

Arteria uterina flowmåling

Godkendt på Sandbjerg og Føtosandbjerg 2013

Gruppens medlemmer:

Niels Uldbjerg (tovholder), Vibike Gjørup, Pernille Nørgaard, Tanja Roien Jakobsen, Kasper Pihl, Ann Tabor, Marianne Østergaard, Anne Cathrine Munch, Ida Kirkegaard, Anne Nødgaard Sørensen

Indhold

Anbefalinger vedrørende obstetrisk anvendelse af Doppler flow i arteria uterina.....	2
Afgrænsning af emnet	4
Forkortelser	4
Litteratursøgning	4
UtA flowmåling: Teknik	5
Acetylsalisylsyre som PE og FGR profylakse	12
UtA-PI 1. trimester: Screening for præeklampsi.....	17
UtA-PI 1. trimester: screening for FGR.....	18
UtA-PI ved GA 18-20: screening for PE og FGR.....	23
Gennemgang af de enkelte studier vedrørende UtA-PI i GA 20.....	23
Kombineret 1. og 2. trimester UtA Doppler.....	26
2. trimester UtA Doppler plus serummarkører.....	27
UtA-PI ved SGA og FGR i 3. trimester	29
Litteraturoversigt: 1.trimester screening for PE med UtA-PI	33
Litteraturoversigt: 1.trimester screening for FGR med UtA-PI	38
Litteraturoversigt: 2. trimester screening for PE med UtA-PI	40
Litteraturoversigt: 2. trimester screening for FGR med UtA-PI	44
Litteraturoversigt: 2. trimester screening for perinatal dødmed UtA-PI.....	49
Litteraturoversigt: 2. trimesterscreening for GH med UtA-PI	51
Litteraturoversigt: 2. trimester screening for abruptio placentae med UtA-PI.....	52
References	55

Anbefalinger vedrørende obstetrisk anvendelse af Doppler flow i arteria uterina

Anbefaling: Teknik og referencekurver

- 1) Transabdominal teknik og transvaginal teknik er ligeværdige.
- 2) Den anbefalede måleenhed er PI, som bestemmes over mindst 3 ens, konsekutive bølgeforme. Gennemsnits-PI for højre og venstre side udregnes. PI er ca. 10% højere, når det bestemmes vaginalt.
- 3) Den anbefalede reference kurve er Gomez et al. (1), som er baseret på transvaginale målinger i uge 11-14 og transabdominale målinger i resten af graviditeten. Det anbefales at anvende transvaginal teknik før uge 15 og transabdominal teknik fra uge 15. Anvendes transabdominal teknik før uge 15, skal man være opmærksom på at referenceområdet er ca. 10 % lavere end i referencekurven.

Anbefaling: ASA til forebyggelse af FGR og præeklamsi

- 1) Effektivitet af ASA
 - a) Risikoen nedsættes svarende til den angivne relative risiko, RR.
 - (a) Early-onset præeklamsi (RR=0,09)
 - (b) Præeklamsi (RR=0,47)
 - (c) FGR (RR=0,54)
- 2) Administration af ASA
 - a) Dosis: 75 mg/dagligt om aftenen (indtagelse om morgenen har tilsyneladende mindre effekt)
 - b) Opstart: Fra GA 8+0. Opstart efter GA 16+0 har næppe nogen effekt.
 - c) Seponering: GA 37+0. Seponering et par dage før elektiv præterm forløsning kan overvejes, selvom den øgede risiko for post partal blødning formentlig er negligabel.
- 3) Bivirkninger ved ASA
 - a) Overvågning mhp. præmatur lukning af ductus arteriosus i 3. trimester er ikke indiceret ved ASA dosis på 100 mg/dagligt. Risikoen for spontan abort er tilsyneladende ikke øget ved behandling med ASA (lav-dosis) fra GA 8+0.

Anbefaling: UtA-PI i 1. trimester til screening for præeklamsi

- 1) Lavrisiko-gravide:

Det kan ikke anbefales at anvende UtA flow måling som isoleret screenings-markør for præeklamsi i 1. Trimester
- 2) Gravide med en eller flere risikofaktorer:

UtA flow måling kan indgå som en del af en samlet risikovurdering (evt ved brug af risiko-score skema fra Skejby eller Astraia-risiko-modul) mhp. at planlægge kontrol-forløb og evt. initiere profylaktisk behandling med ASA.
- 3) Højrisiko (tidl. svær PE, beh.kræv. prægestationel hypertension, kronisk nyresgd, autoimmun sgd, type 1 og 2 diabetes med proteinuri)

Acetylsalicylsyre behandling er indiceret uafhængigt af UtA flow måling (jvf. guideline om hypertension og præeklamsi), men UtA flow-måling kan evt benyttes til at planlægge videre kontrolforløb.

Anbefaling: UtA-PI i 1. trimester til screening for FGR

- 1) Lav risiko: UtA-PI kan ikke anbefales som isoleret screenings redskab for FGR.
- 2) Moderat risiko: UtA-PI kan indgå som en del af en samlet risikovurdering mhp. at planlægge kontroller og evt. initiere profylaktisk behandling med ASA.
- 3) Høj risiko: For gravide med tidligere svær FGR (fødselsvægt < -33%) er der indikation for profylaktisk behandling med ASA uanset UtA-PI.

Anbefaling vedrørende screening for præeklamsi / FGR ved GA ca. 20 uger.

- 1) Lavrisiko gravide:
 - a) Screening kan ikke anbefales, da resultatet næppe vil få konsekvens for intervention eller kontrolprogram.
- 2) Risiko for præeklamsi (evt allerede i ASA profylakse):
 - a) Undersøgelsen kan overvejes mhp planlægning af kontrolprogram.
 - b) Øvrige risikofaktorer inkluderes i denne planlægning
 - c) ASA profylakse skal ikke seponeres ved normalt UtA-PI.
- 3) Risiko for FGR (evt. allerede i ASA profylakse):
 - a) UtA-PI > 95-percentil
 - i) Kontrolskanning uge 26+0 – 28+0 overvejes.
(1) Pga. chance for ”senmodning” kan UtA-PI gentages ved denne kontrol. Er den normaliseret, er risikoen for svær tidlig FGR lille.
 - b) UtA-PI < 95-percentil
 - i) Kontrolskanning uge 30+0 – 34+0.
 - ii) Der er ikke indikation for at gentage UtA-PI.

Anbefaling vedrørende UtA-PI ved SGA og FGR

UtA flow kan anvendes ved udredning af FGR, idet abnormt UtA flow taler for placentafaktor som årsag til FGR. Ved FGR kompliceret med abnormt UA flow vil persisterende abnormt UtA flow i 3 trimester øge risikoen for adverse outcome.

Afgrænsning af emnet

Denne guideline vedrører anvendelse af Doppler flow måling i arteria uterina mhp. håndtering af FGR og præeklampsi: Risikovurdering, profylaktisk acetylsalicylsyre, planlægning af opfølgende kontroller.

Forkortelser

- UtA-PI Pulsatility Index i arteria uterina
- ASA Acetylsalicylsyre
- DM Diabetes mellitus
- FGR Fetal Growth retardation (Synonym: IUGR)
- GA Gestationsalder
- GH Gestational hypertension
- NPV Negative Predictive Value (predictive value given a negative result)
- OR Odds ratio
- PE Præeklampsi
- PI Pulsatility index
- PPV Positive predictive Value (predictive value given a positive result)
- RI Resistance index
- RR Relativ risiko
- SGA Small for gestational age

Litteratursøgning

Med hjælp fra forskningsbiblioteker blev der i september 2012 søgt i Cochrane Library, Pubmed samt Scopus. Der blev anvendt Mesh-terms som Ultrasonography, Doppler og Fetal Growth Retardation, kombineret med søgeordene Uterine artery og Preeclampsia. Yderligere filtre: Published in the last 5 years; Humans; English; Danish; Norwegian; Swedish. Der blev identificeret 28 artikler, hvis abstracts blev gennemlæst, hvoraf 3 var irrelevante og 2 fokuserede på tvillingegraviditeter. De resterende 23 indgår i baggrundsmaterialet til denne guideline. Ud over disse 23 publikationer har arbejdsgruppen inkluderet artikler fra referencelister mm.

UtA flowmåling: Teknik

Forfattere: Marianne Østergård og Ann Tabor



Fremstilling af arteria uterina med henblik på vurdering af den uteroplacentale gennemblødning kan udføres på flere måder.

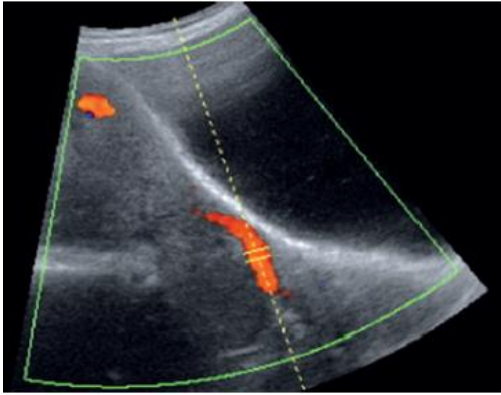
Transvaginal teknik;

Kvinden placeres med tom blære i GU-leje. Med vaginal transducer fremstilles cervix i sagittal plan. Proben drejes lateralt til de paracervikale plexer ses. Color Doppler anvendes til at fremstille UtA på niveau med orificium internum af cervix uteri/den cervico-corporale overgang. Doppler gate indstilles over hele karrets bredde og insonationsvinklen bør være så lille som muligt.

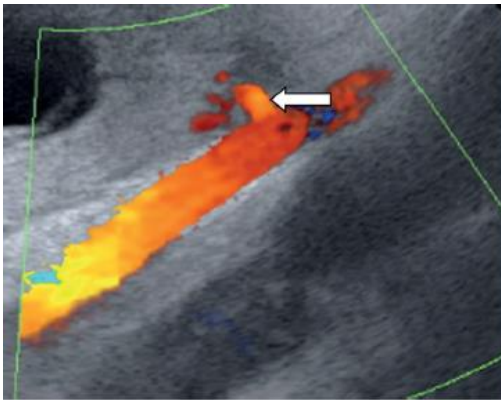
Der måles over tre konsekutive, ens bølgeforme fra højre og venstre UtA. Gennemsnits-PI beregnes og det observeres om der er notch.

Transabdominal teknik;

Kvinden er liggende på ryggen. Den abdominale probe placeres i nedre kvadrant på abdomen. Color Doppler anvendes til at fremstille UtA, hvor karret krydser a.iliaca externa og PI måles ca. 1 cm distalt herfor eller UtA fremstilles (som ved transvaginal-teknik) på niveau med orificium internum af cervix uteri. Doppler gate indstilles over hele karrets bredde og insonationsvinklen bør være så lille som muligt Der måles på tre konsekutive, ens bølgeforme fra højre og venstre UtA. Gennemsnits-PI beregnes og det observeres, om der er notch.



UtA her fremstillet med abdominal transducer på den corporo-cervikale overgang.



UtA her fremstillet med abdominal transducer, hvor karret krydser a.iliaca externa. Den distale del af karret er fremhævet med pilen.

PI – pulsatility index

Pulsatility index anvendes hyppigst til evaluering af UtA Doppler bølgeforms mønstre. PI beskriver bedre end RI hastighedens bølgeform (2), fordi formelen inkluderer arealet under kurven.

Notch

En notch er defineret som en persisterende nedsættelse af blodets hastighed i den tidlige diastole, mindre end diastolisk peak hastighed.

Referenceværdier

Flere forfattere har udarbejdet referencekurver for UtA-PI;

Kaminopetros et al. (2) rapporterede i 1991 flowmålinger for 55 kvinder undersøgt i 1. trimester transabdominalt og transvaginalt samt i 2. trimester transabdominalt. Der var signifikante sammenhænge mellem PI ved de to undersøgelser, uafhængigt af med hvilken teknik der var målt i 1. trimester. De argumenterer for PI, som et bedre mål for impedansen i karret end RI.

Gomez et al. (1) lavede en tværsnitsundersøgelse af i alt 620 kvinder, undersøgt i uge 11 til 41. Undersøgelsen blev foretaget transvaginalt i uge 11-14, herefter transabdominalt. 95-percentil for gennemsnits-PI er ved GA 20 1,61 og ved GA 21 1,54. Disse værdier ligger tæt på den cut-off værdi, som oftest er brugt i litteraturen, nemlig 1,58.

Bahlmann et al. (3) er ligeledes en tværsnitsundersøgelse af 921 gravide mellem uge 18 og 42. Alle blev undersøgt transabdominalt. De inkluderede kun lavrisiko gravide uden notch, og med placentelokalisation på for- eller bagvæg. Deres referenceværdier er sammenlignelige med Gomez', men med lavere PI i intervallet 18-23 uger. Da dette er en meget selekteret befolkning, som kun er undersøgt fra uge 18, finder vi Gomez' referencekurver mest anvendelige.

Følgende figurer viser referenceværdier fra Gomez, som foreslås anvendt i Danmark.

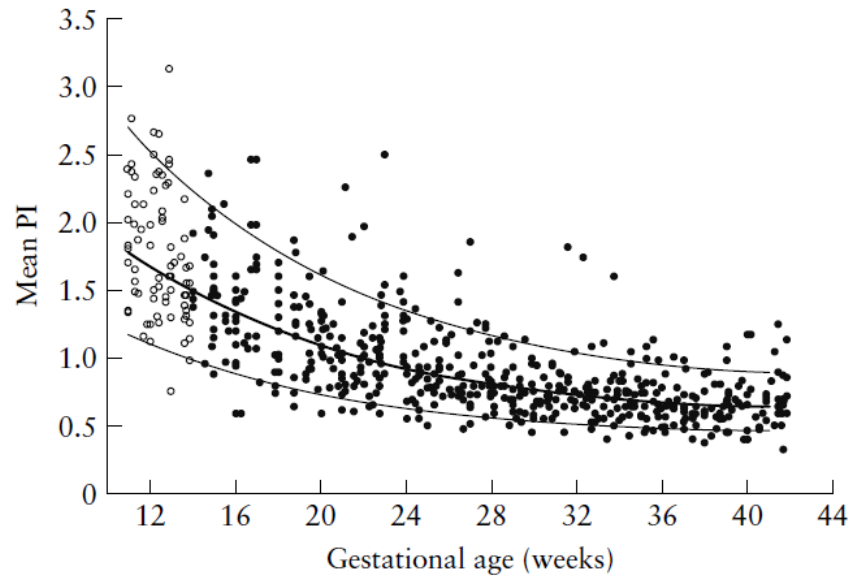


Figure 3 Scatterplot of the mean uterine artery pulsatility index (PI) measured by transvaginal (○) and transabdominal (●) ultrasound examination vs. gestational age in our population. Estimated 5th, 50th and 95th centiles are shown.

