Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

Sammendrag

I 2020 forekom svangerskapsforgiftning (preeklampsi) i 2,6 % av svangerskapene i Norge. Svangerskapsforgiftning medfører økt risiko for tidlig fødsel og for sykelighet og død hos mor og barn. I dag vurderes risiko for svangerskapsforgiftning på grunnlag av ulike karakteristika ved den gravide, samt historikk fra tidligere svangerskap. Den prediktive nøyaktigheten av dagens vurdering er begrenset og gir ikke optimalt grunnlag for å identifisere kvinner med høy risiko for svangerskapsforgiftning senere i svangerskapet.

Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering av et screeningprogram for gravide i svangerskapsuke 11-14. Hensikten med programmet er å beregne individuell risiko for svangerskapsforgiftning senere i svangerskapet på grunnlag av en sammensatt algoritme.

Studier indikerer at det foreslåtte screeningprogrammet gjennomført i uke 11-14 i svangerskapet vil ha høyere prediktiv nøyaktighet for å identifisere kvinner med høy risiko for svangerskapsforgiftning enn dagens praksis. For disse kvinnene vil forebygging med acetylsalisylsyre fra uke 16 eller tidligere i svangerskapet kunne redusere forekomsten av svangerskapsforgiftning med fødsel før 37. svangerskapsuke, og dermed bidra til å redusere sykelighet og dødelighet hos mor og barn.

Denne planen er en prosjektplan for en fullstendig metodevurdering da det foreslåtte programmet vil kunne ha kliniske, økonomiske og organisatoriske konsekvenser dersom det innføres som tilbud i helsetjenesten.

Tittel:
Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme

Prosjektplan for Fullstendig metodevurdering

Oppdragsgiver:
Bestillerforum for nye metoder

Startdato:
05.01.2022

Sluttdato:
30.08.2022

Lag:
Jan Marcus Sverre (lagleder)
Geir Smedslund
Bahar Kucuk
Monica Gomez Castaneda
Tonje Lehne Refsdal
Anna Stoinska-Schneider

Godkjent av:
Kjetil Gundro Brurberg, avdelingsdirektør, FHI
Kåre Birger Hagen, fagdirektør, FHI

Summary

In 2020, preeclampsia occurred in 2.6% of pregnancies in Norway. Preeclampsia is associated with an increased risk of premature birth and morbidity and mortality in mother and child. Currently the risk of preeclampsia later in pregnancy is assessed on the basis of maternal factors and pregnancy history. The predictive accuracy of the current assessment is limited and does not provide an optimal basis for identifying women at high risk of preeclampsia later in pregnancy.

The Norwegian Institute of Public Health was commissioned by the Ordering Forum, New Methods to perform a health technology assessement of a screening program for pregnant women in gestational week 11-14. The purpose of the program is to estimate the individual risk of preeclampsia later in pregnancy based on an algorithm.

Studies indicate that the proposed screeningprogram conducted in weeks 11-14 of pregnancy will have higher predictive accuracy for identifying women at high risk for preeclampsia than current practice. For these women, prevention with acetylsalicylic acid from week 16 or earlier may reduce the incidence of preeclampsia with childbirth before the 37th week of pregnancy, thus contributing to reduced morbidity and mortality in mother and child.

This projectplan is a plan for an HTA assessing clinical, financial and organizational consequences of introducing the proposed screening program in the health care service.

Title:
Screening for preeclampsia with the use of an algorithm

Protocol for
Full HTA

Commissioner:
Ordering Forum for The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Care Service in Norway

---

Start date:
05.01.2022

End date:
30.08.2022

Team:
Jan Marcus Sverre (team leader)
Geir Smedslund
Bahar Kucuk
Monica Gomez Castaneda
Tonje Lehne Refsdal
Anna Stoinska-Schneider

Approved by:
Kjetil Gundro Brurberg, Department Director, NIPH
Kåre Birger Hagen Specialist Director, NIPH

Oppdrag

Folkehelseinstituttet fikk 26.04.2021 i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering av et forslag om et screeningprogram for risiko for svangerskapsforgiftning. Programmet omfatter kartlegging av karakteristika ved mor (maternelle faktorer) og tidligere svangerskap, måling av gjennomsnittsblodtrykk (MAP) hos mor, Doppler ultralyd undersøkelse av blodgjennomstrømning i arterier til livmor (uterus) (UTaPI) og måling av Placental vekstfaktor (PlGF), et protein som er vesentlig for utvikling av normal utvikling av blodkar i morkaken. En algoritme basert på disse faktorene benyttes for å beregne individuell risiko for å utvikle svangerskapsforgiftning senere i svangerskapet. I henhold til bestillingen skal metodevurderingen belyse klinisk effekt og sikkerhet, kostnader /ressursbruk, kostnadseffektivitet, organisatoriske konsekvenser, samt etiske og juridiske forhold av det foreslåtte tiltaket.

Prosjektet er foreslått av Kvinneklinikken, ved St. Olavs hospital HF, med professor K. Å. Salvesen som kontaktperson.

I arbeidet med metodevurderingen samarbeider medarbeidere fra FHI med kliniske fageksperter fra helseforetakene og primærhelsetjenesten. Gruppen utgjøres av

- Anne Kvie Sande SUS
- Vasilios Sitras OUS
- Anne Eskild AHUS
- Kari Flo AHUS
- Lena Henriksen OUS
- Vibeke M. Stuestøl, NFA, Våle legekontor
- Anne Kaasen, Jordmorforeningen, OsloMet

Intern fagfelle er Hege Kornør, FHI.

Bakgrunn

Beskrivelse av svangerskapsforgiftning

I Veileder i fødselshjelp fra 2020 (1) blir svangerskapsforgiftning (preeklampsi) definert som nyoppstått forhøyet blodtrykk (hypertensjon) etter 20. svangerskapsuke (blodtrykk ≥140 mmHg systolisk og/eller ≥90 mmHg diastolisk) i kombinasjon med minst ett annet nyoppstått tegn på nyreaffeksjon, leveraffeksjon, nevrologiske komplikasjoner, hematologiske forstyrrelser og/ eller påvirkning av morkaken (placenta) som kan medføre hemming av normal tilvekst av fosteret.

Svangerskapsforgiftning er en sykdom som forutsetter tilstedeværelse av vev fra morkaken, men der ulike karakteristika ved den gravide kvinnen spiller en vesentlig rolle. Hos en del, men ikke alle, er sirkulasjonen mellom mor og morkake i såkalte spiralarterier mangelfullt utviklet. Sentralt i utviklingen av kvinnenes symptomer står en økt systemisk betennelsesreaksjon med endret funksjon av cellene i karveggene (endotelial dysfunksjon). En rekke organer kan påvirkes i varierende grad (2).

