta 2 Grade 5
Vem skriver vi för? 6
Bakgrund 6
Faktaruta 3. Riskfaktorer för att utveckla en preeklampsi (SFOG) 7
Kommentarer till översikten ur ett svenskt perspektiv 8
Inkluderade studier i översikten 9
Lästips 9
Projektgrupp 9
- Sakkunnig 9
- Granskare 9
- SBU 10
- Bindningar och jäv 10

Ordförklaringar och förkortningar 10
Referenser 11

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/2023_03

Översiktens frågor

Kan man med en algoritm (en uppsättning regler som används för att hantera information eller data) identifiera kvinnor med risk att senare utveckla preeklampsi (havandeskapsförgiftning) med risk för tidig förlossning? Algoritmen innefattar faktorer hos modern som kan utgöra risk för att utveckla preeklampsi, moderns genomsnittliga blodtryck, ultraljudsundersökning av blodflödet i livmoderns artärer, och mätning av Placental Growth Factor (PlGF) i graviditetens första trimester (Faktaruta 1).

Kan behandling med en låg dos acetylsalicylsyra (ASA) minska risken för preeklampsi och är det kostnadseffektivt?

Faktaruta 1 Delar i den studerade algoritmen

- Faktorer hos modern som kan utgöra ökad risk för preeklampsi
- Moderns genomsnittliga blodtryck (MAP)
- Doppler-ultraljudsundersökning av blodflödet i livmoderns artärer; Mätning av Placental Growth Factor (PlGF) i moderns blod

Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En sammanfattning av en annan aktörs systematiska översikt
- SBU:s bedömning av resultatens värde för en svensk kontext

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att vår sammanställning är väl underbyggd. För den här rapporten har vi gjort följande:

Tagit fram ett vetenskapligt underlag tillsammans med en extern sakkunnig:

- Granskat om det finns metodbrister i den systematiska översikten som skulle kunna påverka resultaten och ge risk för snedvridning
- Bedömt i vilken utsträckning resultaten i den systematiska översikten är relevanta för svensk hälso- och sjukvård och socialtjänst

Följande personer har granskat och bedömt rapporten och dess resultat:

- Externa sakkunniga
- SBU:s kvalitetssäkringsgrupp

Kommenterad översikt

Sverre JM SG, Stoinska-Schneider AK, Kucuk B, Castaneda MG, Refsdal TL, Brurberg KG. Første trimester-screening for utvikling av preeklampsi med bruk av algoritme: en fullstendig metodevurdering. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2022. Available from: https://www.fhi.no/publ/2022/forste-trimester-screening-for-utvikling-av-preeklampsi-med-bruk-av-algorit/

Publicerad: 2022-12-01

Senaste litteratursökning: Mars 2022

Sammanfattande bedömning av översiktens kvalitet och slutsatser

Det är troligt att översiktens resultat stämmer och det är troligt att översiktens GRADE-bedömning rörande algoritmens möjlighet att förutse preeklampsi med tidig förlossning stämmer. SBU bedömer att översikten är välgjord, det vill säga att risken för att översiktens resultat har blivit snedvridna under genomförandet av översikten är liten. Översikten är kvalitetsbedömd enligt ROBIS: Bedömning av systematiska översikter (ROBIS) (sbu.se). För beskrivning av GRADE-bedömning, se Faktaruta 2.

Rapportförfattarna fann att algoritmen;

- troligen förbättrar möjligheten att identifiera kvinnor med ökad risk att utveckla preeklampsi med förlossning före vecka 37 i graviditeten (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen förbättrar möjligheten att identifiera kvinnor med ökad risk att utveckla preeklampsi med förlossning före vecka 34 i graviditeten (låg tillförlitlighet)
- har osäker effekt på möjligheten att förutse risken för preeklampsi med förlossning oavsett tidpunkt i graviditeten (mycket låg tillförlitlighet)

Rapportförfattarna fann att förebyggande behandling med en låg dos av ASA;

- troligen minskar risken för preeklampsi före vecka 34 respektive vecka 37 i graviditeten (en studie).

Övergripande fann rapportförfattarna att;

- den undersökta algoritmen och förebyggande behandling med låg dos av ASA kan vara kostnadsbesparande utifrån de förhållanden som råder i Norge, främst beroende på att det leder till färre förlossningar före vecka 37 i graviditeten.