Table 2 Reference intervals for mean uterine artery pulsatility index

<i>GA (weeks)</i>	<i>5th centile</i>	<i>50th centile</i>	<i>95th centile</i>
11	1.18	1.79	2.70
12	1.11	1.68	2.53
13	1.05	1.58	2.38
14	0.99	1.49	2.24
15	0.94	1.41	2.11
16	0.89	1.33	1.99
17	0.85	1.27	1.88
18	0.81	1.20	1.79
19	0.78	1.15	1.70
20	0.74	1.10	1.61
21	0.71	1.05	1.54
22	0.69	1.00	1.47
23	0.66	0.96	1.41
24	0.64	0.93	1.35
25	0.62	0.89	1.30
26	0.60	0.86	1.25
27	0.58	0.84	1.21
28	0.56	0.81	1.17
29	0.55	0.79	1.13
30	0.54	0.77	1.10
31	0.52	0.75	1.06
32	0.51	0.73	1.04
33	0.50	0.71	1.01
34	0.50	0.70	0.99
35	0.49	0.69	0.97
36	0.48	0.68	0.95
37	0.48	0.67	0.94
38	0.47	0.66	0.92
39	0.47	0.65	0.91
40	0.47	0.65	0.90
41	0.47	0.65	0.89

Transvaginal and transabdominal ultrasound examinations were performed on pregnancies at 11–14 weeks and 15–41 weeks, respectively. GA, gestational age.

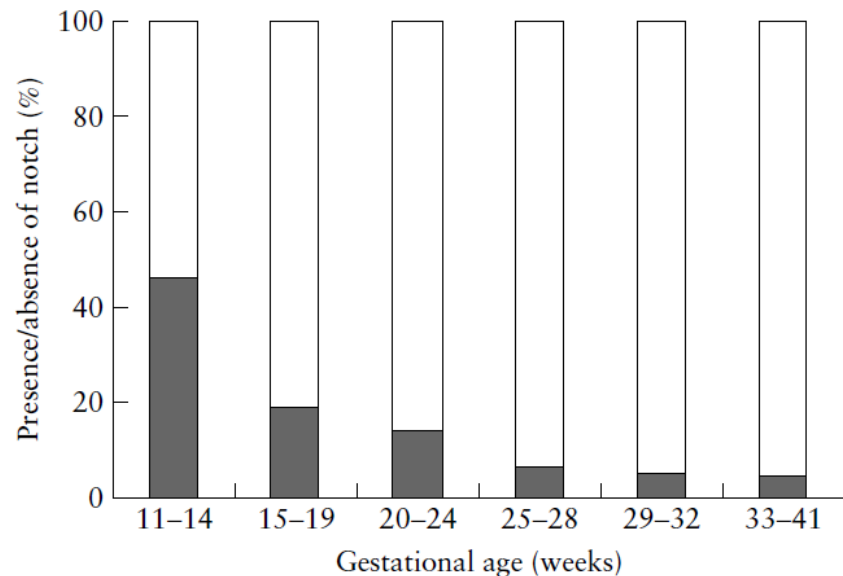


Figure 2 Prevalence of bilateral notching (■) or absence of notch (□) throughout gestation. Transvaginal and transabdominal ultrasound examinations were performed on pregnancies at 11–14 weeks and 15–41 weeks, respectively.

Teknik: Flowmåling i UtA i 1.trimester; GA 11-13+6

Plasencia et al. (4) viser, at der er signifikant forskel mellem PI-værdier målt transabdominalt og transvaginalt. Gennemsnit-PI målt transvaginalt på 1,98 (95%CI 1,93-2,08) er signifikant højere end mean PI målt transabdominalt på 1,83 (95% CI 1,78-1,89). Dette kan have betydning for estimering af risiko for udvikling af præeklampsi.

Lefebvre et al. (5) ser på to forskellige transabdominale målingssteder i 1.trimester og finder at alle kan undersøges med måling af UtA-PI på den cervico-corporale overgang imodsætning til at det kun lykkedes hos 62% at måle UtA-PI, hvor karret krydser a.iliaca ext. UtA-PI målinger fra den cervico-corporale overgang korrelerer bedre til målinger af UtA-PI i 2.trimester.

Teknik: Flowmåling i UtA i 2.trimester; GA 18-24

Langt de fleste studier anvender en abdominal tilgang til UtA på dette tidspunkt i graviditeten, men Papageorghiou et al. (6) anvender i et stort arbejde med 7851 singletons i GA 22-24 uger transvaginal teknik med gennemsnits-PI på 1,04 og 95percentil på 1,63. Gruppen argumenterer for fordelene ved den transvaginale tilgang til UtA med at karret nemt identificeres og ofte med en lille insonationsvinkel. Når man er tæt på karret opnås højere kvalitet af bølgeformen, hvilket øger intra- og interobserver reproducerbarhed.

Teknik: anbefalinger

1. Transabdominal teknik og transvaginal teknik er ligeværdige.
2. Den anbefalede måleenhed er PI, som bestemmes over mindst 3 ens, konsekutive bølgeforme. Gennemsnits-PI for højre og venstre side udregnes. PI er ca. 10% højere, når det bestemmes vaginalt.
3. Den anbefalede reference kurve er Gomez et al. (1), som er baseret på transvaginale målinger i uge 11-14 og transabdominale målinger i resten af graviditeten. Det anbefales at anvende transvaginal teknik før uge 15 og transabdominal teknik fra uge 15. Anvendes transabdominal teknik før uge 15, skal man være opmærksom på at referenceområdet er ca. 10% lavere end i referencekurven.

Acetylsalicylsyre som PE og FGR profylakse

Forfattere: Tanja Jakobsen & Kasper Pihl

Virkningsmekanismer (ASA)

Acetylsalicylsyre (ASA) er et NSAID (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug), der udover smertelindring har anti-inflammatorisk virkning på akutte og kroniske tilstande. Desuden hæmmer ASA trombocyttaggregationen, hvilket giver en anti-trombotisk virkning. ASA optages hurtigt igennem mave- og tarmslimhinde medførende peakværdier 1-2 timer efter indtagelsen. Halveringstiden er ca. 15 min.

ASA acetylerer og blokerer irreversibelt cyclooxygenasen (COX) som er involveret i arachidonsyre-metabolismen og prostaglandinsyntesen. Den anti-inflammatoriske virkning skyldes overvejende hæmning af prostaglandinsyntesen, men en effekt på tromboxan- og prostacyclinsyntesen (vasoaktive prostaglandiner) er også påvist. På grund af den irreversible blokering af COX er ASA i specielle tilfælde effektiv i selv små doser, ex. anti-trombotiske effekt (7).

Præeklampsi skyldes bl.a. mangelfuld placentation i den tidlige graviditet medførende placental ischæmi, mangelfuld perfusion og uteroplacental insufficiens. Dette aktiverer tromboxaner og prostacycliner som medfører vasokonstriktion af de små arterier og blodpladeaktivering. Hæmningen af tromboxan og prostacyclinsyntesen er hypotesen bag den gunstige virkning af ASA på gestationel hypertension, præeklampsi og IUGR. Virkningen ser ud til at være dosisafhængig, idet små doser er vist selektivt at påvirke tromboxansyntesen hvorimod større doser også hæmmer prostacyclinsyntesen. Dette er hensigtsmæssigt ved ASA-behandling idet en del af patogenesen bag præeklampsi er en ubalance imellem tromboxan og prostacyclin syntesen, som er meget udtalt ved svær præeklampsi. Tromboxan er en potent vasokonstriktor samt stimulator af trombocyttaggregering hvorimod prostacyclin er en vasodilatator og hæmmer af trombocyttaggregeringen. Ved en lille dosis af ASA hæmmer man derved vasokonstruktionen uden at hæmme vasodilatationen, hvilket mindsker den uteroplacental modstand (8).

ASA's anti-trombotiske effekt varer ca. 8-10 dage, hvorfor det anbefales at seponere ASA 1 uge inden planlagt kirurgi.

Behandling med acetylsalicylsyre

Effekten af behandling med acetylsalicylsyre (ASA) til forebyggelse af præeklampsi er første gang beskrevet tilbage i 1979 (9). Efterfølgende er der foretaget flere randomiserede studier, hvor man overvejende har evalueret effekten af ASA-behandling opstartet efter 16. uge i forhold til udviklingen af præeklampsi og øvrige graviditetskomplikationer. I et Cochrane review fra 2007 sammenfattes resultaterne fra 59 randomiserede kontrolleret studier (n=37.560) (10). Reviewet finder en 17% reduktion i risikoen for udviklingen af præeklampsi ved ASA-behandling blandt gravide med øget risiko for præeklampsi (RR=0,83; CI95% 0,77-0,85). Desuden bemærkes en 10% reduktion af risikoen for SGA (RR=0,90; CI95% 0,83-0,98). En subgruppeanalyse viste ingen signifikant forskel i behandlingseffekten for præeklampsi i forhold til om behandlingen med ASA var startet før eller efter uge 20.

En meta-analyse af Bujold et al. (11) har vist, at behandlingen med ASA kun har effekt, hvis den opstartes før uge 16. Meta-analysen baseres på randomiserede studier – heraf 12 studier med behandlingsstart før eller lig 16 uger og 22 studier med opstart efter 16 uger. Ved tidlig behandling reduceres risikoen for præeklampsi med 53% (RR=0,47; CI95% 0,34-0,56), og risikoen for svær præeklampsi med 91% (RR=0,09; CI95% 0,02-0,37). Desuden ses en reduktion af risikoen for gestationel hypertension, præterm fødsel og IUGR på henholdsvis 38%, 78% og 56%. Det bemærkes, at de enkelte studier med behandlingsstart før 16 uger er små (n mellem 50 og 126) og publikationsbias er bestemt muligt bedømt ved et Funnel plot.

Bujolds gruppe har i to efterfølgende meta-analyser vist, at tidlig behandling med ASA kun har effekt på tidlig/svær præeklamsi (12, 13). På baggrund af 4 randomiserede studier (n=392) ses en reducere af risikoen for svær præeklamsi på 78% (RR=0,22; CI95 0,08-0,57), hvorimod der ses en insignifikant reducere på 19% for mild præeklamsi (RR=0,81; 95CI 0,33-1,96) (12). Lignende resultat findes i den anden meta-analyse, der baseres på 5 randomiserede studier (n=556). Sværhedsgraden af præeklamsi baseres her på gestationsalderen for forløsning (\pm 37 uger). Risikoen for tidlig præeklamsi (<37 uger) reduceres med 89% (RR=0,11; 95CI 0,04-0,33), hvorimod der ses en insignifikant reducere på 2% for sen præeklamsi (\geq 37 uger) (RR=0,98; CI95 0,42-2,33) (13).

Population (ASA-studierne)

Effekten af ASA-behandling er langt overvejende evalueret blandt gravide med øget risiko for at udvikle præeklamsi. Risikovurderingen baseres primært på anamnese med tidligere præeklamsi eller øvrige kendte risikofaktorer (hypertension, diabetes, autoimmune lidelser). Desuden anvendes Doppler undersøgelse i arteria uterina til yderligere selektering blandt høj-risiko gravide. Det er allerede national praksis at opstarte behandling med ASA til gravide med høj risiko (jf. DSOG guideline 'Hypertension og præeklamsi'(14)).

Der foreligger ingen studier som har evalueret effekten af tidlig behandling med ASA (før uge 16) blandt uselekterede gravide.

Dosis af ASA

Behandlingen med ASA varierer i dosis blandt de forskellige studier. Typisk anvendes en daglig dosis på mellem 50-150 mg (11). I et stort Cochrane review med 59 randomiserede studier viste en subgruppeanalyse, at behandling med ASA reducerede risikoen for præeklamsi signifikant ved både en dosis \leq 75 mg og ved dosis >75 mg (10). Analysen er baseret på henholdsvis 21 studier (n=26.984, RR=0,88; CI95% 0,81-0,95) og 17 studier (n=5061, RR=0,64; CI95% 0,51-0,80). En yderligere subgruppeanalyse kunne ikke vise signifikant behandlingseffekt ved dosis på 100 og 150 mg, hvilket evt. kan tilskrives antallet af studier (15).

Der mangler studier, der belyser den optimale dosis ved ASA-behandling. På baggrund af ovenstående Cochrane review er der ikke evidens for at anbefale en daglig dosis på mere end 75 mg.

Opstart og varighed af behandling med ASA

Det optimale tidspunkt for opstart med ASA kendes ikke. Effekten af ASA er formentlig størst fra uge 8 og frem til omkring uge 18 idet placenteringen og omdannelsen af spiralarterierne finder sted her (16).

I Bujolds meta-analyse konkluderes, at behandlingen med ASA skal opstartes inden uge 16 for at have en virkning (11). I meta-analysen indgår 12 studier, som opstarter behandling med ASA før uge 16, og overvejende med opstart fra uge 12. Kun i 2 studier er behandlingen opstartet før uge 12 – dvs. fra uge 5-10 (17) og før uge 14 (ikke nærmere angivet) (18). I et nyere randomiseret studie (n=164) opstartes behandling med ASA i uge 8-10, og her ses signifikant reduktion af risikoen for hypertensive lidelser i graviditeten (RR=0,07; 95CI 0,01-0,51) (19). Der foreligger ingen større studier, der evaluerer effekten ved opstart med ASA før uge 8 (GA 8+0).

Det optimale tidspunkt for seponering af behandlingen med ASA er ikke beskrevet. Typisk behandles med ASA frem til forløsning af den gravide, men enkelte studier vælger at ophøre med behandlingen et par uger inden termin. Trods den antitrombotiske effekt ved ASA-behandling er der ikke beskrevet øget risiko for post-partum blødning i en stor meta-analyse med 31 randomiserede studier (n=32.217) (20).

I forhold til forebyggelse af præeklampsi er effekten af ASA-behandling i de sidste uger inden termin nok ubetydelig, hvorfor man kan overveje ophør med behandlingen for herved at bedre hæmostasen omkring forløsningen. I den sammenhæng foreslås seponering af ASA-behandling ved fulde 37 uger.

Hvornår på døgnet bør ASA gives?

I et dobbeltblindet randomiseret kontrolleret studie af Ayala et al. undersøges forskel i effekten af ASA-behandling (100 mg/dag) i forhold til hvornår på døgnet ASA indtages (21). 183 høj-risiko gravide randomiseres til én af seks grupper afhængig af ASA-behandling eller placebo, samt tidspunkt for indtag af ASA/placebo (efter opvågning, 8 timer efter opvågning eller ved sengetid). Behandlingen opstartes i uge 12-16 og varer frem til forløsning. Blodtrykket blev målt ambulantly 48 timer hver 4. uge indtil 7. graviditetsmåned, herefter hver 2. uge indtil forløsning samt i puerperiet. Det konkluderes, at ASA har en blodtryksnedsættende effekt der afhænger af hvornår på døgnet det indtages. Der er ingen effekt af ASA indtaget umiddelbart efter opvågning i forhold til placebo. Derimod reduceres blodtrykket signifikant når ASA indtages 8 timer efter opvågning og specielt ved sengetid. Den gennemsnitlige reduktion af blodtrykket ved forløsnings-tidspunktet var 12,4 mmHg (systolisk) og 8,1 mmHg (diastolisk) ved indtag af ASA ved sengetid i forhold til ASA indtaget umiddelbart efter opvågning.

