

RAPPORT

2022

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Første trimester-screening
for utvikling av preeklampsi
med bruk av algoritme

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	Første trimester-screening for utvikling av preeklampsi med bruk av algoritme: en fullstendig metodevurdering
English title	First trimester-screening for the development of preeclampsia with the use of an algorithm: a health technology assessment.
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Jan Marcus Sverre, prosjektleder Geir Smedslund Anna Karina Stoinska-Schneider Bahar Kucuk Monica Gomez Castaneda Tonje Lehne Refsdal Kjetil Gundro Brurberg
ISBN	978-82-8406-326-3
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	88 (188 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum for nye metoder
Emneord(MeSH)	Preeclampsia; Eclampsia; Pregnancy Trimester, First; Mass Screening; Algorithms; Risk Factors; Blood Pressure; Pulsatile Flow; Uterine Artery; Placenta Growth Factor; Hypertension, Pregnancy-Induced; Premature Birth; Maternal Death; Maternal Mortality; Perinatal Death; Perinatal Mortality; Sensitivity and Specificity; Predictive Value of Tests; Aspirin; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Costs and Cost Analysis; Cost-Benefit Analysis; Technology Assessment, Biomedical
Sitering	Sverre JM, Smedslund G, Stoinska-Schneider AK, Kucuk B, Castaneda MG, Refsdal TL, Brurberg KG. Første trimester-screening for utvikling av preeklampsi med bruk av algoritme: En fullstendig metodevurdering [First-trimester screening for preeclampsia with the use of an algorithm: a health technology assessment] Rapport 2022. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022.

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUDSKAP	4
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY	12
FORORD	16
INNLEDNING	18
Beskrivelse av preeklampsi	19
Dagens svangerskapskontroll	20
Risiko for preeklampsi	22
Beskrivelse av tiltaket	23
Forebygging av preeklampsi	24
Bivirkninger av ASA ved forebygging av preeklampsi	25
Problemstillinger	27
METODE – SYSTEMATISKE OVERSIKTER	29
Metode – prediktiv nøyaktighet og klinisk effekt	29
Prosjektplan og avvik fra denne	29
Inklusjons- og eksklusjonskriterier	30
Litteratursøk	32
Artikkelutvelging	33
Uthenting av data	34
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	34
Analyser	35
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	36
RESULTATER – SYSTEMATISKE OVERSIKTER	38
Beskrivelse av studier inkludert for å belyse prediktiv nøyaktighet	42
Intern validitet og relevans av studier om prediktiv nøyaktighet	45
Resultater for utfallsmål om prediktiv nøyaktighet	47
Vurdering av tillit til dokumentasjon av prediktiv nøyaktighet	50
Beskrivelse av den inkluderte studien om ASA profylakse	51
Risiko for systematiske skjevheter og effektestimater i studie om ASA profylakse	52
Vurdering av tillit til dokumentasjon av ASA profylakse	53

METODE - HELSEØKONOMISK VURDERING	54
Innledning	54
Metode	55
Generelt	55
Modellstruktur	55
Analyseparametere	58
Sensitivitetsanalyser	63
RESULTATER – HELSEØKONOMISK ANALYSE	64
Basisanalyse	64
Sensitivitetsanalyser	65
Oppsummering	68
Alvorlighetsgrad – absolutt prognosetap	68
Andre helseøkonomiske analyser	69
ORGANISATORISKE ASPEKTER	71
DISKUSJON	73
Diskusjon - klinisk effekt og sikkerhet	73
Diskusjon – helseøkonomi	75
Kunnskapshull	79
KONKLUSJON	81
REFERANSER	82
VEDLEGG 1: ORDLISTE OG BEGREPSFORKLARINGER	88
VEDLEGG 2: SØKESTRATEGIER	91
VEDLEGG 3: QUAPAS	109
VEDLEGG 4: LISTE OVER DE 20 STUDIENE MED PAPP-A I ALGORITMEN	110
VEDLEGG 5: RELEVANTE EKSKLUDERTE STUDIER LEST I FULLTEKST	113
VEDLEGG 6: LISTE OVER PÅGÅENDE STUDIER	129
VEDLEGG 7: KJENNETEGN VED INKLUDERTE STUDIER OG RISIKO FOR SKJEVHETER	130
VEDLEGG 8: BEREGNINGER AV KOSTNADER KNYTTET TIL UTFALL	186
VEDLEGG 9: LOGG	187

Hovedbudskap

Dagens praksis tilsier at man i hovedsak skal vurdere risiko for preeklampsi (svangerskapsforgiftning) hos gravide ved hjelp av medisinsk og obstetrisk sykehistorie. Denne metodevurderingen sammenligner prediktiv nøyaktighet av nåværende praksis med screening i svangerskapsuke 11-14 med en algoritme basert på mors kjennetegn, blodtrykk, ultralyd-undersøkelse som inkluderer blodgjennomstrømning i arterier til livmor og måling av en biomarkør (PIGF) i mors blod. Vi vurderer også om forebyggende behandling med lavdose acetylsalisylsyre (ASA) har effekt på forekomst av preeklampsi med forløsning før uke 34, før uke 37 (preterm preeklampsi) og uavhengig av når i svangerskapet forløsningen skjer hos kvinner med høy risiko for preeklampsi.

Vi har vurdert helseøkonomiske konsekvenser av innføring av screening med den foreslåtte algoritmen og påfølgende forebygging med ASA sammenlignet med antatt klinisk praksis i Norge i dag.

Vi fant at screening med algoritme tidlig i svangerskapet:

- trolig bedrer prediksjon av risiko for preeklampsi med forløsning før uke 37 i svangerskapet
- muligens bedrer prediksjon av risiko for preeklampsi med forløsning før uke 34 i svangerskapet
- har usikker effekt på prediksjon av risiko for preeklampsi uavhengig av tidspunkt for forløsning. Dette er fordi det ikke er vist at screening for preeklampsi med algoritmen er effektiv for å predikere preeklampsi med forløsning fra uke 37.

Vi inkluderte én studie om forebyggende effekt av ASA hos kvinner som var identifisert med høy risiko for preeklampsi. Vi fant at forebygging med ASA trolig reduserer forekomsten av preeklampsi før 34 uker og før 37 uker av svangerskapet.

Våre vurderinger av helseøkonomi og organisering viste at

- det foreslåtte screeningprogrammet og forebygging med ASA kan være kostnadsbesparende sammenlignet med

Tittel:

Screening for preeklampsi med bruk av algoritme: en fullstendig metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget på forespørsel fra Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket utført?

April 2022.

Eksterne fagfeller:

Annetine Staff, professor, OUS

Chen Sun Overlege, Helse Bergen

Intern fagfelle:

Hege Kornør, avdelingsdirektør, FHI

dagens praksis fordi det fører til færre forløsninger med preeklampsi før uke 37

- innføring av det foreslåtte screeningprogrammet vil sannsynligvis medføre organisatoriske konsekvenser som bør utredes nærmere av berørte fagmiljøer



Sammendrag

Innledning

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

Screening med bedret prediksjon av risiko for preeklampsi gjennomført i uke 11-14 kan gi mulighet for mer hensiktsmessig forebygging av tidlig innsettende preeklampsi som må forløses før uke 37 av svangerskapet (preterm preeklampsi). Forutsetninger for effektiv forebygging er oppstart med lavdose acetylsalisylsyre (ASA) før uke 16 av svangerskapet. Dette er i henhold til den reviderte Veilederen i fødselshjelp (1) som anbefaler inntak av lavdose ASA fra uke 12 uke og frem til fødsel (dersom 75 mg/dag) eller til uke 36 (dersom 150 mg/dag) hos kvinner med høy risiko for preeklampsi. Oppstart etter uke 16 er ikke anbefalt fordi dette har vist ikke å ha forebyggende effekt, og fordi alle medikamenter, inkludert ASA, medfører mulig risiko for bivirkninger.

Metode

Vi utførte en systematisk kunnskapsoppsummering for

- 1) å undersøke prediktiv nøyaktighet av screening med den foreslåtte algoritmen som grunnlag for å beregne individuell risiko for preeklampsi
- 2) å vurdere den kliniske effekten av forebyggende behandling med ASA på forekomsten av preeklampsi for gravide kvinner identifisert med høy risiko for preeklampsi basert på den foreslåtte algoritmen.

Vi vurderte også økonomiske og organisatoriske aspekter av å innføre det foreslåtte tiltaket i spesialisthelsetjenesten.

Vi brukte PICOS-rammeverk (populasjon, intervensjon, sammenligning, utfall, studie-design) for å identifisere studier som kunne være relevante for metodevurderingen, ett rammeverk for studier av prediktiv nøyaktighet og et annet for effekt av forebygging av preeklampsi med ASA.

Vi søkte først etter systematiske oversikter og så etter primærstudier som kunne dekke problemstillingene. Etter inklusjon vurderte vi metodisk kvalitet og risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene. Utfallsmål for prediktiv nøyaktighet var algoritmens evne til å predikere høy risiko for preeklampsi med forløsning <32/34 uke, <37 uke og for alle svangerskap med preeklampsi uavhengig av forløsningstidspunkt.

Utfallsmålene for klinisk effekt var forekomst av preeklampsi med forløsning <32/34 uke, <37 uke og totalt, bivirkninger av profylakse med ASA og behandlingsetterlevelse. Vi brukte QUAPAS-verktøyet for å vurdere risiko for systematiske skjevheter og anvendbarhet. Vi vurderte tillit til resultatene ved å bruke tilnærmingen Grading for Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).

Vi gjennomførte en kostnadseffektivitetsanalyse der merkostnader ved det foreslåtte screeningprogrammet ble sammenlignet med dagens praksis. Vi inkluderte kostnader knyttet til screening, forebygging med ASA, merkostnader knyttet til oppfølging av kvinner med høy risiko for preeklampsi, samt fødsel og behandling av kvinner og barn med preterm preeklampsi. Analysen ble utført i et helsetjenesteperspektiv.

Resultater

Vi fant ingen systematiske oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene for prediktiv nøyaktighet, men vi inkluderte 16 primærstudier. To studier hadde kasus-kontroll-design, to var retrospektive kohorter og de resterende var prospektive kohortstudier. Halvparten av studiene ble utført i Asia, mens den andre halvparten ble utført i Europa. Studiene hadde mellom 291 og 65960 deltakere.