I henhold til Veileder i fødselshjelp kan svangerskapsforgiftning klassifiseres etter tidspunkt for symptomstart og alvorlighetsgrad, det vil si tidlig svangerskapsforgiftning, med fødsel <graviditetsuke 34^{+0} eller sen, med fødsel ≥uke 34^{+0} (1). Uke 37 benyttes også som avgrensning. Det anføres videre at en inndeling basert varighet av svangerskapet ved start av sykdommen ville være ønskelig, men er vanskelig å bestemme sikkert av praktiske grunner. Ved tidlig innsettende svangerskapsforgiftning vil morkakesvikt opptre tidligere i svangerskapet, og hemming av fosterets tilvekst sees oftere. Dette kan bidra til at tidlig forløsning av barnet blir nødvendig. Forløsning av barnet før uke 37 innebærer økt sykelighet og dødelighet neonatalt, men også senere i barnets liv (1, 3-6).

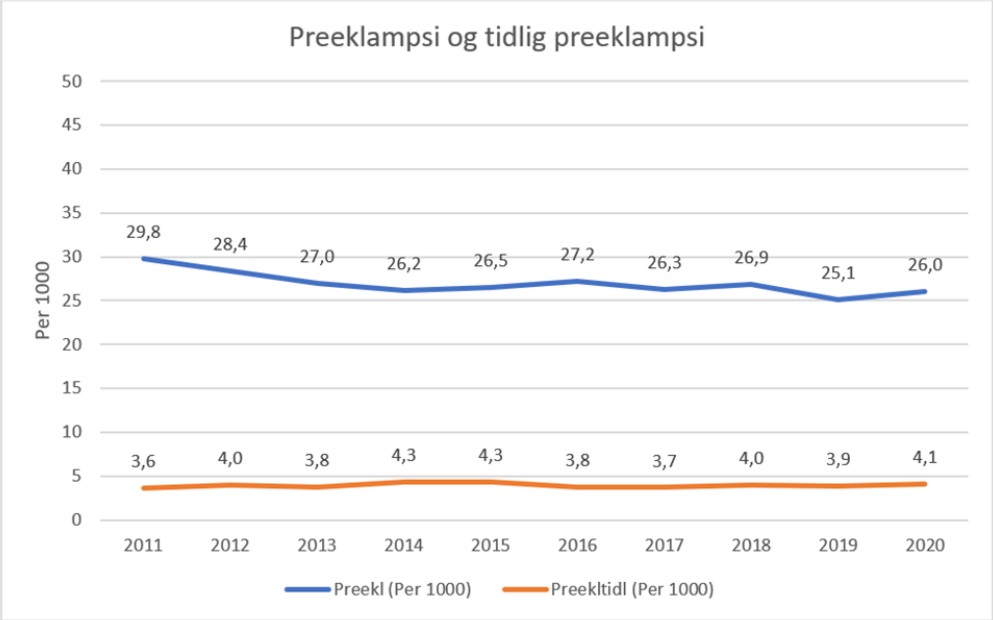
Kvinner med svangerskapsforgiftning og forløsning før uke 37 (preterm svangerskapsforgiftning) har økt risiko for sykelighet og dødelighet og økt risiko for gjentakelse i neste svangerskap. Svangerskapsforgiftning vil også innebære økt risiko for tidlig hjerte- og karsykdom hos mor, inklusive hjerneslag og hjerteinfarkt senere i livet (7-9).

Tidlig svangerskapsforgiftning kan medføre barn som er veksthemmet. Dette kan indikere at morkaken ikke har fungert tilfredsstillende.

Forekomst
Globalt blir mellom to og åtte prosent av gravide kvinner diagnostisert med svangerskapsforgiftning (10). Svangerskapsforgiftning, særlig tidlig i svangerskapet, er en viktig årsak til sykelighet og dødelighet hos gravide kvinner og nyfødte. Kvinner i lavinntektsland har høyere risiko for å utvikle svangerskapsforgiftning enn kvinner i høyinntektsland (11).

I 2020 ble det født 53 625 barn i Norge fordelt på 52 897 svangerskap (12). Andelen svangerskap med svangerskapsforgiftninger var 2,6 % (estimert 1395 tilfeller) og andel med tidlig svangerskapsforgiftning (før uke 34 i svangerskapet) var 0,4 % (estimert 212 tilfeller) (Figur 1) (12). Andelen med preterm svangerskapsforgiftning (forløsning før uke 37) av totalt antall fødsler var 0,87% i 2020 (Data fra Medisinsk fødselsregister, 2021).

Figur 1. Antall tilfeller per 1000 fødsler med svangerskapsforgiftning (preeklampsi) og tidlig preeklampsi (preeklampsi) for årene 2011–2020 (Kilde: Folkehelseinstituttet, MFR)



Svangerskapskontroll
I perioden 2015–2017 ble det årlig gjennomført nærmere 700 000 svangerskapskontroller i primærhelsetjenesten (ca. 60 %) og spesialisthelsetjenesten (ca. 40 %) til sammen. Nasjonalt hadde gravide kvinner i gjennomsnitt ca. 12 svangerskapskontroller, fordelt på om lag 3 hos fastlege/legevakt, 4 hos kommunal jordmor og 5 i spesialisthelsetjenesten (13).

Stortinget har bestemt at alle gravide skal få tilbud om ultralyd i første trimester gjennom den offentlige helsetjenesten, samt at non-invasiv prenatal test (NIPT), det vil si en analyse av fosterets DNA i en blodprøve fra mor, skal være tilgjengelig for alle gravide. Tilbudet om tidlig ultralydundersøkelse omfatter ikke rutinemessig Doppler undersøkelse av blodgjennomstrømning i arteria uterina (måling av gjennomsnittlig pulsatilitetsindeks (UTaPI)). Gravide med indikasjon for fosterdiagnostikk og gravide som er 35 år eller eldre ved termin har rett til å få tilbudet gjennom den offentlige helsetjenesten.

Helsedirektoratets oppdaterte faglige retningslinjer for svangerskapsomsorg (2) anbefaler at gravide med et normalt svangerskap bør få tilbud om et basisprogram med ni konsultasjoner, inkludert fosterdiagnostikk som omfatter tidlig ultralyd i svangerskapsuke 11^{+0} – 13^{+6} for alle gravide og NIPT for trisomi 13, 18 og 21 (forandringer i arveanlegg som kan medføre misdannelser og alvorlig sykdom) for gravide som er 35 år eller eldre ved termin, eller har en annen indikasjon for en slik undersøkelse. Ved behov bør gravide få tilbud om ekstra oppfølging utover basisprogrammet. Basisprogrammet omfatter følgende (2):

Oversikt over anbefalt innhold i svangerskapsomsorgen

Basisprogrammet er veiledende og ikke uttømmende. Individuelle behov vurderes. Programmet avvikes der det er faglige forsvarlig. Konsultasjoner dokumenteres på Helsekort for gravide.