Studiet viste også, at behandling med ASA signifikant reducerer forekomsten af præeklampsi, gestationel hypertension, IUGR og præterm fødsel i forhold til placebo-gruppen. Effekten af ASA er signifikant bedre, hvis ASA indtages 8 timer efter opvågning eller ved sengetid.

Der er ikke enighed om, hvorfor effekten af ASA-behandling afhænger af hvornår på døgnet det administreres. Tromboxan og prostacyclin har cyklisk effekt med peakkoncentration om natten, hvorfor én årsag kunne være, at hvis ASA gives ved sengetid er koncentrationen af ASA størst samtidig med peakkoncentrationen af de vasoaktive prostaglandiner.

Bivirkninger af ASA

Udover de almindelige kendte bivirkninger til ASA som gastritis, gastriske- og duodenale ulcera, hovedpine og opkastning samt forgiftning i svære tilfælde, skal man overveje evt. føtale bivirkninger. De fleste studier har ikke kunne påvise en teratogen effekt og en meta-analyse fra 2002 fandt ingen overordnet øget forekomst af kongenitte misdannelser hos børn hvor den gravide havde taget ASA i graviditeten (22). Nogle studier har påvist en øget forekomst af misdannelser hos fostre hvis mødre har indtaget ASA under graviditeten, men det er omdiskuteret om disse fund skyldes "recall bias" eller ASA indtaget i forbindelse med en virus infektion der i sig selv kan medføre misdannelser, hvis opstået i den tidlige graviditet under organogenesen.

Høj dosis ASA (over 500 mg dagligt) har anti-inflammatorisk virkning (påvirker prostaglandinsyntesen) og er således associeret med for tidlig lukning af ductus arteriosus ved behandling i 3. trimester. Lav dosis ASA (op til 100 mg dagligt) synes i denne sammenhæng uden risiko (Produktinformation Magnyl "DAK" 100 mg, pkt. 4.6, Lægemiddelstyrelsen). Der er risiko for, at høje doser ASA medfører blodtryksstigning (23).

Flere studier har undersøgt om der er en øget forekomst af blødningsepisoder hos ASA behandlede gravide. En meta-analyse fra 2007 inkluderede 31 randomiserede studier med ca. 32.000 kvinder påviste ingen øget forekomst af blødningsepisoder hos hverken mødre eller børn (20).

Der er blevet rejst mistanke om, at behandling med NSAID (herunder ASA) er associeret med spontan abort. Flere studier har vist en let øget risiko for spontan abort ved indtag af NSAID-præparater i 1. trimester (24-26). Det bemærkes, at risikoen for abort tilsyneladende er størst ved behandling omkring konceptionstidspunktet (24). Desuden bemærkes, at hovedparten af NSAID-præparaterne er lægeordineret og formentlig derfor i højere dosis end ved håndkøb. Et et nyere kohorte-studie (n=2780) undersøges sammenhængen mellem NSAID i håndkøb i forhold til risikoen for spontan abort (n=367), og her findes ingen øget risiko for abort uafhængigt af stratificering for NSAID-præparat (+/- ASA) eller behandlingsvarighed (27). Et større case-control studie har undersøgt sammenhængen mellem specifik behandling med acetylsalicylsyre i første del af graviditeten og risikoen for abort (28). Studiet indeholdte 542 cases med spontan abort (29% havde anvendt ASA) og 2587 kontroller (34% havde anvendt ASA). Der kunne ikke påvises nogen øget risiko for abort ved behandling med ASA i de 4 første måneder af graviditeten. Derimod var der en tendens til en beskyttende effekt (ikke signifikant).

Samlet set øger behandling med ASA (lav-dosis) i 1. trimester tilsyneladende ikke risikoen for spontan abort. I fald ASA udgør en øget risiko for abort, så er risikoen formentlig størst ved behandling i første halvdel af 1. trimester.

Konklusion vedrørende ASA

Der er evidens for, at behandling med ASA til høj-risiko gravide reducerer risikoen for udvikling af præeklamsi, gestationel hypertension, IUGR og præterm fødsel. Ved præeklamsi er effekten af ASA-behandling størst ved svær præeklamsi, hvor der er beskrevet reducere af risikoen på op til 91%. Behandlingen har kun effekt, hvis den opstartes tidligt i graviditeten – dvs. op til GA 16+0. Der forligger ikke undersøgelser af effekten af ASA ved behandlingsstart før GA 8+0. Der er ikke evidens for øget effekt ved dosis over 75 mg ASA dagligt. Effekten af ASA øges formentlig, hvis det administreres om aftenen frem for om morgnen.

Der er ikke evidens for at ASA medfører en øget risiko for kongenitte misdannelser eller postpartum blødning. Behandling med ASA (lav-dosis) i 1. trimester øger tilsyneladende ikke risikoen for spontan abort. Høje doser af ASA (over 500 mg dagligt) øger risikoen for præmatur lukning af ductus arteriosus.

Anbefaling vedrørende ASA til forebyggelse af FGR og præeklamsi

1. Effektivitet af ASA

Risikoen nedsættes svarende til den angivne relative risiko, RR.

- a. Early-onset præeklamsi (RR=0,09)
- b. Præeklamsi (RR=0,47)
- c. FGR (RR=0,54)

2. Administration af ASA

- a. Dosis: 75 mg/dagligt om aftenen (indtagelse om morgenen har tilsyneladende mindre effekt)
- b. Opstart: Fra GA 8+0. Opstart efter GA 16+0 har næppe nogen effekt.
- c. Seponering: GA 37+0. Seponering et par dage før elektiv præterm forløsning kan overvejes, selvom den øgede risiko for post partal blødning formentlig er negligeabel.

3. Bivirkninger ved ASA

a. Overvågning mhp. præmatur lukning af ductus arteriosus i 3. trimester er ikke indiceret ved ASA dosis på 100 mg/dagligt. Risikoen for spontan abort er tilsyneladende ikke øget ved behandling med ASA (lav-dosis) i 1. trimester. I fald ASA udgør en øget risiko for abort, så er risikoen formentlig størst ved behandling i første halvdel af 1. trimester. Dette bør tages i betragtning ved evt. opstart med behandling før GA 8+0.

UtA-PI 1. trimester: Screening for præeklamsi

Forfattere: Ida Kirkegaard, Anne Nødgaard Sørensen

Baggrund

1. trimester måling af UtA flow er beskrevet tilbage i 1991, men det første større studie omhandlende 1. trimester screening for præeklamsi med UtA flow blev publiceret i 2001. Frem til da havde fokus primært været på 2. trimester screening, men gennem de seneste år har der været et stort fokus på 1. trimester screening, både fordi 1. trimester scanning nu udføres rutinemæssigt mange steder, og dermed giver mulighed for andre undersøgelser end screening for kromosomanomalier, og også pga den mulige behandling med ASA, som formentlig kun har effekt hvis den startes op allerede ved udgangen af 1. trimester.

Ingen kontrollerede, randomiserede studier har undersøgt effekten af at screene for præeklamsi ved hjælp af flow-måling i UtA i 1. trimester. Derimod er der i de seneste år publiceret en række større prospektive kohortestudier, som har undersøgt screenings-performance af a.uterina måling i 1. trimester, både som selvstændig biomarkør, men også i kombination med maternelle karakteristika og BT, samt forskellige serum-markører. Studierne er listet i skema bagest i dokumentet.

Gestationsalderen for scanningen er ens i alle studierne, da de alle har scannet uge 11-14. Hovedparten af studierne har scannet abdominalt, men 3 af studierne har scannet vaginalt (det er uvist om dette har nogen betydning, PI er måske lavere ved abd.måling). Det ser ud til at a.uterina flow ændrer sig fra uge 11 til uge 14; et enkelt studie har dog fundet en uændret UtA PI 95th percentil fra uge 11 til uge 14, men flere andre studier har siden fundet at PI/RI falder fra uge 11 til uge 14 (29-32), og et af studierne konkluderer, at der bør justeres for ændringen i PI/RI fra uge 11 til uge 14, ligesom der også bør justeres for maternelt BMI og etnicitet (32).

Definitionen af præeklamsi er den samme i alle studier, da de alle har anvendt kriterierne defineret af International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (diastolisk BT > 90 ved to malinger med mindst 4 timer imellem og proteinuri 300mg på 24 timer eller mindst +2 på en stiks, nyopstået efter uge 20), så på denne måde er studierne sammenlignelige. Nogle af studierne, har skelnet mellem tidlig præeklamsi – defineret som krævende forløsning inden uge 34 - og sen præeklamsi, som forløses efter uge 34. Et studie har valgt at skille ved 37 uger i stedet for 34 uger.

Et enkelt studie har undersøgt high-risk graviditeter med risikofaktorer, mens alle de øvrige har undersøgt en low-risk population med en præeklamsi incidens på 1.4 – 2.9 %.

Abnormt a.uterina defineres forskelligt i studierne, mest anvendt er mean UtA PI > 95 percentilen, enkelte har brugt RI i stedet, begrundet med en bedre interobserver variabilitet (31). Studierne der har anvendt mean UtA PI > 95th percentile finder en sensitivitet på 33 – 50% med FPR på knap 5% for tidlig præeklamsi (< 34 uger) og en sensitivitet på 21 – 27 % med FPR 4.6 – 4.9% for alle præeklamsi. Det er muligt at øge detektionsraten til 81 % for tidlig præeklamsi og 41 % for alle præeklamsi ved at hæve FPR til 10%.

Generelt ligger positiv prædiktiv værdi (PPV) lavt, omkring 5-10 & pga den lave incidens, mens den negative prædiktive værdi (NPV) er meget høj, omkring 98-99%, hvilket kan anvendes i planlægningen af kontrol-forløb i 3. trimester, da et normalt UtA flow altså giver en meget lille risiko for præeklamsi.

2 studier har undersøgt om det er bedst at anvende lowest, mean, eller highest PI (på de to sider), og de konkluderer begge at der ikke er signifikant forskel i screening-performance på lowest, mean eller highest UtA PI (32, 33).

Studiet der har undersøgt high-risk graviditeter (def. som tidl. præeklamsi, hypertension, nyresygdom, adipositas, diabetes, hyperlipidæmi, autoimmune sygdomme, trombofili og abortus habitualis), finder blandt 154 high-risk graviditeter (incidens præeklamsi 13%) en detektionsrate på 7.7% for sen præeklamsi (> 34) og 28.6% for tidlig præeklamsi (< 34 uger) (34), altså ikke højere end blandt lav-risiko-studierne.

Bilateral notch er undersøgt i flere studier og ikke fundet brugbart i screening, idet flere studier har fundet at 45-63% af den samlede lav-risiko-population har bilateral notching og yderligere 18% unilateral notching, hvilket giver en dårlig screening performance, godt nok opnås en høj sensitivitet, men en forholdsvis lav specifitet (tidlig præeklamsi: detektionsrate 75%, specifitet 55%) (30, 31, 35).

Flere reviews har evalueret 1.trimester screening for præeklamsi med a.uterina flow, men de fleste af disse er allerede flere år gamle og har derfor ikke de seneste års store studier med, og det findes derfor ikke relevant med gennemgang af disse (36-39). Det seneste review er fra 2012 af Carbillon et al. (40), og heri konkluderes at på baggrund af nuværende data kan screening af lav-risiko-population med a.uterina flow som single marker ikke anbefales pga lav sensitivitet og lav PPV, mens de konkluderer at a.uterina flow kombineret med maternelle karakteristika er effektivt med en lav FPR og høj NPV, og at man kan overveje at indføre dette.

Konklusion / anbefaling vedrørende screening for præeklamsi i 1.trimester

- Studierne er sammenlignelige hvad angår definition af præeklamsi, men varierer mht målemetode, anvendt cut-off for abnorm a.uterina flow og population, hvilket måske kan forklare forskelle i resultater
- Mest anvendt som cut-off er mean UtA PI > 95th percentile.
- Sensitivitet af screening ved cut-off svarende til UtA PI \geq 95th percentilen i en lav risiko population.
 - Alle præeklamsi: 21-27%
 - Tidlig præeklamsi (< 34 uger): 33-50%
- Ved cut-off svarende til UtA PI \geq 95th percentilen i en lav risiko population er der en høj NPV på 98-99%, hvilket kan anvendes ved planlægning af videre kontrol-forløb.
- Screeningperformance kan forbedres til en sensitivitet på ca 90% for tidlig PE og ca 57% for all PE ved FPR på 10%, hvis a.uterina flow kombineres med maternelle karakteristika inkl. tidl. medicinsk og obstetrisk anamnese, maternelt BT og evt serum-markører

Anbefalinger:

1) Lavrisiko-gravide:

Det kan ikke anbefales at anvende UtA flow måling som isoleret screenings-markør for præeklamsi i 1. Trimester

2) Gravide med en eller flere risikofaktorer:

UtA flow måling kan indgå som en del af en samlet risikovurdering (evt ved brug af risiko-score skema fra Skejby eller Astraia-risiko-modul) mhp. at planlægge kontrol-forløb og evt. initiere profylaktisk behandling med ASA.

3) Højrisiko (tidl. svær PE, beh.kræv. prægestationel hypertension, kronisk nyresgd, autoimmun sgd, type 1 og 2 diabetes med proteinuri)

Acetylsalicylsyre behandling er indiceret uafhængigt af UtA flow måling (jvf. guideline om hypertension og præeklamsi), men UtA flow-måling kan evt benyttes til at planlægge videre kontrolforløb.

UtA-PI 1. trimester: screening for FGR

Forfattere: Ida Kirkegaard, Anne Nødgaard Sørensen

1. trimester screening med a. uterina fokuserer ofte på PE eventuelt i kombination med FGR. I modsætning til PE, så er der ikke noget behandlingsmæssigt behov for identifikation af FGR allerede i 1. trimester. Tidlig identifikation af FGR tillader dog intensiveret foster monitorering og herved mere kvalificeret timing af forløsningsstidspunktet, hvilket dog sjældent vil være før uge 25 på føtal indikation.

Ingen kontrollerede randomiserede studier har undersøgt effekten af screening for FGR med doppler flow måling af a. uterina. Til gengæld er der publiceret en del prospective kohorte studier, som beskriver screenings performance af doppler flow måling i a. uterina i forhold til FGR i lav risiko populationer. De vigtigste studier er nævnt i Tabel sidst i dokumentet.

