

## **FØTOSandbjerg Guideline** **Første trimester serum-biomarkører** **til prædiktation af adverse outcome**

Gruppens medlemmer: Anette Boel, Dorte Brask, Charlotte Ekelund, Richard Farlie, Anne-Cathrine Gjerris, Ida Kirkegaard, Puk Sandager, Anne-Cathrine Shalmi, Ann Tabor

<b>Guideline</b> .....	<b>1</b>
Afgrensning af guideline-emnet: .....	1
Forkortelser .....	1
Anbefalinger .....	2
Samlet konklusion.....	2
Konklusion fra de enkelte afsnit.....	2
<b>Baggrundsafsnit</b> .....	<b>5</b>
Basal biokemisk/fysiologisk baggrund.....	5
Adverse pregnancy outcomes .....	7
IUGR/SGA .....	7
Præterm fødsel.....	13
Præeklampsi.....	17
Abort før nakkefoldsskanning .....	20
Spontan abort efter nakkefoldsskanning/intrauterin fosterdød.....	21
Misdannelser hos fosteret.....	25
Astraia, risikoberegning for dårligt outcome i graviditeten.....	25
Cost benefit analyse.....	26

### **Guideline**

#### **Afgrensning af guideline-emnet:**

Guidelinen dækker første trimester serum-biomarkører til prædiktation af adverse outcome andet end kromosomaneuploidier.

Anvendelse af serum-biomarkører i risikoberegning for kromosomaneuploidier er beskrevet i nakkefoldsguideline.

Andre biomarkører, så som a.uterina doppler medtages ikke i 2010 udgaven. Man kan evt. udvide guideline til at inkludere andre markører på et senere tidspunkt.

#### **Forkortelser**

FPR: Falsk positiv raten

IUGR: Intrauterine growth restriction

SGA: Small for gestational age  
OR: Odds ratio PE: Præeklampsi  
PI: Pulsatility Index  
PPV: Positiv prædiktiv værdi  
RR: Relativ Risiko  
Sens: Sensitivitet  
Spec: Specificitet

## Anbefalinger

### Samlet konklusion

Lav PAPP-A har i flere studier vist at være associeret til dårligt graviditetsoutcome (væksthæmning, præeklampsi, præterm fødsel, spontan abort/intrauterin fosterdød) (**evidensgrad B**)

PAPP-A som screeningsmarkør for dårligt graviditetsoutcome har begrænset værdi, primært pga. lav sensitivitet og lav prædiktiv værdi. Der er generelt højere specificitet og højere negativ prædiktiv værdi (**evidensgrad B**).

Der er ingen studier, som på baggrund af "Lav-PAPP-A screening" undersøger effekten af en eventuel intervention. Der er således **ingen evidens** for, at man ved at tilbyde de gravide ekstra opfølgning eller behandling kan forhindre tilfælde af dårligt outcome.

Det kan være relevant at man medtager fund af lav PAPP-A i første trimester (< 0,3 MoM) som en del af den samlede vurdering af graviditeten mhp. videre kontrol, såfremt der senere i graviditeten optræder andre faktorer, der giver øget risiko for dårligt outcome (f.eks. tegn på tidlig væksthæmning eller præeklampsi) (**evidensgrad C**).

Der er **ingen evidens** for, at høj PAPP-A, lav  $\beta$ -hCG eller høj  $\beta$ -hCG kan anvendes som enkeltstående screeningsmarkører for dårligt outcome i graviditeten (**evidensgrad B**).

Såfremt man systematisk ønsker at screene for dårligt graviditetsoutcome, anbefales det, at algoritmen i Astraia, hvor også biomarkører er inkluderet, anvendes (evt. projektbaseret).

### Konklusion fra de enkelte afsnit

#### IUGR

Der er i flere større studier påvist en sammenhæng mellem Lav PAPP-A og IUGR/SGA/lav fødselsvægt (**evidensgrad B**).

Som screeningsmarkør har lav PAPP-A lav sensitivitet og lav positiv prædiktiv værdi, men høj specificitet og høj negativ prædiktiv værdi (evidensgrad B).

Det er ikke entydigt hvor cut off for PAPP-A som screeningsmarkør skal ligge. De fleste studier har brugt 1- eller 5-percentilen, hvilket svarer til  $< 0,3$  eller  $< 0,4$  MoM.

Der er ikke lavet nogen prospektive opfølgingsstudier, hvor de gravide med lav PAPP-A følges med udvidet opfølgning (vægt og flowmålinger). Der er således ikke nogen evidens for, at ændring i svangreprofylaksen er gavnligt.

Der er divergerende resultater fra studier, der har undersøgt en sammenhæng mellem lav  $\beta$ -hCG og IUGR/SGA/lav fødselsvægt. I de studier, hvor man finder en sammenhæng, er associationen lavere end for PAPP-A og værdien som enkeltstående screeningsmarkør beskeden pga. lav sensitivitet og lav PPV (evidensgrad B-C).

Der er på nuværende tidspunkt **ikke evidens** for at anvende andre første trimester biomarkører til screening for IUGR.

#### Præeklampsi:

Der er evidens for, at lav serum PAPP-A er associeret med forøget risiko for senere udvikling af præeklampsi (PE) (**evidensgrad B**). Anvendelse af PAPP-A alene er ikke en effektiv metode til screening for PE fordi kun 8-23% af de graviditeter, der udvikler PE, har lave serum værdier af PAPP-A.

Lav PAPP-A er en bedre markør for udvikling af tidligt indsættende PE i forhold til sent indsættende PE, selvom sensitiviteten stadig er lav. Der er ingen studier der har påvist signifikant sammenhæng mellem niveauet af frit  $\beta$ -hCG og risikoen for udvikling af senere PE. Der er undersøgt en række andre serum markører for PE, men endnu **ingen tilstrækkelig evidens** for at bruge dem i et screeningsprogram.

#### Præterm fødsel:

Der er i flere nyere undersøgelser fundet association mellem lave niveauer af PAPP-A og risikoen for præterm fødsel (**evidensgrad B**).

De prædiktive værdier er dog for dårlige til at anvende PAPP-A til screening. De prædiktive værdier kan formentligt bedres ved kombination med flere andre markører, men der findes endnu ingen studier, som har undersøgt de prædiktive værdier af en kombination af flere første trimester markører inkluderende PAPP-A.

Der er ikke lavet nogen prospektive opfølgingsstudier, hvor gravide med lav PAPP-A følges med udvidet opfølgning eller behandling (som f.eks. cervixskanning eller progesteronadministration).

#### Spontan abort/intrauterin fosterdød

Der er på nuværende tidspunkt ikke undersøgelser der støtter at biomarkørerne fra første trimester screening kan anvendes til at prædiktere abort inden nakkefoldsskanningen.

Der er i flere større studier påvist en sammenhæng mellem lav PAPP-A og risiko for spontan abort/intrauterin fosterdød (**evidensgrad B**).

Som screeningsmarkør for spontan abort/intrauterin fosterdød har lav PAPP-A lav sensitivitet (**evidensgrad B**).

Der er ikke lavet nogen prospektive opfølgingsstudier, hvor de gravide med lav PAPP-A følges med udvidet opfølgning (vægt og flowmålinger). Der er således ikke nogen evidens for, at en ændring i svangreprofylaksen kan forebygge det dårlige outcome.

Der er fundet en sammenhæng mellem lav  $\beta$ -hCG og spontan abort/intrauterin fosterdød (evidensgrad B-C), men der mangler beskrivelse af  $\beta$ -hCG s screeningsværdi alene og sammen med PAPP-A i relation til spontan abort/intrauterin fosterdød.

Misdannelser:

Der foreligger ikke data der understøtter brugen af første trimester serum markører som screening for medfødte misdannelser.