	Anbefalte undersøkelser og prøver	*Anbefalte tilleggsundersøkelser ved behov*	*Rådgiving og samtale*
6-12	BT (blodtrykk) U-Protein (urin-protein) Hep B (hepatitt B) HIV Syfilis Hb (hemoglobin) S-Ferritin (serumferritin) Blodtype og immunisering og blodtypeantistoff Vekt: dagens og førgravid vekt KMI (kroppsmasseinsdeks) ABU (asymptomatisk bakteriuri, dyrkning)	HbA1c (glykosylert hemoglobin A) Glukosebelastning i svangerskapsuke 24-28 Gonoré Hepatitt C Klamydia MRSA (meticillinresistente stafylokokker) VRE (vankomycinresistente enterokokker) ESBL (extended spectrum betalactamase) Røde hunder (Rubella) Toksoplasmose Fosterdiagnostikk og genetisk veiledning	«Hva er viktig for deg?» ***Levevaner*** Fysisk aktivitet Kosthold og kosttilskudd, folat Legemidler Alkohol Røyk og snus Illegale rusmidler Psykisk helse Vold og overgrep Arbeid og miljø
17-19	Ultralyd		Ultralydundersøkelsen
24	BT (blodtrykk). U-Protein (urin-protein) Vekt Symfyse-fundus mål Kjenner liv, og lytte på hjertelyden til fosteret	Glukosebelastning til gravide med risiko for svangerskapsdiabetes Blodprøve av Rh-D negative gravide til føtal RHD-typing	Svangerskapsomsorgen i kommunen Farskapserklæring/Medmorskap Tilbud om fødsels-/ foreldreforberedende kurs Fødested og fødsel Fosteraktivitet Amming, spedbarnsernæring Barseltid i sykehus og hjemme; hjemmebesøk av jordmor og helsesøster Etterkontroll hos jordmor eller lege Foreldrerollen Tilknytning til barnet Oppfølging i helsestasjon
28	BT (blodtrykk). U-protein (urin-protein) Vekt Symfyse-fundus mål Kjenner liv, og lytte på hjertelyden til fosteret Hb (Hemoglobin)	Gi anti-D profylakse til gravid med RhD-positivt foster	
32	BT (blodtrykk). U-protein (urin-protein) Vekt Symfyse-fundus mål Kjenner liv, og lytte på hjertelyden til fosteret		
36 **38** **40**	BT (blodtrykk). U-protein (urin-protein) Vekt Symfyse-fundus mål Kjenner liv, og lytte på hjertelyden til fosteret	Henvise til ultralydundersøkelse ved mistanke om sete- eller tverrleie	

Helsedirektoratet

Helsedirektoratet fikk i oppdrag av Helse- og omsorgsdepartementet å utrede hvordan Stortingets vedtak om tilbud om ultralyd i første trimester gjennom den offentlige helsetjenesten, samt tilgang til NIPT, kan innføres. Direktoratets forslag er presentert i rapporten «Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralydundersøkelser i første trimester» (14). Helsedirektoratets hovedanbefaling vedrørende ultralydundersøkelser er:

«Ultralydundersøkelsen anbefales utført i uke 11^{+0} til 13^{+6}. Innholdet i undersøkelsen bør beskrives i faglige retningslinjer, som tar utgangspunkt i gjeldende internasjonale anbefalinger og oppdateres i samsvar med fagutviklingen mv. Det må stilles kompetansekrav til helsepersonell som skal utføre ultralydundersøkelsen».

Rapporten peker på at ressurser og kompetanse må på plass før det blir mulig å tilby tidlig ultralydundersøkelse til alle gravide i den offentlige helsetjenesten. Rapportens arbeidsgruppe anbefaler at det ikke gjøres Doppler ultralyd annet enn på klinisk indikasjon, i tråd med internasjonale anbefalinger (15).

Risiko for svangerskapsforgiftning

Veileder for fødselshjelp (1) foreslår at kvinner defineres å ha høy risiko for svangerskapsforgiftning dersom de har en eller flere av følgende risikofaktorer:

- Svangerskapsforgiftning i tidligere svangerskap (særlig med forløsning < uke 34-36)
- Kronisk nyresykdom/nyretransplanterte gravide
- Sykdommer der kroppens forsvarssystemer feilaktig angriper kroppens eget vev (autoimmun sykdom)
- Sukkersyke (Diabetes mellitus) før svangerskapet
- Kronisk forhøyet blodtrykk (Kronisk hypertensjon)
- Gravid med assistert befruktning etter eggdonasjon

Videre foreslås det at kvinner defineres å ha høy risiko for svangerskapsforgiftning dersom de har to eller flere av følgende risikofaktorer:

- Førstegangsgravide (primigravida)
- Mors alder >40 år
- Mer enn 10 år siden forrige graviditet
- Fedme: KMI før svangerskap eller første svangerskapskontroll >35 kg/m^2
- Flerlingsvangerskap

I henhold til Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen (2) bør fastlege og/eller jordmor vurdere risiko for svangerskapsforgiftning ved første svangerskapskonsultasjon. Gravide med alvorlige risikofaktorer for svangerskapsforgiftning skal henvises til spesialisthelsetjenesten for videre oppfølging (2). Som en del av oppfølgingen vil Doppler-undersøkelse av blodkar til livmoren (arteria uterina) benyttes i tillegg til undersøkelse av blodtrykk, undersøkelse av urin og den gravides karakteristika (biometri). Hensikten med undersøkelsen er å vurdere hvorvidt det er endringer i mønsteret i blodgjennomstrømningen i blodkaret som kan indikere unormal funksjon av morkaken (16).

Forebygging av svangerskapsforgiftning
I veilederen for hypertensive svangerskapskomplikasjoner anbefales det at kvinner oppfordres til å redusere sine risikofaktorer før svangerskap, inkludert å unngå uttalt overvekt og å optimalisere behandling av enhver kronisk sykdom (1). Videre skal kliniker vurdere det totale kliniske bildet og samlede risikofaktorer for svangerskapsforgiftning før eventuell ASA-profylakse. Flere risikofaktorer vil veie tyngre enn få risikofaktorer, men mulige ulemper må også vurderes. Det anføres videre: "Tidlig preeklampsi er også lettere å predikere i første trimester, ved kombinasjon av maternelle faktorer, angiogenetiske proteiner som PlGF (placental growth factor) i mors blod og arteria uterina-Dopplerfunn» (1).