Våre metaanalyser viste at for en spesifisitet på 0,9 så er sensitivitet for å predikere forløsning med preeklampsi uavhengig av tidspunkt i svangerskapet 0,454 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,301 til 0,616 (svært lav tillit til resultatene). Sensitivitet for å predikere forløsning med preeklampsi før 34 ukers svangerskap var 0,880 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,755 til 0,946 (lav tillit). Sensitivitet for å predikere forløsning med preeklampsi før 37 ukers svangerskap var 0,728 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,682 til 0,770 (moderat tillit). Studier hvor ingen deltakere hadde fått ASA-profylakse hadde gjennomgående høyere sensitivitet enn studier hvor deltakerne hadde fått ASA.

Vi inkluderte én primærstudie som undersøkte klinisk effekt og sikkerhet av forebygging med ASA. Kvinnene som deltok var identifisert med høy risiko for preeklampsi basert på en algoritme som liknet den foreslåtte, men med tillegg av biomarkøren PAPP-A. PAPP-A er imidlertid ikke vist å øke algoritmens prediktive nøyaktighet. Vi vurderte derfor at kvinner som ble identifisert med høy risiko for preeklampsi i denne studien vil være representative for kvinner som blir identifisert med høy risiko basert på den foreslåtte algoritmen. Den aktuelle studien var en dobbeltblindet randomisert placebo-kontrollert klinisk studie som ble gjennomført i Storbritannia, Spania, Italia, Belgia, Hellas og Israel. I studien ble 1776 kvinner med en estimert risiko for prematur preeklampsi på mer enn én av 100 invitert til å delta i en studie av forebygging med ASA (150 mg per dag) fra 11–14 uker til 36 uker av svangerskapet sammenlignet med placebo. Sammenlignet med placebo gav forebygging med ASA en 62 prosent reduksjon i forekomsten av preterm preeklampsi (< uke 37) (odds ratio 0,38 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,20 til 0,71), men hadde ingen signifikant effekt på forekomsten av preeklampsi i svangerskap som forløses til termin (\geq uke 37).

Den helseøkonomiske vurderingen viste at screening med algoritmen med anbefalt forebygging av preeklampsi med ASA for kvinner identifisert med høy risiko kan være kostnadsbesparende sammenlignet dagens praksis. Med forutsetningene som er lagt til grunn i analysen kan screening med algoritmen medføre 173 unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi per år. Med en beregnet besparelse på rundt 97 000 kr per unngåtte tilfelle innebærer dette en total besparelse for helsetjenesten på ~ 17 millioner kr per år. Kostnadene ved innføring av screeningprogrammet sammen med anbefalt forebygging med ASA er altså beregnet å være lavere enn besparelsene som følger av færre tilfeller av preterm preeklampsi og reduserte kostnader til barsel- og neonatal omsorg.

Diskusjon

Denne metodevurderingen har som hensikt å belyse om screening av risiko for preeklampsi med en algoritme kan gi bedre prediktiv nøyaktighet av risiko for preeklampsi og dermed bedre grunnlag for forebygging av preeklampsi enn dagens praksis.

Våre funn tilsier at screeningen med den foreslåtte algoritmen i uke 11-14 av svangerskapet trolig har bedre prediktiv nøyaktighet enn dagens praksis. Vår vurdering av prediktiv nøyaktighet er basert på inklusjonskriteriene som er definert ved PICO I. De skaper en stringent ramme for hvilke undersøkelser som inngår i algoritmen som vurderes, men det er nødvendig. Endringer i undersøkelser som inngår i algoritmen kan ha konsekvenser for nivået av prediktiv nøyaktighet og økonomiske og organisatoriske implikasjoner.

Vi fant ikke studier om forebyggende effekt av ASA blant kvinner som er selektert med eksakt samme algoritme som den foreslåtte. Vi har derfor basert vår vurdering av klinisk effekt på en studie der deltakerne ble selektert via en algoritme som benytter en ekstra biomarkør sammenlignet med algoritmen som er foreslått i Norge. Den ekstra biomarkøren (PAPP-A) er ikke vist å forbedre den prediktive nøyaktigheten av algoritmen. Vi har derfor vurdert at studien utgjør tilfredsstillende grunnlag for å vurdere effekten av hensiktsmessig forebyggende behandling med ASA. Vi har moderat tilit til resultatene som viser at forebygging med ASA kan redusere forekomsten av preterm preeklampsi signifikant.

Det er usikkerhet knyttet til flere av antagelsene som er gjort i den helseøkonomiske analysen. Konsekvenser av endringer av vesentlige parametre er belyst i sensitivitetsanalyser. Dersom merkostnader for screeningprogrammet er 27 % høyere enn antatt i basisanalysen (fra 1175 kr til 1490 kr) vil innføring av det foreslåtte screeningprogrammet være kostnadsnøytralt. Vi har i vår analyse kun lagt til grunn kostnader og konsekvenser av preterm preeklampsi knyttet til mor og barn i svangerskapet og neonatalperioden. Langtids helse-effekter og økonomiske konsekvenser av å redusere andelen for tidlig fødte barn med ASA-forebygging er ikke tatt med i den helseøkonomiske analysen fordi grunnlaget for å tallfeste disse ikke er tilstede, men de må antas å være betydelige. Det er således grunn for å anta at de estimerte kostnadsbesparelsene kan være et konservativt estimat for besparelser knyttet til unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi.

Konklusjon

Screening med den foreslåtte algoritmen i første trimester kan trolig øke prediktiv nøyaktighet av risiko for preeklampsi med forløsning før uke 37 i svangerskapet (preterm preeklampsi) og muligens øke prediksjon av preeklampsi med forløsning før uke 34.

Oppstart av forebyggende behandling med lavdose ASA hos kvinner som er identifisert med høy risiko for preeklampsi i uke 11-14 i svangerskapet kan trolig redusere forekomst av preeklampsi med forløsning før uke 37 i svangerskapet.

Den helseøkonomiske analysen viser at innføring av den foreslåtte screeningen med algoritme pluss forebyggende behandling med ASA vil kunne medføre kostnadsbesparelser sammenlignet med dagens praksis. Den forventede besparelsen skyldes at antall forløsninger på grunn av preterm preeklampsi vil gå ned, og at kostnadsreduksjoner knyttet til oppfølging, fødsel og neonatal omsorg/behandling er ventet å overstige de økte kostnadene knyttet til gjennomføring av den foreslåtte algoritmen. Langsiktige helsegevinster og økonomiske konsekvenser av å redusere preterm preeklampsi understøtter konklusjonen om potensielle kostnadsbesparelser ved innføring av tiltaket og påfølgende ASA forebygging ytterligere. Forutsetningene som ligger til grunn for analysen er beheftet med usikkerhet, men sensitivitetsanalyser påvirker i liten grad vurderingen om at tiltaket trolig vil være kostnadsbesparende sammenlignet med dagens praksis.

En studie av implementeringen av det foreslåtte screeningprogrammet kan gjøre oss i stand til å bekrefte nytteverdien og til å identifisere behov for justeringer som kan sikre at tiltaket får ønskede kliniske og økonomiske konsekvenser.

Key messages

Current practice in Norway indicates that the risk of preeclampsia among pregnant women is mainly assessed by medical and obstetric medical history. This health technology assessment (HTA) compares the predictive accuracy of current practice with screening with an algorithm based on maternal characteristics and blood pressure, ultrasound examination that includes blood flow in arteries to the uterus and measurement of a protein biomarker (PlGF; Placenta Growth Factor) in the mother's blood early in pregnancy. We also assess whether preventive treatment with acetylsalicylic acid (ASA) can reduce the risk of delivery with preeclampsia (regardless of time of delivery, < week 37 (preterm preeclampsia) and < week 34 of pregnancy) in women with a high risk of preeclampsia.

We have assessed the health economic consequences of introducing screening with the proposed algorithm and subsequent prevention with ASA compared to assumed current clinical practice in Norway.

We found that screening with an algorithm early in pregnancy:

- probably improves prediction of the risk of delivery with preeclampsia before week 37 of the pregnancy.
- possibly improves prediction of the risk of delivery with preeclampsia before week 34 of the pregnancy.
- has an uncertain effect on predicting the risk of delivery with preeclampsia regardless of the time of delivery. This is because it has not been shown that screening for preeclampsia with the algorithm is effective in predicting preeclampsia with delivery from week 37.

We included one study on the effect of prevention with ASA in women identified with high risk of preeclampsia. ASA-prophylaxis probably lowers the incidence of preeclampsia before 34 weeks and before 37 weeks of pregnancy.

Assessments of health economics and potential organizational consequences showed that the proposed screening program and ASA-prophylaxis:

Title:
First trimester-screening for preeclampsia with the use of an algorithm: a health technology assessment

Publisher:
The Norwegian Institute for Public Health

Updated:
April 2022

Peer review:
Annetine Staff, Professor, Oslo University Hospital
Chen Sun, Senior physician, Haukeland University Hospital
Hege Kornør, Department director, Norwegian Institute of Public Health

- can be cost-saving compared to current practice due to fewer preterm deliveries with preeclampsia before week 37.
- will probably entail organizational consequences that should be investigated in further detail by the relevant professional communities.



Executive summary

Introduction

In 2020, preeclampsia occurred in 2.6 % of pregnancies in Norway. Preeclampsia leads to an increased risk of premature birth, morbidity and death in mother and child. Today, the risk of preeclampsia is assessed based on various characteristics of the pregnant woman, as well as history from previous pregnancies (maternal characteristics). The predictive accuracy of current assessment of risk is limited and does not provide an optimal basis for identifying women at high risk of preeclampsia later in pregnancy.

