# Første trimester screening for præeklampsi

# Statusdokument

Forfattere:

Iben Riishede, Henriette Ladegaard Skov, Line Rode, Ann Tabor, Charlotte Ekelund

Fremlagt på Føtalmedicinsk årsmøde januar 2024

**Resume:**

Det er muligt at optimere screeningen for præeklampsi ved at anvende en ny screeningsalgoritme, som er udviklet af Fetal Medicine Foundation. Ved hjælp af en kombination af maternel anamnese, maternelle karakteristika, MAP, PI i arteria uterina og biomarkørerne PlFG og PAPP-A genereres et individuelt risikoestimat for udvikling af præterm præeklampsi. Et dansk studie (PRESIDE) har valideret algoritmen og fundet, at man i en dansk population kan detektere 68% af de gravide, som udvikler præterm præeklampsi med en screen positiv rate på 10%. Profylaktisk behandling med Acetylsalicylsyre 150 mg/dag kan reducere risikoen for udvikling af præterm præeklampsi i højrisikogruppen med 60%. Flere studier har vist, at de gravide kvinder er positivt stemt overfor den nye måde at screene på, og opgørelser fra andre lande konkluderer, at det er kost-effektivt at tilbyde første trimester screening for præeklampsi. Der planlægges nu et større nationalt implementeringsprojekt i Danmark i de kommende år med mulighed for at undersøge effekten på incidensen af præterm præeklampsi, de gravides tilslutning til det nye screeningstilbud, bivirkningsprofilen ved brug af acetylsalicylsyre og cost-benefit profilen.

**Indledning**

Præeklampsi (PE) er en alvorlig graviditetskomplikation, der medfører øget mortalitet og morbiditet for såvel mor som foster/nyfødt. PE diagnosticeres i 3-5% af alle graviditeter.   
Definitionen på PE er gestationel hypertension ledsaget af nytilkommen proteinuri og/eller tegn på organdysfunktion i form af følgende: thrombocytopeni/hæmatologiske komplikationer, tegn på DIC og/eller hæmolyse, nyrepåvirkning, leverpåvirkning, lungeødem, neurologiske komplikationer, og utero-placental dysfunktion(1). PE kan opstå på alle tidspunkter i graviditeten men er hyppigere forekommende hen imod terminen. De mindre hyppige men ofte alvorlige tilfælde, der kræver forløsning før graviditetsuge 37, benævnes præterm præeklampsi.

**Acetylsalicylsyre**

Acetylsalicylsyre (ASA) (også omtalt som Aspirin eller Hjertemagnyl) er vist at have gavnlige virkninger i forebyggelsen af PE. Den præcise mekanisme er ikke fuldt forstået, men i doser under 300 mg inaktiverer acetylsalicylsyre cyclooxygenase (COX)-1 enzymet selektivt og irreversibelt. Dette supprimerer produktionen af prostaglandiner og tromboxaner, hvorved inflammation og trombocytaggregation hæmmes(2). Således menes lav-dosis acetylsalicylsyre samlet set at forebygge PE ved at reducere endotheldysfunktion, forbedre ubalancen mellem tromboxan A2 og prostacyclin og reducere proinflammatoriske cytokiner.