Det anbefales at kvinner med høy risiko for svangerskapsforgiftning (se kriterier over) behandles forebyggende med lavdose acetylsalisylsyre (ASA) om kvelden fra 12 uker og frem til fødsel (dersom 75 mg/dag) eller til uke 36 (dersom 150 mg/dag). Det foreslåes videre at det ikke startes opp behandling med acetylsalisylsyre etter uke 16, fordi dette er ikke vist å ha forebyggende effekt, og fordi behandling med alle medikamenter, acetylsalisylsyre inkludert, innebærer potensiell risiko for bivirkninger (1).

Anbefalingene i veilederen er basert på ASPRE studien (17, 18), som er en dobbeltblindet placebokontrollert studie, der behandling med acetylsalisylsyre (150 mg/dag) (n=798) fra uke 11-14 til uke 36 i svangerskapet ble sammenlignet med placebo (n=822) hos kvinner vurdert til å ha høy risiko for svangerskapsforgiftning. Svangerskapsforgiftning med forløsning i uke 37 eller tidligere forekom hos 13 kvinner (1,6 %) som ble behandlet med acetylsalisylsyre sammenlignet med 35 kvinner (4,3 %) som ble behandlet med placebo (odds ratio (OR) i acetylsalisylsyregruppen var 0,38; (95 % konfidensintervall (KI) 0,20-0,74; P=0,004). Det ble konkludert at behandling med lavdose acetylsalisylsyre hos kvinner med høy risiko for svangerskapsforgiftning med forløsning i uke 37 eller tidligere resulterte i en lavere forekomst av denne diagnosen enn placebo (17).

Det er imidlertid uklart i hvilken grad anbefalingene i veilederen etterfølges i klinisk praksis, både med hensyn til identifisering av kvinner med høy risiko for svangerskapsforgiftning, tid for initiering av acetylsalisylsyre profylakse, varighet av profylaksen og dosering av acetylsalisylsyre. Slik sett er det grunnlag for å anta at det skjer både overbehandling og underbehandling i dagens kliniske praksis.

Konsekvenser av preterm svangerskapsforgiftning
Svangerskapsforgiftning som inntrer før svangerskapsuke 34 er oftere forbundet med tilveksthemning hos barnet og alvorlige symptomer hos mor enn sent innsettende svangerskapsforgiftning. Men også sent innsettende svangerskapsforgiftning kan utvikle seg til alvorlig sykdom. I Nasjonal veileder i fødselshjelp anbefales det igangsettelse av fødsel av alle svangerskap med svangerskapsforgiftning fra uke 37, og det foreslåes å diskutere fordeler/ulemper av forløsning også mellom uke 34 og 37 med kvinner med svangerskapsforgiftning (1).

Svangerskapsforgiftning kan utvikle seg til alvorlig sykdom, blant annet i form av eklampsi og HELLP-syndrom:

- Eklampsi er en tilstand der en gravid kvinne eller nybakt mor får generelle kramper, og krampene ikke er forårsaket av epilepsi eller hjerneblødning.
- HELLP- syndromet er en tilstand karakterisert ved at røde blodlegemer ødelegges (hemolyse), forhøyet nivå av leverenzymer, og reduksjon i antallet blodplater.

Både eklampsi og HELLP syndromet er svært alvorlige komplikasjoner og krever øyeblikkelig innleggelse i fødeavdeling. Andre alvorlige og behandlingskrevende komplikasjoner hos kvinnen omfatter

- Hjerneblødning (hyppigste dødsårsak globalt)
- Lungeødem
- Nyresvikt
- Morkake (placenta) løsning
- Fosterdød
- Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)
- Leverruptur
- Økt forekomst av forbigående mentale (kognitive) forstyrrelser og mental ubalanse/depressive reaksjoner. Etter fødsel (postpartum) trenger disse pasientene ofte mange ukers rekonvalesens.

En analyse basert på data fra Norsk fødselsregister (1996-2014) viste at forhøyet blodtrykk (hypertensiv sykdom) var den hyppigste årsak til maternell død, og utgjorde 16 av 74 dødsfall. Blant kvinnene som døde var ni diagnostisert med svangerskapsforgiftning, fire med eklampsi og tre med HELLP syndrom. I 14 av tilfellene ble det vurdert at bedret omsorg i svangerskapet kunne endret utfallet (19).

Beskrivelse av tiltaket

Det foreslåtte tiltaket er et screeningprogram for alle gravide kvinner i første trimester (uke 11-14) som omfatter kartlegging av karakteristika ved mor (maternelle faktorer), måling av gjennomsnittsblodtrykk (MAP) hos mor, Doppler ultralyd undersøkelse av blodgjennomstrømning i arterier til livmor (uterus) (UTaPI) og måling av Placental vekstfaktor (PlGF). PlGF er et protein som er vesentlig for utvikling av normal utvikling blodkar i morkaken. En algoritme basert på disse faktorene skal benyttes for å beregne individuell risiko for å utvikle svangerskapsforgiftning (20).

I Veileder i fødselshjelp (1) i foreslås det at kliniker skal vurdere det totale kliniske bildet og samlede risikofaktorer for preeklampsi før oppstart med forebygging med acetylsalicylsyre. Flere risikofaktorer vil veie tyngre enn få risikofaktorer, men mulige ulemper må også vurderes. For kvinner med høy risiko for preeklampsi anbefales det inntak av lavdose acetylsalisylsyre (75-150 mg) per os om kvelden fra svangerskapsuke 12 og frem til fødsel (ved 75 mg daglig) eller til uke 36 (ved 150 mg daglig). Videre anføres det i veilederen at tidlig preeklampsi er lettere å predikere i første trimester, ved kombinasjon av maternelle faktorer, angiogenetiske proteiner som PlGF (placental growth factor) i mors blod og funn fra Dopplerundersøkelse av arteria uterina. Dette er i tråd med det foreslåtte tiltaket. Det påpekes imidlertid i veilederen at tidlig screening

i svangerskapet inngår ikke i det offentlige helsetilbudet i Norge i dag, og kost-nytte-vurdering for Norge ikke foreligger.