Resultatet rörande förebyggande behandling med en låg dos av ASA bygger på en randomiserad studie som av översiktens författare bedöms främst ha effekt vid förebyggande av preeklampsi med förlossning före vecka 37. Det hälsoekonomiska resultatet bedöms, i ett norskt sammanhang, kunna vara kostnadseffektivt för att främst förebygga preeklampsi före vecka 37 under förutsättning att antalet tidiga förlossningar minskar. De hälsoekonomiska kalkylerna tar inte hänsyn till den ökade risken för hjärt- och kärlsjukdom som ses hos kvinnor efter preeklampsi, speciellt om förlossning skett före graviditetsvecka 34. Barn födda med tillväxthämning har också en ökad risk att senare utveckla hjärt- och kärlsjukdom, något som inte heller är medtaget i de hälsoekonomiska kalkylerna.

Faktaruta 2 Grade

En systematisk översikt väger samman resultat från olika studier till exempel i en metaanalys. Sammanvägningen görs separat för varje utfall som utvärderas. Det sista steget i arbetet med den systematiska översikten är att bedöma hur tillförlitliga de sammanvägda resultaten är. SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet (http://www.gradeworkinggroup.org) som ett stöd i bedömningarna. En viktig aspekt av GRADE är att alla bedömningar ska motiveras så att det är möjligt för läsaren att granska dem och göra en egen värdering av tillförlitligheten.

Bedömningen av det sammanvägda resultatet med GRADE görs utifrån fem olika aspekter:

- sammanvägd risk för bias (snedvridning) för resultaten från de ingående studierna
- hur mycket resultaten i studierna motsäger varandra (bristande samstämmighet; engelska: inconsistency)
- i vilken utsträckning som förhållandena i de ingående studierna skiljer sig från översiktens inklusionskriterier (bristande överförbarhet; engelska: indirectness),
- hur stor den statistiska osäkerheten är i det sammanvägda resultatet (bristande precision; engelska: imprecision) samt
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (engelska: publication bias).

När det vetenskapliga underlaget består av studier som inte är randomiserade tas även hänsyn till storleken på resultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt om tänkbara snedvridande faktorer (engelska: confounders) kan förväntas missgynna en intervention.

Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet. (Det innebär att det inte går att bedöma om resultatet stämmer)

När det saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges "studier saknas", utan klassificering.

En måttlig tillförlitlighet kan tolkas som att det är troligt att resultatet stämmer medan en låg tillförlitlighet kan tolkas som att det är möjligt att resultatet stämmer. I båda fallen är resultaten osäkra och tolkningen är att det i de flesta fall behövs mera forskning.

Vem skriver vi för?

- Mödravårdens professioner
- Obstetriker
- Allmänläkare
- Kardiologer

Bakgrund

Preeklampsi drabbar varje år tre till fem procent av gravida kvinnor i världen varav cirka 5 000 i Sverige. Sjukdomen definieras av högt blodtryck och varierad grad av organsvikt med debut efter tjugonde graviditetsveckan. En viktig orsaksmekanism är så kallad oxidativ stress i moderkakan som i sin tur leder till en generell skada på moderns blodkärl med organpåverkan som följd. Kliniskt yttrar sig tillståndet på många olika sätt och anses idag vara en grupp av symtom eller tecken som ofta omfattar flera organsystem. Två tydliga undergrupper anses finnas. Tidigt debuterad preeklampsi med förlossning före graviditetsvecka 34 utgör cirka 20 procent av alla preeklampsifall. Placentapåverkan är mest uttalad vid tidigt debuterad preeklampsi vilket ofta leder till tillväxthämning av fostret i livmodern. Majoriteten av preeklampsifallen debuterar dock efter vecka 34.

Kvinnor som drabbats av preeklampsi löper upp till åtta gångers högre risk för hjärt- och kärlsjukdom samt stroke senare i livet, speciellt vid tidigt debuterad preeklampsi. Att identifiera kvinnor som löper en ökad risk att utveckla preeklampsi i tidig graviditet är ett forskningsintensivt område. Riskfaktorer hos modern, enskilda biomarkörer och biofysiska mätningar (som t.ex. blodtryck) kombineras i olika algoritmer för att identifiera gravida med risk för att utveckla preeklampsi. Detta görs för att kunna börja förebyggande behandling med låg dos av acetylsalicylsyra (ASA). Den algoritm som idag har fått störst genomslag är framtagen av Fetal Medicine Foundation (FMF) som bygger på riskfaktorer hos modern, medelartärsblodtryck, blodflöde i livmoderns pulsådror mätt med Doppler ultraljud samt mätning av biomarkören PlGF [2]. Internationellt är man idag inte överens om hur screeningen bäst skall utföras eller vilken dos av ASA som är mest effektiv som förebyggande. Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) har sedan 2019 nationella evidensbaserade riktlinjer avseende hypertonisjukdomar under graviditet [3].

Idag rekommenderar SFOG inte införande av screeningalgoritmer då FMF-algoritmen ännu inte är utvärderad i en svensk population. Den riskbedömning som görs i Sverige idag baseras endast på riskfaktorer hos modern som identifieras i tidig graviditet via mödravården (Faktaruta 3).