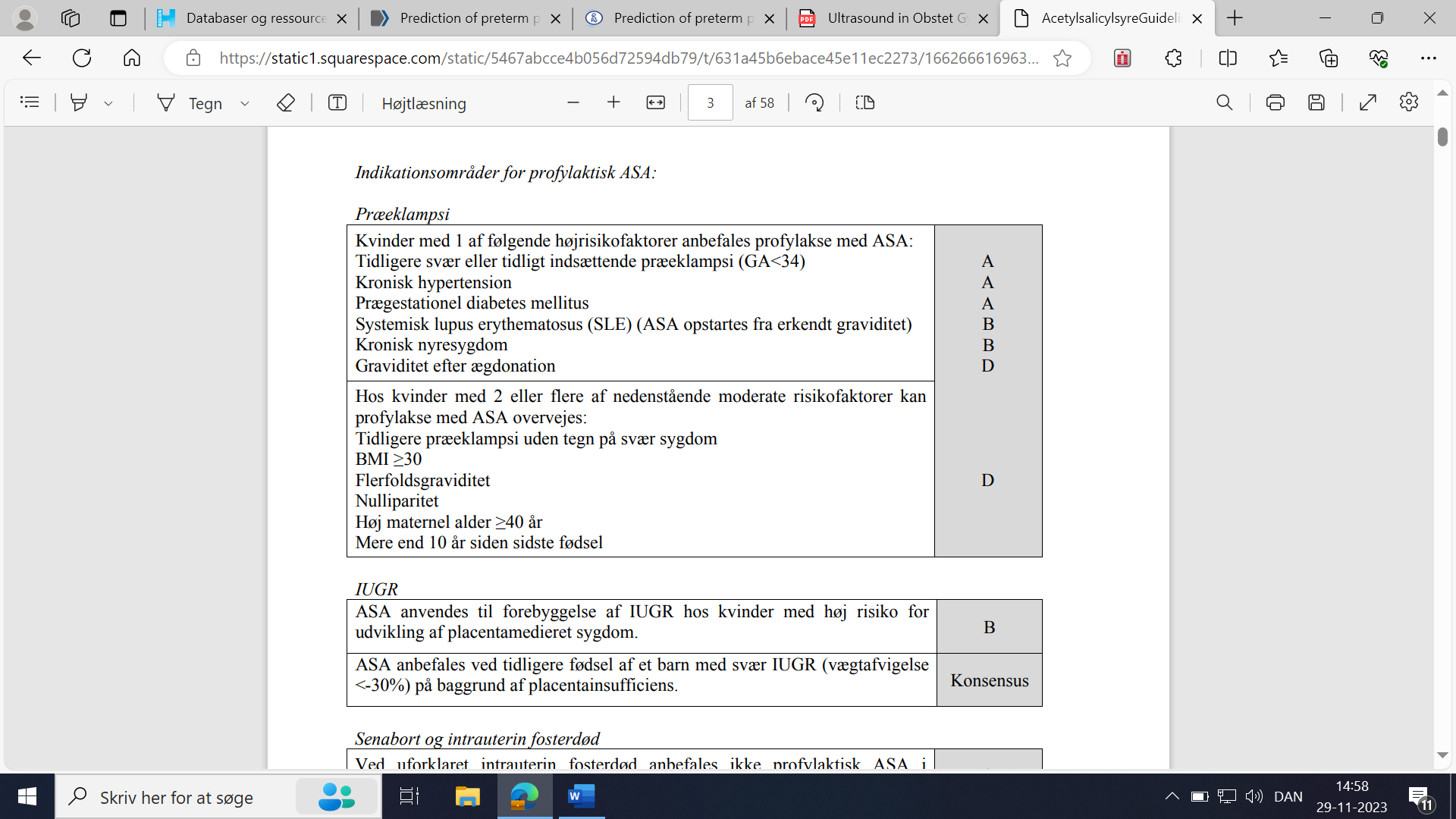
Den forebyggende effekt af lav-dosis acetylsalicylsyre ses primært på præterm PE. Derudover er den optimale virkning vist at afhænge af dosis og tidspunktet for behandlingsstart, idet virkningen er optimal, når behandling påbegyndes før <16 graviditetsuger og ved en daglig dosis på ≥100 mg(3).

Behandlingen med lav-dosis acetylsalicylsyre har været forsøgt målrettet høj-risikogravide, hvilket traditionelt har været defineret ud fra maternel sygdoms- og obstetrisk anamnese(1). I 2017 blev resultaterne fra et stort randomiseret studie, der undersøgte forebyggende behandling med lav-dosis acetylsalicylsyre iværksat i graviditetsuge 11-14 blandt høj-risiko gravide ud fra en algoritme, udviklet af Fetal Medicine Foundation (FMF), London, der inddrager både maternelle karakteristika, blodtryk, flow i arteria uterina og de biokemiske markører pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) og placental growth factor (PlGF)(4). Dette studie (ASPRE studiet) viste, at forekomsten af præterm PE blev reduceret med en odds ratio på 0,38 (95% konfidensinterval 0,20–0,74) blandt gruppen behandlet med lav-dosis acetylsalicylsyre sammenlignet med placebo. Derudover fandt man, at indlæggelsestiden på neonatalafdelingen var reduceret med ca. 70% blandt børnene fra de acetylsalicylsyre-behandlede kvinder, hovedsageligt pga. en nedsat risiko for fødsel før graviditetsuge 32(5).

Evidensen for effekt af lav-dosis acetylsalicylsyre til forebyggelse af PE blandt tvillingegravide er sparsom. Dog har en nyligt publiceret meta-analyse(6) vist nedsat risiko blandt behandlede kvinder med en tvillingegraviditet, om end studiet konkluderer at der er behov for randomiserede placebo-kontrollerede studier, der yderligere undersøger effekten på maternelt og neonatalt udkomme blandt tvillingegravide. Det igangværende ASPRE-T studie, udgående fra FMF, undersøger aktuelt om 150 mg Aspirin dagligt kan forebygge præterm PE blandt tvillingegravide i et multinationalt randomiseret placebo-kontrolleret studie, der skal inkludere i alt 2400 tvillingegravide (<https://www.isrctn.com/ISRCTN86684235>) og hvori Rigshospitalet deltager.