## Baggrundsafsnit

### Basal biokemisk/fysiologisk baggrund

#### **PAPP-A**

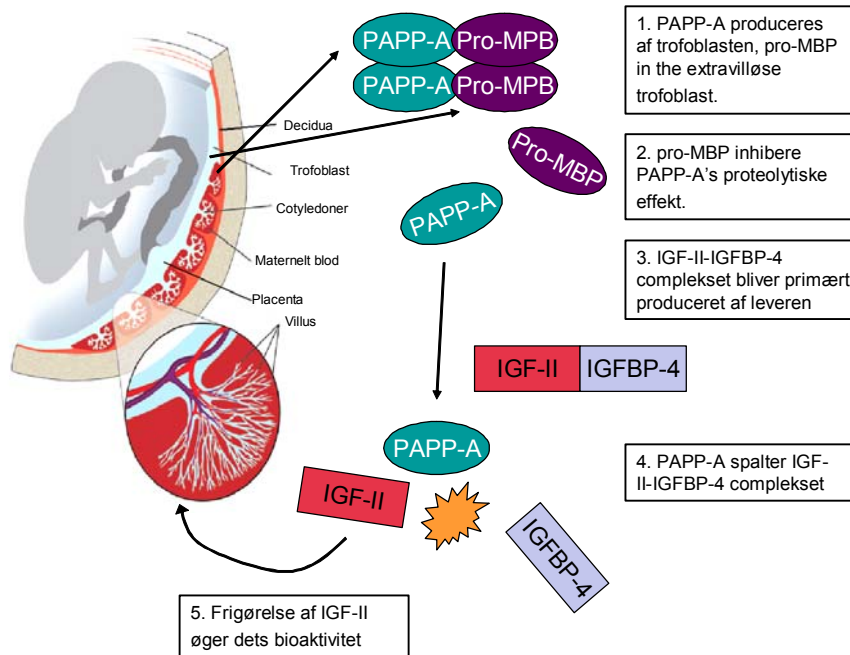
PAPP-A er en metalloproteinase i Insulin-like Growth Factor (IGF)-systemet. IGF-systemet spiller en vigtig rolle i human vækst og også i den tidlige udvikling af det humane embryo og senere fostervækst og udvikling. PAPP-A er en protease der spalter IGF-II-IGFBP-4 komplekset til frit IGF-II og IGFBP-4, hvorved bioaktiviteten af IGF-II øges. Hos gravide cirkulerer mere end 99 % af PAPP-A rundt som et heterotetramer sammen med Pro-MBP. Pro-MBP er en PAPP-A inhibitor, der hæmmer dets proteolytiske aktivitet<sup>1;2</sup>.

Hos ikke gravide produceres PAPP-A i mange forskellige slags væv, hvor det som led i regulering af vækst spiller en vigtig rolle i flere lokale proliferative processer, såsom sårheling, knogle-remodellering og atherosclerose-plaque dannelse. PAPP-A er også fundet at være en intra-follikulær proteinase og spiller sammen med IGF en rolle i den humane ovarielle folliculogenese og muligvis også ved selektion af den dominante follikel<sup>3;4</sup>. PAPP-A er også vist at være en markør ved iskæmisk hjertesygdom, men her er det cirkulerende PAPP-A ikke bundet til Pro-MBP.

Hos gravide bliver PAPP-A produceret af trofoblast celler i placenta og kun den frie fraktion af PAPP-A er aktivt. Koncentrationen af PAPP-A stiger gennem hele graviditeten. Hos kvinder, hvor fosteret har trisomi 21, 13 og 18, er koncentrationen mindre end halvdelen af hvad den normalt er<sup>5;6</sup>.

PAPP-A spalter IGF-II-IGFBP-4 komplekset til frit IGF-II og IGFBP-4 som nævnt ovenfor. IGF-II vides at spille en vigtig rolle i reguleringen af trofoblastens indvækst i den materielle decidua og i transporten af glucose og aminosyrer ind i chorion villus. Teoretisk set kan lave værdier af PAPP-A derfor medføre lave værdier af IGF-II og dermed have en negativ effekt på vigtige processer i den tidlige placentation og senere placenta vækst<sup>1;2</sup>.

Figur 1:



For at give en ide om, hvordan PAPP-A MoM fordelingen ligger i en dansk population er nedenfor listet percentilerne og de tilsvarende PAPP-A MoM-værdier for henholdsvis Rigshospitalet og Skejby Sygehus 2007 og 2008.

Percentiler	RH PAPP-A MoM værdier	Skejby PAPP-A MoM værdier
1	0,29	0,24
2,5	0,38	0,32
5	0,46	0,40
3,5	0,57	0,50

## β-hCG

Humant chorion gonadotropin (hCG) er et glycoprotein, der består af en α-kæde og en β-kæde. α-kæden er ens for hCG, thyrotropin, LH og FSH, hvorimod beta-kæden er unik for hvert enkelt hormon.

hCG syntetiseres og udskilles af trofoblasten og koncentrationen stiger hurtigt i graviditetsuge 6-10, hvorefter den falder. hCG er essentielt for normal udvikling af den tidlige graviditet, idet det stimulerer Corpus Luteum til at producere progesteron.

I serum fra gravide findes et utal af hCG metabolitter og nedbrydningsprodukter. Den frie subunit β-hCG udgør i graviditeten kun 0,5 -1,0 % af den totale mængde HcG<sup>7</sup>. Flere

studier har fundet at  $\beta$ -hCG har den bedste prædiktive værdi ved Downs syndrom screening, om end dette ikke er genfundet i alle studier. I graviditeter med Downs foster er B-hCG niveauet ca. dobbelt så højt som i gestationsalderssvarende graviditeter med raske fostre. I de tilfælde, hvor fosteret har trisomi 13 eller 18 er hCG koncentration nedsat til mindre end 40% af det normale<sup>8;9</sup>.

## Adverse pregnancy outcomes

### **IUGR/SGA**

#### PAPP-A

En lang række undersøgelser har vist en tydelig association mellem lav PAPP-A målt i første trimester og IUGR/SGA/lav fødselsvægt i forskellige definitioner<sup>10-26</sup>, mens nogle enkelte mindre studier ikke har vist en sammenhæng<sup>27-29</sup>. De største af undersøgelserne er vist i tabel 1. Sensitiviteten varierer i de fleste studier fra 8 % til 20 %, alt efter hvilket PAPP-A cut-off der vælges. Et enkelt studie har fundet en højere sensitivitet, nemlig 37 % ved et PAPP-A cut-off på 0,5 MoM, dog ses der her en forholdsvis lav PPV (7.8), og en høj FPR<sup>30</sup>. Det optimale PAPP-A cut-off ser ud til at være enten 0,3 MoM (~ 1-percentilen) eller 0,4 MoM (~ 5-percentilen). I FASTER Trial<sup>13</sup> ses det at man kan øge sensitiviteten væsentligt ved et cut-off på 5-percentilen i forhold til 1-percentilen, men samtidig sænkes PPV også.

Højt PAPP-A har også været undersøgt i to studier, men der fandtes ingen sammenhæng mellem højt PAPP-A i første trimester og IUGR/SGA<sup>13;20;31</sup>.

#### Frit $\beta$ -hCG

Vedrørende lavt frit  $\beta$ -hCG i første trimester i relation til IUGR/SGA er det ikke alle undersøgelser, der har vist en association<sup>10;13;14;17;20;22-24;26;30;32</sup>. De undersøgelser der har vist en association, har fundet denne mindre end associationen mellem PAPP-A og IUGR/SGA og detektionsraten tilsvarende mindre. De største undersøgelser vedrørende frit  $\beta$ -hCG i forhold til IUGR/SGA er vist i tabel 2. Et enkelt case-control studie med 36 cases (SGA < 5 percentilen) har kombineret lav frit  $\beta$ -hCG og lav PAPP-A og fundet en detektionsrate på 26 % for en falsk-positiv-rate på 5 %<sup>18</sup>. Konkluderende må man sige at sensitiviteten ved lavt frit  $\beta$ -hCG er for lav til at den kan bruges alene som screeningsparameter for IUGR/SGA. Frit  $\beta$ -hCG kan dog i kombination med lavt PAPP-A og evt. andre serum-markører vise sig at være anvendelig.

Enkelte studier har også undersøgt højt frit  $\beta$ -hCG i første trimester i forhold til IUGR/SGA og ikke fundet nogen sammenhæng<sup>22;28;30;32</sup>.