Scanningstidspunktet er, med en enkelt undtagelse (41), uge 11-14, og der er en ligelig fordeling af vaginale og abdominale skanninger. Man har anvendt både AtU RI og PI, ligesom der er anvendt forskellige cut-offs $UtA-PI \geq 95^{th}$ og $UtA-PI \geq 90^{th}$. Det gælder for alle studier, at referenceværdierne er beregnet på baggrund af den pågældende studie population (anført i Tabel sidst i dokumentet) – der er således ingen fælles reference værdi eller standard kurve til sammenligning.

Definitionen af FGR er meget varierende i de forskellige studier hvilket vanskeliggør direkte sammenligning af screeningsperformance. Der er anvendt fødselsvægt $\leq 5^{th}$ eller 10^{th} centile evt. kombineret med fetal doppler flow målinger, gestationsalder ved forløsning og komplicerende PE. For studier der har anvendt screening med $UtA-PI \geq 90^{th}$ pc i 1. trimester i uselekerede populationer ses generelt en sensitivitet på 10–14% med FPR på 5-8% for $FGR \leq 10^{th}$ centile. Et enkelt studie (41) har en påfaldende høj screeningsperformance med sensitivitet på 33% og specifitet på 90%, hvilket måske kan forklares ved en lav incidens af IUGR ($\leq 10^{th}$ centile) i studie populationen på 1,2%. Denne population kan således ikke opfattes som uselekeret, men nærmere ekstremt lav-risiko. Et studie har undersøgt sammenhængen mellem $UtA-RI \geq 90^{th}$ pc og de forskellige subgrupper indenfor FGR (31). I nedenstående tabel ses stigende screeningsperformance afhængig af outcome: dårligst screeningperformance for $SGA \leq 10^{th}$ centile, stigende ved IUGR ($SGA \leq 10^{th}$ centile kombineret abnormt foster doppler flow) og early onset IUGR og bedst screeningperformance ses ved SGA kombineret med PE.

Table 4 Screening characteristics of first-trimester uterine artery Doppler resistance index $> 90^{th}$ centile for small-for-gestational age (SGA) and intrauterine growth-restricted (IUGR) pregnancies

Type of pregnancy	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR (95% CI)
Without pre-eclampsia					
SGA	13.7	91.7	17.8	89.0	1.9 (1.5–2.6)
IUGR	24.5	91.3	4.4	98.7	4.1 (2.8–6.0)
Preterm IUGR	37.5	91.3	3.3	99.5	5.6 (3.8–8.2)
SGA with pre-eclampsia	44.4	91.4	4.4	99.5	5.8 (3.7–8.9)

LR, likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Et studie har sammenlignet screeningsperformance for $FGR \leq 10^{th}$ centile i 11-14 uge med 22-24 uge, og performance er bedst ved screening i 22-24 uge især ved early onset FGR før 32. uge (35).

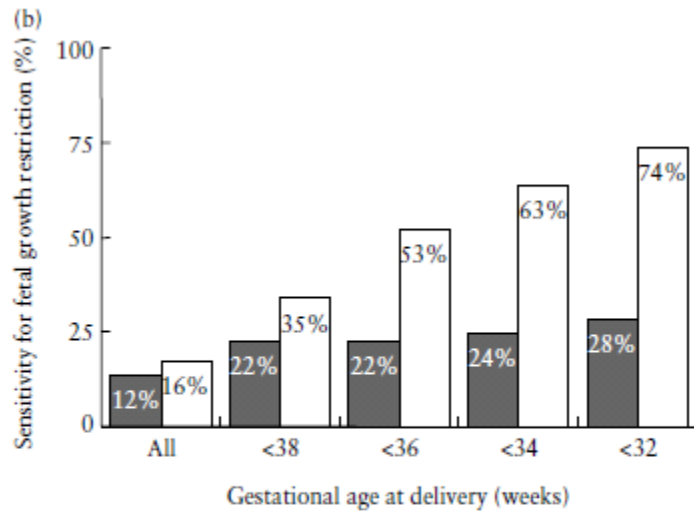


Figure 3 Sensitivity for pre-eclampsia (a) and fetal growth restriction without pre-eclampsia (b) of uterine artery mean pulsatility index > the 95th centile for gestation at 11–14 weeks (■), compared to values from a previous study at 22–24 weeks (□)⁴.

Unilateral eller bilateral notch har meget høj forekomst blandt lav risiko gravide (30-80%). Melchiorre (42) har vist, at sensitiviteten er høj men specificiteten lav og derfor konkluderes det, at notch heller ikke er nogen god screeningsparameter for FGR.

Konklusion / anbefaling vedr. screening for FGR i 1. trimester

- For litteratur gennemgangen gælder, at studierne er vanskelige at sammenligne direkte pga forskellige definitioner af FGR, forskellige cut-off værdier for UtA flow og forskellige undersøgelses populationer.
- Sensitivitet af screening ved cut-off svarende til UtA PI \geq 95th percentilen i en lav risiko population.
 - All FGR <10th centile: 5-8%
 - Tidlig (< 34w) FGR < 10th centile: 28-38%
- Screenings performance kan forbedres til en sensitivitet på ca. 50% for tidlig FGR og ca. 40% for all FGR ved FPR på 10% ved kombination med maternelle karakteristika, obstetrisk anamnese og serum-markører.

Anbefalinger:

- 1) Lav risiko: UtA-PI kan ikke anbefales som isoleret screenings redskab for FGR.
- 2) Moderat risiko: UtA-PI kan indgå som en del af en samlet risikovurdering mhp. at planlægge kontroller og evt. initiere profylaktisk behandling med ASA.
- 3) Høj risiko: For gravide med tidligere svær FGR (fødselsvægt < -33%) er der indikation for profylaktisk behandling med ASA uanset UtA-PI.

Screening ved kombination af UtA-PI og andre faktorer i 1. trimester

Flere studier har kombineret a.uterina flow med maternelle karakteristika (inkl. medicinsk og obstetrisks anamnese), maternelt BT og forskellige maternelle serum-markører og har ved disse kombinationer opnået væsentligt bedre screeningsperformance end for a.uterina alene. Gennemgang af disse studier ligger udenfor formålet, men det skal alligevel nævnes at Wright et al (43) for nylig har udviklet en prediktionsmodel, baseret på PI a.uterina flow, maters BT (mean arterial pressure) og maternelle karakteristika. I studiet er gestationsalder ved forløsning behandlet som en kontinuert variabel, og der er lavet 'overlevelsesanalyse' som time-to-delivery. Studiet er baseret på 1.426 cases med præeklampsi (2,4%), og 57.458 ikke-afficerede, og de finder en sensitivitet på 90 % for tidlig præeklampsi (< 34 uger) og 57 % for alle præeklampsi, for en FPR på 10%, se nedenstående tabel.

Der er basis for at øge screeningsperformance yderligere ved at inkludere serum-markører (PAPP-A, PP-13, PIGF, VEGF, ADAM-12, Inhibin A) i modellen. Andre mulige biomarkører inkluderer nye ultralydsparametre som placenta-volumen og placenta Doppler vascularization index and flow index.

Screening test	PE <34 weeks (n = 214)		PE <37 weeks (n = 568)		PE <42 weeks (n = 1,426)	
	FPR 5%	FPR 10%	FPR 5%	FPR 10%	FPR 5%	FPR 10%
Maternal characteristics	35.5	50.5	32.7	43.3	29.4	40.3
Maternal characteristics plus						
Uterine artery PI	59.3	75.2	40.0	55.1	31.2	42.2
MAP	58.4	72.9	44.0	59.3	37.3	53.5
Combined testing	79.9	89.7	54.6	71.5	34.9	56.6

Et andet helt nyt studie bør også i denne sammenhæng nævnes; Poon et al (32, 44, 45) har blandt 62,052 singleton gravide udviklet en kombineret algoritme for tidlig præeklampsi (forløsning < 34 uger) og tidlig SGA (forløsning < 37 uger) og finder for en samlet FPR på 10% en detektionsrate på 95,3% for tidlig præeklampsi, 47% for sen præeklampsi, 52.6% for tidlig SGA og 42 % for sen SGA, baseret på maternelle karakteristika, mean BT og mean UtA PI. Populationen er etnisk forskellig fra den danske, idet ca 20% er ikke-kaukasiere, og der må forventes lidt lavere detektionsrater i en mere kaukasisk population .

Et forsøg på systematisk at risiko-score alle gravide i 1. trimester er vist herunder. Skemaet er udviklet og anvendt på Obstetrisk og Gynækologisk afd, Skejby Sygehus, og erfaringer fra ca 900 gravide herfra viser at ca. 30% af alle gravide scorer 1 point eller mere.

Risikofaktorer

<i>Anamnese</i>		Poin t	Amb		Poin t	Amb	
Fødselsvægt i seneste graviditet			Medicinsk sygdom				
>-15%	0		Ingen	0			
-15% til -21%	1		Inflam. tarm rolig	1	12 ⁺⁰		
-22% til -33%	2	12 ⁺⁰	Thyreoidea	1	Snart		
< -33%	3	12 ⁺⁰	Svær (f.eks. nyresygdom)	2	Snart		
Hypertension (prægravid)			Livsstil, og andre faktorer				
Ingen	0		Ingen livsstils- eller andre fakt.	0			
ja, uden aktuel medicinsk beh	1		BMI \geq 35, ELLER BMI <17	1			
Ja, aktuel medicinsk behandling	2	12 ⁺⁰	Alder \geq 40	1			
Tidligere præeklamsi i seneste graviditet			Rygning >10 cigaretter dgl				
Ingen	0						
Let præeklamsi	1						
Svær præeklamsi eller HELLP	3	12 ⁺⁰					
Thrombofili			Andet (specificer og score)				
Ingen, FVL heterozygot	0		1				
Let, FVL Homozygot	1		2				
Svær: APLS, ell kombination	3	Snart	3				
Samlet "visitationsscore"		Score		Dato:		Initialer:	
PAPP-A ved 1. Trimester skanning							
PAPP-A \geq 0,3 MoM		0		PAPP-A mellem 0,1 og 0,2 MoM		2	
PAPP-A mellem 0,2 og 0,3 MoM		1		PAPP-A <0,1 MoM		3	19

UtA-PI ved GA 18-20: screening for PE og FGR

Forfattere: Vibike Gjørup og Marianne Østergård.

Abnorm UtA-PI er associeret med øget forekomst af præeklamsi (PE) og føtal væksthæmning (FGR). Formålet med litteraturgennemgangen er at vurdere UtA Dopplers anvendelighed til screening for hovedsagelig PE og FGR i 2. trimester.

Vi har gennemgået 12 studier. De fleste artikler undersøger risikoen for PE og FGR, men flere studier har også set på GH (gestationel hypertension), perinatal død og præterm fødsel. Der er betragtelig overlap i den underliggende patofysiologi mellem PE og FGR og derfor er litteraturgennemgangen samlet.

Hovedparten af studierne anvender UtA-PI som markør for abnorm UtA-flow, men flere artikler medtager også notch som markør (6, 46-48). Halvdelen af studierne har scannet a. uterina abdominalt, andre vaginalt (4, 6, 45, 49-51).

A.uterina flow ændrer sig fra uge 18 til uge 24. Cooper et al. (50) finder forbedret PPV og NPV af graviditetskomplikationer for Doppler i GA 22 fremfor GA 18 i en højrisikogruppe med lavt PAPP-A < 0,4 MoM, 5-percentil. Da der screenes 2-3 uger senere i studierne i forhold til det vanlige screeningstidspunkt i DK, må en lavere PPV og NPV forventes ved det danske screenings tidspunkt.

Samtlige forfattere pointerer, at detektion af en højrisikogruppe i 2.trimester ikke får stor konsekvens, da der er begrænsede muligheder for intervention og dermed forbedring af outcome, men det giver mulighed for målrettede antenatale kontroller.

I studierne er sensitiviteten størst for PE, især PE *med* FGR, hvor der i hhv. tidlig (GA<34) og sen (GA>34) forekomst findes en sensitivitet på op til 93% og 69% ved en FPR på 5%. For isoleret tidlig- og sen PE findes en sensitivitet på 80% og 24% ved FPR på 5% og 96% og 44% ved FPR på 10%.

Ved kombineret 1. og 2. trimester screening, hvor man udover UtA-PI indrager maternelle faktorer og anamnese, bliver sensitiviteten for tidlig- og sen PE hhv. 90,9% og 31% ved FPR på 5% og 100 % og 46,5% ved en FPR på 10% (4). Ved isoleret FGR findes sensitiviteten ved tidlig FGR på 56% ved en FPR på 5,1% (Papageorghiou 2001) og ved sen FGR 22% ved en FPR på 10% (49).

Nogle studier har medtaget risikoberegning for GH og enkelte studier (45, 46, 52) beskriver anvendeligheden af UtA-PI til at forudsige risikoen for perinatal død, hvor sensitiviteten findes fra 60 - 83 % for perinatal død ved samtidig PE, FGR eller abruptio.

Gennemgang af de enkelte studier vedrørende UtA-PI i GA 20

Albaiges et al. publicerer (46) på basis af en lavrisiko population på 1757 gravide i GA 23, at abnorm UtA-PI og/eller bilateral notch førende til forløsning før GA 34 har sensitivitet på 90% for PE og 70% for FGR (<10-percentil). Sensitiviteten for intrauterin fosterdød er 83,3 % og halvdelen af tilfældene er med abruptio.

Table 3. Screening Characteristics for Bilateral Notches or Mean Pulsatility Index Above 1.45

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Relative risk
Preeclampsia (<i>n</i> = 65)	44.6 (32.2, 57.4)	94.1 (92.9, 95.2)	22.6 (15.6, 30.7)	97.7 (97, 98.4)	10.2
Preeclampsia, delivery before 34 wk (<i>n</i> = 10)	90 (55.5, 99.7)	93 (91.7, 94.2)	7 (3.2, 12.6)	99.9 (99.7, 100)	114.5
Birth weight below tenth percentile (<i>n</i> = 143)	22.3 (15.8, 30.1)	94 (92.7, 95.2)	25 (17.6, 33.2)	93.1 (91.8, 94.4)	3.7
Birth weight below third percentile (<i>n</i> = 52)	30.2 (18.7, 45.1)	93.4 (92.1, 94.5)	12.5 (7.3, 19.4)	97.8 (96.9, 98.4)	5.5
Birth weight below tenth percentile, delivery before 34 wk (<i>n</i> = 10)	70 (34.8, 93.3)	93 (91.7, 94.2)	5.5 (2.2, 10.9)	99.9 (99.5, 100)	29.7
Birth weight below third percentile, delivery before 34 wk (<i>n</i> = 9)	77.8 (40, 97.2)	93.1 (91.7, 94.2)	5.5 (2.2, 10.9)	99.9 (99.6, 100)	44.7
Fetal death (<i>n</i> = 6)	83.3 (35.9, 99.6)	92.8 (91.5, 94)	3.9 (1.3, 8.7)	99.9 (99.7, 100)	63.6
Placental abruption (<i>n</i> = 10)	50 (18.8, 81.3)	92.9 (91.5, 94)	3.9 (1.3, 8.7)	99.7 (99.3, 99.9)	12.7

NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV are presented as percentage (95% confidence interval).