Prediktiv nøyaktighet
Basert på et innledende søk finner vi flere observasjonsstudier (screeningstudier) av gravide kvinner der det primære utfallet er svangerskapsforgiftninger. Modellering basert på disse studiene belyser prediktiv nøyaktighet av ulike tilnærminger til tidlig screening av risiko for svangerskapsforgiftning senere i svangerskapet (21-24). Disse kan antyde at det foreslåtte screeningprogrammet gir bedre prediksjon av svangerskapsforgiftning med tidlig forløsning (< uke 37) enn screeningprogram basert på maternelle faktorer alene eller ulike kombinasjoner av maternelle faktorer og av de enkelte faktorene som inngår i det foreslåtte screeningprogrammet.

Kliniske konsekvenser av tiltaket
Studier basert på foreløpige søk indikerer at kvinner med høy risiko for svangerskapsforgiftning før uke 37 i svangerskapet som behandles profylaktisk med lavdose acetylsalisylsyre fra uke 16 eller tidligere i svangerskapet resulterer i lavere forekomst av fødsler med svangerskapsforgiftning før 37. uke av svangerskapet enn placebo (18, 25-27). Vi vil undersøke dokumentasjon som informerer om effekten av hensiktsmessig profylakse med acetylsalisylsyre i lys av initieringstidspunkt, dosering og etterlevelse, der også risiko for komplikasjoner forbundet med slik profylakse belyses, særlig med tanke på økt blødningsrisiko ved behandling med lavdose acetylsalisylsyre.

Vi vil videre undersøke hvordan reduksjon i svangerskapsforgiftninger med forløsning før uke 37 vil påvirke forekomst av sykelighet og dødelighet hos mor og barn, samt konsekvenser for forbruk av helsetjenester.

Organisatoriske konsekvenser
Det foreslåtte screeningprogrammet vil medføre behov for organisatoriske endringer og opplæring, samt økte kostnader relatert til innføring av måling av UTaPI og måling av PlGF i serum for alle gravide kvinner i uke 11-14.

Hvorfor er det viktig å utføre kunnskapsoppsummeringen

Det foreslåtte screeningprogrammet i uke 11-14 i svangerskapet vil kunne bedre prediktiv nøyaktighet av individuell risiko for svangerskapsforgiftning med forløsning før uke 37 sammenlignet med dagens vurdering av risiko for svangerskapsforgiftning. Dette vil kunne danne grunnlag for hensiktsmessig forebygging av svangerskapsforgiftning med forløsning før uke 37, basert på oppstart av acetylsalisylsyre profylakse fra uke 16 eller tidligere.

Effektiv forebygging av preterm svangerskapsforgiftning vil kunne redusere forekomst av sykelighet og dødelighet hos mor og barn og derfor ha vesentlige kliniske og økonomiske konsekvenser. I henhold til nasjonale og internasjonale veiledere på området (1,

28) bør det imidlertid gjøres kost-nytte beregninger i land med lav forekomst av svangerskapsforgiftninger og god svangerskapskontroll, slik tilfellet er i Norge, før screening programmet som er foreslått eventuelt implementeres i norsk helsetjeneste.

Mål/hensikt

Den overordnede hensikten med en fullstendig metodevurdering av det foreslåtte screeningprogrammet er å etablere grunnlag for å vurdere hvorvidt dette tiltaket innfrir etablerte kriterier for prioritering av tiltak i helsetjenesten (nytte-, ressurs- og alvorlighetskriterier) innenfor akseptable økonomiske rammer.

Målet er å besvare følgende forskningsspørsmål:

- **Prediktiv nøyaktighet**
    - Hva er positiv/negativ prediktiv verdi, sensitivitet/ spesifisitet ved screening for individuell risiko for svangerskapsforgiftning med forløsning før uke 32/34 uke, før uke 37 og ved termin ved det foreslåtte screeningprogrammet sammenlignet med dagens praksis?

- **Kliniske og ressursmessige konsekvenser**
    - Hva er effektene av acetylsalisylsyre profylakse hos gravide med høy risiko for svangerskapsforgiftninger på forekomsten av svangerskapsforgiftninger før uke 32/34 uke, før uke 37 og ved termin?
    - Hva er kliniske og ressursmessige konsekvenser av svangerskapsforgiftninger med forløsning før uke 32/34 uke, før uke 37 og ved termin?

- **Kostnadseffektivitet og budsjettmessige konsekvenser**
    - Hvilken kostnadseffektivitet har det foreslåtte tiltaket sammenlignet med dagens praksis i et helsetjenesteperspektiv?
    - Hvilke budsjettmessige konsekvenser vil innføring av tiltaket ha?

- **Organisatoriske, etiske og juridiske forhold**
    - Hvilke konsekvenser i form av opplæring /utstyr, eventuelt endringer i ansvarsforhold (spesialist vs. primærhelsetjeneste) vil innføring av tiltaket kunne innebære?

Metode

Vi vil utarbeide en fullstendig metodevurdering i henhold til FHI's metodebok (29) og i samsvar med oppdraget gitt av Bestillerforum for nye metoder (30). Som en del av arbeidet vil vi innhente oppdaterte data fra Medisinsk fødselsregister (MFR) for å belyse omfanget av svangerskapsforgiftninger i Norge og mulige konsekvenser av svangerskapsforgiftning med tidlig forløsning.

Vi vil benytte et PICO-rammeverk (populasjon, intervensjon, sammenlikning, utfall) samt studiedesign som utgangspunkt for hensiktsmessige litteratursøk og inklusjon av systematiske oversikter og primærstudier som kan være aktuelle. Vi vil selektere studier, hente ut data, vurdere risiko for systematiske skjevheter og tillit til resultatene før sammenstillingen av kunnskapsgrunnlaget. I samsvar med oppdraget vil vi utarbeide en helseøkonomisk analyse og budsjettkonsekvensanalyse av innføring av det foreslåtte tiltaket for spesialisthelsetjenesten.

Fagekspertene fra spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten vil bidra i prosessen med kompetanse og erfaringer fra klinisk praksis, vurdering av inklusjonskriteriene og ved å gi innspill til prosjektplan og rapportutkast. For den helseøkonomiske evalueringen vil fagekspertene kunne bli spurt om klinisk relevante data og ressursbruk knyttet til de ulike behandlingsalternativene.

Inklusjonskriterier

Vi vil benytte PICO formulert under som grunnlag for systematiske litteratursøk. Dersom vi finner systematiske oversikter eller aktuelle primærstudier på andre språk enn engelsk eller norsk vil vi vurdere å få disse oversatt. Studier fra alle land kan inkluderes.