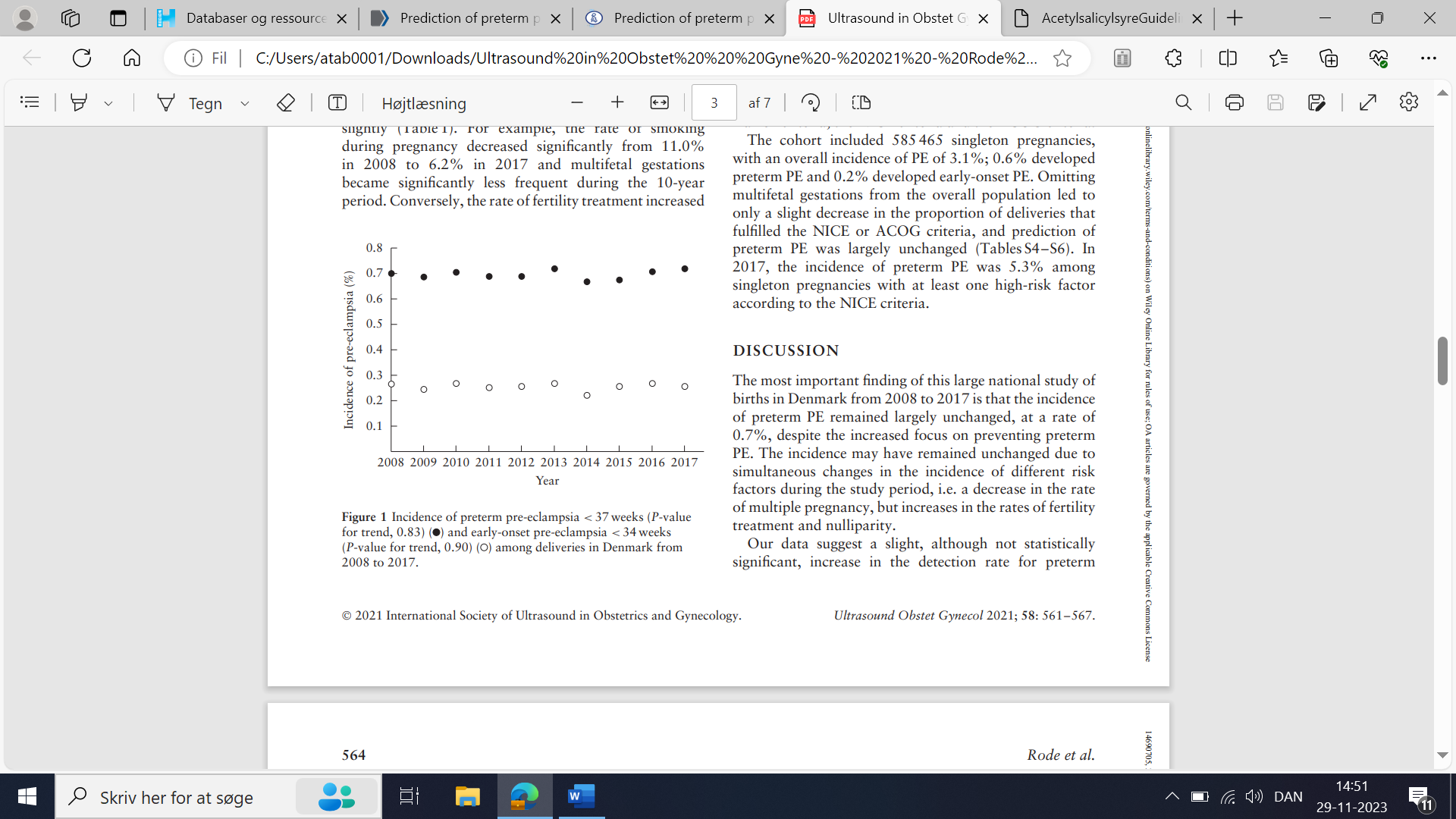
**Nuværende screening**

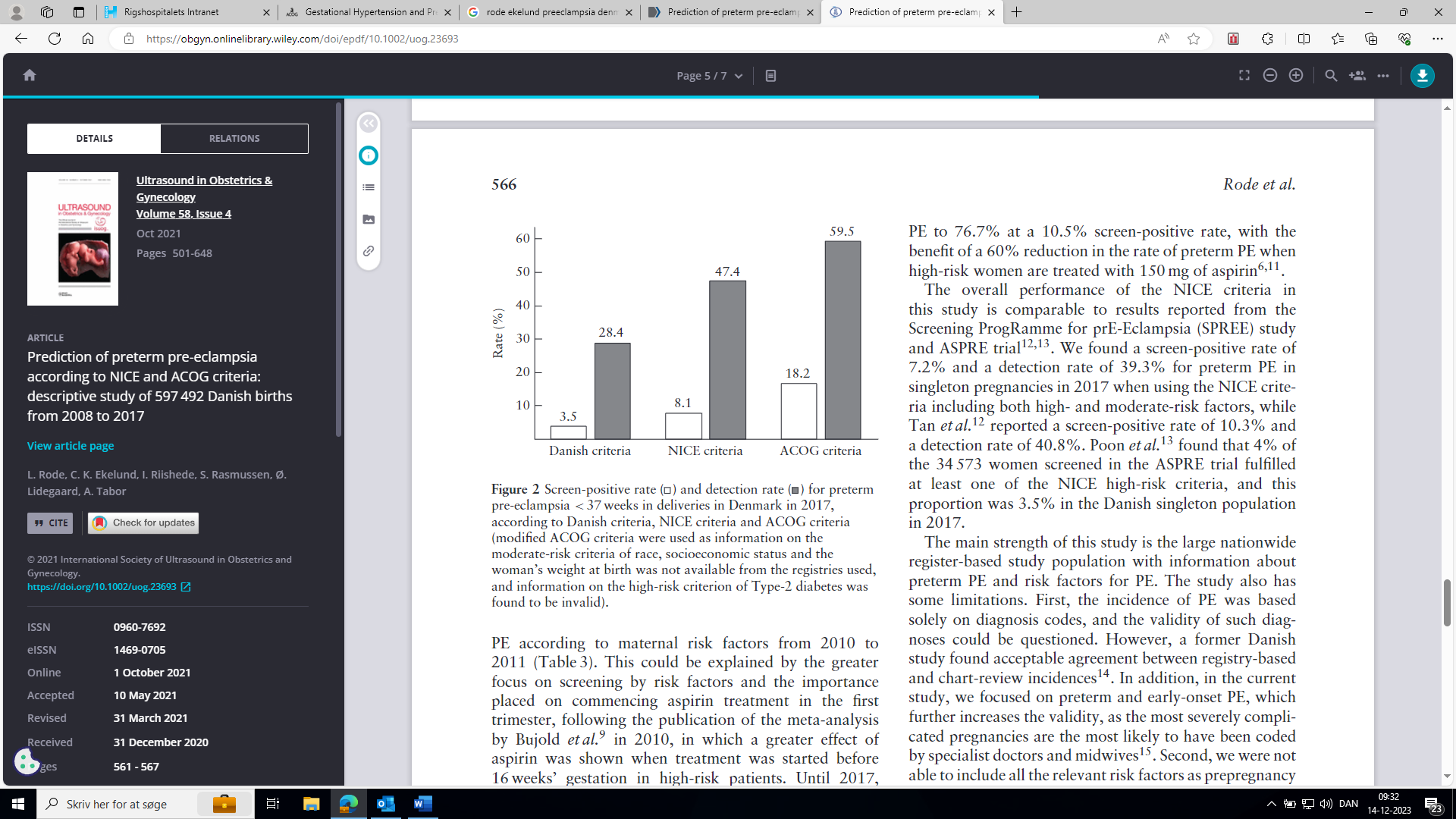
I dag anbefales ASA til nedenstående risikogrupper i Danmark(7).