#### ADAM12

A disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12), er et glycoprotein involveret i insulin-like growth factor systemet (IGF), binder til og nedbryder IGFBP-3 og -4. Sammenhængen mellem ADAM12 og IUGR/SGA har været belyst i tre case-control-studier (med henholdsvis 36, 296 og 523 SGA-caseset, alle defineret som < 5-percentilen), der alle har fundet signifikant lavere ADAM12 MoM-værdier i graviditeter med IUGR/SGA fostre i forhold til normale graviditeter<sup>12;18;33</sup>. Sensitiviteten har i studierne varieret fra 10 % – 20 % (FPR på 5 %) for detektion af SGA < 5-percentilen, hvor den højeste sensitivitet blev

fundet i det lille studie med kun 36 cases, mens de to andre større studier fandt sensitivitet på henholdsvis 10,4 % og 15,5 %. Et af studierne fandt at sensitiviteten øgedes ved at kombinere lavt ADAM12 med lavt PAPP-A<sup>33</sup>

### Alpha-fetoprotein (AFP)

Et enkelt studie (N = 8483) har vist en signifikant øget risiko for IUGR/SGA ved første trimester højt AFP (> 95-percentilen) kombineret med lavt PAPP-A (< 5-percentilen) med en OR på 8,5 (95 % CI, 3,6 – 20,0)<sup>21</sup>. I samme studie undersøgte man kombinationen af højt AFP og lavt PAPP-A, hvilket detekterede 32,1 % af alle IUGR/SGA børn. Flere studier tyder på at AFP målt i 2.trimester kan være anvendelig, men dette ligger udenfor formålet med denne guideline.

### PP13

Placental protein 13 (PP13) i forhold til IUGR/SGA har været undersøgt i nogle få studier. Et nested case-control studie med 45 IUGR/SGA cases (< 5-percentilen) fandt en OR på 4,3 (95 % CI, 2,1 – 9.1) for PP13 < 0,38 MoM (10-percentilen), hvilket gav en sensitivitet på 33%, for en FPR på 10%<sup>34</sup>. Dette kunne dog ikke genfindes i et større nested case-control-studie med 488 cases (SGA < 5-percentilen), hvor man fandt PP13 MoM niveauet lidt lavere blandt cases i forhold til controls, men resultatet var ikke signifikant<sup>35</sup>.

### PIGF, VEGF, sVEGFR-1, s-ENG

Placental growth factor (PIGF) er bedst undersøgt af vækstfaktorerne. PIGF har i et case-control studie med 296 SGA-cases (< 5-percentilen) vist sig at være signifikant lavere blandt SGA-cases i forhold til controls<sup>36</sup>. En sensitivitet på 14,5 % for en FPR på 5 % fandtes for lavt PIGF alene og kombineret med lavt PAPP-A steg sensitiviteten til 19,3 %<sup>36</sup>. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1), soluble endoglin (s-ENG) og PIGF har desuden været undersøgt i to longitudinale case-control studier med henholdsvis 56 og 145 SGA cases (< 10-percentilen), og man fandt her s-ENG signifikant højere, PIGF signifikant lavere og sVEGFR-1 uændret gennem hele graviditeten, startende i første trimester, blandt cases med SGA i forhold til controls<sup>37;38</sup>. I det ene studie fandt man desuden at en stigning i s-ENG fra første til andet trimester var associeret til en øget risiko for SGA med en OR på 2,88 (95% CI, 1,48 – 5,58)<sup>38</sup>.

### Angiopoietin-2

Angiopoietin-2 (ANG-2) udtrykkes af endothelceller i forbindelse med vaskulær remodelering og er i et enkelt case-control studie fundet i signifikant øgede koncentrationer i første trimester hos gravide der udvikler IUGR (13 cases), defineret som fødselsvægt < 10-percentilen og abnormt flow i a.umbilicalis, sammenlignet med controls. Der fandtes derimod ingen forskel i niveauet af ANG-2 blandt SGA (8 cases), defineret som FV < 10-percentilen og normalt flow i a.umbilicalis, sammenlignet med controls<sup>39</sup>.

### Metastin

Metastin en markør for invasion ved cancer. Metastin er i et lille case-control studie med 31 SGA cases (< 10-percentilen) fundet signifikant lavere i plasma i første trimester blandt SGA-cases sammenlignet med controls<sup>40</sup>. Dette tages som udtryk for placentainsufficiens/mangelfuld implantation.



### Cellefrit føtalt DNA

Cellefrit føtalt DNA i maternelt plasma er i et enkelt case-control studie med 12 IUGR-cases (defineret som estimeret FV < 10-percentilen, utilstrækkelig vækst ved gentagne scanninger og abnormt flow i a.umbilicalis) fundet i signifikant øgede koncentrationer ved IUGR-graviditeter sammenlignet med controls <sup>41</sup>.

### MMP-9

Et enkelt case-control studie med 296 SGA-cases (< 5-percentilen) har fundet at der ikke var nogen sammenhæng mellem matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) i første trimester og IUGR/SGA <sup>42</sup>.

### Activin A, Inhibin A

Activin A målt i første trimester i et studie 141 cases (SGA < 5-percentilen) har ikke vist nogen forskel på niveauet af Activin A blandt cases og controls <sup>43</sup> og i et kohortestudie med 1136 gravide, fandt man heller ingen sammenhæng mellem niveauet af Inhibin A i første trimester og IUGR/SGA (< 10-percentilen) <sup>24</sup>.

## **Konklusion:**

**Der er i flere større studier påvist en sammenhæng mellem lav PAPP-A og IUGR/SGA/lav fødselsvægt (evidensgrad B).**

**Som screeningsmarkør har lav PAPP-A lav sensitivitet og lav positiv prædiktiv værdi, men høj specificitet og høj negativ prædiktiv værdi (evidensgrad B).**

**Det er ikke entydigt hvor cut off for PAPP-A som screeningsmarkør skal ligge. De fleste studier har brugt 1- eller 5-percentilen, hvilket svarer til < 0,3 eller < 0,4 MoM.**

**Der er ikke lavet nogen prospektive opfølgingsstudier, hvor de gravide med lav PAPP-A følges med udvidet opfølgning (vægt og flowmålinger). Der er således ikke nogen evidens for, at ændring i svangreprofylaksen er gavnligt.**

**Der er divergerende resultater fra studier, der har undersøgt en sammenhæng mellem lav  $\beta$ -hCG og IUGR/SGA/lav fødselsvægt. I de studier, hvor man finder en sammenhæng, er associationen lavere end for PAPP-A og værdien som enkeltstående screeningsmarkør beskednen pga. lav sensitivitet og lav PPV (evidensgrad B-C).**

**Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for at anvende andre første trimester biomarkører til screening for IUGR.**

Tabel 1. Association mellem lav PAPP-A og IUGR/SGA.

Studie	N	IUGR/SGA Cut-off	PAPP-A Cut-off		OR (95% CI)	Sens	FPR	Spec	PPV	NPV
			MoM	Percentil						
Ong et al, 2000 <sup>17</sup>	5297	< 10 percentil		< 5	1,47	7,8			11,1	
		< 5 percentil		< 5	2,43	12,9			7,9	
		< 3 percentil		< 5	2,75	14,6				
Smith et al, 2002 <sup>20</sup>	8469	< 5 percentil		< 5	2,90 (2,0 – 4,1)	12,4				
Yaron et al, 2002 <sup>25</sup>	1622	< 5 percentil	< 0,25		RR 3,1 (1,2 – 8,3)	8,2			8,9	
			< 0,50		RR 3,3 (1,9 – 5,8)	36,7			7,4	
Tul et al, 2003 <sup>24</sup>	1136	< 10 percentil	< 0,50		2,7 (1,3 – 5,5)	19,6		91,7	11	93,5
Krantz et al, 2004 <sup>14</sup>	6276	< 10 percentil	< 0,29	< 1	5,4 (2,8 – 10,3)	3,3		99,3	24,1	93,9
			< 0,45	< 5	2,7 (1,9 – 3,9)	9,7		96,1	14,1	94,1
Dugoff et al, 2004 <sup>13</sup>	33.395	< 10 percentil	< 0,28	< 1	3,53 (2,74 – 4,55)	2,9	0,8		26,3	91,0
			< 0,42	< 5	2,47 (2,16 – 2,81)	10,5	4,6		18,7	91,3
		< 5 percentil	< 0,28	< 1	4,64 (3,42 – 6,30)	4,1	0,9		15,8	96,1
			< 0,42	< 5	2,81 (2,35 – 3,35)	12,2	4,8		9,5	96,3
Smith et al, 2006 <sup>21</sup>	8483	< 5 percentil		< 5	3,1 (2,3 – 4,3)	14,1				
Spencer et al, 2008 <sup>23</sup>	49,801	< 10 percentil	< 0,42	< 5	2,70	12				
		< 5 percentil	< 0,42	< 5	3,21	14				
		< 3 percentil	< 0,42	< 5	3,66	16				