FMF-algoritmen och analys av PIGF görs inte rutinmässigt i Sverige. Blodflödesundersökning av livmoderns pulsådror som mäts med Doppler ultraljud används som metod för övervakning av riskgraviditeter men inte som screeningmetod för preeklampsi. För kvinnor med hög risk rekommenderas låg dos av ASA, 75 mg, från graviditetsvecka 12 till och med graviditetsvecka 36. Utvärdering av FMF-modellen är nyligen genomförd som en multicenterstudie (PRESIDE) i Danmark. Resultaten från studien visar att modellen kan förutse preeklampsi lika precist som man funnit i andra tidigare studier [4].

Den aktuella översikten är gjord av det norska Folkehelseinstituttet med avsikt att utvärdera införandet av bedömning med FMF-algoritmen i första trimestern i Norge. Avsikten är att förutsäga risken för preeklampsi med för tidig förlossning före vecka 34 respektive 37. Man utvärderade också effekten av förbyggande behandling med låg dos av ASA. Man utvärderar algoritmens förmåga att i första trimestern förutse preeklampsi och effekten av förebyggande ASA behandling. Slutligen har även en samhällsekonomisk kostnadsanalys gjorts av ett generellt införande av förstatrimesterscreening med FMF modellen.

Faktaruta 3. Riskfaktorer för att utveckla en preeklampsi (SFOG)

Hög risk

- Antifosfolipidantikroppssyndrom (APS)
- Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)
- Tidigare preeklampsi eller eklampsi
- Tidigare graviditetshypertoni (högt blodtryck under graviditeten) med förlossning <graviditetsvecka 34, intrauterin tillväxthämning (IUGR), intrauterin fosterdöd (IUFD) eller ablatio (avlossning av moderkakan)
- Diabetes mellitus typ 1 och 2
- Flerbörd
- Kronisk njursjukdom
- Proteinuri (äggvita i urinen) vid inskrivning
- Kronisk hypertoni
- IVF med äggdonation

Måttlig risk

- Nullipara (ingen tidigare förlossning)
- BMI >30
- Ålder >40 år
- Hereditet (ärftlighet)
- Graviditetsintervall >4 år
- Systoliskt blodtryck >130 eller diastoliskt blodtryck >80 mm Hg vid inskrivning
- Afrikanskt ursprung
- Verifierad obstruktiv sömnapné

Kommentarer till översikten ur ett svenskt perspektiv

Författarna till rapporten visar;

- att det finns viss evidens för att FMF modellen kan användas som screening i första trimestern i syfte att förutsäga risken för tidigt debuterad preeklampsi (före graviditetsvecka 37)
- att behandling med låg dos av ASA till identifierade riskpatienter signifikant minskar risken för tidigt debuterad preeklampsi
- att ett eventuellt införande av screeningmodellen, utifrån norska förhållanden, sannolikt är kostnadseffektiv, som sämst kostnadsneutral, men att ett nationellt införande fortfarande kräver organisatoriska anpassningar.

De svenska riktlinjerna ifrån 2019 bygger på liknande evidensgradering i enlighet med GRADE. Förstatrimesterscreening i Sverige baseras idag endast på riskfaktorer hos modern vilket har en stark evidens och därför starkt rekommenderat av Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG). Evidensen för screening med prediktionsmodeller generellt, eller i enlighet med FMF-modellen specifikt, anses idag vara otillräcklig. I en pågående svensk studie ”IMPACT”, avser man undersöka FMF-modellens tillämpbarhet hos svenska kvinnor [5]. Med stor sannolikhet kommer svenska data att vara jämförbara med resultaten ifrån den danska studien PRESIDE [4].

Det vetenskapliga underlaget för behandling med låg dos av ASA bedöms av SFOG som måttligt starkt [3] varför SFOG:s rekommendationer är att behandling med ASA enbart skall ges till kvinnor med en hög risk eller de med tre måttliga riskfaktorer för preeklampsi. Till skillnad från resultaten i den norska rapporten har SFOG valt att bara rekommendera den lägre dosen, 75 mg, från graviditetsvecka 12 till och med graviditetsvecka 36. Detta främst för att minska risken för biverkningar samt för att säkerställa patienternas följsamhet till behandlingen. Idag saknas studier som jämför olika doser av ASA vilket även den norska rapporten konstaterar.