De danske kriterier lægger sig tæt op ad de engelske fra National Institute of Health and Care Excellence(8) og de amerikanske fra American College of Obstetricians and Gynecologists(9). ASA-behandling til gravide med moderate risikofaktorer bliver anvendt i varierende grad på de enkelte afdelinger.

På trods af at profylaktiske behandling er givet siden 2013, har vi ikke set et fald i incidensen af PE. Dette er vist i et dansk registerstudie omfattende knap 600.000 graviditeter fra 2008-2017.(10) Den totale incidens af PE var 3,2%, mens incidensen lå på 0,7 % for præterm PE og på knap 0,3% for PE før uge 34, som det fremgår af nedenstående figur. Desuden viste studiet, at andelen af graviditeter med én major risikofaktor ud fra ovennævnte DSOG guideline, steg fra 3,2% i 2008 til 3,5% i 2017, men prædiktionen af præterm PE forblev uændret under 30% ved anvendelse af maternelle risikofaktorer alene, som det ses af nedenstående figur.





**FMF screeningsalgoritme**

FMF’s screeeningsmodel er, sammenlignet med de nuværende standarder, bedre til at prædiktere risikoen for præterm PE (forløsning før 37 uger). Screeningen udføres i 1. trimester (GA 11+0-14+1uger)(10–12). Screeningsalgoritmen er baseret på Bayes teorem, der kombinerer kvindens a priori risikofaktorer (maternelle risikofaktorer – MF) med biofysiske og biokemiske markører; middelarterietrykket (MAP), flow i arteria uterina (a. uterina pulsatility index, UtPI), PlGF) og PAPP-A(11,13)*.* De enkelte markører kan justeres efter populationen for at optimere screeningen til lokale forhold, og FMFs algoritme muliggør individuel beregning af PE-risiko.

**Middelarterietryk (MAP)**

MAP er en væsentlig faktor i screeningsalgoritmen, idet et højt MAP er associereret med øget risiko for udvikling af PE. MAP er et udtryk for det gennemsnitlige tryk, som arterierne udsættes for i løbet af en hjertecyklus og udregnes via denne formel:

*MAP = diastolisk tryk + 1/3(systolisk tryk – diastolisk tryk)*

Blodtrykket bør måles samtidig på begge arme forudgået af 5 minutters hvile. Det anbefales at måle blodtrykket tre gange med 1 minuts mellemrum.

Anbefalingen om flere på hinanden følgende målinger er givet for at nedbringe risikoen for white coat syndrom, og for at stabilisere blodtrykket. Samtidige målinger på begge arme anbefales grundet evt. forskel i blodtryk på hø. og ve. arm. Poon et al. har undersøgt, hvilken metode der er bedst til brug for PE-screening (14). Dette studie viste, at MAP performer bedst som risikomarkør i PE-screening når blodtrykket måles simultant på begge arme, og der tages et gennemsnit af de to første målinger.

**Arteria Uterina Pulsatility Index (UtPI)**

I graviditeter hvor placenta udvikles normalt, er modstanden i arteria uterina lav. Modstanden i arteria uterina angives via et pulsatility index (PI). En høj PI i arteria uterina indikerer høj modstand og er associeret med øget risiko for at udvikle PE. Måling af modstanden i arteria uterina udføres i første trimester, hvor karret findes på niveau med orificum internum i sagittalt snit. Højre og venstre a. uterina visualiseres med color Doppler, og PI måles for hvert kar og gennemsnittet findes. PI udregnes fra peak sytolic velocity (PSV) og end diastolic velocity (EDV):

**Biokemiske faktorer (PlGF og PAPP-A)**

PlGF er en del af vascular endothelial growth factor (VEGF) familien, mens PAPP-A er en protease for det insulinlignende vækstfaktor (IGF)-bindingsprotein. PlGF har angiogenetiske egenskaber og PAPP-A har proteolytiske egenskaber i IGF-systemet. Begge markører er vigtige for placentas udvikling og den føtale vækst. Lave niveauer af disse biokemiske markører er associeret med øget risiko for udvikling af PE. Flere studier har vist, at FMF-modellen ikke performer bedre ved at kombinere PlGF og PAPP-A(15) og resultaterne af PRESIDE-studiet bekræftede dette. Riishede et al., har desuden vist, at PlGF taget før gestationsuge 10 ikke er en god markør for præterm PE, hvorfor blodprøver taget før GA 10 uger ikke bør anvendes til PE-screening(16).