Barret et al, 2008 <sup>10</sup>	10,273	< 2500g	< 0,30		RR 3,5 (1,8 – 6,7)	5.6				
----------------------------------	--------	---------	--------	--	--------------------	-----	--	--	--	--

Tabel 2. Association mellem frit  $\beta$ -hCG og IUGR/SGA

Studie	N	IUGR/SGA Cut-off	Free $\beta$ -hCG Cut-off		OR (95% CI)	Sens	FPR	Spec	PPV	NPV
			MoM	Percentil						
Ong et al, 2000 <sup>17</sup>	5297	< 10 percentil		< 5	1,36	6,1				
		< 5 percentil		< 5	1,56	7,0				
		< 3 percentil		< 5	1,73	7,8				
Smith et al, 2002 <sup>20</sup>	8469	< 5 percentil			1,30	8,1				
Yaron et al, 2002 <sup>30</sup>	1622	< 5 percentil	< 0,20		*NS					
Krantz et al, 2004 <sup>14</sup>	6276	< 10 percentil	< 0,21	< 1	2,7 (1,3 – 5,9)	2,0		99,2	14,3	93,8
			< 0,38	< 5	1,3 (0,8 – 2,0)	5,1		95,8	7,4	93,8
Dugoff et al, 2004 <sup>13</sup>	33395	< 10 percentil	< 0,24	< 1	*NS					
			< 0,35	< 5	1,55 (1,3 – 1,8)					
		< 5 percentil	< 0,24	< 1	*NS					
			< 0,35	< 5	*NS					
Spencer et al, 2008 <sup>23</sup>	46262	< 10 percentil	< 0,41	< 5	1,43	6,5				
		< 5 percentil	< 0,41	< 5	1,60	7,4				
		< 3 percentil	< 0,41	< 5	1,71	7,9				
Barret et al, 2008 <sup>10</sup>	10273	< 2500g	< 0,30		2,7 (1,7 – 4,1)					

\*Tallet er ikke opgivet i artiklen, men det er non-signifikant



## Præterm fødsel

Flere studier har undersøgt sammenhængen mellem første trimester markører og risikoen for præterm fødsel (tabel 3).

I to tidlige studier findes der ingen statistisk signifikant association mellem PAPP-A og risikoen for præterm fødsel<sup>17;25</sup>. I flere senere – og oftest større – studier er der fundet signifikant association mellem PAPP-A niveauet i første trimester og risikoen for præterm fødsel.

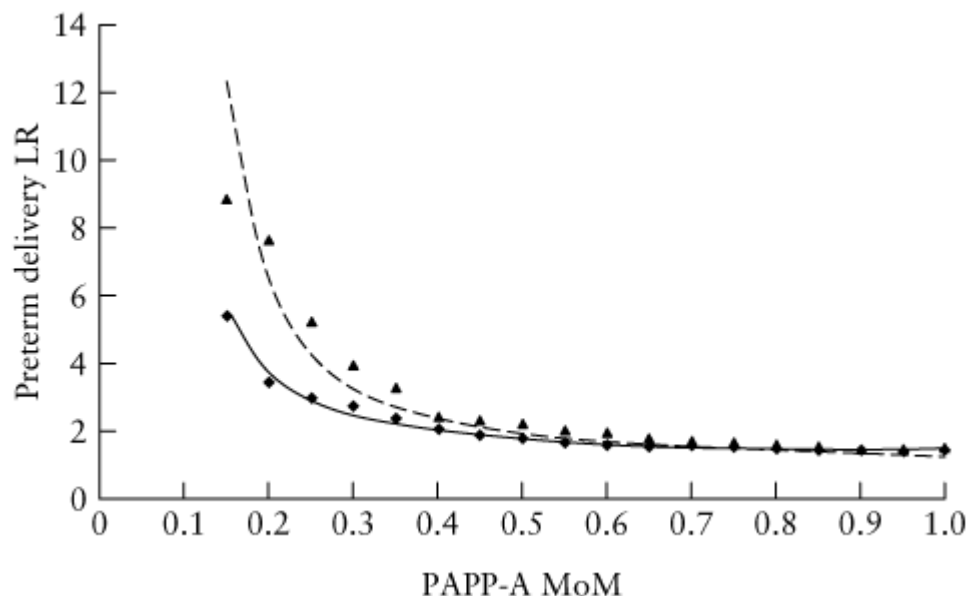
Ikke i alle studier er der skelnet mellem spontan og induceret præterm fødsel.

I et dansk studie fra 2008, hvori der indgår 1734 singleton graviditeter, findes der også signifikant association mellem lave MoM-værdier af PAPP-A og risikoen for præterm fødsel, mest udtalt for spontan præterm fødsel<sup>44</sup>.

Der er ikke publiceret studier, hvor de gravide med lav PAPP-A følges ekstra eller behandles på grund af den øgede risiko for præterm fødsel.

Spencer et al. beskriver i deres artikel fra 2008, at en lav værdi af PAPP-A i første trimester muligvis bør føre til forebyggende tiltag, så som administration af progesteron og/eller cervixscanning i 2. trimester<sup>45</sup>. På forfatterens afdeling (King's College Hospital, London) ses gravide med PAPP-A værdi < 1.5 percentilen af en obstetriker, som planlægger behovet for yderligere kontrol/undersøgelser i graviditeten.

Ingen studier har påvist signifikant sammenhæng mellem niveauet af  $\beta$ -hCG i første trimester og risikoen for præterm fødsel.



**Figur 2.** Likelihood ratio (LR) for preterm delivery (< 37 weeks, ◆ and - - -) and early preterm delivery (< 34 weeks, ▲ and ----) based on the pregnancy-associated plasma protein-A multiples of the median (PAPP-A MoM). Symbols represent individual data points while the smoothed lines represent the best fit to the data<sup>45</sup>.

En meget lang række af andre markører er undersøgt for sammenhæng med præterm fødsel. Ingen af de nedenfor listet er på nuværende tidspunkt undersøgt tilstrækkeligt til at kunne bruges i klinisk praksis som screening for præterm fødsel.

#### Actin A

- Alkaline Phosphatase
- Anti cardiolipin
- $\alpha$  fetoprotein
- Anti-phospholipid AB
- Anti trombin III AB
- Bacterial vaginosis
- $\beta$  endorphines
- $\beta$  -HCG
- Catecholamines
- Ceruloplasmin
- Cervical length
- Cortisol
- CRP
- CRH
- CRH-BP
- D-dimer
- Endothelial leucocyte adhesion molecule
- Endotheline-1
- Estriol, unconjug.
- Fatty acids
- Ferritin
- Fibronectin
- Formiminoglutamic acid
- Folate
- G-CSF
- GM-CSF
- Placental growth factor (IGF-II)
- Prolactin
- Protein S
- Relaxin
- Renin
- Transforming growth factor  $\beta$  1
- Transforming growth factor  $\beta$  2
- Tissue plasminogen activator
- Tumor necrosis factor  $\alpha$
- Vascular cell adhesion molecule-1
- Polymorphisms
- Angiotensin
- Factor V Leiden
- IL-1  $\beta$
- TNF  $\alpha$
- Protrombin
- Granulocyte elastase
- Growth regulated oncogene  $\alpha$
- Homocystein
- Intracellular adhesion molecule type 1
- IgM
- Inhibin A
- Interferon  $\gamma$
- Interleukins (IL-1, IL-1  $\alpha$  , IL-2 receptor, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL,16, IL-18) Lactoferrin
- Lipoprotein a
- L-selectin
- Leucotrine B4
- Leucotrine C4
- Mannin Binding Lectin
- Major Basic protein
- MMP (2,7,8,9)
- Microalbumin
- Neopterin
- No synthase
- Plasminogen activator inhibitor 1
- Plasminogen activator inhibitor 2
- Pregnancy associated plasma protein A
- Prostaglandin E2