Screening with improved prediction of the risk of preeclampsia carried out in weeks 11-14 can provide an opportunity for more appropriate prevention of delivery due to preeclampsia before week 37 of the pregnancy (preterm preeclampsia). A prerequisite for effective prevention is initiating treatment with low-dose acetylsalicylic acid (ASA) before week 16 of the pregnancy. This is in accordance with the revised Guidelines for maternity care (1), which recommends low-dose ASA from week 12 until birth (with 75 mg/day), or until week 36 (with 150 mg/day) for women identified with a high risk of preeclampsia. Initiating prophylactic treatment after week 16 is not recommended as it has not been demonstrated to have a preventive effect, and because all drugs, including ASA, carry a possible risk of adverse events.

Method

We carried out a systematic knowledge summary with the purpose of

1. investigating the predictive accuracy of screening with the proposed algorithm as a basis for calculating individual risk of preeclampsia
2. assessing the clinical effect of ASA-prophylaxis on the incidence of preeclampsia for pregnant women identified at high risk of preeclampsia based on the proposed algorithm.

We have also assessed financial and organizational aspects of introducing the proposed screening program in the specialist health service.

We used PICOS frameworks (population, intervention, comparison, outcome, study design) for the selection of the studies that could be relevant for the HTA, one framework for studies of predictive accuracy and one for the prophylactic effect of ASA.

Initially we searched for systematic reviews and thereafter for primary studies that could cover the issues. After inclusion, we assessed methodological quality and the risk of systematic bias in the primary studies. Predictive accuracy was measured as sensitivity to predict high risk of preeclampsia with birth <32/34 weeks, <37 weeks and for all pregnancies regardless of time of birth, at a fixed specificity. Clinical effects were

measured calculating risk of deliveries with preeclampsia <32/34 weeks of pregnancy, <37 weeks of pregnancy and at term, adverse events of ASA-prophylaxis and treatment adherence. We assessed confidence in the results by using the framework Grading for Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).

We carried out a cost-effectiveness analysis where the additional costs of the proposed screening program were compared with current practice. We included costs related to screening, ASA-prophylaxis, additional costs related to follow-up of women at high risk of preeclampsia, as well as birth and treatment of women and children with preterm preeclampsia. The analysis was carried out from a health service perspective.

Results

We did not find eligible systematic reviews for predictive accuracy, but we included 16 primary studies. Two studies had a case-control-design, two were retrospective cohort studies and the remaining studies were prospective cohort studies. Half of the studies were from Asia, while the other half were conducted in Europe. The included studies had between 291 and 65960 participants.

Our meta-analyses showed that at a fixed specificity of 0.9, the sensitivity for predicting delivery with preeclampsia regardless of time in pregnancy was 0.454 with a 95 per cent confidence interval from 0.301 to 0.616 (very low confidence in the results). Sensitivity for predicting delivery with preeclampsia before 34 weeks' gestation was 0.880 with a 95 per cent confidence interval from 0.755 to 0.946 (low confidence). Sensitivity for predicting pre-discharge with pre-eclampsia before 37 weeks' gestation was 0.728 with a 95 per cent confidence interval from 0.682 to 0.770 (moderate confidence). Studies where no participants received ASA prophylaxis consistently reported higher sensitivity than studies where participants received ASA.

We included one study on clinical effect and safety of ASA prophylaxis. Participating women were screened using a similar algorithm as the proposed, but with the addition of the biomarker PAPP-A. However, PAPP-A has not been shown to increase the predictive accuracy of the algorithm. We therefore considered women who were identified as being at high risk of preeclampsia in this study to be representative for women identified as being at high risk based on the proposed algorithm. In the study, 1776 women with an estimated risk of premature preeclampsia of > 1 in 100 were invited to participate in a double-blind study of prevention with ASA (150 mg per day) from 11–14 weeks to 36 weeks of pregnancy compared with placebo. The study showed that compared to placebo, ASA prophylaxis gave a 62 percent reduction in the prevalence of preterm preeclampsia (< week 37), (odds ratio 0.38, 95 % CI 0.20-0.71; P=0.004). ASA prophylaxis did not have significant effect on the prevalence of term preeclampsia.

The health economic assessment shows that screening with the algorithm with the recommended prevention of preeclampsia with ASA in women identified at high risk can be cost saving compared to current practice. With the assumptions laid down in the analysis, screening with the algorithm could lead to 173 avoided cases of preterm preeclampsia per year. With a calculated saving of around NOK 97,000 per avoided case, this means a total saving for the health service of ~ NOK 17 million per year. The costs of introducing the screening program together with recommended prevention

with ASA are therefore estimated to be lower than the savings resulting from fewer preterm preeclampsia and reduced costs for maternity and neonatal care.

Discussion

The purpose of this health technology assessment is to elucidate whether the proposed measure can provide better predictive accuracy for the risk of preeclampsia and thus provide a better basis for the prevention of preeclampsia with ASA than current practice.

Our findings indicate that the screening with the proposed algorithm in weeks 11-14 of pregnancy can probably increase the predictive accuracy of the risk of preterm preeclampsia compared to current practice. Our assessment of the predictive accuracy of the measure is based on the inclusion criteria defined by PICO I. The PICO provide a strict framework for which exams should be included in the algorithm that is assessed as required. Changing the components of the algorithm may affect the predictive accuracy of the algorithm as well as having economic and organizational implications.

We did not find studies elucidating the effect of ASA prophylaxis among women selected by exactly the same algorithm as the proposed one. Hence, we based our assessment of clinical effect on a study where women were selected based on an algorithm that includes an additional biomarker as compared to the proposed algorithm. The additional biomarker PAPP-A is not shown to affect the predictive accuracy of the algorithm. We therefore consider that the study constitutes a satisfactory basis for assessing the effect of preventive treatment with ASA in the relevant population. We have moderate confidence in the study results which shows that ASA prophylaxis can significantly reduce the incidence of preterm preeclampsia.

There is uncertainty related to several of the assumptions made in the health economic analysis. Consequences of changes in important parameters are assessed in sensitivity analyses. If additional costs for the screening program are 27% higher than assumed in the baseline analysis (from NOK 1,175 to NOK 1,490), introduction of the proposed screening program will be cost-neutral. In our analysis, we have only considered the costs and consequences of preterm preeclampsia related to mother and child during pregnancy and the neonatal period. The long-term health effects and economic consequences of reducing the risk of premature births with ASA prophylaxis are not included in the health economic analysis because the basis for quantifying these health benefits is inadequate, but they are assumed to be important. Thus, there is reason to assume that the estimated cost savings may be a conservative estimate for savings linked to avoided cases of preterm preeclampsia.

Conclusion

Screening with the proposed algorithm in the first trimester can probably increase the predictive accuracy of the risk of preeclampsia with delivery before week 37 of pregnancy (preterm preeclampsia) and possibly increase the prediction of preeclampsia with delivery before week 34.

Initiation of low-dose ASA prophylaxis in women identified as having a high risk of preeclampsia in weeks 11-14 of pregnancy can probably reduce the prevalence of preeclampsia with delivery before week 37 of pregnancy.

Introduction of the proposed screening algorithm plus ASA prophylaxis can result in cost-savings compared to current practice. The expected savings are related to the expected decrease in the number of deliveries due to preterm preeclampsia. Cost reductions related to follow-up, birth and neonatal care/treatment will likely exceed the increased costs related to implementation of the proposed algorithm. Furthermore, long-term health effects and financial consequences of reducing preterm preeclampsia, which are not accounted for in our analysis, will further support the conclusion concerning potential cost savings by introducing screening and ASA prophylaxis. Some of the assumptions in the analysis are uncertain, however sensitivity analyses suggest these uncertainties have limited effect on the overall conclusion that screening plus ASA prophylaxis is likely to be cost saving compared to current practice.

A study of the implementation of the proposed screening program can help confirming its usefulness and to identify the need for adjustments that can ensure that the intervention has the desired clinical and economic consequences.

Forord

Oppdraget

Folkehelseinstituttet fikk 26.04.2021 i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering av et screeningprogram for gravide i svangerskapsuke 11-14 for å belyse klinisk effekt og sikkerhet, kostnader /ressursbruk, kostnadseffektivitet og organisatoriske konsekvenser av det foreslåtte tiltaket. Prosjektet ble foreslått av Kvinneklinikken, ved St. Olavs hospital HF ved professor K. Å. Salvesen.

Bidragstyttere

Vi vil takke følgende fagekspertter fra spesialist- og primærhelsetjenesten for konsultasjoner, innspill og fagfellevurderinger av prosjektplan og rapport for denne metodevurderingen:

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

Utover disse retter vi en stor takk til overlege Ferenc Macsali (HUS/FHI) for konsultasjoner og bidrag til innhenting av data fra Medisinsk fødselsregister, samt professor Annetine Staff (OUS) for verdifulle innspill i prosessen. Vi retter også en takk til forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad (FHI) som har bistått med utvikling og kvalitetssikring av litteratursøk og seniorforsker Gunn Elisabeth Vist (FHI) for hjelp til vurdering av risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene.

Videre takker vi intern fagfelle som har vært Hege Kornør, avdelingsdirektør, FHI og eksterne fagfeller Annetine Staff, professor, OUS og Chen Sun overlege, Helse-Bergen.

I konsultasjon med FFO ble det ikke funnet egnet organisasjon for dialog med relevant brukerrepresentant for denne metodevurderingen.

En av de syv fagekspertene (Anne Eskild) er uenig i rapportens konklusjon.

Interessekonflikter

Ingen av de konsulterte fagekspertene, fagfellene eller forfatterne av denne fullstendige metodevurderingen rapporterer om interessekonflikter som medfører inhabilitet.

Ansvar

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvar for synspunkter som kommer til uttrykk i denne metodevurderingen.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Kjetil Gundro Brurberg
Avdelingsdirektør

Jan Marcus Sverre
Lagleder

Innledning

Preeklampsi klassifiseres i henhold til tidspunkt for symptomstart og alvorlighetsgrad. Preeklampsi med symptomstart før graviditetsuke 34 klassifiseres som tidlig, mens symptomstart fra 34 graviditetsuke klassifiseres som sen preeklampsi. Preeklampsi med forløsning < uke 37 benyttes også som avgrensning og benevnes da preterm preeklampsi (1). Vi har benyttet dette som avgrensning i denne metodevurderingen.