I 2008 undersøger Onwudiwe et al. (49) 3529 lavrisiko gravide ved GA 22–24. Anvendelse af UtA-flow til detektion af PE, SGA og GH er begrænset og afhængig af GA. Ved isoleret anvendelse af UtA-PI er detektionsraten for udvikling af tidlig PE: 95,7%, sen PE: 41%, SGA (<10-percentil): 22,3% og GH: 20,3%. Detektionsraten bliver højere, hvis man kombinerer UtA-PI med maternel anamnese og middel blodtryk (MAP). Detektionsraten er da for tidlig PE: 100%, sen PE: 56,4%, SGA (<10%): 27,3% og GH: 54,1% ved en FPR på 10%.

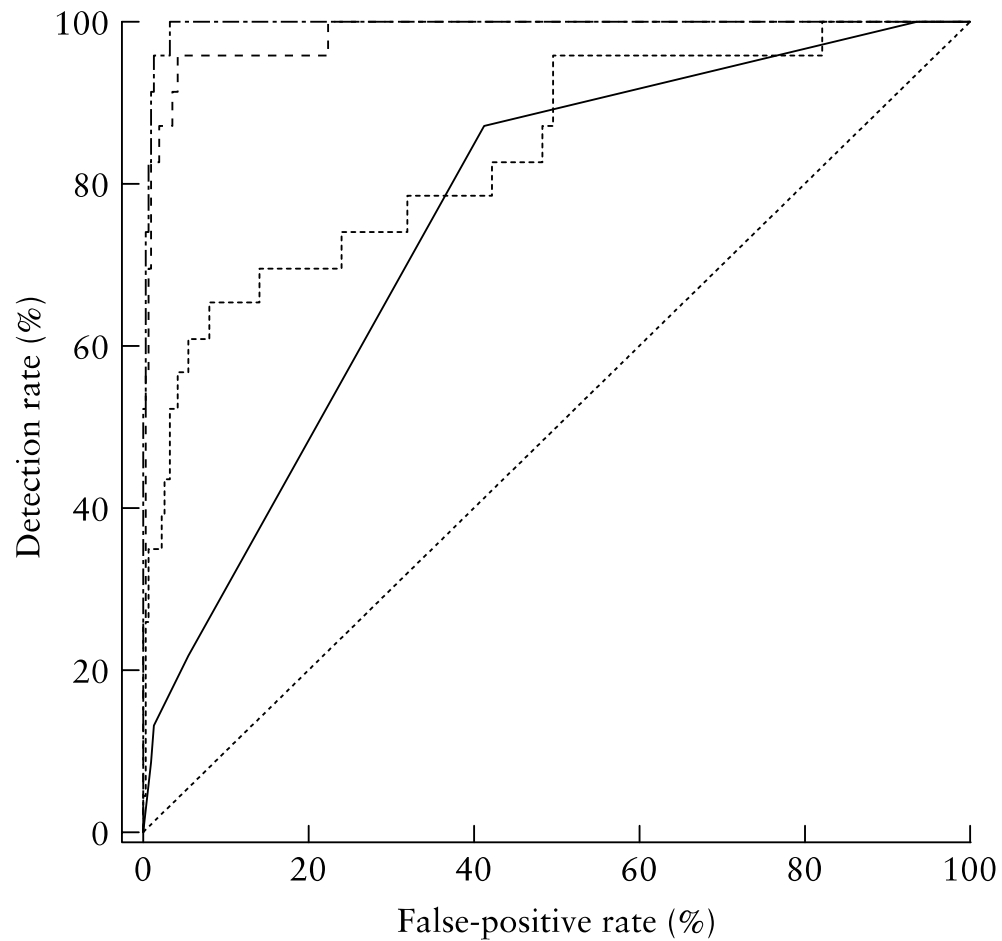


Figure 3 Early pre-eclampsia. Detection and false-positive rates for screening by maternal factors only (—), uterine artery pulsatility index only (- - -), mean arterial pressure only (.....) and a combination of the three (- · - · -).

Papageorghiou et al. (53) screener 8335 lavrisiko gravide i uge 23 med vaginal UtA- PI og/eller notch. Han undersøgte sensitiviteten for PE *med* FGR, PE *uden* FGR og FGR *uden* PE i forskellige GA. Sensitiviteten var størst ved PE *med* FGR på 69% i forhold til PE *uden* FGR på 23,9% eller FGR *uden* PE på 13,2%. Sensitiviteten

stiger ved faldende GA ved forløsning. Sensitiviteten var således hhv. 93,3%, 80% og 56% ved forløsning < 32 uge. Sensitiviteten af bilateral notch var tilsvarende sensitiviteten af UtA-PI, men FPR ved notch var 9,3% hvorimod den ved UtA-PI kun var 5,1%. Ved abnorm UtA-PI i 23. uge findes således en 6 gange øget risiko for alvorlige komplikationer, hvorimod der ved normal UtA-PI findes en halvering af risikoen.

Yu et al. (51) bestemmer sammenhængen mellem PE, SGA og GA v. fødsel og deres indbyrdes forhold i prædiktion af PE ved flowmåling i UtA. 30639 lavrisiko gravide screenes transvaginalt i GA 22-24. I populationen er en høj andel afro-amerikans. Gruppen finder UtA-PI > 1,58 (95-percentil) hos 77,2% af kvinder med PE og fødsel før 34.uge, 35,9% hos kvinder med PE og fødsel i GA 34-37 og 21,9% hos kvinder med PE og fødsel GA>37. 82,3%, 46,9% og 28,8% for kvinder med PE og SGA, og 43,8%, 21,2% og 8,4% for SGA uden PE. Gruppen konkluderer at UtA-PI er mere effektiv til identifikation af PE med behov for forløsning GA< 34. Tidlig PE er oftere associeret med SGA end mildere PE, hvor kvinderne føder til termin.

Espinoza et al. (48) undersøger om bilateral notch anvendes som selvstændig faktor i risikovurdering for PE, SGA, GH hos 3950 hispanic lavrisiko gravide ved abdominal skanning i GA 23-25. Prævalens af PE (3,4 %) (tidlig: 0,5 %; sen: 2,9 %), SGA uden PE (10 %) og GH (7,9%), samt abruptio (0,7 %). I studiepopulationen havde 7,2 % bilateral notch, hvilket var en uafhængig variabel for udviklingen af PE (OR 2,1), early onset PE (OR 4,5) og GH (OR 1,5). Derimod er bilateral notch ikke en afhængig variabel ved prædiktion af early onset PE eller SGA. Bilateral notch betyder noget for sensitiviteten for tidlig PE, hvor den øges fra 80 % til 90 %, men ikke betyder noget for FGR.

El-Hamedi (47) undersøger i 2005 en højrisiko population på 330 gravide i GA 24-30, hvor uni- og/eller bilateral notch medfører en 7 gange øget risiko for udvikling af PE. Den viden foreslås anvendt til redistribution af antenatale kontroller.

Smith et al publicerede i 2007 (52) et arbejde, hvor sammenhængen mellem UtA Doppler og risiko for intrauterin fosterdød blev undersøgt i en lavrisiko population med vaginal skanning i GA 22-24. De finder at gennemsnits-PI > 1,43 (> 9-percentil) og bilateral notch begge er associeret med øget risiko for intrauterin fosterdød – specielt ved GA<32 (tidlig/placenta-dysfunktion) og konkluderer at abnorm UtA Doppler er en god prediktor for tidlig intrauterin fosterdød med en sensitivitet på 58,5% ved FPR på 5%.

Kombineret 1. og 2. trimester UtA Doppler

Plasencia et al. (4) designede et prospektiv screenings-studie af 3107 singleton gravide. I 1. trimester har 20 % abnorm UtA-PI. Kun 25% af disse vil forblive i højrisiko gruppen i 2.trimester pga vedvarende abnorm UtA-PI. Ved kombineret screening inkluderende 1. – og 2. trimester UtA-PI, PI- ratio, maternelle faktorer og anamnese fandt de en sensitivitet for tidlig og sen PE på hhv 90,9% og 31 % ved en FPR på 5%. Sættes FPR til 10 % detekteres 100% tidlig PE og 46,5 sen PE.

Table 2 Performance of screening for early and late pre-eclampsia, by uterine artery pulsatility index (PI) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks alone, combined with maternal factors, and with the ratio of uterine artery PI between 11 + 0 and 13 + 6 weeks and between 21 + 0 and 24 + 6 weeks

<i>Performance of screening test</i>	<i>Early pre-eclampsia</i>	<i>Late pre-eclampsia</i>
Area under receiver–operating characteristics curve (mean (95% CI))		
Uterine artery PI at 11 + 0 to 13 + 6 weeks	0.872 (0.781–0.962)	0.590 (0.513–0.668)
Uterine artery PI at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and history	0.931 (0.904–0.958)	0.779 (0.726–0.832)
Combined screening including ratio	0.983 (0.972–0.993)	0.783 (0.729–0.837)
Detection rate for 5% false-positive rate (% (95% CI))		
Uterine artery PI at 11 + 0 to 13 + 6 weeks	45.5 (24.4–67.8)	15.5 (8.0–26.0)
Uterine artery PI at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and history	45.5 (24.4–67.8)	31.0 (20.5–43.1)
Combined screening including ratio	90.9 (70.8–98.6)	31.0 (20.5–43.1)
Detection rate for 10% false-positive rate (% (95% CI))		
Uterine artery PI at 11 + 0 to 13 + 6 weeks	77.3 (54.6–92.1)	26.8 (16.9–38.6)
Uterine artery PI at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and history	77.3 (54.6–92.1)	42.3 (30.6–54.6)
Combined screening including ratio	100 (84.4–100)	46.5 (34.5–58.7)

2. trimester UtA Doppler plus serummarkører

Da der ikke er en enkelt screeningstest med sufficient prædiktionskraft af PE og FGR har flere forskere forsøgt at øge den prædiktive værdi af screeningstests ved at kombinere dem. I 2006 undersøgte Spencer et al. (54) i et case-control studie sammenhængen mellem mean-PI, Activin A, Inhibin A, PAPP-A og frit-beta-hCG i GA 22-24+6 og risiko for udvikling af PE. Screening ved en kombination af UtA-PI, activin A og inhibin A kunne identificere 75% af de kvinder, der ville udvikle præeklampsia ved en FPR på 5% og 92% ved en FPR på 10%. Samme gruppe rapporterede i 2007 (55) fra endnu et case-control studie om kombinationen af PP-13 og PAPP-A i GA 11+0-13+6 og UtA-PI i GA 22-24. Der er ingen additiv værdi mellem screeningsparametrene, men forfatterne fremhæver et potentiale ved PP-13, som en tidlig markør for udvikling af præeklampsia.

Konklusion vedrørende screening for præeklampsia / FGR i 2.trimester

Undersøgelserne i den gennemgåede litteratur varierer mht. den gestationsalder, hvor der screenes (GA 16-24), jo højere GA des bedre PPV. Der er også forskel på målemetoden (vaginalt/abdominalt), anvendt cut-off for abnorm UtA-flow (90-95-percentil) og population (etnicitet og lavrisiko/højrisiko), hvilket afspejler sig i varierende prævalens af PE og FGR. Studierne er sammenlignelige, hvad angår definition af præeklampsia.

- 1) Screeningperformance er bedst for tidlig præeklampsi. Sensitiviteten er størst, hvis der samtidig er FGR.
- 2) Mest anvendt som cut-off er gennemsnits-UtA-PI > 95-percentil, hvor der findes en sensitivitet omkring 80 - 93 % ved FPR på 5% for tidlig PE (< 32 - 34 uger).
- 3) Notching (unilateral/bilateral) er undersøgt i flere studier og ikke fundet egnet til screening (GA 19-21). Flere studier har fundet at sensitiviteten for notch er lavere end for UtA-PI, i GA 22-25.
- 4) Screeningperformance kan bedres ved at kombinere 2. trimester UtA Doppler med maternel anamnese og BT. Sensitivitet for tidlig PE var ved isoleret UtA-PI = 95% og ved kombination med UtA-PI, anamnese og BT = 100% ved FPR på 10 %.
- 5) 2. trimester screening for PE, FGR eller perinatal død forbedrer ikke outcome, da der ikke er interventions-muligheder.
- 6) UtA-PI er ikke sufficient som enkeltstående screening-test for PE, FGR eller perinatal død i 2.trimester.

Anbefaling vedrørende screening for præeklampsi / FGR i 2.trimester

- 1) Screening af UtA-flow i ca. 20 graviditetsuge.
 - a) Sensitivitet ved PI > 95-percentilen som svarer til + 1,7 SD eller Z score.
 - i) Early onset præeklampsi: 85%
 - ii) Alle præeklampsi: 35 %
 - iii) Early FGR 56 %
 - iv) Alle FGR 13 %
- 2) UtA-PI < 95-percentil, normalt BT, normal anamnese: Meget lille risiko for tidlig PE
- 3) Normalt UtA-PI indikerer ikke seponering af påbegyndt ASA-profylakse.
- 4) Lavrisiko gravide:
 - a) Screening kan **ikke** anbefales, da resultatet næppe vil få konsekvens for intervention eller kontrolprogram.
- 5) Risiko for præeklampsi (evt allerede i ASA profylakse):
 - a) Undersøgelsen kan overvejes mhp planlægning af kontrolprogram.
 - b) Øvrige risikofaktorer inkluderes i denne planlægning
- 6) Risiko for FGR (evt. allerede i ASA profylakse):
 - a) Ved UtA-PI > 95-percentil kan kontrolskanning uge 26+0 – 28+0 overvejes.
 - b) Pga. chance for ”senmodning” kan UtA-PI gentages ved denne kontrol. Er den normaliseret, er risikoen for svær tidlig FGR lille.
 - c) Ved UtA-PI < 95-percentil kan kontrolskanning udskydes til uge 30+0 – 34+0.
 - d) Ved UtA-PI < 95-percentil er der ikke indikation for at gentage den.

Uta-PI ved SGA og FGR i 3. trimester

Forfattere: Pernille Nørgaard, Anne Nødgaard Sørensen

Der findes kun få studier, som beskriver UtA flow i 3 trimester. Der foreligger ingen større prospektive kohorte studier til undersøgelse af screeningsperformance. Der er primært tale om mindre studier, som sammenligner outcome hos cases (abnormt UtA-PI i 3. trimester) med kontroller (normalt UtA-PI) samt enkelte mindre kohortestudier af gravide med PE eller FGR, som undersøger UtA flow sammenholdt med outcome. De fleste studier har anvendt UtA-PI > 95 percentilen som cut-off for abnormt flow i UtA..