Tabel 3: PAPP-A og præterm fødsel

Studie	N	Præterm fødsel definition	PAPP-A Cut-off		OR (95% CI)	Sens	FPR	Spec	PPV	NPV
			MoM	Percentil						
Smith et al, 2002 <sup>20</sup>	8839	< 33 uger		< 5	2.9 (1.6-5.5)					
		< 37 uger		< 5	2.4 (1.7-3.5)					
Dugoff et al, 2004 <sup>13</sup>	33.395	≤ 32 uger		< 10	1.66 (1.8-2.4)	16		10	1,2	99
				< 5		9,5		5	1,4	99
		< 37 uger		< 10	1.6 (1.4-1.8)	15		9,6	10	94
				< 5	1.7 (1.5-2.0)	8,5		4,9	11	94
Krantz et al, 2004 <sup>14</sup>	8012	< 34 uger		< 5	2.3 (1.1-4.7)	9,4			2,5	98,8
Spencer et al, 2008 <sup>45</sup>	50.902	< 34 spontan		< 5	2,4	10				
		< 37 spontan		< 5	2,9	12				
Brameld et al, 2008 <sup>26</sup>	22.125	< 32 uger		< 5	3,1	11,7		4,1	4,3	1,2
		< 37 uger		< 5	2,2	8,7		4,1	16,7	7,3
Pihl et al, 2008 <sup>44</sup>	1734	< 37 uger		< 10	RR:.02 (1.06-3.82)			10	6	97

**Konklusion:**

**Der er i flere nyere undersøgelser fundet association mellem lave niveauer af PAPP-A og risikoen for præterm fødsel (evidensgrad B).**

**De prædiktive værdier er dog for dårlige til at anvende PAPP-A til screening. De prædiktive værdier kan formentligt bedres ved kombination med flere andre markører, men der findes endnu ingen studier som har undersøgt de prædiktive værdier af en kombination af flere første trimester markører inkluderende PAPP-A. Der er ikke lavet nogen prospektive opfølgingsstudier, hvor de gravide med lav PAPP-A følges med udvidet opfølgning eller behandling (som f.eks. cervixskanning eller progesteronadministration).**



## Præeklampsi

Præeklampsi rammer ca. 2% af alle graviditeter og er den mest almindelige graviditetskomplikation, der er forbundet med alvorlig maternel-føtal morbiditet og mortalitet.

Flere studier har undersøgt sammenhængen mellem første trimester markører og risikoen for præeklampsi.

### Præeklampsi og PAPP-A

I et tidligt studie fra 2002 hvor 1622 gravide blev inkluderet fandt man, at gravide med PAPP-A  $\leq$  0,25 MoM havde signifikant højere risiko for at udvikle præeklampsi (RR = 6,06)<sup>25</sup>.

I et studie af Dugoff et al. fra 2004 indgik 33.395 gravide<sup>13</sup>. Præeklampsi var defineret som gestationel hypertension med signifikant proteinuri. 764 udviklede præeklampsi (2,3 %). Ved valg af cut off < 5 percentilen var sensitiviteten 7,9, falsk positiv raten 5,2, positiv prædiktiv værdi 3,5 og negativ prædiktiv værdi 97,8.

I et case kontrol studie fra 2007, hvori der indgik 446 kontroller, 44 cases med tidlig præeklampsi (fødslen induceret før 35 uger) og 44 cases med sen præeklampsi (fødslen induceret efter 35 uger)<sup>46</sup>. Studiet viste, at maternel serum PAPP-A og serum placentar protein-13 (PP-13) var signifikant reduceret i tilfælde med tidlig præeklampsi, og PP-13, men ikke PAPP-A, var også signifikant reduceret hos cases med sen præeklampsi, dog ikke så markant som for tidlig præeklampsi. Studiet viste tillige, at 2. trimester arteria uterina PI er en bedre markør for præeklampsi, end serum markørerne.

I case kontrol studie fra 2009 udviklede 1,8 % præeklampsi (n=128). 29 fødte før 34 uger (tidlig PE), 98 senere (sen PE). Det blev konkluderet, at biomarkører ikke kan bruges alene, men med en kombination af materielle faktorer (maternel serum placentar growth factor (PIGF), PAPP-A, og a. uterina pulsatility index (PI)) kan der opnås en detektionsrate for tidlig og sen PE på henholdsvis 90 % og 49 %, med en falsk positiv rate på 10 %<sup>47</sup>.

Der er i systematiske reviews fra 2004<sup>48</sup> og opdateret i 2009<sup>49</sup> fundet, at ingen enkeltstående markør/test kan bruges som standard til prædiktion af præeklampsi. Arteria uterina PI, middle maternelt blodtryk, PAPP-A, free placentar growth factor, BMI, nulliparitet, og tidligere præeklampsi kan bruges i en kombineret test. Der blev fundet at med en falsk positiv rate på 5% kunne 93,1% med tidlig præeklampsi, 35,7% med sen præeklampsi og 18,3% med gestationel hypertension findes. Det konkluderes, at der kræves flere studier for at udvikle en klinisk anvendelig test til at prædiktere præeklampsi.

### Præeklampsi og andre første trimester serummarkører.

En del af diskussionen om præeklampsi vedrører balancen mellem angiogene og antiangiogene faktorer. I et retrospektivt studie af Baumann et al.<sup>50</sup> findes **s-Eng** (soluble Endoglin) og **sFlt1** i signifikant øgede koncentrationer hos gravide, der udviklede late-onset præeklampsi (n=46) sammenlignet med raske kontroller (n=92). Sensitivitet og specificitet for prædiktionen af præeklampsi var 63% og 57% for s-Eng og 64% og 56% for sFlt1

respektivt. Romero et. al.<sup>37</sup> finder i et nested case kontrol studie **s-Eng** forhøjet hos gravide der udvikler PE i graviditeten allerede fra 13 uger, men først signifikant ved uge 23 for early onset PE (p=0,036) og ved uge 30 for late onset PE (p=0,002), s-Eng er signifikant øget hos gravide, der udvikler SGA allerede fra GA 10 uger (p<0,0001).

Gravide der udvikler SGA eller late onset PE har lavere niveauer af **PIGF** gennem hele graviditeten, signifikant fra gestationsuge 10 (p=0,0009 og p<0,001) respektive. Dette er også signifikant ved early onset PE ved gestationsuge 11 (p=0,0145).

Smith et. al.<sup>51</sup> finder i et nested case kontrol studie af komplicerede graviditeter (PE, IUGR, spontan præterm fødsel og føtus mors) (n=939) sammenlignet med raske kontroller (n=937), at øget koncentration af **s-Flt1** er associeret med nedsat risiko for SGA (OR 0,92, 95% CI 0,88-0,96) og ingen sammenhæng med udvikling af PE, mens øget koncentration af PIGF medfører reduceret risiko for udvikling af PE (OR 0,95, 95% CI 0,90-0,99) og SGA (OR 0,95, 95% CI 0,91-0,99).

**PIGF** er af Akolekar et. al. fundet signifikant lavere hos kvinder der udvikler præeklamsi (n=127) heraf 29 early onset, der krævede forløsning < 34 uger (PIGF= 0,611 MoM) og 98 late onset PE (PIGF= 0,822 MoM)<sup>47</sup>.

**Frit føtalt DNA** er fundet i øgede koncentrationer i maternelt plasma i et studie af Sifakis et al. med 44 cases (heraf 11 der krævede forløsning < 34 uger) og 176 kontroller.

**ADAM12** er i et studie af Laigaard et. al fundet signifikant lavere hos gravide der udvikler præeklamsi (n=160) sammenlignet med raske kontroller (n=324)<sup>52</sup>. Dette genfindes ikke hos Poon et. al., som ikke finder signifikant sammenhæng mellem ADAM-12 og præeklamsi, men en signifikant sammenhæng mellem ADAM-12 og SGA.

**Inhibin A** og **activin A** er af Akolekar et. al fundet signifikant øget hos gravide, der udvikler præeklamsi (n=121) sammenlignet med normale kontroller (n=208)<sup>53;54</sup>.

**TNFR-1**, Tumor necrosis factor receptor-1 er fundet øget hos gravide der udvikler PE (n=128) sammenlignet med raske kontroller (n=569), dog er koncentrationen ikke korreleret til graden af uteroplacental insufficiens eller sværhedsgraden af PE<sup>55</sup>.

**MMP-9** er af Poon et al fundet signifikant øget hos gravide, der udvikler PE (n=128) sammenlignet med raske kontroller (n=569)<sup>42</sup>. Endvidere findes en korrelation til TNFR-1.

Banzola et. al. Har i et case control studie sammenlignet gravide der udvikler PE (n=56) med raske kontroller (n=168)<sup>56</sup>. De fandt at **P-selectin** var den markør med bedst diskriminationsevne, fulgt af Total activin A, mens der ikke fandtes signifikant forskel på VEGFR hos cases og kontroller respektivt.