Den norska rapporten presenterar också en hälsoekonomisk beräkning. Genom att minska antalet fall av tidig preeklampsi med hjälp av screening och ASA-behandling, beräknas ett införande av screeningmodellen som sämst till att vara kostnadsneutral i ett norskt sammanhang. Analysen omfattar direkta kostnader för programmet och förebyggande behandling. De långsiktiga kostnaderna för den ökade risken för hjärt- och kärlsjukdom för både mor och barn, är inte medräknade i kalkylen. Man har heller inte tagit med andra indirekta kostnader som till exempel resor och

sjukskrivningskostnader. Skulle detta inräknas kan man anta att användande av algoritmen och förebyggande behandling med ASA förbättrar det beräknade hälsoekonomiska utfallet.

Inkluderade studier i översikten

Översikten inkluderar 16 enskilda studier rörande att förbättra möjligheten att förutse preeklampsi med tidig förlossning. Två av dessa var fall-kontrollstudier medan övriga var prospektiva eller retrospektiva kohortstudier.

Översikten inkluderar en randomiserad kontrollerad studie som visar effekten av ASA som förebyggande av preeklampsi.

Lästips

- Preeklampsi. Stockholm: Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG); 2014. [accessed Sep 10 2023]. Available from: https://www.sfog.se/media/336741/arg72_komplett_lrbf4f5598-2309-4013-8dea-3cbb534708ee.pdf
- Riktlinjer för hypertonisjukdomar under graviditet. Stockholm: Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG); 2019. [accessed Sep 20 2023]. Available from: https://www.sfog.se/media/338533/pe-riktlinje-230214.pdf.

Projektgrupp

Sakkunnig

Stefan R. Hanson, professor, överläkare, Avdelningen för obstetrik och gynekologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, Lund, Kvinnokliniken Skånes Universitetssjukhus, Lund/Malmö.

Granskare

Ellika Andolf, Professor emerita, Institutionen för kliniska vetenskaper, Karolinska Institutet, Danderyds sjukhus, Stockholm

SBU

- Jan Adolfsson, projektledare
- Irini Åberg, projektadministratör
- Ann-Kristine Jonsson, informationsspecialist
- Jenny Odeberg, ansvarig chef

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

Ordförklaringar och förkortningar

Fall–kontrollstudie

Studie som utgår från personer med en sjukdom eller tillstånd som ska studeras och som jämförs med personer utan denna sjukdom eller tillstånd. Vanligen väljs de senare så att man för en likartad sammansättning av grupperna avseende till exempel kön, ålder, etc.

Intrauterin

I livmodern.

Oxidativ stress

En biokemisk process där antingen reaktiva syreföreningar som organismen själv producerat skadar celler och organ, eller att ämnen som tas in i kroppen gör den skadan (exempelvis ämnen i cigarettrök)".

PIGF

Placental Growth Factor, tillväxtfaktor som utsöndras av moderkakan.

Prospektiv studie

Framåtblickande i den meningen att studiedeltagarna identifieras vid tidpunkt 0 och sedan följs under den kommande tiden (se också retrospektiv studie).

Randomiserad studie

Studie där deltagarna slumpmässigt väljs för behandling/åtgärd eller till en jämförande grupp som inte får denna behandling eller åtgärd.

Retrospektiv studie

Bakåtblickande i den meningen att studiedeltagaran identifieras då en tid gått och man följer upp dem genom att samla information från till exempel tidigare journaluppgifter.

Systemisk lupus erythematosus

En kronisk inflammatorisk sjukdom som hör till de reumatiska sjukdomarna. Immunförsvaret angriper den egna kroppen.

Trimester

Tidsperiod om tre månader i en kvinnas graviditet. En graviditet består tre sådana tidsperioder, totalt 9 månader.

Referenser

1. Sverre JM SG, Stoinska-Schneider AK, Kucuk B, Castaneda MG, Refsdal TL, Brurberg KG. Første trimester-screening for utvikling av preeklampsi med bruk av algoritme: en fullstendig metodevurdering. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2022. [accessed Aug 10 2023]. Available from: https://www.fhi.no/publ/2022/forste-trimester-screening-for-utvikling-av-preeklampsi-med-bruk-av-algorit/.
2. Chaemsaithong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2s):S1071-S97.e2. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020.
3. SFOG. Riktlinjer för hypertonisjukdomar under graviditet. Stockholm: Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG); 2019. [accessed Sep 20 2023]. Available from: https://www.sfog.se/media/338533/pe-riktlinje-230214.pdf.
4. Riishede I, Rode L, Sperling L, Overgaard M, Ravn JD, Sandager P, et al. Pre-eclampsia screening in Denmark (PRESIDE): national validation study. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2023;61(6):682-90. Available from: https://doi.org/10.1002/uog.26183
5. Study for Improving Maternal, Pregnancy and Child Outcomes (IMPACT). Uppsala: ClinicalTrials.gov. National Institutes of Health (NIH). [accessed Sep 10 2023]. Available from: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03831490?term=IMPACT&cond=Preeclampsia&cntry=SE&draw=2&rank=1