Preeklampsi (svangerskapsforgiftning) er en hypertensiv tilstand som oftest oppstår i siste halvdel av svangerskapet og som er forbundet med økt risiko for komplikasjoner hos både mor og barn. I Veileder i fødselshjelp (2020) (1) blir preeklampsi definert som nyoppstått forhøyet blodtrykk (hypertensjon) etter 20. svangerskapsuke (blodtrykk ≥ 140 mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk) i kombinasjon med minst ett annet nyoppstått tegn på organdysfunksjon, slik som nyreaffeksjon, leveraffeksjon, nevrologiske komplikasjoner, hematologiske forstyrrelser og/eller påvirkning av mor-kaken (placenta) som kan medføre hemming av normal tilvekst av fosteret.

Globalt blir mellom to og åtte prosent av gravide kvinner diagnostisert med preeklampsi (2). I en nylig publisert studie basert på data fra Medisinsk fødselsregister ble forekomsten av preeklampsi i perioden 1999-2018 analysert (3). I løpet av perioden var det en stadig nedgang av preeklampsi, fra 4,3 % i 1999 - 2002 til 2,7 % i 2015 - 2018. Justert risiko for preeklampsi var redusert med 44 % fra 1999 - 2002 til 2015 - 2018 (aOR = 0,56, 95 % KI 0,54 - 0,58). Reduksjonen av preeklampsi ble observert i alle subgrupper av kvinner med kjente risikofaktorer, til tross for at en økt andel gravide ble klassifisert til å ha høy risiko for preeklampsi. En tilsvarende økning i forskrivninger av ASA blant fertile kvinner var observert. Forfatterne indikerer at endringer i klinisk praksis knyttet til økning i ASA bruk og i induserte fødsler gjennom perioden delvis kan forklare reduksjonen i forekomst av preeklampsi.

I 2020 ble det født 53 626 barn i Norge fordelt på 52 897 svangerskap (4). Antall fødsler med preeklampsi var i 2020 1375 tilfeller (2,6 %) og antall fødte barn var 1452 (5). Antall fødsler med preeklampsi med gestasjonsalder < 37 uker (preterm preeklampsi) var 411 (469 barn), 29,9 % av alle tilfeller av fødsler med preeklampsi. Tilsvarende var antall fødsler med preeklampsi med gestasjonsalder < 34 uker 165 (188 barn), 12 % av alle tilfeller av fødsler med preeklampsi og 40 % av tilfeller med preterm preeklampsi (5).

I en studie basert på data fra Medisinsk fødselsregister fra 1967 - 2014 fant man at preeklampsi økte risiko for fosterdød basert på studieperioden i helhet. Videre fant man at totalrisiko for fosterdød sank i løpet av studieperioden. Reduksjonen var mest

uttalt i svangerskap med preeklampsi for barn med lav fødselsvekt (< 1 % percentilen). I de senere årene i perioden var risiko for fosterdød for barn med lav fødselsvekt lavere i svangerskap med preeklampsi enn i svangerskap uten preeklampsi. I svangerskap med fødselsvekt innen 10-90 % percentilen, som utgjorde ~80 % av alle fødsler, var imidlertid risikoen for fosterdød signifikant høyere i svangerskap med preeklampsi enn i svangerskap uten preeklampsi (6).

Beskrivelse av preeklampsi

Mekanismene som bidrar til preeklampsi er komplekse. Alle former for preeklampsi kjennetegnes ved en systemisk betennelsesreaksjon i mors blodkar som gir opphav til forhøyet blodtrykk, proteiner i urinen og eventuelt andre former for organsvikt som kan sees ved preeklampsi (7). Normal placentering, det vil si normal morkakeanleggelse, der det ytre cellelaget av det befruktede egget invaderer karene livmorslimhinnen, er vesentlig for å unngå preeklampsi i tidlig fase. Morkakesvikt med hemming av fosterets tilvekst er hyppig forekommende i tidlig forekommende preeklampsi. Dette i motsetning til sen preeklampsi med forløsning > uke 37, der det sjeldent er tilveksthemming av fosteret (7).

Preeklampsi kan utvikle seg til alvorlig sykdom. Både eklampsi og HELLP syndromet er komplikasjoner som krever øyeblikkelig innleggelse i fødeavdeling.

- Eklampsi er en tilstand der en gravid kvinne eller nybakt mor (innen en uke etter fødsel) utvikler generelle kramper, og krampene ikke er forårsaket av epilepsi eller hjerneblødning.
- HELLP syndromet er en tilstand karakterisert ved at røde blodlegemer ødelegges (H: hemolyse), forhøyet nivå av leverenzymmer (EL: elevated liver enzymes), og reduksjon i antallet blodplater (LP: low platelets).

En analyse av data fra Norsk fødselsregister (1996-2014) viste at forhøyet blodtrykk (hypertensiv sykdom) var den hyppigste årsak til maternell død, og utgjorde 16 av 74 dødsfall. Blant kvinnene som døde var ni diagnostisert med preeklampsi, fire med eklampsi og tre med HELLP syndrom. Det ble vurdert at i 14 av tilfellene kunne bedret omsorg i svangerskapet endret utfallet (8).

Andre alvorlige og behandlingskrevende komplikasjoner hos kvinnen omfatter

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

Den eneste endelige behandlingen av de maternelle symptomene ved preeklampsi er forløsning av morkaken, og dermed barnet (1). Forløsning av barnet før uke 37 innebærer risiko for økt sykkelighet og dødelighet i nyfødtp perioden (neonatalt), men også senere i barnets liv (1, 9-12). Ved tidlig innsettende preeklampsi vil morkakesvikt opptre tidligere i svangerskapet, og hemming av fosterets tilvekst sees oftere enn ved senere innsettende preeklampsi. Dette kan bidra til at tidlig forløsning av barnet blir nødvendig.

En oversiktsartikkel belyser langtidskonsekvenser av preeklampsi for mor og barn (13). Preeklampsi innebærer økt risiko for tidlig hjerte- og karsykdom hos mor, inklusive hypertensjon, iskemisk hjertesykdom, hjerneslag og død på grunn av kardiovaskulære hendelser senere i livet (7, 14-20). Preeklampsi medfører også at kvinnene utvikler hypertensjon tidligere som igjen har konsekvenser ved at den hypertensive tilstanden påvirker ulike organer over lengre tid (18). Det har imidlertid ikke vært registrert dødsfall blant kvinner på grunn av komplikasjoner i svangerskap, fødsel og barsel i Dødsårsaksregisteret etter 2010 (21).

Videre er det godt etablert at preeklampsi er en vesentlig årsak til intrauterin veksthemming og premature fødsler (22, 23). Intrauterin veksthemming er en isolert risikofaktor for hypertensjon og annen kardiovaskulær sykdom (24). Spedbarn født etter svangerskap med preeklampsi og som har fødselsvekt under 2,5 kg viser signifikant økning i systolisk blodtrykk som barn og ungdom (25). Systemisk vaskulær dysfunksjon forbundet med preeklampsi kan også medføre en rekke andre konsekvenser for barnet på sikt. Disse omfatter kognitiv svikt (26-28), forsinket fysisk utvikling og sensomotorisk refleksmodning (29), økt kroppsmasseindeks (25) og endringer i nevroanatomi. Hormonelle forstyrrelser (30, 31) kan medføre konsekvenser for utvikling av pubertet og bidra til utviklingen av hypertensjon og risiko for kardiovaskulær sykdom.

Dagens svangerskapskontroll

I Veilederen i fødselshjelp anbefales det at kvinner oppfordres til å redusere relevante risikofaktorer for preeklampsi før svangerskap, inkludert å unngå uttalt overvekt og å optimalisere behandling av enhver kronisk sykdom (1). Dette innebærer at kvinner med kroniske sykdommer som kronisk hypertensjon, diabetes, overvekt og nyresykdom, bør få veiledning og livsstilsråd før svangerskapet.

Helsedirektoratets oppdaterte faglige retningslinjer for svangerskapsomsorg (32) anbefaler at gravide med et normalt svangerskap bør få tilbud om et basisprogram med ni konsultasjoner, inkludert fosterdiagnostikk som omfatter tidlig ultralyd i svangerskapsuke 11⁺⁰ – 13⁺⁶ for alle gravide. I tillegg skal det tilbys en non-invasiv prenatal test (NIPT) for trisomi 13, 18 og 21 (analyse av fosterets DNA i en blodprøve fra mor for å undersøke om det er forandringer i arveanlegg som kan medføre misdannelser og alvorlig sykdom) for gravide som er 35 år eller eldre ved termin, eller har en annen indikasjon for en slik undersøkelse. Ved behov bør gravide få tilbud om ekstra oppfølging utover basisprogrammet. Basisprogrammet omfatter følgende (32):

Tabell 1: Anbefalt innhold i svangerskapsomsorgen

Uke	Anbefalte undersøkelser og prøver	Anbefalte tilleggsundersøkelser ved behov	Rådgivning og samtale
6-12	BT (blodtrykk) U-protein (urin-protein) Hep_B (hepatitt B) HIV Syfilis Hb (hemoglobin) SeFe (serumferritin) Blodtype og immunisering: blodtypeantistoff Vekst, dagens og førgravid vekt KMI (kroppsmasseindeks)	HbA1c (glykolsert hemoglobin A) Glukosebelastning i uke 24 Gonoré Hepatitt C Klamydia MRSA (meticillinresistente stafylokokker) VRE (vankomycinresistente enterokokker) ESBL (extended betalactamase) Røde hunder (Rubella) ABU, undersøkelse for asymptomatisk bakteruri (dyrking) Genetisk veiledning og NIPT	«Hva er viktig for deg?» Levevaner Fysisk aktivitet Kosthold og kosttilskudd, folat Legemidler Illegale rusmidler Psykisk helse Røyk og snus Vold og overgrep Alkohol Arbeid og miljø
11-14	Fosterdiagnostikk (tidlig ultralyd 11+0 – 13+6)		
17-19	Ultralyd		
24	BT (blodtrykk) U-protein (urin-protein) Vekt Symfyse-fundus mål Kjenner liv, lytte på hjertelyd til fosteret (auskultere)	Glukosebelastning til kvinner som er utsatt for svangerskapsdiabetes Blodprøve av RH-D negative kvinner til føtal RHD-typing	Svangerskapsomsorg i kommunen Farskapsklæring (medmorskap) Tilbud om fødsels- /foreldreforberevende kurs Fødested og fødsel Fosteraktivitet Mor-barn vennlig sykehus, amming, spedbarnsernæring
28	BT (blodtrykk) U-protein (urin-protein) Vekt Symfyse-fundus mål Kjenner liv, lytte på hjertelyd til fosteret (auskultere)	Gi anti-D profylakse til gravid med Rh-D positivt foster	Barseltid i sykehus og hjemme, hjemmebesøk av jordmor og helsesøster Etterkontroll hos jordmor eller lege Foreldrerollen Tilknytning til barnet Oppfølging i helsestasjonen
32	BT (blodtrykk) U-protein (urin-protein) Vekt Symfyse-fundus mål Kjenner liv, lytte på hjertelyd til fosteret (auskultere)		
36	BT (blodtrykk) U-protein (urin-protein) Vekt	Henvise til ultralydundersøkelse ved mistanke om sete- eller tverrleie	
38	Symfyse-fundus mål Kjenner liv, lytte på hjertelyd til fosteret (auskultere)		
40	Fosterleie		