Gravide der enten i 1. eller 2. trimester har fået påvist normalt UtA-PI vil ikke senere udvikle abnormt flow, og der er derfor ikke indikation for fornyet flow måling i UtA hos disse patienter (*Personal communication* Lingman og Marsal, Lund). For lav risiko gravide der i 2. trimester har fået påvist abnormt UtA-PI gælder, at det vil normaliseres hos ca. 40 % i 3. trimester (56). Lav risiko gravide med persisterende abnormt UtA-PI i 3. trimester har en øget risiko for IUGR (OR=21), præterm fødsel før 34. uge (OR=17) og PE (OR=20) ved sammenligning med gravide med normalt UtA-PI (56).

Tabellen herunder demonstrerer, at gravide med sen normalisering af UtA flow > 22w (Gruppe 2) kun har lettere øget risiko for IUGR (OR=3.9), præterm fødsel < 34w (OR=2.5) og PE (OR=2.5), når man sammenligner med gravide med normalt UtA flow (Gruppe 3). De adskiller sig herved betydeligt fra gruppen med persisterende abnormt UtA flow (Gruppe 1) (56).

Table 1. Outcome according to third-trimester uteroplacental Doppler in low-risk pregnancies with increased uterine artery (UtA) resistance in the second trimester

Outcome	Group 1 (n = 62)	Group 2 (n = 42)	Group 3 (n = 104)	P† Grp 1 vs. 2	P† Grp 1 vs. 3	P† Grp 2 vs. 3	P† All groups
GA at delivery (weeks)	36.20 ± 3.45	38.59 ± 1.76	38.53 ± 1.72	< 0.001*	< 0.001*	1.000	< 0.001*
Birth weight (g)	2408 ± 763	3116 ± 463	3324 ± 449	< 0.001*	< 0.001*	0.290	< 0.001*
Birth-weight Z-score	-1.01 ± 0.97	-0.41 ± 1.27	0.07 ± 0.86	< 0.001*	0.007*	0.010*	0.029*
Admission to NICU	16 (25.8)	1 (2.4)	4 (3.8)	< 0.001*	< 0.001*	1.00	—
SGA	20 (32)	4 (9.5)	1 (1)	0.007*	< 0.001*	0.03*	—
IUGR	18 (29)	0	2 (1.9)	< 0.001*	< 0.001*	1.00	—
Pre-eclampsia	10 (16.1)	1 (2.4)	1 (1)	0.047*	0.002*	0.438	< 0.001*
Delivery < 37 weeks	20 (32.2)	4 (9.5)	9 (8.6)	0.009*	0.003*	1.00	< 0.001*
Delivery < 34 weeks	9 (14.5)	0	1 (1)	0.01*	0.003*	1.00	< 0.001*
Cesarean section due to fetal distress	9 (14.5)	6 (14.3)	4 (3.8)	—	0.018*	0.036*	0.034*

Data are given as mean ± SD or n (%). Group 1 consisted of patients with persistent abnormal UtA Doppler in the third trimester. Group 2 consisted of patients with normalized UtA Doppler in the third trimester. Group 3 were controls. *Significant ($P < 0.05$). †Bonferroni post hoc test for comparison of continuous variables and Fisher's test for categorical variables. ‡ANOVA for comparison of continuous variables and chi-square test for categorical variables. GA, gestational age; IUGR, intrauterine growth restriction; NICU, neonatal intensive care unit; SGA, small-for-gestational age.

Kilde: Ghi et al. UOG. 2010

Li et al. (57) målte UtA flow og UA flow hos 570 høj risiko gravide med PE. De scorede abnorme fund i UtA (1 point ved notch eller høj PI på den ene side, 4 point ved både notch og høj PI på begge sider) og fandt, som det fremgår af nedenstående tabel, at jo højere score jo større risiko for adverse outcome.

Figure 1. Perinatal outcome in relation to the uterine artery score (UAS) system

Parameter	UAS					P
	0	1	2	3	4	
Total n	363	76	79	35	17	
Nulliparous n (%)	249 (69)	49 (64)	51 (65)	25 (71)	9 (53)	NS
Severe pre-eclampsia n (%)	46 (13)	20 (26)	20 (25)	12 (34)	10 (59)	< 0.0001
Gestational age at delivery (weeks, mean \pm SD)	39.2 \pm 1.9	37.0 \pm 3.2	36.7 \pm 3.9	35.6 \pm 3.9	31.9 \pm 5.0	< 0.0001
Birth weight (g, mean \pm SD)	3548 \pm 824	2765 \pm 845	2630 \pm 891	2318 \pm 667	1528 \pm 905	< 0.0001
Weight deviation from mean (%)	0.18 \pm 15	-8.77 \pm 12	-11.15 \pm 13	-17.03 \pm 14	-22.54 \pm 12	< 0.0001
Cesarean section n (%)	94 (26)	29 (38)	33 (42)	22 (63)	12 (71)	< 0.0001
Delivery < 37 weeks n (%)	34 (9)	21 (28)	29 (37)	20 (57)	13 (76)	< 0.0001
Delivery < 34 weeks n (%)	6 (2)	12 (16)	13 (16)	6 (17)	9 (53)	< 0.0001
SGA newborn n (%)	25 (7)	10 (13)	16 (20)	11 (31)	8 (47)	< 0.0001
NICU admission n (%)	9 (2)	2 (3)	8 (10)	6 (17)	4 (24)	< 0.0001

NICU, neonatal intensive care unit; NS, non-significant; SGA, small-for-gestational age. Spearman's rank correlation analysis was used for statistical analyses.

Kilde: Li et al. UOG. 2005(57)

Ved mindst ét abnormt fund i UtA (score 1-4) fås OR for sectio på 2.47, for SGA på 3.76 og for neonatal indlæggelse på 4.21. Mest markant er den øgede OR for præterm fødsel før 34. uge på 14.25 og for fødsel før 37. uge på 6.48.

Ghosh et al (58) målte UtA flow og UA flow hos 353 høj risiko gravide med FGR. De scorede ligeledes abnorme fund i UtA fra 1 til 4, som angivet ovenfor. Ved mindst ét abnormt fund i UtA (score 1-4) fandtes OR for SGA på 4,27, for sectio på 6.13, for fødsel før 37. uge på 6.44 og OR for neonatal indlæggelse på 7,75. De undersøgte desuden, hvor god en prædikator abnormt UtA flow er for fire former for adverse outcome, SGA, sectio, præterm fødsel før 37. uge og indlæggelse på neonatalafdeling (se nedenstående figur) sammenlignet med abnormt UA flow. De fandt at abnormt flow i de to kar er nogenlunde ligeværdige prædiktorer for adverse outcome, og at andelen af gravide med adverse outcome øges hvis flow er abnormt i begge kar.

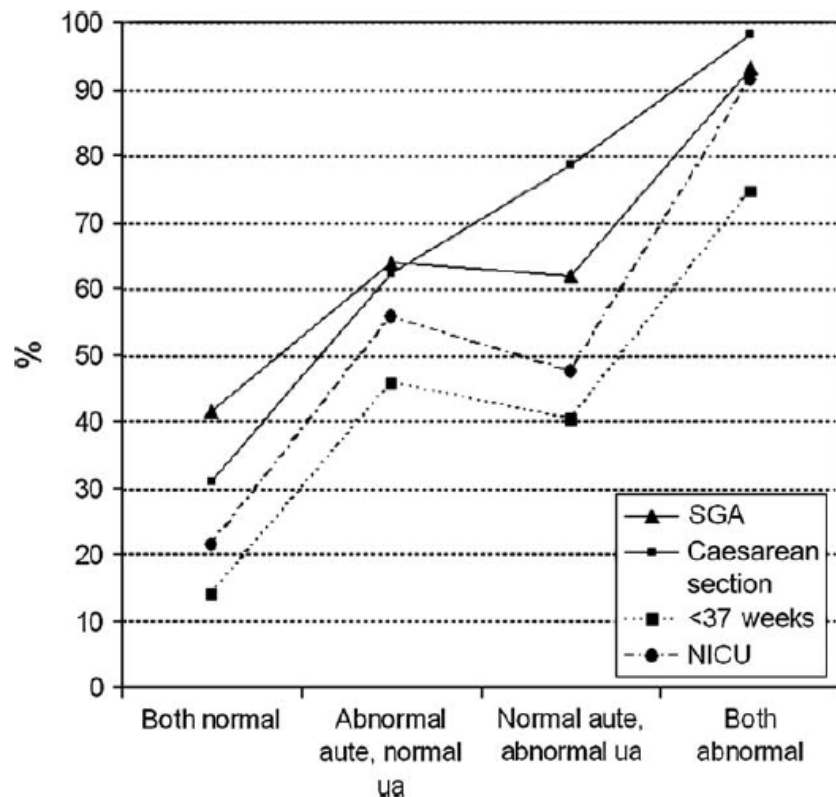


Figure 1. Perinatal outcome in relationship to four groups according to normal or abnormal Doppler profile of placental vessels. Group 1: normal uterine and umbilical artery; group 2: abnormal uterine but normal umbilical artery; group 3: normal uterine but abnormal umbilical artery and group 4: abnormal uterine and umbilical artery Doppler. Aute, uterine artery; ua, umbilical artery.

Kilde: Ghosh et al. BJOG. 2008 (58)

Konklusion ved anvendelse af UtA-PI ved FGR og SGA i 3. trimester

Gravide der enten i 1. eller 2. trimester har fået påvist normalt UtA-PI vil ikke senere udvikle abnormt flow, og der er derfor ikke indikation for fornyet flow måling i UtA hos disse patienter. For lav risiko gravide der i 2. trimester har fået påvist abnormt UtA-PI gælder, at det vil normaliseres hos ca. 40 % i 3. trimester. For lav risiko gravide med persisterende abnormt flow i 3. trimester ses øget forekomst af IUGR (30 %), PE (16 %) og præterm fødsel < 34. uge (14 %). De fleste gravide med adverse outcome har abnormt UtA PI, men de fleste gravide med abnormt UtA PI har normalt outcome.

På baggrund af de få ovenstående undersøgelser kan det ikke anbefales at udføre rutinemæssig screening med UtA flow hos lav risiko gravide i 3. trimester. Hos høj risiko gravide kan det overvejes at måle UtA flow, mhp planlægning af kontrolforløb, men det er uklart om det vil kunne optimere outcome. UtA flow kan anvendes ved udredning af FGR, idet abnormt UtA flow taler for placentafaktor som årsag til FGR. Ved FGR kompliceret med abnormt UA flow vil persisterende abnormt UtA flow i 3 trimester øge risikoen for adverse outcome.

Litteraturoversigt: 1.trimester screening for PE med UtA-PI

Studie	Study design	Population	GA Method	Outcome definition	A.uterina 'abnormal result'	A. uterina Cut-off	Other	Sens	Spec	PPV	NPV	
Melchiorre K, 2008, UOG (31)	Prospective cohort n = 3058	Low risk Population: Term PE: 1.1% Preterm PE: 1.9%	11-14 Abd	Term PE > 37 w	UtA-RI > 90th pc	0.82		21.1				
					UtA-RI > 95th pc	0.85		8.8				
					UtA-RI > 97.5th pc	0.88		7.0				
					Bilateral notches							
				Preterm PE < 37 w	UtA-RI > 90th pc	0.82		48.5	91.8	6.2	99.4	
					UtA-RI > 95th pc	0.85		24.2	95.8	6.0	99.1	
					UtA-RI > 97.5th pc	0.88		12.1	98.1	6.7	99.0	
					Bilateral notches			75.8	55.3	1.9	9.5	
Napolitano R, 2011, UOG (59)	Prospective cohort n = 6221	Mixed population (Nulliparous + high risk parous) Term PE: 2.9% Early PE: 0.4% Preterm PE: 0.9%	11-14 Abd.	All PE	Lower UtA-PI			AUC: 0.552 (0.505-0.599)				
					Mean UtA-PI			AUC: 0.556 (0.509-0.604)				
					Higher UtA-PI			AUC: 0.555 (0.508-0.601)				
					Early PE	Lower		AUC:				

Litteraturoversigt: 1.trimester screening for PE med UtA-PI

				< 34w	UtA-PI	0.759 (0.677- 0.840)					
					Mean UtA- PI	AUC: 0.789 (0.721- 0.858)					
					Higher UtA-PI	AUC: 0.786 (0.720- 0.852)					
					Lower UtA-PI	AUC: 0.660 (0.508- 0.739)					
				Preterm PE < 37w	Mean Uta- PI	AUC: 0.679 (0.601- 0.757)					
					Higher UtA-PI	AUC: 0.676 (0.699- 0.752)					
Studie	Study design	Population	GA Method	Outcome definition	A.uterina 'abnormal result'	A. uterina Cut-off	Other	Sens	Spec	PPV	NPV
Herraiz I, 2009, Prenat Diagn (34)	Prospective cohort n = 152	High risk All PE: 13.2% Early PE: 8.6% Late PE: 4.6%	11-14 Abd.	Late PE > 34 w	Mean UtA- PI	AUC: 0.410 (0.242- 0.577)					
				Early PE ≤ 34 w	Mean UtA- PI	AUC: 0.671 (0.446-					

Litteraturoversigt: 1.trimester screening for PE med UtA-PI

0.896)											
Plasecia W, 2007, UOG (60)	Prospective cohorte (60)n = 6015	Low risk All PE: 1.8%	11-14 Abd.	All PE	Mean UtA- PI	AUC: 0.677 (0.664- 0.689)					
				Early PE	Mean Uta- PI	AUC: 0.895 (0.886- 0.903)					
				Late PE	Mean UtA- PI	AUC: 0.620 (0.607- 0.633)					
Pilalis A, 2007, UOG* (30)	Prospective cohort n = 878	Low risk All PE: 1.5% PE < 34w: 0.7%	11-14 Vag	All PE	UtA PI ≥ 95 th pc	2.52	OR: 2.76 (1.11- 6.81)	23.1	95.1	6.7	98.9
Pilalis A, 2007, Acta*	Prospective cohort n = 1126	Low risk All PE: 1.4%	11-14 Vag	All PE	UtA PI ≥ 95 th pc	2.54	RR: 5.1 (1.5 – 16.1)	21.4	95.1	5.3	99.0
				PE < 34 weeks	UtA PI ≥ 95 th pc	2.54	RR: 9.3 (2.0 – 42.3)	33.3	95.1	3.5	99.6
Gomez O, 2005, UOG (58)	Prospective cohort n = 999	Low risk All PE: 2.2 %	11-14 Vag	All PE	UtA PI ≥ 95 th pc	3.13 (11w) 2.38 (14w)		24.0	95.1	11.3	97.9
Martin AM, 2001, UOG (35)	Prospective cohort n = 3045	Low risk All PE: 2.1%	11-14 Abd	All PE	UtA-PI ≥ 95 th pc	2.35		27.0	95.4	11.0	98.4