Plasma pentraxin 3 (**PTX 3**) er i et case kontrol studie undersøgt hos gravide der udvikler PE (n=120), heraf 27 early onset PE, sammenlignet med raske kontroller (n=207)<sup>57</sup>. Hos gravide med early onset PE fandtes PTX3 forhøjet (1,44 MoM, P<0.0083), dette var ikke signifikant hos gravide som udviklede late onset PE. Dette er også vist tidligere af Cetin et. al.<sup>58</sup>.

Tabel 4: PAPP-A og Præeklampsi

Studie	N	Præeklampsi definition	PAPP-A Cut-off		OR (95% CI)	Sens.	FPR	Spec	PPV	NPV	
			MoM	Percentil							
Smith et al, 2002 <sup>8</sup>	8469	PIH (ikke def.) + proteinuri		< 5	2,3 (1,6 – 3,3)	10,6					
Yaron et al, 2002 <sup>30</sup>	1622	Diastolisk BT>110 en gang el. >90 to gange + proteinuri	< 0,25		RR 6,1 (2,2 – 16,9)	14,8			8,9		
			< 0,50		RR 1,7 (0,7 – 4,2)	22,2			2,5		
		Diastolisk BT>110 en gang el. >90 to gange % proteinuri	< 0,25		Ns						
			< 0,50		Ns						
Dugoff et al, 2004 <sup>13</sup>	33.395	BT > 140/90 to gange % proteinuri	< 0,28	< 1	1,64 (1,08 – 2,49)						
			< 0,42	< 5	1,47 (1,20 – 1,82)						
		BT > 140/90 to gange + proteinuri	< 0,28	< 1	1,79 (1,04 – 3,10)	2,0	1,1		4,2	97,7	
			< 0,42	< 5	1,54 (1,16 – 2,03)	7,9	5,2		3,5	97,8	
Spencer et al, 2008 <sup>7</sup>	47.992	BT > 140/90 to gange + proteinuri	< 0,42	< 5	3,7 (2,3 – 4,8)	15					

**Konklusion:**

I kromosomt normale graviditeter er der evidens for, at lavt maternelt serum PAPP-A er associeret med forøget risiko for senere udvikling af præeklamsi (PE).

PAPP-A alene er dog ingen effektiv metode til screening for PE fordi kun 8-23% af de graviditeter, der udvikler PE, har serum værdier under 5% percentilen (svarende til ca. 0,4 MoM).

Lav PAPP-A er en bedre markør for udvikling af tidligt indsættende præeklamsi, selv om sensitiviteten stadig er dårlig.

Der er ingen studier, der har påvist signifikant sammenhæng mellem niveauet af frit  $\beta$ -hCG og risikoen for udvikling af senere præeklamsi. Der er ingen af de nyere markører, der enkeltstående eller i kombination med andre på nuværende tidspunkt kan anvendes rutinemæssigt i screening for præeklamsi.

**Abort før nakkefoldsskanning**

De fleste studier vedrørende 1. trimester markører og risikoen for abort omhandler abort sent i graviditeten efter nakkefoldsskanningen.

Med den stigende tendens til at få foretaget doubletest allerede omkring graviditets uge 8-10 opstår muligheden for at forudsige risikoen for abort/missed abortion væsentligt tidligere i graviditeten ud fra serum markører alene. På dette tidspunkt i graviditeten vil man ikke have en UL-verificeret GA-bestemmelse. Denne og dermed MoM-beregningen vil således udelukkende bero på SM.

Ved søgning efter "PAPP-A" hhv "hCG" og "miscarriage" er antallet af studier meget begrænset, når emnet ønskes belyst ud fra en enkelt måling i forbindelse med første trimester screening. Der findes derimod mange artikler omhandlende serielle målinger af hCG og graviditets udkomme, samt om maternelle serum markører og risikoen for forskellige graviditets udfald i forbindelse med blødning tidligt i graviditeten. Dette findes dog at ligge uden for denne guidelines område.

I et observationelt studie fra 2004 finder Tong et al.<sup>59</sup> at niveauet af PAPP-A og hCG i 97 graviditeter der ender med abort er signifikant lavere end i en kontrol gruppe af 170 graviditeter der ender med en fødsel. Dette er tilfældet uanset om blodprøven er taget 3 uger før, 1-3 uger før eller på samme dag som det bliver erkendt at graviditeten er gået til. Blodprøverne er taget i gestationsuge 7-13 og alle kvinderne er asymptomatiske, dvs. uden vaginal blødning. Niveauet af PAPP-A i de graviditeter, der ender med abort er kun 14 % af niveauet i kontrolgruppen: gennemsnitligt 0,14 MoM i de tre grupper versus 1,0 MoM i kontrolgruppen,  $p < 0,001$ . Niveauet af hCG var ligeledes signifikant lavere: 0,38 MoM i abort gruppen mod 1,00 MoM i kontrolgruppen,  $p < 0,0001$ .

I studiet er der ikke regnet på værdien som screeningsmarkør.

I samme studie kohorte har forfatterne vurderet om Inhibin A, Pro $\alpha$ C og Activin A kan bruges tidligt i graviditeten til at prædiktere en senere abort diagnose<sup>60</sup>. Dette findes ikke at være tilfældet.

**Konklusion:**

**Der er på nuværende tidspunkt ikke undersøgelser der støtter at biomarkørerne fra første trimester screening kan anvendes til at prædiktere en tidlig spontan abort.**

**Spontan abort efter nakkefoldsskanning/intrauterin fosterdød****Lav PAPP-A:**

Mange studier har påvist en sammenhæng mellem et lavt niveau af PAPP-A i første trimester og øget risiko for sen spontan abort/intrauterin fosterdød. De største undersøgelser er listet i nedenstående tabel. Værdien af PAPP-A som screeningsmarkør fremgår af enkelte af studierne (se tabel 5). Generelt synes PAPP-A i relation til intrauterin fosterdød at have en lav sensitivitet. Der er ikke enighed om værdien af lav PAPP-A som screeningsmarkør for abort/intrauterin død i klinisk praksis. Der mangler studier med opfølgning/øget overvågning af graviditeter med lavt PAPP-A. Således er der endnu ikke evidens for, at vi ved hjælp af ændret graviditetsomsorg ved fund af lav PAPP-A kan nedsætte risikoen for dårligt outcome.

Intrauterin fosterdød forudgås i nogle tilfælde formentlig af dårlig placentafunktion. Smith et al. fandt, at lave niveauer af PAPP-A primært var relateret til intrauterin fosterdød pga. dårlig placentafunktion (placentaløsning eller fosterdød associeret til væksthæmning)<sup>61</sup>. Det synes derfor rationelt at se på værdien af lav PAPP-A som markør ikke kun for intrauterin fosterdød separat, men for dårligt outcome i mere bred forstand.

De enkelte studier der specifikt har vurderet lav PAPP-A som screeningsmarkør har anvendt forskellig cut off værdier for øget risiko. Oftest er 5 percentilen anvendt. Hvor det præcist er rationelt at sætte cut off afhænger meget af den efterfølgende planlagte intervention, som endnu ikke er veldefineret i prospektive studier.

**Høj PAPP-A**

Et studie har specifikt vurderet risikoen for dårligt outcome og ekstremt høje PAPP-A niveauer i 1. trimester (> 5 MoM). Man fandt ikke at outcome af disse graviditeter var anderledes end dem som havde normale niveauer af PAPP-A<sup>31</sup>.

**β-hCG**

I det til dato største studie omkring lav β-hCG og risiko for abort eller fosterdød fandt Spencer et al., at ved β-hCG < 5 percentilen (0,41 MoM) var odds ratioen for spontan abort før uge 24 3,1 og for fosterdød efter 24. uge 1,8<sup>62</sup>. Detektionsraten for abort/fosterdød henholdsvis før og efter uge 24 ved β-hCG < 5 percentilen var 12,0 og 11,7. Spencer beskriver uafhængighed mellem PAPP-A og β-hCG hvilket betyder, at man formentlig kan opnå bedre detektion ved at anvende begge markører samtidig.

Resultaterne fra andre mindre studier afviger ikke væsentligt fra Spencers mht. OR og detektionsrater for abort/fosterdød ved lav betaHcG<sup>17;26;61;63</sup>.

**Andre første trimester markører**

Litteratursøgning har ikke identificeret studier af andre første trimester markører og risiko for spontan abort eller intrauterin fosterdød.

**Konklusion:**

Der er i flere større studier påvist en sammenhæng mellem lav PAPP-A og risiko for spontan abort/intrauterin fosterdød (evidensgrad B).