PICO I – Prediktiv nøyaktighet

Populasjon:	Gravide kvinner i svangerskapsuke 11-14
Tiltak/test:	Screeningprogram for alle gravide kvinner i første trimester (uke 11-14) som omfatter kartlegging av maternelle risikofaktorer, måling av gjennomsnittsblodtrykk (MAP), Doppler ultralyd av uterinarterier (UTaPI) og måling av Placenta Growth Factor (PlGF) i blod som grunnlag for beregning av individuell risiko for utvikling av svangerskapsforgiftning i algoritme
Sammenlikning:	Dagens standard svangerskapsundersøkelse (kartlegging av maternelle risikofaktorer) for prediksjon av risiko for svangerskapsforgiftning
Utfall:	Positiv /negativ prediktiv verdi, sensitivitet, spesifisitet for høy risiko for svangerskapsforgiftning med forløsning) < 32/34 uke, < 37. uke og totalt.
Studiedesign:	Systematiske oversikter av høy eller moderat kvalitet vurdert ved FHI sin sjekkliste (29). Vi vil primært søke etter systematiske oversikter publisert siste fem år, det vil si tilbake til 2017. Hvis vi ikke identifiserer dekkende systematiske oversikter vil vi søke etter og inkludere randomiserte kliniske studier, observasjonsstudier og tverrsnittstudier. Et søk etter enkeltstudier vil utformes slik at det dekker tidspunktet da testene som inngår i algoritmen var godkjent for bruk.

PICO II – Klinisk effekt og sikkerhet

Populasjon:	Gravide kvinner med høy risiko for svangerskapsforgiftning basert på det foreslåtte screeningprogrammet
Tiltak:	Forebygging av svangerskapsforgiftning med acetylsalisylsyre
Sammenlikning:	Placebo eller ingen profylakse
Utfall:	Forekomst av for svangerskapsforgiftning med forløsning) < 32/34 uke, < 37. uke og totalt Bivirkninger av profylakse med acetylsalisylsyre Etterlevelse (compliance)
Studiedesign:	Systematiske oversikter av høy eller moderat kvalitet vurdert ved FHI sin sjekkliste (29) publisert siste fem år, det vil si fra og med 2017. Dersom ingen systematiske oversikter har tilfredsstillende kvalitet eller problemstilling vil vi søke etter randomiserte kontrollerte kliniske studier og vi vil vurdere behov for å søke etter observasjonsstudier lenger tilbake i tid.

Konsekvenser av svangerskapsforgiftning
Som grunnlag en helseøkonomisk analyse og budsjettkonsekvensanalyse vil vi gjennomføre usystematiske litteratursøk med tanke på å belyse kliniske og ressursmessige konsekvenser, samt kostnader av svangerskapsforgiftning med forløsning uke 37 eller tidligere for mor og barn.

Populasjon:	Mor /barn med svangerskapsforgiftning og forløsning før uke 37
Sammenlikning:	Mor /barn uten svangerskapsforgiftning eller med svangerskapsforgiftning og forløsning uke 37 eller senere.
Utfall:	Sykelighet Dødelighet Ressursbruk – helsetjenester (konsultasjoner, sykehusopphold)

Eksklusjonskriterier

- Studier av diagnostiske tester for svangerskapsforgiftning
- Effekt av behandling med acetylsalisylsyre på svangerskapsforgiftning
- Studier som er begrenset til kun å evaluere prediktiv nøyaktighet av en enkeltstående test

Litteratursøk

Bibliotekar Tonje Lehne Refsdal vil utarbeide en søkestrategi i samarbeid med prosjektgruppen og utføre søkene. Søket vil inneholde relevante kontrollerte emneord (f.eks. Medical Subject Headings), tekstord (ord i tittel og sammendrag), og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. Bibliotekar Elisabet Hafstad fagfellevurderer søkestrategien. Søket avsluttes etter planen i februar 2022 og inkluderer søk i følgende databaser:

Systematiske oversikter og metodevurderinger:

- CINAHL (Ebsco)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- International HTA database (INAHTA)
- MEDLINE (Ovid)
- Scopus (Elsevier)
- Supplerende søk på HTA-organisasjoners nettsteder

Primærstudier:

- CINAHL (Ebsco)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)

- Embase (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- Scopus (Elsevier)

Pågående og planlagte systematiske oversikter og metodevurderinger:

- Cochrane Protocols (Wiley)
- International HTA database (INAHTA)
- PROSPERO (National Institute for Health Research)
- Supplerende søk på HTA-organisasjoners nettsteder

Pågående, ferdige eller avsluttede ikke-publiserte studier:

- Clinical Trials (National Institutes of Health, US)
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

Den endelige søkestrategien publiseres som vedlegg til rapport. Vi vil samle søketreffene i referansehåndteringsverktøyet EndNote og fjerne dubletter før de unike referansene eksporteres til et screeningverktøy.

Utvelging av studier

To medarbeidere vil velge ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre. Tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser vurderes mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Dersom søket resulterer i et stort antall studier, vil maskinlæring som verktøy vurderes for å akselerere screeningprosessen. Vi vil bruke EPPI Reviewer (31) til dette og funksjonen «priority screening». Relevante og mulig relevante publikasjoner bestilles inn i fulltekst for endelig vurdering mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Vi vil gjennomgå referanselister i relevante inkluderte studier for eventuelt å identifisere ytterligere studier.

Uenighet om inklusjon og eksklusjon løser vi ved diskusjon eller ved hjelp av en tredje medarbeider ved behov.

Datauthenting

Én medarbeider vil trekke ut relevante data fra studiene til et datauttrekksskjema eller til tabeller. Pilotering av datauttrekkskjemaet vil gjøres på et utvalg av studiene før hoveddatauthentingen starter. Alle dataene vil sjekkes av en annen medarbeider.

For prediktiv nøyaktighet vil vi registrere studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land hvor studien ble utført, hvilke studiedesign som inngår i oversikten, og kopiere eller referere resultater og konklusjoner.

For klinisk effekt og sikkerhet vil vi registrere studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land hvor studien ble utført, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, tiltak og prosedyre ved tiltaket, sammenliknende tiltak, utfall og resultater.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

To medarbeidere vil vurdere metodisk kvalitet av inkluderte systematiske oversikter eller fullstendige metodevurderinger og risiko for skjevhet i inkluderte primærstudier ved hjelp av sjekkliste. Kvaliteten på systematiske oversikter vurderes med sjekklisten i FHI sin metodehåndbok (29). For PICO I vil vi bruke verktøyet QUADAS-2(32) for kvalitetsvurdering av diagnostiske studier. For PICO II bruker vi Cochrane sitt 'risk of bias' (RoB1)(33) (34) instrument for randomiserte studier. For observasjonsstudier vil vi bruke sjekkliste fra FHI sin metodebok ut fra type design (29). Vurdering av risiko for systematiske skjevheter vil gjøres både på studienivå (f.eks. randomiseringsprosedyre) og på utfallsnivå (prediktiv nøyaktighet og utfall knyttet til klinisk effekt og sikkerhet). Vurderingen av risiko for systematiske skjevheter inngår som ett element i GRADE-vurderingene, se nedenfor. Uenighet om risiko for systematiske skjevheter i studiene vil bli løst ved diskusjon eller av en tredje medarbeider ved behov.