Litteraturoversigt: 1.trimester screening for PE med UtA-PI

Studie	Study design	Population	GA Method	Outcome definition	A.uterina 'abnormal result'	A. uterina Cut-off	Other	Sens	Spec	PPV	NPV
				PE < 34 w	UtA-PI \geq 95 th pc	2.35		50.0	95.1	4.5	99.8
				PE < 32 w	UtA-PI \geq 95 th pc	2.35		60.0	95.1	3.9	99.9
Nicolaides, 2006, UOG	Nested case-control n = 433	Cases: n = 10 Unaffected controls matched by GA: n = 423	11-14 Abd	PE < 34w	UtA PI		ROC analyses	90		31	
								40		10	
Poon LCY, 2009, UOG (32)	Prospective cohort n = 8366	Low risk All PE: 2.0% PE < 34w: 0.4%	11-14 Abd								
					Lower UtA-PI		MoM: 1.23 (0.88-1.54)				
					Mean UtA-PI		MoM: 1.19 (0.89-1.45)				
					Higher UtA-PI		MoM: 1.15 (0.88-1.42)				
				PE < 34w	Lower UtA-PI		MoM: 1.60 (1.31-1.77)				
					Mean UtA-PI		MoM: 1.51				

Litteraturoversigt: 1.trimester screening for PE med UtA-PI

	(1.19- 1.65)
	MoM:
Higher UtA-PI	1.41 (1.14 - 1.58)

* Delvis samme population

Litteraturoversigt: 1.trimester screening for FGR med UtA-PI

Studie	Study design	Population	GA Method	Outcome definition	A.uterina 'abnormal result'	A. uterina Cut-off	OR (95% CI)	Sens	Spec	PPV	NP V
Melchiorre K 2009, UOG (42)	Prospective cohort n = 3010	Low Risk FGR: 12.5% IUGR: 2.1% Preterm IUGR: 1.2%	11-14 Abd.	SGA \leq 10 th centile	UtA RI \geq 90 th pc	0.82	LR: 1.9 (1.5-2.6)	13.7	91.7	17.8	89.0
				IUGR: SGA + abnormal fet. doppler	UtA RI \geq 90 th pc	0.82	LR: 4.1 (2.8-6.0)	24.5	91.3	4.4	98.7
				Preterm IUGR <37w	UtA RI \geq 90 th pc	0.82	LR: 5.6 (3.8-8.2)	37.5	91.3	3.3	99.5
Studie	Study design	Population	GA Method	Outcome definition	A.uterina 'abnormal result'	A. uterina Cut-off	OR (95% CI)	Sens	Spec	PPV	NP V
Pilalis A, * 2007, Acta (30)	Prospective cohort n = 1123	Low risk	11-14 Vag	SGA \leq 10 th centile	UtA PI \geq 95 th pc	2.54	RR: 2 (1.1-3.3)	9.6	95.4	19.3	90.2
				SGA \leq 5 th centile	UtA PI \geq 95 th pc	2.54	RR: 4 (2.0-8.0)	17.8	95.5	9.3	96.5
				SGA < 34 weeks	UtA PI \geq 95 th pc	2.54		100	95.2	14.0	100
Dugoff L, 2005, AJOG (41, 61)	Prospective cohort n = 1008	Low risk IUGR: 1.2%	10-14 Abd.	IUGR < 10 th centile	UtA-RI \geq 75pc		OR _{adj} : 4.8 (1.2-19.8)	66.7	75.1	3.1	99.5
					UtA-RI > 90 th pc	0.78	OR _{adj} : 6.4 (1.6-26.7)	33.3	89.8	3.8	99.1
Pilalis A, * 2007, UOG (30)	Prospective cohort n = 878	Low risk	11-14 Vag	SGA \leq 10 th centile	UtA PI \geq 95 th pc	2.52		10.6	95.5	22.2	89.9
				SGA \leq 5 th centile	UtA PI \geq 95 th pc	2.52		22.8	95.6	17.8	96.7
Gomez O, 2005, UOG (29)	Prospective cohort n = 999	Low risk SGA: 3.7%	11-14 Vag	SGA \leq 5 th centile	UtA PI \geq 95 th pc	3.13 (11w) 2.38 (14w)		24.3	95.4	16.9	97
Martin AM,	Prospective	Low risk	11-14	FGR < 10 th	UtA-PI \geq 95 th pc	2.35		11.7	95.6	21.9	91.1

2001, UOG (35)	cohort n = 3045	FGR: 9.5%	Abd.	centile						
				FGR < 34w	UtA-PI \geq 95 th pc	2.35	24.0	95.1	3.9	99,3
				FGR < 32w	UtA-PI \geq 95 th pc	2.35	27.8	95.0	3.2	99.6
Iacovella C, 2012, Prenat diagn	Prospective cohort n = 9859	Low risk Stillbirth: 0.63%	11-14 Abd.	Stillbirth > 22w	UtA-RI \geq 90 th pc	0.71	OR: 1.79 (0.88-3.65)			
				Stillbirth > 34w	UtA-RI \geq 90 th pc	0.71	OR: 2.52 (1.03-6.14)			

* Delvis samme population

Litteraturoversigt: 2. trimester screening for PE med UtA-PI

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	Andre (95% CI)	Sens	LR	FPR	PPV	NPV
Onwudiwe N 2008 UOG (49)	Prospektiv screening N=3529	Lavrisiko Total : 3,0 % Sen : 2,3 % Tidlig : 0,7 %	22-24 uge Vaginal	Sen PE Fødsel > uge 34	Log UtA-PI	MoM: 0,280 (0,238-0,322)					
					UtA-PI		41		10		
					UtA-PI/ MAP/anamnese		56				
				Tidlig PE Fødsel < uge 34	Log UtA-PI	MoM: 0,071 (0,03-0,105)					
					UtA-PI	AUC: 0,983 (0,978-0,988)	96		10		
					UtA-PI/ MAP/anamnese	MoM: 0,280 (0,238-0,322)	100				
Papageorghiou 2008 UOG (53)	Prospektiv screening N=3529	Lavrisiko PE + FGR: 0,5% PE - FGR:	22-24 uge Vaginal	PE m/ FGR Total	UtA-PI > 95pctl		69,0	14,5	5,1	7,2	99,8
					Bilat notch (BN)		64,5	7,2	9,3	3,7	99,8
					UtA-PI ell. BN		83,3	7,3	11,9	3,8	99,8
				PE m/ FGR Fødsel < 32 uge	UtA-PI > 95pctl		93,0	18,9	5,1	3,5	100
					Bilat notch (BN)		86,7	9,5	9,3	1,8	100
					UtA-PI eller BN		100	8,5	11,9	1,6	100

Litteraturoversigt: 2. trimester screening for PE med UtA-PI

		0,9%		PE u/ FGR Total	UtA-PI > 95pctl		23,9	4,9	5,1	4,2	99,3	
					Bilat notch (BN)		25,4	2,8	9,3	2,5	99,3	
					UtA-PI eller BN		40,8	3,5	11,9	3,1	99,4	
					PE u/ FGR Fødsel < 32 uge	UtA-PI > 95pctl		80,0	15,8	5,1	1,0	100
						Bilat notch (BN)		60,0	6,5	9,3	0,4	100
						UtA-PI eller BN		100	8,5	11,9	0,5	100
Plasencia W 2008 UOG (60)	Prospektiv screening N=3107	Lavrisko Total : 3,0% Sen : 2,3% Tidlig: 0,7%	Uge 24+6 Abdominal og vaginal	Sen PE > 34 uge	UtA-PI/UtA ratio/anamnese	MoM: 0,068 (0,052-0,172)	46,5		10,0			
						AUC: 0,983 (0,972-0,993)	31,0		5,0			
						MoM: 0,253 (0,165-0,351)	100		10,0			
						AUC: 0,783 (0,729-0,837)	90,9		5,0			
				Tidlig PE > 34 uge								
Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	RR	Sens	Spec	SPR	PPV	NPV	
Albaiges G 2000 Obstet Gynecol (46)	Prospektiv kohorte (46)N=1757	Lavrisko Total : 3,7% Tidlig: 0,6%	Uge 22-25 Abdominal	Sen PE Fødsel > 34 uge	UtA-PI > 95pctl	10,3	35,2	96,0		25,8	97,5	
					Bilat notch (BN)	10,4	32,3	96,7		27,3	97,4	
					UtA-PI eller BN	10,2	44,6	94,1		22,6	97,0	
					UtA-PI og BN	13,5	23,0	98,6		39,4	99,8	

Litteraturoversigt: 2. trimester screening for PE med UtA-PI

				Tidlig PE Fødsel < 34 uge	UtA-PI > 95pctl	75,0	80,0	95,4		8,1	99,8
					Bilat notch (BN)	87,3	80,0	96,0		10,4	99,9
					UtA-PI eller BN	114,5	90,0	93,0		7,0	99,9
					Bilat notch (BN)	105,0	70,0	98,2		18,4	99,8
Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	OR (95% CI)	Sens	Spec	FPR	PPV	NPV
Cooper S 2009 Prenatal Diagn (50)	Prospektiv kohorte N= 229	Højrisiko PAPPA < 5 pc i 1. trimester	Uge 24-30 Abdominal	PE	UtA-PI > 95pctl	1,15 (0,29-4,40)	38,0	81,0		17,0	93,0
						3,77 (0,91-15,0)	24,0	96,0		36,0	93,0
El-Hamedi A 2005 Hypert In Preg (47)	Prospektiv kohorte N=330	Højrisiko	Uge 24-30 Abdominal	PE	Notch	7,2 (3,0-17,0)					
Espinoza J 2010 J Ultrasound Med (48)	Prospektiv kohorte Hispanc N=3950	Lavrisiko Sen : 2,9% Tidlig: 0,5%	Uge 23-25 Abdominal	Sen PE Fødsel > 34 uge	UtA-PI > 95pctl	2,76 (1,47-4,95)	13,8	95,4		8,4	97,3
					Bilat notch (BN)	1,70 (0,99-2,96)	17,2	93,3		7,3	97,4
					UtA-PI og/eller BN	2,90 (1,85-4,40)	26,7	90,5		7,8	97,6
				Tidlig PE Fødsel <	UtA-PI > 95pctl	14,5 (4,84-43.36)	57,9	95,4		5,9	99,8

Litteraturoversigt: 2. trimester screening for PE med UtA-PI

				34 uge	Bilat notch (BN)	4,47 (1,50-13,35)	52,6	93,3		3,8	99,7
					UtA-PI og/eller BN	25,7 (9,01-73,31)	74,0	90,5		3,7	99,9

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	AUC (95% CI)	Sens	Spec	FPR	PPV	NPV
Spencer K 2007 UOG (55)	Case-control Tidlig PE: 44 Kontroller: 446 N= 5867	Lavrisiko Total: 1,5% Sen : 0,75% Tidlig: 0,75%	Uge 22-24	Total PE	Mean PI	0,79 (0,72-0,87)	0,73	0,80	0,20		
					PP13+mean PI	0,84 (0,78-0,90)	0,74	0,80	0,20		
					PP13+PAPP A + mean PI	0,84 (0,74-0,90)	0,74	0,80	0,20		
				Tidlig PE Fødsel < 35 uge	Mean PI	0,86 (0,77-0,94)	0,76	0,80	0,20		
					PP13+mean PI	0,90 (0,84-0,96)	0,79	0,80	0,20		
					PP13+PAPP A + mean PI	0,85 (0,77-0,94)	0,70	0,80	0,20		
				Sen PE Fødsel > 35 uge	Mean PI	0,73 (0,61-0,85)	0,70	0,80	0,20		
					PP13+mean PI	0,79 (0,69-0,88)	0,70	0,80	0,20		
					PP13+PAPP A + mean PI	0,82 (0,75-0,88)	0,73	0,80	0,20		

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	AUC	DTR (%) v FPR 5%	DTR (%) v FPR 5%
-----------	--------	------------	-----------	--------------------	--------------	-----	------------------	------------------

Spencer K 2006 UOG (62)	Case-control N= 24?? Kontroller: 144		Uge 11-14 Uge 18-23 Abdominal Biomarkører	PE	UtA mean PI	0,872	50	66
					Frit beta-HCG	0,688	10	15
					PAPP-A	0,630	5	10
					Inhibin A	0,819	35	53
					Activin A	0,850	44	60
					Inhibin A + Actvin A	0,949	67	83
					UtA mean PI + Inhibin A	0,913	67	75
					UtA mean PI + Activin A	0,935	57	75
UtA mean PI + Inh A + Act A	0,970	75	92					
Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	< 34 uger	34-37	> 37 uger
Yu CHK 2008 UOG	Prospektiv kohorte N=30639	Lavrisiko PE: 2,0% SGA (<10- pc): 14,2%	Uge 22-24 Vaginal	PE	UtA-PI > 95pctl	77,2%	35,9%	21,9%
				PE og SGA	UtA-PI > 95pctl	82,3%	46,9%	28,8%

Litteraturoversigt: 2. trimester screening for FGR med UtA-PI

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	Andre (95% CI)	Sens	LR	FPR	PPV	NPV
-----------	--------	------------	--------------	-----------------------	-----------------	-------------------	------	----	-----	-----	-----

Litteraturoversigt: 2. trimester screening for FGR med UtA-PI

Omwudiwe N 2008 UOG (49)	Prospektiv screening N=3529	Lavrisiko Total: 10% PE og ↑ BT Ekskluderet	Uge 22-24 Vaginal	Termin FGR	Log UtA-PI	MoM: 0,043 (0,031-0,055)						
					UtA-PI	AUC: 0,609 (0,591-0,626)	22,3		10			
Papageorghiou 2001 UOG (6)	Prospektiv screening N=8335	Lavrisiko FGR u/ PE 8,9%	Uge 22-24 Vaginal	FGR u/ PE Total	UtA-PI		13,2	4,9	5,1	4,2	99,3	
					Bilat. notch (BN)		19,9	2,4	9,3	19,1	92,2	
					UtA-PI ell. BN		24,4	2,3	11,9	18,2	92,4	
				FGR u/ PE Fødsel < 32 uge	UtA-PI		56,3	11,2	5,1	2,3	99,9	
					Bilat. notch (BN)		62,5	6,8	9,3	1,4	99,9	
					UtA-PI ell. BN		68,8	5,8	11,9	1,2	99,9	
Plasencia W 2008 UOG (60)	Prospektiv screening N=3107	Lavrisiko Total: 11,1%	Uge 21-25 Vaginal og abdominal			MoM: 0,036 (-0,041-0,110)						

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	Andre (RR)	Sens	Spec	FPR	PPV	NPV
Albaiges G 2000 Obstet Gynecol (46)	Prospektiv kohorte	Lavrisiko SGA<10 pc	Uge 22-25 Vaginal	SGA < 10 pc	UtA-PI > 95pctl	5,0	21,0	96,3		33,7	93,2
					Bilat. notch (BN)	3,3	13,3	96,4		24,7	92,6