Helsedirektoratet fikk i oppdrag av Helse- og omsorgsdepartementet å utrede hvordan Stortingets vedtak om tilbud om ultralyd i første trimester gjennom den offentlige helsetjenesten, samt tilgang til NIPT, kan innføres. Direktoratets forslag er presentert i rapporten «Forslag til organisering og innføring av tilbud om NIPT og ultralydundersøkelser i første trimester» (33). Helsedirektoratets hovedanbefaling om ultralydundersøkelser lyder:

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

Rapporten peker på at ressurser og kompetanse må på plass før det blir mulig å tilby tidlig ultralydundersøkelse til alle gravide i den offentlige helsetjenesten. Rapportens arbeidsgruppe anbefaler at det ikke gjøres Doppler ultralyd annet enn på klinisk indikasjon, i tråd med internasjonale anbefalinger (34).

I Veileder i fødselshjelp anbefales det igangsettelse av fødsel av alle svangerskap med preeklampsi fra uke 37, og det foreslås å diskutere fordeler/ulempes ved forløsning også mellom uke 34 og 37 med kvinner med preeklampsi (1). Ved symptomer tidlig i svangerskapet er det ønskelig å forlenge svangerskapet dersom dette anses som det beste for fosteret, men risikoen for ekstremt for tidlig fødte barn må kontinuerlig balanseres mot den gravides risiko ved å fortsette svangerskapet.

Risiko for preeklampsi

Det er flere mulige mekanismer for hvordan kjente risikofaktorer bidrar til utviklingen av preeklampsi (35). I Veileder i fødselshjelp (1) foreslås det at kvinner defineres å ha høy risiko for preeklampsi dersom de har en eller flere av følgende risikofaktorer:

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

Kvinner defineres å ha høy risiko for preeklampsi dersom de har to eller flere av følgende risikofaktorer (1):

- Førstegangsgravide (primigravida)
- Mors alder >40 år
- Mer enn 10 år siden forrige graviditet
- Fedme: Kroppsmasseindeks (KMI) før svangerskap eller første svangerskapskontroll >35 kg/m²
- Flerlingesvangerskap

Fastlege og/eller jordmor skal vurdere risiko for preeklampsi ved første svangerskapskonsultasjon (32). Gravide med alvorlige risikofaktorer for preeklampsi skal henvises til spesialisthelsetjenesten for videre oppfølging (32).

I Veileder i fødselshjelp (1) anbefales det at «klinikeren vurderer det totale kliniske bildet og samlede risikofaktorer for preeklampsi før oppstart med ASA-forebygging (acetylsalisylsyre). Flere risikofaktorer vil veie tyngre enn få risikofaktorer, men mulige ulemper må også vurderes». Anbefalingene er i all hovedsak i samsvar med retningslinjer fra det britiske National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (36). Tilsvarende har US Preventive Services Task Force publisert lignende retningslinjer som er understøttet av American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), men med noe mer omfattende indikasjoner for profylaktisk behandling (37). Screening basert på NICE retningslinjer ga en deteksjonsrate på 39% for preterm preeklampsi (forløsning < uke 37) og 34% ved preeklampsi ved termin, med en falsk positiv rate på 10,2 %. De respektive deteksjonsratene basert på US Preventive Services Task Force anbefalinger var 90% og 89%, ved falsk positiv rate på 64,2 % (38). Identifisering av kvinners risiko for preeklampsi i tråd med disse retningslinjene gir dermed ikke et optimalt grunnlag for prediksjon av risiko for preeklampsi senere i svangerskapet og dermed heller ikke godt grunnlag for å vurdere oppstart av hensiktsmessig forbyggende behandling for å redusere risiko for preeklampsi.

Beskrivelse av tiltaket

Denne metodevurderingen skal bidra til grunnlag for en beslutning om det bør innføres et screeningprogram i Norge for gravide kvinner i første trimester (uke 11-14) basert på en algoritme som en alternativ tilnærming til dagens identifisering av kvinner med risiko for preeklampsi. Algoritmen omfatter kartlegging av kjennetegn ved mor (maternelle faktorer), måling av gjennomsnittsbloodtrykk (MAP) hos mor, Doppler ultralyd undersøkelse av blodgjennomstrømning i arterier til livmor (uterus) (UTaPI) og måling av Placenta Growth Factor (PIGF). PIGF er et protein som er vesentlig for utvikling av normal utvikling blodkar i morkaken. En algoritme basert på disse faktorene skal benyttes for å beregne individuell risiko for å utvikle preeklampsi (39).

I tråd med det foreslåtte tiltaket anføres følgende i Veileder i fødselshjelp: «Tidlig preeklampsi er også lettere å predikere i første trimester, ved kombinasjon av maternelle faktorer, angiogenetiske proteiner som PIGF (Placenta Growth Factor) i mors blod og arteria uterina-Dopplerfunn» (1).

Algoritmen er utviklet på grunnlag av omfattende forskning der man har identifisert potensielt nyttige biomarkører målt i uke 11-13 av svangerskapet. Den ble opprinnelig utviklet på grunnlag av en studie av 58 884 enkeltgraviditeter i uke 11-13 av svangerskapet. Av disse utviklet 1426 (2,4 %) preeklampsi. Deteksjonsraten for preterm preeklampsi og forløsning med preeklampsi uansett tidspunkt basert på denne algoritmen var henholdsvis 77 prosent og 54 prosent ved en falsk-positiv rate på 10 prosent (40). Algoritmen ble oppdatert med data fra en prospektiv screeningstudie som inkluderte

35 948 enkeltgraviteter der 1058 (2,9 %) av disse utviklet preeklampsi. Deteksjonsratene for preterm preeklampsi og preeklampsi ved termin utgjorde 75 prosent og 47 prosent med en falsk-positiv rate på 10 prosent (41). Den prediktive evnen til algoritmen ble videre undersøkt i en prospektiv studie av 8775 graviteter som omfattet 239 (2,7%) tilfeller av preeklampsi. Deteksjonsratene for preterm preeklampsi og preeklampsi ved termin er henholdsvis 75 prosent og 43 prosent med en falsk-positiv rate på 10 prosent (42).

Forebygging av preeklampsi

Systematisk screening tidlig i svangerskapet (uke 11-14) i tråd med det foreslåtte tiltaket kan gi mer nøyaktig prediksjon av individuell høy risiko for svangerskapskapsforgiftning enn dagens tilnærming, og kan dermed bidra til hensiktsmessig forebygging av preeklampsi senere i svangerskapet. Det er gjennomført en rekke studier som har evaluert mulig effekt av forebyggende behandling med acetylsalisylsyre (ASA) for å redusere risiko for preeklampsi. Disse har imidlertid store variasjoner i de inkluderte pasientgruppens risikoprofil, oppstart, avslutning og dosering av forebyggende behandling med ASA og definisjon av preeklampsi.

En systematisk oversikt og metaanalyse fra 2018 basert på litteratursøk fra 1985 til 2017 fant 16 studier med til sammen 18 907 deltagere som presenterte data for preeklampsi med preterm og termin forløsning (43). Åtte av de inkluderte studiene ble vurdert til å ha god kvalitet, og de øvrige åtte studiene ble vurdert til å være av dårlig eller usikker kvalitet. Det var høy grad av heterogenitet i studiene av preterm preeklampsi og preeklampsi med forløsning til termin, men det var ikke heterogenitet i undergruppen av preterm preeklampsi når behandling med ASA ble startet \leq uke 16 av svangerskapet og doseringen var ≥ 100 mg/døgn (43). Forebygging med ASA var assosiert med reduksjon i risikoen for preterm preeklampsi (relativ risiko (RR), 0,62; 95 % KI, 0,45–0,87), men det var ingen signifikant effekt av behandling med ASA på preeklampsi ved forløsning til termin (RR 0,92; 95 % KI, 0,70 –1,21). Reduksjonen i preterm preeklampsi var begrenset til undergruppen der ASA ble startet ≤ 16 ukers varighet av svangerskapet og ved en daglig dose på ≥ 100 mg (RR 0,33; 95 % konfidensintervall, 0,19–0,57) (43).

Den største av studiene som var inkludert i analysen (ASPRE-studien, 2017) (44, 45) omhandlet gravide som ble screenet i uke 11-14 i svangerskapet. Studien vurderte risiko for utvikling av preterm preeklampsi basert på en kartlegging av mors risikofaktorer, MAP, UTaPI, PIGF og PAPP-A. Gravide som ble vurdert til å ha høy risiko for preterm preeklampsi (n=1620) hadde signifikant lavere risiko for utvikling av preterm preeklampsi ved behandling med 150 mg ASA/døgn fra uke 11-14 til uke 36. (RR 0,38; 95 % konfidensintervall, 0,20–0,72).

Bivirkninger av ASA ved forebygging av preeklampsi

I det reviderte kapittelet om hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi i Veileder i fødselshjelp (1) anbefales det inntak av lavdose ASA 12 uker og frem til fødsel (dersom 75 mg/dag) eller til uke 36 (dersom 150 mg/dag) hos kvinner med høy risiko for preeklampsi. Oppstart etter uke 16 er ikke anbefalt fordi dette har vist ikke å ha forebyggende effekt, og fordi alle medikamenter, inkludert ASA, medfører mulige risikoer for bivirkninger.