Sammenstilling

Sammenstilling av resultater fra oversikter /primærstudier av prediktiv nøyaktighet i tråd med inklusjonskriteriene i PICO I og definerte eksklusjonskriterier vil presenteres grafisk i form av metaanalyser av sensitivitet/ spesifisitet dersom alle inkluderte studier har brukt samme terskelverdi og HSROC (hierarchical summary receiver operating characteristic) kurver dersom det er brukt ulike terskel-verdier.

Effektdata fra studier i henhold til PICO II vil sammenstilles i metaanalyser om mulig og hensiktsmessig. Vi vil gjøre metaanalyser med Review Manager (35) og bruke random-effects modeller fordi vi forventer heterogenitet mellom studier. Heterogenitet vil testes med Cochran's Q og grad av heterogenitet vil beregnes med I-kvadrat. Dersom antall studier er ti eller flere, vil vi presentere funnel plots for å vurdere risiko for publikasjonsbias. Vi vil vurdere å bruke Eggers test for funnel plot asymmetri (ved hjelp av R).

For kontinuerlige utfall som er målt på samme skala i alle studiene vil vi bruke mean difference (MD). Dersom samme utfall er målt med ulike skalaer vil vi bruke standardized mean difference (SMD). For dikotome utfall vil vi bruke risk ratio (RR).

Dersom data fra studier ikke er egnet for sammenslåing, vil disse presenteres i tekst og tabeller. Kriteriene er store ulikheter i inklusjonskriterier for populasjonen, intervensjoner, i behandlingen gitt til sammenligningsgruppen (klinisk heterogenitet) eller i målemetoder.

Vi vil vurdere om det er behov for subgruppeanalyser knyttet til spesifikke forhold som kan påvirke resultatene av analyse, eksempelvis prediktiv nøyaktighet i lys av etnisk bakgrunn og paritet, samt effekt av ulike doseringer/oppstart av profylakse med acetylsalisylsyre på svangerskapsforgiftning med tidlig forløsning. Dersom slike analyser gjennomføres vil det spesifiseres i rapporten at dette er post-hoc analyser, der slike resultater må tolkes med forsiktighet.

Vurdering av tillit til resultatene

For å vurdere tillit til effektestimatene vil Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) legges til grunn (36, 37), og vi vil bruke dataverktøyet GRADEpro (https://gradepro.org/).

Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE omfatter i hovedsak åtte kriterier: en vurdering av risiko for systematiske skjevheter («risk of bias»), samsvar av resultater mellom studier (konsistens), sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimatene er, om det er risiko for publiseringsskjevheter, om det er stor effekt, om det er en dose-responssammenheng, om mulige konfundere (bakenforliggende forklaringsfaktorer) kan tenkes å endre resultatet, og en samlet vurdering av tillit til resultatene presenteres tabellarisk.

Andre vurderinger/analyser

Helseøkonomisk analyse
Vi vil utarbeide en helseøkonomisk analyse i et utvidet helsetjenesteperspektiv, der kostnader og nytte av det foreslåtte screeningprogrammet identifiseres og sammenlignes med kostnader og nytte ved dagens praksis for prediksjon av risiko for svangerskapsforgiftning. Vi vil vurdere valg av analytisk tilnærming (kostnadsnytte-, kostnadsminimering-, eller kostnadseffektivitetsanalyse) på grunnlag av behov, tilgjengelige data og gjennomførbarhet.

I modellen, som vil bli utarbeidet som et beslutningstre, vil vi benytte resultater fra de oppsummerte studiene om prediktiv nøyaktighet og effekt av forebygging med acetylsalisylsyre hos kvinner med høy risiko for svangerskapsforgiftning som grunnlag for overgangssannsynligheter i modellen. Vi vil så langt som mulig benytte norske epidemiologiske data, eventuelt generaliserbare data fra andre land i kombinasjon med vurderinger fra norske kliniske eksperter, for å belyse kliniske konsekvenser, ressursbruk og økonomiske konsekvenser av endringer i forekomst av svangerskapsforgiftninger ved de alternative tilnærmingene i modellen.

Enhetskostnader for ressursbruk og totale kostnader vil bli beregnet på grunnlag av kroneverdi siste tilgjengelige år, det vil si i norske 2022 kroner, eventuelt 2021 kroner.

Resultatet av usikkerhet knyttet til modell parametere vil belyses med deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA) og probabilistisk sensitivitetsanalyse om mulig.

Budsjettkonsekvensanalyse
Direkte merkostnader som tilfaller spesialisthelsetjenesten ved innføring av det foreslåtte screeningprogrammet vil identifiseres og beregnes i en budsjettkonsekvensanalyse.

Fagfellevurdering av prosjektplan og rapport

Prosjektplanen vil sendes til fagekspertene, intern fagfelle og kontaktpunkt i klyngeledelsen for vurdering før den sendes til fagdirektøren i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak for godkjenning. Når rapportutkastet med resultater foreligger, vil det sendes de eksterne fagekspertene, eksterne fagfeller, intern fagfelle og kontaktpunkt i klyngeledelsen for innspill og bidrag til tolkning av resultater. Etter gjennomgang og revidering av rapporten vil vi sende rapporten til godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak.

Tidsplan

Startdato: 05.01.2022
Sluttdato: 30.08.2022

Trinn / delleveranse	Startdato	Sluttdato
Utvikling av prosjektplan	01.10.2022*	14.01.2022
Fagfellevurdering av prosjektplan	15.01.2022	29.01.2022
Godkjent prosjektplan	30.01.2022	06.02.2022
Litteratursøk	21.01.2022	18.02.2022
Utvelging av studier	07.02.2022	07.03.2022
Vurdere studienes metodiske kvalitet	08.03.2022	05.04.2022
Hente ut data, gradere og sammenstille	22.03.2022	26.04.2022
Helseøkonomisk analyse	01.02.2022	12.04.2022
Skrive utkast rapport	26.04.2022	31.05.2022
Fagfellevurdering av rapport	01.06.2022	15.06.2022
Skrive ferdig rapport	16.06.2022	30.06.2022
Godkjenning	30.06.2022	07.07.2022
Oversendelse oppdragsgiver	07.07.2022	30.08.2022
Publisering	01.09.2022	08.09.2022

Tiltak ved ev. forsinkelse

Dersom uforutsette hendelser inntreffer, for eksempel ved behov for inklusjon av et betydelig større antall studier enn forutsett, eller praktiske forhold som frafall av lagmedlemmer av ulike årsaker vil vi vurdere behovet for å supplere / erstatte lagmedlemmer.