Tabel fra PRESIDE studiet med detektionsrater for PE <34 uger, <37 uger og any GA ved forskellige kombinationer af risikomarkører.

Et billede, der indeholder tekst, skærmbillede, Font/skrifttype, nummer/tal

Automatisk genereret beskrivelse

**Nuværende studier omkring screeningsperformance**

Det er velkendt, at performance af screening kan variere mellem befolkninger, idet den påvirkes af befolkningens etniske sammensætning, adgang til sundhedsydelser, levestandard, uddannelsesniveau og andre sociodemografiske faktorer samt incidensen af PE. Der kan således forventes geografiske forskelle i både PE-incidens og performance af screening.

FMFs screening for PE er internt valideret i de kohorter, hvor algoritmen er udviklet, og performance af screening har i alle tilfælde været langt bedre end screening med de eksisterende guidelines fra NICE og ACOG(17–20). Efterfølgende evalueringsstudier har vist, at screening med FMFs algoritme kan opnå tilsvarende detektionsrater i lande verden over, som man fandt i de indledende FMF-studier. Ekstern validering er således blevet udført i europæiske(18–25), amerikanske(26), australske(27), asiatiske(28) og brasilianske (29,30) befolkninger. Blandt disse er et dansk multicenterstudie fra 2023, hvor FMFs algoritme valideres i en uselekteret dansk kohorte(12). Studiet inkluderede knap 9000 singleton gravide, som blev rekrutteret i forbindelse med screening for kromosomanomalier i første trimester på seks danske hospitaler i perioden maj 2019 til december 2020. Projektdeltagere fik optaget udvidet anamnese med fokus på risikofaktorer for PE samt målt MAP, UtPI, PAPP-A og PlGF. På denne måde kunne der foretages en individuel risikovurdering med FMFs screeningsalgoritme blindet for graviditetsoutcome. Resultaterne af studiet viser, at screening blandt danske gravide med FMF-algoritmen giver en detektionsrate på 77% for PE med forløsning før 34 uger og 68% for PE med forløsning før 37 uger ved en screen-positiv rate på 10%. Desuden konkluderede studiet, at PlGF performer bedre som biokemisk markør for præterm præeklampsi sammenlignet med PAPP-A hvilket har betydning i forbindelse med eventuel implementering af screeningen i Danmark. Performance i den danske population stemmer således overens med resultaterne fra FMF-studierne og med lignende europæiske populationer. Sammenligneligt er bl.a. et nyligt valideringsstudie fra Spanien, hvor screening med FMFs algoritme ved en screen-positiv rate på 10% opnåede en detektionsrate på 72,7% for PE med forløsning før 37 uger(31).

Valideringsstudierne understøtter, at FMF-algoritmens detektionsrater er reproducerbare på tværs af populationer og styrker evidensen for screening med denne model.

**Hvordan er kvindernes holdning og motivation til præeklampsi screening, og hvordan påvirkes de gravide af screeningen.**

Der er stadig et relativt begrænset antal studier, der undersøger de gravides holdning til og psykiske påvirkning af første trimester screening for PE. Tabellen nedenfor viser en oversigt over de publicerede studer. Studierne benytter sig af både spørgeskemaer og af interviews, og de deltagende personer er både gravide, som har deltaget i screeningen og fagprofessionelle eller gravide, som ikke har været tilbudt screeningen. Ud over motivation og holdning undersøger flere af studierne også, om PE-screening påvirker de gravides bekymringsniveau. Studierne kommer alle fra lande med et overvejende offentligt sundhedsvæsen (Danmark, Holland, England, Spanien og Canada).

Overordnet set beskriver studierne en positiv attitude blandt kvinder, der får beskrevet screeningsprogrammet (non-participants). Gerdes et al. publicerede i 2023 et arbejde, hvor man havde udleveret et spørgeskema til 772 danske gravide kvinder, som mødte til skanning i første eller andet trimester på Rigshospitalet eller Hvidovre hospital(32). I alt 352 kvinder responderede og 99,4% svarede ja til, at de ville blive screenet for PE, hvis de fik det tilbudt. 97,4% mente, at det skulle være et tilbud til alle gravide kvinder i Danmark.