I kommentarene til anbefalingene heter det at dosen med ASA for forebygging av preeklampsi til nå vært 75 mg daglig inntil forløsning, både i britiske og norske retningslinjer. Det beskrives videre at enkelte metaanalyser konkluderer med bedre effekt av høyere ASA-dose (≥ 100 mg daglig) (43). ASPRE-studien fra 2017 viste at gravide som i første trimester ble screenet i tråd med den foreslåtte algoritmen og vurdert til å ha høy risiko for preeklampsi hadde signifikant lavere risiko for preterm preeklampsi dersom de tok 150 mg ASA hver kveld (fra uke 11-14 til uke 36), spesielt ved høy etterlevelse (compliance) (44, 45). Den optimale dosen av lavdose ASA er imidlertid ukjent, fordi 150 mg, som bare er blitt testet til uke 36 pga. mulige blødningskomplikasjoner/løsning av morkake ved bruk frem til forløsning/termin, ikke er blitt sammenlignet med 75 mg i kliniske randomiserte studier.

Flere systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier har vist at bruk av lavdose ASA under graviditet ikke er assosiert med signifikant økt risiko for komplikasjoner i form av blødninger knyttet til løsning av morkake eller blødning etter fødsel (46, 47). De samme studiene viser imidlertid en trend mot økt risiko for placentalsøsning ved ASA bruk, med en relativ risiko (RR) på 1,13 (95% KI 0,87 – 1,48) (46) og 1,21 (95% KI 0,95 -1,54) (47). Tilsvarende fant man i disse studiene en trend mot blødning i forbindelse med fødsel på over 500 ml (postpartum blødninger) ved bruk av ASA med en RR på 1,06 (95% KI 1,00 – 1,13) (46), og en RR på 1,06 (95% KI 1,00 – 1,12) i (47).

En metaanalyse fra 2018 som inkluderte 12 585 gravide kvinner viste at bruk av ASA, både i doser mindre enn 100 mg/dag og lik eller større enn 100 mg/dag, uavhengig av starttidspunkt (≤ 16 eller > 16 svangerskapsuker), ikke var forbundet med økt risiko for løsning av morkake, eller blødning før forløsning (48).

Tabell 2: Relativ risiko for morkakeløsning/ blødning etter fødsel (46)

Dosering/ Oppstart av behandling	Studier	Antall kvinner	Relativ risiko (95 % KI)	P-verdi
< 100 mg	11	9461	1,20 (0,79-1,81)	0,39
≤ uke 16	4	1673	1,11 (0,52-2,36)	0,79
> uke 16	9	7788	0,99 (0,57-1,73)	0,35
≥ 100 mg	10	3147	0,99 (0,57-1,73)	0,98
≤ uke 16	6	2318	0,62 (0,31-1,26)	0,19
> uke 16	4	829	2,08 (0,86-5,06)	0,11

I en nylig publisert systematisk oversikt og metaanalyse av 23 randomiserte kliniske studier av kvinner med økt risiko for preeklampsi (n=26 952, der ASA dosen varierte fra 50 mg til 150 mg) dag fant man at forebygging med ASA var assosiert med signifikant lavere risiko for preeklampsi (RR 0,85 (95 % KI, 0,75-0,95)), perinatal dødelighet (RR 0,79 (95 % KI, 0,66-0,96)) og prematur fødsel (RR 0,80 (95 % KI, 0,67-0,95)). Man fant ingen signifikante sammenhenger mellom bruk av ASA og risiko for blødning etter fødsel (RR 1,03 (95 % KI, 0,94-1,12)), eller andre blødningsrelaterte bivirkninger (49). Man fant ingen signifikante sammenhenger mellom bruk av ASA og risiko for blødning etter fødsel (RR 1,03 (95 % KI 0,94-1,12)), eller andre blødningsrelaterte bivirkninger (49).

Gjennomgående viser studiene over at forebygging med lavdose ASA i henhold til anbefalinger ikke medfører signifikant økning i risiko for blødning eller for tidlig løsning av morkake. Det finnes imidlertid studier som har antydnet økt blødningsrisiko (50). En epidemiologisk registerstudie fra Sverige publisert i 2021 konkluderer med en noe økt risiko for blødning under og etter fødsel hos mor ved bruk av ASA i svangerskapet, mens risikoøkningen er marginal for den nyfødte (51). I studien er imidlertid verken dosering, oppstart eller avslutning av forebyggende behandling med ASA registrert. Forfatterne av studien tolker ikke sine funn til at ASA ikke lenger bør brukes til å forebygge preeklampsi. De gir tvert imot en klar anbefaling om at kvinner med høy risiko for å utvikle preeklampsi bør tilbys ASA i tråd med retningslinjer på området.

En av fagekspertene viser til at det er observert en betydelig økning av store postpartum blødninger (blødninger etter fødsel) i Norge de senere årene. (Foreløpig upublisert studie basert på data fra Medisinsk fødselsregister). Årsaken til denne økningen er ikke avklart, heller ikke hvorvidt dagens praksis med hensyn til forebygging av preeklampsi med ASA kan ha bidratt til denne utviklingen.

Veileder i fødselshjelp fra Norsk Gynekologisk Forening fra 2020 (1) foreslår, i tråd med internasjonale anbefalinger (36, 52) at «klinikeren vurderer det totale kliniske bildet og samlede risikofaktorer for preeklampsi før oppstart med ASA-forebygging. Flere risikofaktorer vil veie tyngre enn få risikofaktorer, men mulige ulemper må også vurderes. I påvente av dokumentasjon anbefaler veilederen at kvinner med høy risiko for preeklampsi anbefales «inntak av lavdose ASA (75-150 mg) fra svangerskapsuke 12 og frem til fødsel (ved 75 mg daglig) eller til uke 36 (ved 150 mg daglig)» (1). Dersom nytte-risiko evalueringer tilsier at en økt risiko for bivirkninger ikke oppveies av potensiell nytte av forebygging av risiko for preterm preeklampsi er det grunn for å anta at kvinnene heller ikke vil tilbys forebyggende behandling med ASA i klinisk praksis.

Problemstillinger

Det er hensiktsmessig at vurderingen av risiko for preeklampsi gjennomføres tidlig i svangerskapet (uke 11-14) fordi studier gir gode holdepunkter for at forebygging av preeklampsi med lave doser ASA har forebyggende effekt. Den positive effekten forutsetter imidlertid at forebyggingen startes før uke 16 i svangerskapet. Dette reflekteres i Veileder i fødselshjelp der det anbefales inntak av lavdose ASA per os (gjennom munnen) om kvelden fra 12 uker og frem til fødsel (dersom 75 mg/dag), eller til uke 36 (dersom 150 mg/dag) for kvinner med høy risiko for preeklampsi. Veilederen anbefaler ikke oppstart med ASA profylakse etter uke 16 av svangerskapet fordi dette har vist ikke å ha forebyggende effekt, og fordi inntak av ASA innebærer en potensiell risiko for bivirkninger (1). Det anføres imidlertid i Veilederen at spørsmål knyttet til hvilke risikogrupper som har best effekt av forebygging med ASA, optimal dose med ASA og om det er doseavhengige og/ eller sjeldne ugunstige kort- eller langtidseffekter for mor eller barnet foreløpig er mangelfullt utredet (1). Det er uavklart i hvilken grad anbefalingene i Veilederen etterfølges i klinisk praksis, både med hensyn til identifisering av kvinner med høy risiko for preeklampsi, tid for initiering av ASA profylakse, varighet av profylaksen og dosering av ASA.

Effektiv forebygging av preterm preeklampsi vil kunne redusere forekomst av sykdom hos mor og barn i forbindelse med svangerskapet og nyfødtp perioden, men også på sikt, og vil derfor ha betydelige kliniske og økonomiske konsekvenser. Tidlig screening i svangerskapet inngår ikke i det offentlige helsetilbudet i Norge i dag. I henhold til nasjonale og internasjonale veiledere på området (1, 53) bør det gjøres kost-nytte beregninger i land med lav forekomst av preeklampsi og god svangerskapskontroll, slik tilfellet er i Norge, før screeningprogrammet som er foreslått eventuelt implementeres i norsk helsetjeneste.

Hensikten med denne fullstendige metodevurderingen er å etablere grunnlag for å vurdere hvorvidt dette tiltaket innfrir etablerte kriterier for prioritering av tiltak i helsetjenesten (nytte-, ressurs- og alvorlighetskriterier) innenfor akseptable økonomiske rammer.

Denne fullstendige metodevurderingen har som målsetting å belyse følgende forhold:

- **Prediktiv nøyaktighet**
 - Den prediktive nøyaktigheten av individuell risiko for preeklampsi med forløsning før uke 32/34 uke, før uke 37 og ved termin ved det foreslåtte screeningprogrammet sammenlignet med dagens praksis.
- **Kliniske og ressursmessige konsekvenser**
 - Effekten av forebyggende behandling med ASA på forekomsten av preeklampsi med forløsning før uke 32/34 uke, før uke 37 og ved termin.
 - Kliniske og ressursmessige konsekvenser av preeklampsi i svangerskapet og nyfødtpperioden, med forløsning før uke 32/34 uke, før uke 37 og ved termin.
- **Kostnadseffektivitet og budsjettmessige konsekvenser**
 - Kostnadseffektivitet av det foreslåtte tiltaket sammenlignet med dagens praksis i et helsetjenesteperspektiv.
 - Budsjettmessige konsekvenser ved innføring av tiltaket.
- **Organisatoriske forhold**
 - Belyse mulige konsekvenser i form av behov for opplæring /utstyr, eventuelt endringer i ansvarsforhold (spesialist vs. primærhelsetjeneste) ved innføring av det foreslåtte screeningprogrammet.