Som screeningsmarkør for spontan abort/intrauterin fosterdød har lav PAPP-A lav sensitivitet (evidensgrad B).

Der er ikke lavet nogen prospektive opfølgingsstudier, hvor de gravide med lav PAPP-A følges med udvidet opfølgning (vægt og flowmålinger). Der er således ikke nogen evidens for, at ændring i svangreprofylaksen kan forebygge det dårlige outcome.

Der er fundet en sammenhæng mellem lav  $\beta$ -hCG og spontan abort/intrauterin fosterdød (evidensgrad B-C), men der mangler beskrivelse af  $\beta$ -hCG s screeningsværdi alene og sammen med PAPP-A i relation til spontan abort/intrauterin fosterdød.

Tabel 5: PAPP-A og spontan abort

Studie	N	cases of fetal loss	GA for fetal loss	PAPP-A Cut-off		OR (95% CI)	Sens.	FPR	Spec.	PPV	NPV
				MoM	Percentil						
Brameld et al. 2009 <sup>26</sup>	22125	22 55	< 24 uger > 24 uger	0,4	< 5	5,04 (1,71-14,88) 4,50 (2,19-99,22)	17,39 16,07	4,12 4,12		0,57 1,27	99,88 99,71
Dugoff et al. 2008 <sup>64</sup>	35253	318 103	< 24 uger ≥ 24 uger	?	?		12 -	5 -			
Barrett et al. 2008 <sup>10</sup>	10273	41	"Pregnancy loss", når som helst	≤ 0,3		5,0 (1,6-16,2)	7,3	1,5			
Spencer et al. 2006 <sup>62</sup>	48225	230 225	< 24 uger ≥ 24 ugers	< 0,415	<5	3,3 1,9	14,8 8,4	5 5			
Rissanen et al. 2006 <sup>65</sup>	4348	68	<22 uger	<0,15 <0,35		38,4 13,3					
Dugoff et al. 2004 <sup>13</sup>	33.395	294 95	< 24 uger > 24 uger			2,5 2,15	12,9 10,5	5 5			
Goetzel et al. 2004 <sup>63</sup>	7932	42 23	< 20 uger >20 uger		<5	2,8 0,6	12,3 3,3	55			

Smith et al. 2004 <sup>61</sup>	8817	22	>24 uger		< 5	3,6	18,2	5			
Kwik and Morris 2003 <sup>15</sup>	827	6	Intrauterin død	0,5		(RR) 13,75					
Wald et al. 2003 <sup>66</sup>	1452	363	Når som helst		< 5	4,3					
Yaron et al. 2002 <sup>25</sup>	1622	30	<24 uger	0,5		3,78					
Ong et al. 2000 <sup>17</sup>	4351	54	Når som helst		< 5	1,39	7,4	5			



## Misdannelser hos fosteret

På grund af den lave hyppighed af forskellige medfødte misdannelser, kræves endog meget store dataset for at kunne undersøge om der er en korrelation mellem koncentrationen af forskellige biomarkører og forekomsten af en misdannelse.

I andet trimester af graviditeten, er der påvist sammenhæng mellem højt niveau af AFP og neuralrørsdefekter.

Der foreligger imidlertid endnu ikke mange store dataset vedr. graviditeter undersøgt i første trimester. I en australsk register-undersøgelse af 22.695 graviditeter, screenet med doubletest og nakkefoldsskanning, indhentes outcome fra misdannelsesregister og hospitalsdatabaser<sup>26</sup>. Det er ikke opgivet hvilke misdannelser, der var tale om.

Et øget risikoestimat for Downs syndrom havde en OR på 6,58 for at barnet havde en medfødt misdannelse, NT > 95 percentilen havde en OR på 4,02, frit  $\beta$ -hCG > 95 percentilen 1,98, og PAPP-A < 5 percentilen en OR på 3,05. Om end alle disse OR er signifikante, konkluderer forfatterne at hverken lavt niveau af PAPP-A eller højt niveau af  $\beta$ -hCG er anvendelige til at screene for misdannelser pga. de lave positive prædiktive værdier.

I en publikation fra det amerikanske FASTER trial, fandtes en signifikant sammenhæng mellem højt PAPP-A ( $\geq 2$  MoM) og hydrocele, højt  $\beta$ -hCG ( $\geq 2$  MoM) og multicystisk dysplastisk nyresygdom, samt mellem højt niveau af inhibin-A ( $\geq 2$  MoM) og to kar i navlesnoeren samt multicystisk dysplastisk nyresygdom<sup>67</sup>.

Der indgik i alt 36 837 børn i efterundersøgelsen, heraf havde 113 hydrocele.

Undersøgelsen blev lavet som en nested case-control undersøgelse med 4 kontroller per barn med de mest almindelige misdannelser og single gene defekter.

I graviditeter, hvor fosteret har Cornelia de Langes syndrom, er PAPP-A beskrevet som lavt (median 0,21 MoM) i 18 ud af 19 tilfælde<sup>68</sup>. Desværre blev PAPP-A målt på blodprøver taget i uge 15-19, og den eneste prøve med normalt PAPP-A niveau er taget i uge 11.

### Konklusion:

**Der foreligger ikke data, der understøtter brugen af serum markører som screening for medfødte misdannelser.**

## Astraia, risikoberegning for dårligt outcome i graviditeten

I Astraia kan man få udregnet risikoen for komplikationer i graviditeten; tidlig præeklamsi, væksthæmning og intrauterin fosterdød.

Risiko for tidlig præeklamsi udregnes på baggrund af anamnese (etnicitet, paritet, BMI, tidl. præeklamsi, kronisk hypertension), PAPP-A MoM og a. uterina doppler flow. PAPP-A er lavere hos gravide, der senere udvikler præeklamsi, mens a. uterina PI er højere i denne gruppe. Screening for tidlig præeklamsi angives at have en detektionsrate på 80% for en falsk positiv rate på 10 %. Risikoen gives i odds 1:xxx.

Risiko for intrauterin væksthæmning udregnes i Astraia også på baggrund af anamnese, flow i a. uterina og PAPP-A. Risikoen gives i %. Der kræves FMF certificering for at a. uterina doppler i første trimester kan anvendes til risikoberegning for præeklamsi og væksthæmning.

Risiko for intrauterin død beregnes på grundlag af anamnese (etnicitet, BMI), nakkefoldens tykkelse, PAPP-A og ductus venosus flow. Risikoen gives i %.

Der mangler evidens for, at screening i første trimester for tidlig præeklamsi, væksthæmning og intrauterin fosterdød vil bedre maternel og neonatal outcome. Før screening for dårligt outcome i graviditeten tilbydes, vil det være relevant at vurdere screeningsperformance ved hjælp af Astraia algoritmen i forskellige risikogrupper.

Kun i sjældne tilfælde, på speciel indikation og altid forudgået af grundig information på lægeligt niveau kan man udregne og videregive risikoen for forskelligt dårligt udkomme af graviditeten til den gravide. Den primære anbefaling er, at udregnede screeningsresultater udelukkende bruges projektbaseret.

### Cost benefit analyse

Det har ikke umiddelbart været muligt at lave en cost-benefit analyse vedr. brugen af screening med serummarkører til prædiktion af adverse outcome. Det er ikke muligt at vurdere en evt. benefit af screeningen, fordi der ikke er litteratur som viser, hvorvidt der er effekt af screening hverken på kort eller lang sigt.

Det er dog muligt at lave et overslag over de forventede maksimale omkostninger ved en ændring i de anbefalede graviditetsundersøgelser. Det er til gengæld ikke muligt med sikkerhed at angive realistiske omkostninger ved indførelse af yderligere undersøgelser baseret på biokemiske markører, da en del af undersøgelserne allerede vil være indiceret ud fra den gældende svangrekontrol.

Et overslag over omkostningerne ved at indføre screening på baggrund af serummarkører er udregnet udefra 2009 DRG/DAGS takster for ambulante undersøgelser og procedurer.

Det ambulante omkostningssystem DAGS er konstrueret, så der kun udløses én takst (den højeste) for hvert ambulante besøg, uanset hvor mange procedurer der udføres.

### Lav PAPP-A og IUGR

De nye anbefalinger for svangreprofylakse lægger meget vægt på opsporing af gravide med risiko faktorer, specielt vækstretardering: "Et af hovedformålene med svangreomsorgen er at forebygge og diagnosticere væksthæmning hos fosteret" (Anbefalinger for svangeromsorgen 2009).