Der er publiceret 4 studier, som undersøger hvorledes en screening påvirker kvinderne psykisk i graviditeten(33–36). I studierne indgår kvinder, som er blevet screenet, og både høj og lav risiko gravide er inkluderet. De to nyeste studier stammer fra England og Canada. De finder begge, at de gravide overordnet har en positiv holdning til screeningen. Nikcevic fandt, at kvinderne i høj risiko-gruppen (n=82) rapporterede flere symptomer på depression i andet trimester, men der var ingen forskel mellem høj og lav (n=155) risikogrupperne i tredje trimester(33). Man fandt ingen forskel mellem grupperne i forhold til andre symptomer på bekymring eller kvindernes vurdering af deres graviditetsoplevelse. Silang et al. fik svar fra 358 kvinder på et spørgeskema udsendt 6 uger post partum(34). Langt største-delen af kvinder var tilfredse med screening og ville anbefale den til alle gravide. Der var ikke forskel i niveauet af klinisk signifikante symptomer på angst mellem grupperne, der var screenet til at have lav eller høj risiko.

Studier, der rapporterer gravides holdning, motivation og bekymring i relation til første trimester screening for PE

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Forfatter og land | Aim | Design | Results | Comments |
| Gerdes et al  2023  Denmark | Investigate motivation for first trimester screening | Questionnaire study  Participants:  352 women  Theory of Planned Behavior | Positive attitude | Non participants |
| Nikcevic et al  2023  Aspre study (UK site) | Differences between high and low risk women in terms of anxiety and depression  Attitude towards PE screening | Questionnaire study  155 low risk  82 high risk | Positive attitude  Transient depressive symptoms in high-risk group | participants |
| Silang et al  2023  Canada | Satisfaction and anxiety regarding first trimester screening | Questionnaire study  Assessment 6 weeks pp  765 participants (participation rate 47.8%) | 93% satisfied, 98% would recommend it  Anxiety levels the same for low and high risk (8-10%) | participants |
| Vestering et al  2019  Netherlands | Women and professional’s attitude towards an aspirin/calcium PE prophylaxis | Semi structured interview | Positive attitude | Non participants |
| Crombag et al  2017  Netherlands | Assess women’s perceptions, preferences and needs regarding PE screening | Focus group interviews | Positive attitude | Non participants |
| Simeone et al  2015  Spain | Assess anxiety in pregnancies after screening for PE first trimester | Questionnaire study  255 women  Spielberg State–Trait Anxiety Inventory (STAI-S) | No differences between low and high risk | participants |
| Harris et al  2014  UK | Assess psychological benefits and harms, and acceptability | 15 women (5 low risk, 10 high risk)  Interview study | PE screening is acceptable  High risk women were affected, but also willing to engage in health improving behavior. | participants |

**Cost benefit analyser:**

Indførelse af nye screeningstilbud kræver, at man forholder sig til de økonomiske aspekter af screeningen. I de fleste tilfælde vil det være optimalt, hvis man kan opnå en besparelse ved at indføre screeningen. Men ikke alle sundhedsrelaterede tiltag behøver at være kost-effektive for at være relevante. Man kan også vurdere, om en screening eller behandling vil have gavnlige effekt på andet end det økonomiske. Det sidste er ofte svært at måle, hvorfor mange sundhedsøkonomiske analyser forholder sig til, hvorvidt man kan spare penge ved at indføre en ny behandling eller screening.

Tabellen nedenfor viser en oversigt over de studier, der undersøger cost-effectiveness/benefit i relation til PE screening. Hovedparten af studierne konkluderer, at første trimester screening for PE er kost-effektivt med en besparelse primært på den postnatale side (neonatale indlæggelser).

Der er endnu ikke publiceret cost-effectiveness beregninger ved indførelse af PE-screening i Danmark, men det forventes gjort inden en evt. national implementering. Overordnet vil implementering i Danmark af screeningsprogrammet være relativt simpelt og billigt i forhold til mange andre lande, som ikke tilbyder første trimester screening for kromosomanomalier.

Et kvalificeret overslag vil være at screeningen koster 8 mill kr/år i DK (sonografassistance og biokemiske analyser). Dertil kommer 1 mill kr til magnyl-behandling (168 kr for 24 ugers profylakse hos ca 6000 gravide (screen positiv rate på 10%)).

Udgiften der kan spares, er primært på neonatale indlæggelser. En besparelse på 16,5 mill/år kan forventes ved indførelse af præeklampsi-screening, idet ca 140 præterme PE cases kan forebygges årligt (15% GA 28-31, 25% GA 32-35 og 60% GA 36). Beløbet er fremkommet ved at antage, at 60% af DRG taksten (https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2023 ) for en NICU indlæggelse er udgifter, der kan spares, hvis man undgår en case med præterm PE.

Samlet estimeres det til, at man som minimum kan spare 7,5 mill årligt i Danmark ved indførelse af screening for PE i første trimester. Dertil skal lægges, at man frigiver kapacitet på neonatal afdelingerne og har en besparelse på indlæggelser i obstetrisk regi, som ikke er med i det anførte overslag.

En del studier forholder sig også til, at screeningen ikke kun medfører en muligt økonomisk gevinst, men også har en effekt i forhold til mindsket sygdom og øget livskvalitet. Der er endnu uvist, om PE screening og forebyggelse med magnyl har en betydning for langtidskomplikationer, som er knyttet til PE. Hvis det forholder sig således, at forebyggelse af PE medfører et fald i kardiovaskulær sygdom hos kvinder på lang sigt, vil det betyde yderligere økonomiske besparelser ved indførelse af systematisk screening og forebyggelse af præterm PE.