Metode – systematiske oversikter

Metode - prediktiv nøyaktighet og klinisk effekt

Vi utførte en systematisk kunnskapsoppsummering for

- 1) å undersøke prediktiv nøyaktighet av screening med den foreslåtte algoritmen som grunnlag for å beregne individuell risiko for preeklampsi og
- 2) å vurdere den kliniske effekten av forebyggende behandling med ASA på forekomsten av preeklampsi for gravide kvinner identifisert med høy risiko for preeklampsi basert på den foreslåtte algoritmen.

I denne fullstendige metodevurderingen har vi også vurdert helseøkonomiske aspekter (kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser), samt organisatoriske aspekter av å innføre det foreslåtte tiltaket i spesialisthelsetjenesten.

Kunnskapsoppsummeringen er utarbeidet i samsvar med Folkehelseinstituttets (FHIs) metodebok (54) og i henhold til oppdraget gitt av Bestillingsforum for Nye Metoder (55). Som en del av grunnlaget for arbeidet har vi innhentet data fra Medisinsk fødselsregister (MFR) for å belyse omfanget av preeklampsi i Norge og mulige konsekvenser av preeklampsi ved tidlig forløsning. Ekspertene fra spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten har bidratt i prosessen med kompetanse og erfaring fra klinisk praksis, vurdering av inklusjonskriteriene (PICO) og ved å gi innspill til prosjektplan og rapportutkast. I utarbeidningen av den helseøkonomiske evalueringen er ekspertene bedt om innspill til klinisk relevante data og ressursbruk knyttet til de ulike screening- og behandlingsoalternativene.

Prosjektplan og avvik fra denne

Vi publiserte en prosjektplan, som finnes på FHI sine sider (56). Prosjektplanen ble utformet av laget i fellesskap og med bidrag fra fageksperter i både primær- og spesialisthelsetjenesten. Etter diskusjoner innad i laget gjorde vi to mindre endringer i forhold til prosjektplanen, som også er beskrevet i de aktuelle kapitlene:

- Vi endret verktøyet vi brukte for å vurdere risikoen for skjevheter for de inkluderte primærstudiene for spørsmålet om prediktiv nøyaktighet (mer om dette beskrives under «Vurdering av risikoen for systematiske skjevheter».)
- Vi endret inklusjonskriteriene for populasjonen i PICO II for effekt av forebygging med ASA. Dette gjorde vi etter at vi ble klar over at måling av PAPP-A i tillegg til vår algoritme ikke endret prediktiv nøyaktig av algoritmen.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Vi brukte PICOS-rammeverk (populasjon, intervensjon, sammenligning, utfall, studie-design) for inkludering og ekskludering av studiene som kunne være relevante for metodevurderingen, ett rammeverk for studier av prediktiv nøyaktighet og et annet for effekt av ASA-profylakse.

For å beregne prediktiv nøyaktighet av vår algoritme ville det vært ideelt med studier som randomiserte gravide til algoritme eller ikke algoritme. Hvis vi ikke fant slike, søkte vi etter nest beste alternativ, det vil si studier hvor alle deltakere ble screenet med algoritmen i uke 11-14 i svangerskapet og fulgt resten av svangerskapet med tanke på utvikling av preeklampsi. Det tredje beste alternativet, som vi også inkluderte, var kasus-kontrollstudier hvor man valgte ut tilfeldige eller matchede kontroller uten preeklampsi som sammenligningsgruppe for de som utviklet preeklampsi.

For å undersøke effekt av forebygging med ASA søkte vi etter randomiserte studier hvor gravide med positivt resultat på algoritmen ble randomisert til ASA eller ikke-ASA. Vi søkte også etter systematiske oversikter for eventuelt å finne studier som ikke ble funnet i søket etter primærstudier. Vi benyttet følgende inklusjonskriterier for studier av prediktiv nøyaktighet:

Tabell 3: Inklusjonskriterier for studier av prediktiv nøyaktighet (PICO 1)

Populasjon	Gravide i svangerskapsuke 11-14
Tiltak / tester	Screeningprogram for gravide i første trimester (uke 11-14) som omfatter en algoritme som inkluderer kartlegging av mors risikofaktorer, måling av gjennomsnittlig blodtrykk (MAP), Doppler ultralyd av uterinarterier (UTaPI) og måling av Placenta Growth Factor (PIGF) i den gravides blod som grunnlag for beregning av individuell risiko for å utvikle preeklampsi
Sammenligning	Dagens screening (kartlegging av mors risikofaktorer) for å forutsi risiko for preeklampsi
Utfall	Positiv/negativ prediktiv verdi, sensitivitet, spesifisitet for høy risiko for preeklampsi med forløsning <32/34 uke, <37 uke og totalt (forløsning uansett svangerskapsuke)
Studiedesign	<ol style="list-style-type: none">1. Systematiske oversikter av høy eller moderat kvalitet vurdert med FHIs sjekklister (57). Dersom det ikke fantes omfattende systematiske oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene, søkte vi også etter primærstudier som angitt i prosjektplanen2. Primærstudier (randomiserte kliniske studier, kohortstudier, tverrsnittsstudier, kasus-kontrollstudier)
Utgivelsesår	Systematiske oversikter: Oversikter med søkedato ikke eldre enn fem år Primærstudier: Ingen tidsavgrensning
Land	Alle land
Språk	Studier på engelsk, norsk, svensk og dansk

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier av screening med algoritmen gjennomført utover svangerskapsuke 11-14
- Studier som inkluderte populasjoner med flerlingesvangerskap
- Studier brukte andre markører i tillegg til den foreslåtte algoritmen
- Ikke-systematiske oversikter (dvs. oversikter som ikke tilfredstilte følgende fire kriterier: systematisk søk med minst to databaser, klare inklusjonskriterier, vurdering av studienes interne validitet og en systematisk sammenstilling av resultater)
- Systematiske oversikter med lav metodisk kvalitet
- Konferanseabstrakter, redaksjonelle artikler, kommentarer etc.
- Studier på andre språk enn de som er oppført

Vi benyttet følgende inklusjonskriterier for studier av klinisk effekt av forebygging med ASA:

Tabell 4: Inklusjonskriterier for studier av klinisk effekt av forebygging med ASA (PICO II)

Populasjon	Gravide kvinner identifisert med høy risiko for preeklampsi basert på algoritmen i det foreslåtte screeningprogrammet eller den samme algoritmen med tillegg av PAPP-A
Intervensjon	Forebygging av preeklampsi med ASA-profylakse
Sammenligningsalternativ	Placebo eller ikke profylakse
Utfall	Forekomst av preeklampsi med forløsning <32/34 uke, <37 uke og totalt Bivirkninger av profylakse med ASA Behandlingsetterlevelse
Studiedesign	1. Systematiske oversikter av høy eller moderat kvalitet vurdert med FHIs sjekkliste (57). Dersom vi ikke fant relevante systematiske oversikter med resultater som var spesifikke for den definerte populasjonen, søkte vi også etter primærstudier som angitt i prosjektplanen. 2. Primærstudier (randomiserte kontrollerte kliniske studier): Som presentert i prosjektplanen vurderte vi behovet for å søke etter observasjonsstudier lenger tilbake i tid. På grunnlag av diskusjoner og begrensninger i tid besluttet vi å ekskludere observasjonsstudier fra spørsmålet om klinisk effektivitet, blant annet fordi randomiserte kontrollerte kliniske studier er særlig anvendbare og gjennomgående bedre egnet for å vurdere eventuelle forskjeller i effekt mellom alternativer enn observasjonsstudier.
Utgivelsesår	Systematiske oversikter: Oversikter med søkedato ikke eldre enn fem år Primærstudier: Ingen tidsbegrensning
Land	Alle land
Språk	Studier på engelsk, norsk, svensk og dansk

ASA - asetylsalisylsyre

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier som ikke brukte den foreslåtte algoritmen for screening av gravide kvinner for å vurdere høy risiko for preeklampsi (f.eks. studier som inkluderte andre biomarkører i algoritmen)
- Ikke-systematiske oversikter (oversikter som ikke tilfredstilte følgende fire kriterier): systematisk søk med minst to databaser, klare inklusjonskriterier, vurdering av studienes interne validitet og en systematisk sammenstilling av resultater

- Systematiske oversikter med lav metodisk kvalitet
- Studier som undersøkte effekt av legemidler i tillegg til ASA, men som ikke presenterte separate resultater for forebygging med ASA alene
- Konferanseabstrakter, redaksjonelle artikler, kommentarer etc.
- Studier på andre språk enn de som er oppført ovenfor

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Tonje Lehne Refsdal utarbeidet en søkestrategi (vedlegg 2) i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. Bibliotekar Elisabet Hafstad fagfellevurderte søkestrategien. Oppdraget skulle svare på to ulike spørsmål, så søket ble også delt i to separate søk (PICO I og PICO II). De to søkene inneholdt relevante kontrollerte emneord tilpasset de ulike databasene (f.eks. Medical Subject Headings), tekstord (ordtittel og sammendrag), og avgrensninger som reflekterte inklusjonskriteriene. Søket ble avsluttet i april 2022.

Søket etter spørsmålet om prediktiv nøyaktighet (PICO I) ble utført i mars 2022 og inkluderte søk i følgende databaser:

- CINAHL (Ebsco)
- Cochrane Library (Wiley)
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- INAHTA
- MEDLINE (Ovid)
- Scopus (Elsevier)

Søket etter de systematiske oversiktene for spørsmålet om klinisk effekt (PICO II) ble utført i februar 2022 og inkluderte søk i følgende databaser:

- CINAHL (Ebsco)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- MEDLINE (Ovid)
- Scopus (Elsevier)

Selv om de identifiserte oversiktene var relevante og omfattet den aktuelle problemstillingen, hadde de bredere inklusjonskriterier og presenterte ikke resultater i henhold til våre spesifikke kriterier. Vi bestemte oss derfor for å inkludere de relevante primærstudiene som var inkludert i de identifiserte systematiske oversiktene og å gjennomføre et separat søk etter randomiserte kontrollerte studier med publiseringsdato etter søkedatoen for den mest oppdaterte systematiske oversikten som ble identifisert (49) publisert i 2021.

Søket etter de randomiserte kontrollerte studiene publisert mellom mai 2020 og mars 2022 for vurdering av klinisk effekt ble utført i april 2022 og inkluderte søk i følgende databaser:

- CINAHL (Ebsco)
- CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)
- Embase (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- Scopus (Elsevier)

Søketreffene ble eksportert til EndNote og dubletter fjernet før videre vurdering i EPPI.