		8,2, 4,0%			BN eller UtA-PI	3,7	22,3	94,0		25,0	93,7
					BN og UtA-PI	6,1	11,8	98,7		44,7	92,6
				SGA < 3 pc	UtA-PI > 95pctl	37,5	66,6	95,1		4,5	99,9
					Bilat. notch (BN)	6,4	22,6	96,0		15,6	97,5
					BN eller UtA-PI	5,5	30,2	93,4		12,5	97,8
					BN og UtA-PI	13,2	22,6	98,4		31,5	97,6

Albaiges G 2000 Obstet Gynecol (46)	Prospektiv kohorte	Lavrisko SGA<10 pc og < 34: 0,57% SGA<3 pc og < 34: 0,51%	Uge 22-25 Abdominal	SGA < 10 pc < 34 uge	UtA-PI > 95pctl	43,7	70,0	95,2		7,8	99,8
					Bilat. notch (BN)	21,8	50,0	95,9		6,5	99,7
					BN eller UtA-PI	29,7	70,0	93,0		5,5	99,9
					BN og UtA-PI	45,2	50,0	98,1		13,1	99,7
				SGA < 3 pc < 34 uge	UtA-PI > 95pctl	65,6	77,8	95,3		7,9	99,9
					Bilat. notch (BN)	27,3	55,6	95,9		6,5	99,8
					BN eller UtA-PI	44,7	77,8	93,1		5,5	99,9
					BN og UtA-PI	59,8	55,6	98,2		13,9	99,8

Cooper S 2009 Prenat Diagn (50)	Prospektiv kohorte N=229	Højrisiko PAPP-A < 5 pc i 1. trimester	Uge 18-22 Vaginal	SGA<10 pc	UtA-PI > 95pctl	2,28 (1,03- 5,10)	33	83		86	80
				BW < 2.5 kg	UtA-PI > 95pctl	1,56 (0,69- 3,52)	27	80		31	78
				SGA<10 pc	UtA-PI > 95pctl	8,24 (2,27- 30,0)	18	97		64	83
				BW < 2.5 kg	UtA-PI > 95pctl	6,85 (1,90- 25,0)	16	97		64	79
El-Hamedi A 2005 Hypertension in Pregnancy (47)	Prospektiv kohorte N=330	Højrisiko	Uge 24-30 Abdominal	SGA	Notch	3,3 (1,7- 6,2)					
Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	OR (95% CI)	Sens	Spec	FPR	PPV	NPV
Espinoza J 2010 J Ultrasound Med (48)	Prospektiv kohorte Hispanic N=3950	Lavrisiko SGA: 10%	Uge 23-25 Abdominal	SGA (< 10-pc)	UtA-PI > 95pctl	2,7 (1,86- 3,96)	11,6	95,6		22,9	90,7
					Bilat. notch (BN)	1,4 (1,00- 2,03)	12,6	93,4		17,4	90,6
					UtA-PI > 95pctl og/eller BN	2,3 (1,72- 2,97)	19,4	90,7		18,8	91,0
Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	OR (95%)	GA < 34	GA 34- 37	GA > 37		

						CI			
Yu CHK 2008 UOG (63)	Prospektiv kohorte N=30639	Lavrisiko SGA: 14,2%	Uge 22-24 Vaginal	SGA < 10 pc	UtA-PI > 95pctl		43,8%	21,2%	8,4%
				PE og SGA	UtA-PI > 95pctl		82,3%	46,9%	28,8%

Litteraturoversigt: 2. trimester screening for perinatal dødmed UtA-PI

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	Andre (DR)	Sens	LR	FPR	PPV	NPV
Poon L 2012 Fetal Diagn Ther (45)	Randomiseret kontrolleret multicenter N=65819	Lavrisiko	Uge 20-24 Vaginal	Død uden PE, abruptio eller SGA	< 32 uge	15,8					
					33-36 uge	25,0					
					< 37 uge	12,4					
				Død med PE, abruptio eller SGA	< 32 uge	80,6					
					33-36 uge	41,9					
					< 37 uge	34,3					
Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	Andre (RR)	Sens	Spec	FPR	PPV	NPV
Albaiges G 2000 Obstet	Prospektiv kohorte N=1757	Lavrisiko Fosterdød = 0,34%	Uge 22-25 Abdominal	Fosterdød	UtA-PI > 95pctl	37,5	66,6	95,1		5,6	99,9
					Bilat. notch (BN)	109	83,3	95,8		6,5	99,9

Gynecol (46)					BN eller UtA-PI	63,6	83,3	92,8		3,9	99,9
					BN og UtA- PI	90,5	66,6	98,0		10,5	99,8

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	Hazard Ratio (95%)	Sens	Spec	FPR	Pos LR	Neg LR
Smith G 2007 Obstet Gynecol (52)	Prospektiv kohorte N=30519	Lav risiko Fosterdød = 0,36%	Uge 22- 24 Vaginal	Placenta IUD PE, FGR, abruptio v/ GA < 33 uge	UtA-PI > 90pctl	5,5 (2,8- 10,6)	58,5	95,2	5 %	12,1	0,44
					Bilat. notch (BN)	3,9 (2,0-7,6)					
					Maternelle karakteristika		31,7	95,1	5 %	6,4	0,72
					UtA/BN + MC		61,0	95,1	5 %	12,4	0,41
				Uforklaret IUD v/ GA < 33 uge	UtA-PI > 90pctl	2,5 (1,1-5,6)	6,6	95,1	5 %	1,3	0,98
					Bilat. notch (BN)	1,1 (0,4-2,7)					
					Maternelle karakteristika		18,0	95,1	5 %	3,7	0,86
					UtA/BN + MC		13,1	95,1	5 %	2,7	0,91
Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	AUC (95% CI)	Sens	Spec	FPR %	DR %	NPV
Fonseca E 2006 UOG	Prospektiv kohorte N=31870	Lavrisiko	Uge 22- 24 Vaginal	Fødsel < 33 uger	UtA-PI > 95pctl	0,584 (0,548- 0,619)			5	8,0	

					Maternelle karakteristika	0,684 (0,647-0,722)			5	27,0	
					UtA-PI > 95- pc og maternelle karakteristika	0,704 (0,669-0,740)			5	28,7	

Litteraturoversigt: 2. trimesterscreening for GH med UtA-PI

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	Andre (95% CI)	Sens DR	LR	FPR	PPV	NPV
Onwudiwe N 2008 OUG (49)	Prospektiv screening N=3529	Lavrisiko	Uge 22- 24 Vaginal	Gestationel hypertension	Log UtA-PI	Mom: 0,0336	20,3				
					UtA-PI	AUC: 0,572 (0,554- 0,590)	??				
Plasencia W 2008 UOG (60)	Prospektiv screening N=3107	Lavrisiko Total: 2,3%	Vaginal og abdominal			Mom: 0,0031 (-0,048- 0,059)					

Litteraturoversigt: 2. trimester screening for abruptio placentae med UtA-PI

Forfatter	Design	Population	GA Metode	Outcome definition	"Abnorm" UtA	Andre (RR)	Sens	Spec	FPR	PPV	NPV
Albaiges G 2000 Obstet Gynecol (46)	Prospektiv kohorte N=1757	Lavrisiko Abruptio 0,57%	22-25 uge	Abruptio	UtA-PI > 95pctl	4,7	20	95,0		2,2	99,5
					Bilat notch (BN)	21,8	50	95,8		6,5	99,7
					BN eller UtA >PI	12,7	50	92,9		3,9	99,7
					BN og/eller UtA-PI	11,3	50	97,9		5,2	99,5

Study	Study design	Population	GA Method	Outcome definition	A.uterina, abnormal result	Other	Sens	Spec	FPR	PPV	NPV
Ghi T. 2010. UOG (56)	Prospective Case-control n=62+n=42/n=104	Low risk Gr 1: UtA-PI>95pc i 26-28w Gr2: UtA-PI>95pc i 22-24w Gr3: UtA-PI<95pc i 22-24w (control)	26-28	PE	UtA-PI > 95th pc Persist (60 %)	Gr1: OR=19.78 Gr2: OR=2.51 (ns)					
				IUGR		Gr1: OR=20.86 Gr2: OR=3.94 (ns)					
				<34w		Gr1: OR=17.49 Gr2: OR=2.51(ns)					
				Sectio		Gr1: OR=4.24 Gr2: OR=2.68					
Maroni. 2011. UOG (64)	Prospective Case-control n=66/n=66	Low risk AGA Normotensive Case:UtA-PI>95 th Controls: UtA-PI<95 th	34	NICUadm	UtA-PI > 95 th pc	OR=1.41 (ns)					
				Sectio		OR=0.92 (ns)					
				Induc. of labour		OR=1.18 (ns)					
				SGA		OR=15.94					
Li H. 2005. UOG (57)	Retrospective Cohort study n= 570	High Risk PE	28-43	Sectio	Notch or PI > 1.2	OR 2.47					
				Preterm < 34 w		OR 14.25					

				Preterm < 37 w		OR 6.48					
				SGA		OR 3.76					
				NICU adm		OR 4.21					
Ghosh GS. 2008. BJOG (58)	Prospective n= 353	High Risk FGR	32-34	SGA	Notch or PI> 2 SD	OR 4.27					
				Sectio		OR 6.13					
				Preterm < 37 w		OR 6.44					
				NICU adm		OR 7.75					

References

1. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):128-32.
2. Kaminopetros P, Higuera MT, Nicolaides KH. Doppler study of uterine artery blood flow: Comparison of findings in the first and second trimesters of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 1991;6(1-2):58-64.
3. Bahlmann F, Fittschen M, Reinhard I, Wellek S, Steiner E. Reference values for blood flow velocity in the uterine artery in normal pregnancies from 18 weeks to 42 weeks of gestation calculated by automatic doppler waveform analysis. *Ultraschall Med.* 2012 Jun;33(3):258-64.
4. Plasencia W, Barber MA, Alvarez EE, Segura J, Valle L, Garcia-Hernandez JA. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery doppler pulsatility indices at 11-13 + 6 weeks. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(4):414-20.
5. Lefebvre J, Demers S, Bujold E, Nicolaides KH, Girard M, Brassard N, et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery doppler velocimetry at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Sep;40(3):288-92.
6. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Nov;18(5):441-9.
7. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology.* New York: Lange Medical Books : McGraw-Hill; 2001.
8. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 Feb;70(2):223-32.
9. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet.* 1979 Jun 23;1(8130):1356.
10. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2)(2):CD004659.
11. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.
12. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2012 Aug;29(7):551-6.
13. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-6.
14. Hypertension og præeklamsi [Internet].; 2012. Available from: <http://www.dsog.dk/sandbjerg/120403%20PIH%202012%20final.pdf>.
15. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders during Pregnancy, , , (2011).
16. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.

17. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: Effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod.* 1997 Jul;12(7):1567-72.
18. Chiaffarino F, Parazzini F, Paladini D, Acaia B, Ossola W, Marozio L, et al. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Feb 10;112(2):142-4.
19. Bakhti A, Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. *Hypertens Res.* 2011 Oct;34(10):1116-20.
20. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007 May 26;369(9575):1791-8.
21. Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2012 Sep 24.
22. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec;187(6):1623-30.
23. Hermida RC, Ayala DE. Diagnosing gestational hypertension and preeclampsia with the 24-hour mean of blood pressure. *Hypertension.* 1997 Dec;30(6):1531-7.
24. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: Population based cohort study. *BMJ.* 2003 Aug 16;327(7411):368.
25. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based observational study and case-control study. *BMJ.* 2001 Feb 3;322(7281):266-70.
26. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011 Oct 18;183(15):1713-20.
27. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):113-22.
28. Keim SA, Klebanoff MA. Aspirin use and miscarriage risk. *Epidemiology.* 2006 Jul;17(4):435-9.
29. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Oct;26(5):490-4.
30. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery dopplers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):530-4.
31. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):133-7.
32. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by uterine artery doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):497-502.
33. Napolitano R, Santo S, D'Souza R, Bhide A, Thilaganathan B. Sensitivity of higher, lower and mean second-trimester uterine artery doppler resistance indices in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Nov;36(5):573-6.

34. Herraiz I, Arbues J, Camano I, Gomez-Montes E, Graneras A, Galindo A. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009 Dec;29(12):1123-9.
35. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):583-6.
36. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008 Mar 11;178(6):701-11.
37. Bahado-Singh RO, Jodicke C. Uterine artery doppler in first-trimester pregnancy screening. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Dec;53(4):879-87.
38. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010 Apr;30(4):293-308.
39. Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL. Uterine artery doppler and prediction of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Dec;53(4):888-98.
40. Carbillon L. Comment on "relationship of first-trimester uterine artery doppler to late stillbirth". *Prenat Diagn.* 2012 Dec;32(12):1222.
41. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, et al. First trimester uterine artery doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 2):1208-12.
42. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 May;33(5):524-9.
43. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171-8.
44. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2012 Sep 13.
45. Poon LC, 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.
46. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct;96(4):559-64.
47. El-Hamedi A, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24(2):137-45.
48. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, Gervasi MT, Romero R, Lee W, et al. Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J Ultrasound Med.* 2010 Jul;29(7):1103-15.
49. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Dec;32(7):877-83.
50. Cooper S, Johnson JA, Metcalfe A, Pollard J, Simrose R, Connors G, et al. The predictive value of 18 and 22 week uterine artery doppler in patients with low first trimester maternal serum PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2009 Mar;29(3):248-52.

51. Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 May;37(5):528-33.
52. Smith GC, Yu CK, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Maternal uterine artery doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):144-51.
53. Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Apr;19(2):103-9.
54. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):658-63.
55. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):128-34.
56. Ghi T, Contro E, Youssef A, Giorgetta F, Farina A, Pilu G, et al. Persistence of increased uterine artery resistance in the third trimester and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Nov;36(5):577-81.
57. Li H, Gudnason H, Olofsson P, Dubiel M, Gudmundsson S. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclamptic women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 May;25(5):459-63.
58. Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG.* 2009 Feb;116(3):424-30.
59. Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A, Bhide A, Thilaganathan B. Uterine artery doppler screening for pre-eclampsia: Comparison of the lower, mean and higher first-trimester pulsatility indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 May;37(5):534-7.
60. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):138-46.
61. Dugoff L, Society for Maternal-Fetal Medicine. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010 May;115(5):1052-61.
62. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second-trimester uterine artery doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2007 Mar;27(3):258-63.
63. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery doppler imaging: Relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Mar;31(3):310-3.
64. Maroni E, Youssef A, Arcangeli T, Nanni M, De Musso F, Contro E, et al. Increased uterine artery pulsatility index at 34 weeks and outcome of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Oct;38(4):395-9.