Studier der undersøger cost-benefit i forhold til screening for præeklampsi

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Forfatter og land | Aim and population | Study design and population | Results | Cost effective | Comments |
| Nzelu et al  BJOG 2023  London | Investigate cost effectiveness of FMF screening compared with current practice  Cost saving and QALY/pregnancy screened | Retrospective observational  5957 screened for PE by NICE, FMF applied retrospectively (PAPP-A and BP, not PlGF and UtPI)  FMF high risk receives third trimester scan  PE 6.8%, Preterm PE 0.8%  Screen positive rate: 15.9% | FMF screening associated with cost saving of 9 pounds and QALY gain of 0.00006/pregnancy screened | Yes | Small population but not modelled data.  UK population |
| Beernink et al  2023  Netherlands | To compare current strategi to a test stratetgy including one biochemical marker | ICER calcaulation  162,146 women in the model | Saving: 4 mill euros/year  Decrease in preterm PE: 228 cases | Yes | Only obstetric cost included, not neonatal  Screening is adding a biochemical marker to current blood tests drawn in the first trimester (blood type antibodies) |
| Strijbos et al  2023  Netherlands | Compare different screenings strategies including FMF | Decision tree  100,000 hypothetical cohort | FMF screening results in net finance benefit of 38 euro/patient | yes | Only nulliparous  Low compliance (50%) |
| Mewes et al  2022  Germany and Switzerland | To assess the cost-effectiveness of preterm preeclampsia (PE) screening versus routine screening based on maternal characteristics in Germany and Switzerland. | Health economic model  Germany and Switzerland  1 year follow-up | For Switzerland, PE screening is expected to be cost saving in comparison to routine screening.  For Germany, the additional health care costs per woman were expected to be €14. | Yes, in Swiizerland  No, in Germany |  |
| Zakiyah et al  2022  UK, Ireland; Netherlands, Sweden | Compare current with a new biomarker driven strategy  Not the FMF first trimester screening | Scenarios modulated in four countries | Cost effectiveness is dependent on aspirin effectiveness, prevalence of PE, accuracy of the screening and cost of antenatal care | NA | Not FMF first trimester model based |
| Garcia et al  2021  Belgium | Standard care (risk factor based) compared to FMF  Incidence in Belgium 2,5% | Simulations  51309 nulliparous | Cost saving of 28.67 euro/patient  Prevents 337 Preterm PE cases/year  No change in QALY | yes | Similar to Denmark  Simple approach  Only nulliparous  Includes also NICU cost  Low prevalence of PE |
| Park et al  2021  Australia | Examine the health and cost implications following introduction of FMF first trimester screening in a public health setting | Data based in 6822 pregnancies (2 years). cFTS in place already  Decision tree model, | Reduction 1,4 mill Aus dollars/2 years | yes | Similar to the Danish setting |
| Ortved et al  2019  Canada | Cost effectiveness evaluation FMF screening compared to current screening (maternal factors) | Estimation based on 387516 pregnant women  Decision tree, estimates based on literature, expert opinion and cost databases | Annual cost saving  14 mill Can dollars | yes | Simple approach  Cost given per pregnancy |
| Fox et al  2017  Ireland | General cost of PE  Population of Ireland | Estimate average cost of one case with PE and one case without (patient level data).  Extrapolated to national costs  Only direct health care costs (ante, peri and post partum) | PE cases: 5243 euro  Non PE case: 2452 euro  PE cost 6-9 mill euro/year in Ireland  Annual cost excess if PE incidens 5% in nullipara:  3,466,413 euro | NA | A little difficult to get the overall number of deliveries in Ireland, only reports on nullipara cost?  Describe more the costs related to PE and not the benefits of PE screening |
| Shmueli et al  2012  Israel | Compare no screening with screening by PlGF, pp13 and UtPI  Low PE prevalence of 1,7%. Also calculated for PE prevalence of 3% | Decision model  14500 deliveries | The base-case incremental cost per QALY gained by screening is about $19 000 | yes | Not FMF screening, low prevalence setting |

**Referencer:**

1. Nielsen LH, Sundtoft I, Vestgaard MJ, Persson L, Storgaard L, Pedersen BW et al. DSOG guideline 2018 [Præeklampsi og hypertension](https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5bac84e7652dea0a1b5fb489/1538032877105/180924+PE-guideline-final+sandbjerg.pdf)

2. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1. februar 2022;226(2, Supplement):S1108–19.

3. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. marts 2018;218(3):287-293.e1.

4. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Neil O, Argyro S, Catalina de PM, m.fl. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. The New England Journal of Medicine. 17. august 2017;377(7):613–22.

5. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Machuca M, de Alvarado M, m.fl. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. American Journal of Obstetrics and Gynecology. juni 2018;218(6):612.e1-612.e6.

6. D’Antonio F, Khalil A, Rizzo G, Fichera A, Herrera M, Buca D, m.fl. Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. februar 2023;5(2):100803.

7. Abrahamsen K., Andersen AS., Baldur-Felskov B., Dalsgaard J., Frederiksen-Møller B., Hansen, JA., Kelstrup L., Lange S., Lindquist S., Munk ACH., Persson LG., Thellesen L. DSOG guideline 2022 [Acetylsalicylsyre i graviditeten](https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/631a45b6ebace45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf).)

8. Overview | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; https://www.nice.org.uk/guidance/ng133

9. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. januar 2019;133(1):1.