Som anført er der fundet en sammenhæng mellem lav PAPP-A i første trimester og vækstretardering.

Omkostningerne ved at indføre ekstra undersøgelser i 3. trimester for de gravide som har lav PAPP-A i første trimester afhænger dels af cut-off og dels af hvilke, og hvor mange ekstra undersøgelser der anbefales.

Omkostninger for et ambulante besøg med vægtskanning er kr. 1939,-

Hvis der udføres Doppler undersøgelser stiger omkostninger for det enkelte besøg tilsvarende. F.eks. er omkostninger for et ambulante med vægtskanning + flowmåling i a. uterina kr. 2230,- og omkostninger ved flowmåling i a. cerebri media kr. 4.638,-

Hvis man anvender 1 percentilen vil man forvente at ca. 1 % af en fødeårgang på ca. 65.000 kvinder skal skannes. Hvis man anbefaler et screeningsprogram med en enkelt vægtskanning i f.eks. uge 28-30 vil maksimalomkostninger således være:

$1 \% \times 65,000 \text{ kvinder} \times \text{kr. } 1939,- = \text{kr. } 1.260.350 \text{ pr. år.}$

Som tidligere anført vil de reelle omkostninger være mindre, idet en del af disse undersøgelser alligevel vil blive udført pga. andre risikofaktorer, eller fordi de vil blive fundet ved de nuværende svangrekontroller.

Hvis 5 percentilen anvendes til cut-off vil man forvente at 5 % af fødeårgangen skal screenes og maksimalomkostninger således være:

$5 \% \times 65.000 \times \text{kr. } 1939,- = \text{kr. } 6.301.750 \text{ pr. år}$

## Reference liste

- (1) Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004; 131(5):1187-1194.
- (2) Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5):2359-2366.
- (3) Choi YS, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Choi YM, Kim JG et al. Comparison of follicular fluid IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-4 and PAPP-A concentrations and their ratios between GnRH agonist and GnRH antagonist protocols for controlled ovarian stimulation in IVF-embryo transfer patients. *Hum Reprod* 2006; 21(8):2015-2021.
- (4) Ohnishi J, Ohnishi E, Shibuya H, Takahashi T. Functions for proteinases in the ovulatory process. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1751(1):95-109.
- (5) Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297(6653):883-887.
- (6) Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C(1):18-32.
- (7) Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997; 43(12):2233-2243.
- (8) Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening: free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(2):612-616.
- (9) Spencer K. Evaluation of an assay of the free beta-subunit of choriogonadotropin and its potential value in screening for Down's syndrome. *Clin Chem* 1991; 37(6):809-814.
- (10) Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 28(1):28-35.
- (11) Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008; 89(1):174-178.
- (12) Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007; 27(3):264-271.
- (13) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1446-1451.
- (14) Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1452-1458.

- (15) Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(6):438-442.
- (16) Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(1):10-14.
- (17) Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107(10):1265-1270.
- (18) Pihl K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. First trimester maternal serum PAPP-A, beta-hCG and ADAM12 in prediction of small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn* 2008; 28(12):1131-1135.
- (19) Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature* 2002; 417(6892):916.
- (20) Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1762-1767.
- (21) Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1):161-166.
- (22) Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):949-953.
- (23) Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(1):15-19.
- (24) Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betahCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003; 23(12):990-996.
- (25) Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002; 22(9):778-782.
- (26) Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48(6):529-535.
- (27) Kabili G, Stricker R, Stricker R, Extermann P, Bischof P. First trimester screening for trisomy 21; Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114(1):35-38.
- (28) Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2006; 34(2):145-148.
- (29) Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter RG et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:33.:33.

- (30) Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17(6):352-356.
- (31) Cuckle H, Arbuza S, Spencer K, Crossley J, Barkai G, Krantz D et al. Frequency and clinical consequences of extremely high maternal serum PAPP-A levels. *Prenat Diagn* 2003; 23(5):385-388.
- (32) De LJ, Sifuentes G, Hopkins C, Noble V, Gimpel T, Myles T et al. Maternal serum free beta-hCG levels in uncomplicated pregnancies at the 10th-15th week of gestation and the development of obstetric complications. *J Reprod Med* 2004; 49(2):89-92.
- (33) Poon LC, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112(5):1082-1090.
- (34) Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(1):35-37.
- (35) Cowans NJ, Spencer K, Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 28(2):121-125.
- (36) Poon LC, Zaragoza E, Akolekar R, Anagnostopoulos E, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PlGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2008; 28(12):1110-1115.
- (37) Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(1):9-23.
- (38) Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D, Kusanovic JP et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(5):279-287.
- (39) Wang Y, Tasevski V, Wallace EM, Gallery ED, Morris JM. Reduced maternal serum concentrations of angiopoietin-2 in the first trimester precede intrauterine growth restriction associated with placental insufficiency. *BJOG* 2007; 114(11):1427-1431.
- (40) Smets EM, Deurloo KL, Go AT, van Vugt JM, Blankenstein MA, Oudejans CB. Decreased plasma levels of metastin in early pregnancy are associated with small for gestational age neonates. *Prenat Diagn* 2008; 28(4):299-303.
- (41) Alberry MS, Maddocks DG, Hadi MA, Metawi H, Hunt LP, bdel-Fattah SA et al. Quantification of cell free fetal DNA in maternal plasma in normal pregnancies and in pregnancies with placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(1):98-6.
- (42) Poon LC, Nekrasova E, Anastassopoulos P, Livanos P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2009; 29(6):553-559.
- (43) Ong CY, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15(3):176-180.

- (44) Pihl K, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B, Larsen SO, Nguyen TH, Krebs L et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn* 2008; 28(3):247-253.
- (45) Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(2):147-152.
- (46) 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; 29(2):128-134.
- (47) Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(6):732-739.
- (48) Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104(6):1367-1391.
- (49) Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53(5):812-818.
- (50) Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3):266.
- (51) Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Jenkins N, Lyall F, Cameron AD et al. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6):1316-1324.
- (52) Laigaard J, Sorensen T, Placing S, Holck P, Frohlich C, Wojdemann KR et al. Reduction of the disintegrin and metalloprotease ADAM12 in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 106(1):144-149.
- (53) Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn* 2009; 29(8):753-760.
- (54) Akolekar R, Etcheharay A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. Maternal serum activin a at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25(3):320-327.
- (55) Leal AM, Poon LC, Frisova V, Veduta A, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum tumor necrosis factor receptor-1 and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(2):135-141.
- (56) Banzola I, Farina A, Concu M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Strada I et al. Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia at 11-15 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2007; 27(11):1005-1010.
- (57) Akolekar R, Casagrandi D, Livanos P, Tetteh A, Nicolaides KH. Maternal plasma pentraxin 3 at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn* 2009; 29(10):934-938.
- (58) Cetin I, Cozzi V, Papageorghiou AT, Maina V, Montanelli A, Garlanda C et al. First trimester PTX3 levels in women who subsequently develop preeclampsia and fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(7):846-849.
- (59) Tong S, Marjono B, Mulvey S, Wallace EM. Low levels of pregnancy-associated plasma protein-A in asymptomatic women destined for miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 82(5):1468-1470.

- (60) Wallace EM, Marjono B, Tyzack K, Tong S. First trimester levels of inhibins and activin A in normal and failing pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(4):484-490.
- (61) Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004; 292(18):2249-2254.
- (62) Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5):637-643.
- (63) Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):30-36.
- (64) Dugoff L, Cuckle HS, Hobbins JC, Malone FD, Belfort MA, Nyberg DA et al. Prediction of patient-specific risk for fetal loss using maternal characteristics and first- and second-trimester maternal serum Down syndrome markers. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3):290-296.
- (65) Rissanen A, Niemimaa M, Suonpaa M, Ryyananen M, Heinonen S. Pregnancy-associated plasma protein A, free human chorionic gonadotrophin and nuchal translucency as predictors of miscarriage. *Clin Genet* 2006; 69(3):287-289.
- (66) Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7(11):1-77.
- (67) Hoffman JD, Bianchi DW, Sullivan LM, Mackinnon BL, Collins J, Malone FD et al. Down syndrome serum screening also identifies an increased risk for multicystic dysplastic kidney, two-vessel cord, and hydrocele. *Prenat Diagn* 2008; 28(13):1204-1208.
- (68) Aitken DA, Ireland M, Berry E, Crossley JA, Macri JN, Burn J et al. Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19(8):706-710.