Leveranser og publisering

Målgruppen for rapporten (en fullstendig metodevurdering av screening for svangerskapsforgiftning) er Bestillerforum for nye metoder. Prosjektplanen og rapporten vil publiseres i henhold til «Laglеders administrative håndbok for kunnskapsoppsummeringer» for oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder. Det vil vurderes om data innhentet fra Medisinsk fødselsregister vedørende svangerskapsforgiftning i Norge kan være eget for selvstendig publisering.

Nøkkelord:
Pre-Eclampsia; Eclampsia; Pregnancy Trimester, First; Mass Screening; Algorithms; Risk Factors; Blood Pressure; Pulsatile Flow; Uterine Artery; Placenta Growth Factor; Hypertension, Pregnancy-Induced; Premature Birth; Maternal Death; Maternal Mortality; Perinatal Death; Perinatal Mortality; Sensitivity and Specificity; Predictive Value of Tests; Aspirin; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Costs and Cost Analysis; Cost-Benefit Analysis; Technology Assessment, Biomedical

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

Følgende prosjekter / publikasjoner kan være relevante:

Publikasjoner:

Myrhaug HT, Reinar LM, Stoinska-Schneider A, Hval G, Movik E, Brurberg KG, Flottorp SA. Safety, clinical effectiveness, predictive accuracy and cost effectiveness of blood based tests for women with suspected preeclampsia: a health technology assessment 2020. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2020.

Lauvrak V, Norderhaug IN, Hagen G, Movik E, Acharya G, Forus A, Hofmann B, Johnsen SL, Kaasen A, Klungsøyr K, Markestad T, Salvesen KÅ, Staff A, Roksund G, Klemp M, Fure B. Tidlig ultralyd i svangerskapsomsorgen. Report from Kunnskapssenteret 2012. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2012.

Reinar LM, Smedslund G, Fretheim A, Hofmann, B, Thürmer H. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Rapport Nr 11 2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Prosjekter:

https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/avsluttet/god-prediksjon-av-preeklampsi/
https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/avsluttet/internasjonal-studie-for-tidlig-diagnostikk-av-svangerskapsforgiftning/

https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/fodselsomsorg-i-norge-et-samarbeids--og-kompetansebyggende-prosjekt/

https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/genetisk-forstaelse-av-sammenhengen-mellom-hoyde-og-preeklampsi/

https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/hypertensjon-etter-svangerskap-identifisering-av-kvinner-som-har-hoy-risiko/

https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/telomerlengde-og-preeklampsi/

Referanser

1. Staff A. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi. Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp 2020 [Available from: https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/.
2. Helsedirektoratet. Svangerskapsomsorgen 2019 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen.
3. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. Bjog. 2010;117(3):274-81.
4. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(2).
5. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. Lancet. 2000;355(9221):2135-6.
6. Dypvik J, Larsen S, Haavaldsen C, Saugstad OD, Eskild A. Placental Weight and Risk of Neonatal Death. JAMA Pediatr. 2020;174(2):197-9.
7. Staff A. Ny bioteknologilov gir mulighet for bedre preeklampsiscreening og -forebygging i Norge – med bedre helse for mor og barn. Gynekologen. 2020(3):4.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2007;335(7627):974.
9. Benschop L, Brouwers L, Zoet GA, Meun C, Boersma E, Budde RPJ, et al. Early Onset of Coronary Artery Calcification in Women With Previous Preeclampsia. Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13(11):e010340.
10. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376(9741):631-44.
11. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. Lancet. 2006;368(9542):1189-200.
12. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselseregister - statistikkbank 2021 [updated 10.12.2021. 2021:[Available from: http://statistikkbank.fhi.no/mfr/.
13. Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE). Svangerskapsomsorg 2015–2017 2019 [Available from: https://helseatlas.no/hovedfunn/svangerskapsomsorg.
14. Helsedirektoratet. Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralydundersøkelser i første trimester Oslo: Helsedirektoratet; 2020.
15. WFUMB/ISUOG. Statement on the safe use of Doppler ultrasound during 11-14 week scans (or earlier) in pregnancy 2109 [Available from: https://wfumb.info/2019/04/15/echoes-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2-2/.
16. Grytten J, Skau I, Sørensen R, Eskild A. Does the Use of Diagnostic Technology Reduce Fetal Mortality? Health Serv Res. 2018;53(6):4437-59.

17. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377(7):613-22.
18. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(4):492-5.
19. Nyfløt LT, Ellingsen L, Yli BM, Øian P, Vangen S. Maternal deaths from hypertensive disorders: lessons learnt. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(8):976-87.
20. The fetal medicine foundation. Risk for preeclampisa 2021 [Available from: https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester.
21. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(2):186-95.
22. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, 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(6):756-60.
23. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, 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(6):751-5.
24. Allotey J, Snell KI, Smuk M, Hooper R, Chan CL, Ahmed A, et al. Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess. 2020;24(72):1-252.
25. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. Am J Obstet Gynecol. 2020.
26. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(3):287-93.e1.
27. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(5):483-9.
28. Poon LC SA, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet
2019:33.
29. Flottorp S, Denison E, red., Folkehelseinstituttet. Metodeboken - oppdatert 2021 [upublisert]. 2021.
30. Nye metoder. Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme 2021 [Available from: https://nyemetoder.no/metoder/screening-for-svangerskapsforgiftning-med-bruk-av-algoritme.
31. Thomas J BJ, Graziosi S, . EPPI-Reviewer 4: software for research synthesis. 2010.
32. Yang B, Mallett S, Takwoingi Y, Davenport CF, Hyde CJ, Whiting PF, et al. QUADAS-C: A Tool for Assessing Risk of Bias in Comparative Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 2021;174(11):1592-9.
33. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928.
34. Higgins JPT SJ, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;10(Suppl 1):3.
35. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.4 ed2020.

36. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj. 2008;336(7650):924-6.
37. Yang B, Mustafa RA, Bossuyt PM, Brozek J, Hultcrantz M, Leeflang MMG, et al. GRADE Guidance: 31. Assessing the certainty across a body of evidence for comparative test accuracy. J Clin Epidemiol. 2021;136:146-56.