10. Rode L, Ekelund CK, Riishede I, Rasmussen S, Lidegaard Ø, Tabor A. Prediction of preterm pre-eclampsia according to NICE and ACOG criteria: descriptive study of 597 492 Danish births from 2008 to 2017. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2021;58(4):561–7.

11. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, m.fl. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. American Journal of Obstetrics and Gynecology. januar 2016;214(1):103.e1-103.e12.

12. Riishede I, Rode L, Sperling L, Overgaard M, Ravn JD, Sandager P, m.fl. Pre‐eclampsia screening in Denmark (PRESIDE): national validation study. 2023.

13. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. Fetal Diagnosis and Therapy. januar 2013;33(1):8–15.

14. Poon LCY, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks’ gestation. Fetal Diagn Ther. 2012;31(1):42–8.

15. Wright D, Tan MY, O’Gorman N, Syngelaki A, Nicolaides KH. Serum PlGF compared with PAPP-A in first trimester screening for preterm pre-eclampsia: Adjusting for the effect of aspirin treatment. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2022;129(8):1308–17.

16. Riishede I, Ekelund CK, Sperling L, Overgaard M, Knudsen CS, Clausen TD, m.fl. Screening for pre-eclampsia with competing risks model using placental growth factor measurements in blood samples collected before 11 weeks’ gestation. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology [Internet]. [henvist 15. december 2023];n/a(n/a). Tilgængelig hos: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.27462

17. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, Paco Matallana C, m.fl. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2017;50(4):492–5.

18. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, m.fl. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2017;49(6):756–60.

19. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, m.fl. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2017;49(6):751–5.

20. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, m.fl. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2018;51(6):743–50.

21. Serrano B, Bonacina E, Rodo C, Garcia-Manau P, Sanchez-Duran MÁ, Pancorbo M, m.fl. First-trimester screening for pre-eclampsia and small for gestational age: A comparison of the gaussian and Fetal Medicine Foundation algorithms. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2023;160(1):150–60.

22. Mosimann B, Pfiffner C, Amylidi-Mohr S, Risch L, Surbek D, Raio L. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age – a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm. Swiss Medical Weekly [Internet]. 25. august 2017 [henvist 18. november 2022];(33). Tilgængelig hos: https://smw.ch/article/doi/smw.2017.14498

23. Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, Velauthar L, Allotey J, Thangaratinam S, m.fl. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. oktober 2017;217:119–25.

24. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, Kang X, Ceccotti V, Khalife J, m.fl. First-Trimester Combined Multimarker Prospective Study for the Detection of Pregnancies at a High Risk of Developing Preeclampsia Using the Fetal Medicine Foundation-Algorithm. Fetal Diagn Ther. 2018;43(4):266–73.

25. Lamain-de Ruiter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, Louhanepessy RD, De Groot I, Evers IM, m.fl. External validation of prognostic models for preeclampsia in a Dutch multicenter prospective cohort. Hypertension in Pregnancy. 3. april 2019;38(2):78–88.

26. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2014;44(3):279–85.

27. Park FJ, Leung CHY, Poon LCY, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2013;53(6):532–9.

28. Chaemsaithong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Tokunaka M, m.fl. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. American Journal of Obstetrics and Gynecology. december 2019;221(6):650.e1-650.e16.

29. Lobo GAR, Nowak PM, Panigassi AP, Lima AIF, Araujo Júnior E, Nardozza LMM, m.fl. Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 17. januar 2019;32(2):286–92.

30. Rezende KB de C, Bornia RG, Rolnik DL, Amim J, Pritsivelis C, Cardoso MIMP, m.fl. External validation of first trimester combined screening for pre-eclampsia in Brazil: An observational study. Pregnancy Hypertension. december 2021;26:110–5.

31. Cuenca-Gómez D, De Paco Matallana C, Rolle V, Valiño N, Revello R, Adiego B, m.fl. Performance of first-trimester combined screening for preterm pre-eclampsia: findings from cohort of 10 110 pregnancies in Spain. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2023;62(4):522–30.

32. Gerdes SMB, Ekelund CK, Rode L, Miltoft CB, Midtgaard J, Jørgensen FS, m.fl. Motivation towards first trimester screening for preeclampsia among pregnant women in Denmark: A cross-sectional questionnaire study. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2023;102(11):1531–40.

33. Nikčević AV, Sacchi C, Marino C, O’Gorman N, Poon LC, Nicolaides KH. Psychological Impact and Women’s Evaluation of the First-Trimester Pre-Eclampsia Screening and Prevention: ASPRE Trial. International Journal of Environmental Research and Public Health. januar 2023;20(7):5418.

34. Silang K, Tomfohr-Madsen L, Maxey C, Pastuck M, Johnson JA. First-trimester preeclampsia screening and prevention: impact on patient satisfaction and anxiety. AJOG Global Reports. 1. maj 2023;3(2):100205.

35. Simeone S, Lojo C, Garcia-Esteve L, Triunfo S, Crovetto F, Arranz A, m.fl. Psychological impact of first-trimester prevention for preeclampsia on anxiety. Prenatal Diagnosis. 2015;35(1):60–4.

36. Harris JM, Franck L, Green B, Michie S. The psychological impact of providing women with risk information for pre-eclampsia: a qualitative study. Midwifery. december 2014;30(12):1187–95.