Søk i andre kilder

Søket etter pågående studier ble utført i juli 2022 i to separate søk for PICO I og PICO II i følgende studieregistre:

- ClinicalTrials.gov (NIH – National Institutes of Health)
- ICTRP Search Portal – International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

Søketreffene ble eksportert til EndNote og dubletter fjernet før videre vurdering.

Artikkelutvelging

Vi brukte programvaren EPPI Reviewer (58) for å screene studiene. To prosjektmedarbeidere (GS og BK) gjorde uavhengige vurderinger av titler og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Ved uenighet om uthentet data trakk vi inn en tredje prosjektmedarbeider (JMS) for å bidra til enighet.

Vi brukte maskinlæringsfunksjoner for å hjelpe oss med å evaluere titler og sammendrag for å effektivisere screeningen av studiene. Enkelt sagt betyr maskinlæring at vi tar i bruk algoritmer som gjør at datamaskinen er i stand å lære fra og utvikle sin beslutningsstøtte basert på empiriske data. Vi brukte prioritert screening, som er en rangeringsalgoritme som tar sikte på å lære karakteristika ved inkluderte og ekskluderte studier basert på brukernes beslutninger som grunnlag for å kunne forutsi om en studie har større sannsynlighet for å være relevant eller irrelevant for inkludering til videre vurderinger. Prioritert screening "trekker" de relevante studiene mot begynnelsen av screeningsprosessen og "skyver" de irrelevante mot slutten og fremskynder derfor screeningsprosessen.

Studiene som vi ble enige om var relevante ble innhentet i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (GS og BK) gjorde så selvstendige vurderinger av om studiene skulle inkluderes. Uenigheter om vurderingene av titlene/abstraktene og fulltekstene ble løst ved diskusjon mellom de to prosjektmedarbeiderne (GS og BK), og hvis det fortsatt ikke ble oppnådd enighet, ble et tredje prosjektmedlem involvert.

Vi laget flytskjemaer over studiene for å illustrere prosessen for inkluderingen av de endelige studiene (se Figur 1, Figur 2 og Figur 3).

Uthenting av data

To prosjektmedarbeidere (GS og BK) hentet ut data fra de inkluderte studiene uavhengig av hverandre og diskuterte ved behov inntil enighet ble oppnådd. Ved manglende data kontaktet vi forfatterne av artikkelen på e-post. Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene:

- bibliografiske data
- studiedesign og hensikt
- land
- data om studiepopulasjonen (antall deltakere, mors alder, svangerskapsuke, samt øvrige inklusjons- og eksklusjonskriterier)
- data om intervensjon, resultatmål og resultater
- annen viktig informasjon (f.eks. bruk av ASA for studier av prediktiv nøyaktighet)

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

For de systematiske oversiktene planla vi å vurdere risikoen for skjevheter (intern validitet) i henhold til sjekklisten i «Slik oppsummerer vi forskning» (59), men vi fant ingen systematiske oversikter som innfridde alle inklusjonskriterier.

Som angitt i protokollen planla vi i utgangspunktet å bruke verktøyet QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2) (60) for å vurdere de inkluderte primærstudiene av prediktiv nøyaktighet. Etter å ha gått gjennom studiene i detalj, vurderte vi at disse best kunne karakteriseres som studier av prediktiv nøyaktighet i motsetning til diagnostisk nøyaktighet.

For tiden bruker forskere på prediktive tester ofte verktøyet QUADAS-2 for å vurdere risiko for skjevhet og anvendelighet av inkluderte studier på grunn av mangelen på eksisterende tilsvarende instrument for studier av prediktiv nøyaktighet (61). Noen forfattere av oversiktsstudier benytter alternativt et verktøy, QUIPS (Quality in Prognosis Studies), utviklet for prediktive faktorstudier (61). Til tross for at QUIPS kunne være hensiktsmessig inkluderer ikke dette alle kriteriene som er nødvendige i denne sammenhengen (61). Vi brukte derfor det nylig utviklede verktøyet QUAPAS (Quality Assessment of Prognostic Accuracy Studies), som er omtalt i Cochrane Colloquium Abstracts (61).

QUAPAS kartlegger og inkorporerer nøkkeltakeriene for risiko-for-skjevhetsvurdering av prediktive nøyaktighetsstudier fra domeneene i QUIPS og QUADAS-2, og hensyntar også problemstillinger knyttet til anvendbarhet og relevans (61, 62). Risiko for systematiske skjevheter vurderes med QUAPAS på tvers av følgende fem domener: pasientvalg, indekstest, utfall, flyt og timing og analyse. Signalspørsmål bidrar i den endelige vurderingen for hvert domene (61, 62). Relevans i form av anvendbarhet vurderes for de fire første spørsmålene. Signalspørsmålene har tre alternative svar; ja, nei og uklart.

Hvis det er minst ett "ja" som svar, blir domenet vurdert til å ha lav risiko for skjevhet. Med minst ett "uklart", vurderes domenet til å ha uklar risiko for skjevhet og tilsvarende med minst ett "nei", vurderes domenet til å ha høy risiko for skjevhet. For den overordnede vurderingen, skåret vi «lav» hvis alle domene var lave. Dersom minst ett domene var vurdert som uklar og ingen var høye, bedømte vi den overordnede vurderingen som uklar, og hvis minst ett domene var høy, vurderte vi den overordnede vurderingen som høy. For formålet med studien tilpasset vi verktøyet og utførte ikke vurderinger av det siste domenet av anvendbarhetsdelen, flyten og tidspunktet, da vi på grunn av studienes natur og inklusjons- og eksklusjonskriteriene vurderte det slik at det ikke var relevant å vurdere disse domene. Det originale verktøyet finnes i vedlegg 3.

To uavhengige forskere (GS, BK eller GEV) vurderte risikoen for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene. Risikoen for skjevheter ble vurdert på studienivå, da vi antok at dette ikke varierte mellom våre tre utfallsmål. Eventuelle uenigheter ble løst gjennom konsensus mellom forskerne, eller ved konsultasjon med et tredje lagmedlem om nødvendig. Resultatene er gitt som grafiske oppsummeringer som er laget ved hjelp av Review Manager 5.4-programvare (63).

For studiene av de kliniske effektstudiene planla vi å bruke Cochrane's verktøy for vurdering av risiko for skjevheter for randomiserte kontrollerte studier (RoB-1) (64, 65), men som tidligere presentert fant vi ingen studier som kvalifiserte for inkludering.

Analyser

Analysene av prediktiv nøyaktighet tok utgangspunkt i en fast falsk positivrate på 10 prosent for de tre utfallene 1) alle tilfeller av forløsning med preeklampsi, 2) tilfeller av forløsning med preeklampsi før 34 ukers svangerskap, og 3) tilfeller av forløsning med preeklampsi før 37 ukers svangerskap (preterm preeklampsi). For hvert utfall rapporterer vi resultatet av en random-effects metaanalyse (beregnet med shiny-appen MetaDTA)(66) og hvordan den predikerte sannsynligheten for å utvikle forløsning med preeklampsi øker som følge av å teste positivt. Vi viser også et balansediagram (forest plot) for sensitivitet (laget i R-pakken mada)(67). Det tilsvarende balansediagrammet for spesifisitet er ikke relevant her fordi spesifisiteten er fastsatt til 90 prosent (10 % falske positive). Ifølge konvensjonene for fremstilling av diagnostiske studier, viser vi ikke metaanalysen i forestplottet (68). I tillegg har vi beregnet diagnostisk odds ratio (DOR) for hver undergruppe (i R-pakken mada). En DOR gir et enkelt mål på testens prediksjonsverdi, og er uavhengig av prevalens (i motsetning til sensitivitet og spesifisitet). Vi rapporterer også Higgins I-kvadrat som et mål på heterogenitet i metaanalysen med DOR. Til slutt rapporterer vi en subgruppeanalyse ut fra om deltakerne i studiene hadde brukt ASA-profylakse. Vi planla å sammenstille resultater fra systematiske oversikter og primærstudier av prediktiv nøyaktighet som var inkludert for PICO I grafisk, det vil si i form av metaanalyser av sensitivitet og spesifisitet dersom alle inkluderte studier brukte samme terskelverdi, og i form av HSROC (hierarchical summary receiver operating characteristic) kurver dersom det ble brukt ulike terskelverdier.

For analysene av PICO II presenterer vi resultater som odds ratio (95 % KI) for utfallene PE før 34 uker, PE før 37 uker og etter 37 uker av svangerskapet. Dessuten presenterer vi odds ratio for uønskede hendelser før 34 uker og før 34 uker.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

Med vurdering av tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. Vi vurderte tillit til resultatene ved å bruke tilnærmingen Grading for Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (69) ved å bruke dataverktøyet GRADEpro (<https://grade.pro.org/>). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit ⊕⊕⊕⊕: Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten

Middels tillit ⊕⊕⊕○: Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Lav tillit ⊕⊕○○: Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Svært lav tillit ⊕○○○: Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Vurderingene ble utført av to uavhengige forskere (GS og BK) og eventuelle uenigheter ble løst gjennom konsensus mellom forskerne, eller ved konsultasjon med et tredje lag-medlem om nødvendig. Vurderingene ble gjort for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer i hovedsak åtte kriterier: en vurdering av risiko for skjevheter (Risk of bias), grad av samsvar mellom resultater av ulike studier (konsistens), sammenlignbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og resultatene i studiene er sammenlignet med populasjon, tiltaket og utfall som vi er interessert i), hvor presise resultatestimater er (presisjon), om det er risiko for publiseringsskjevheter (publiseringsskjevhet), om det er stor effekt, om det er en dose-respons sammenheng, om mulige underliggende forklaringsfaktorer (konfundere) kan endre resultatet. Enn samlet vurdering av tillit til resultatene presenteres i tabell.

For prediktiv nøyaktighet vurderte vi kvaliteten på dokumentasjonen for følgende tre utfall: Risiko for preeklampsi med forløsning før 34 uker, risiko for preeklampsi med

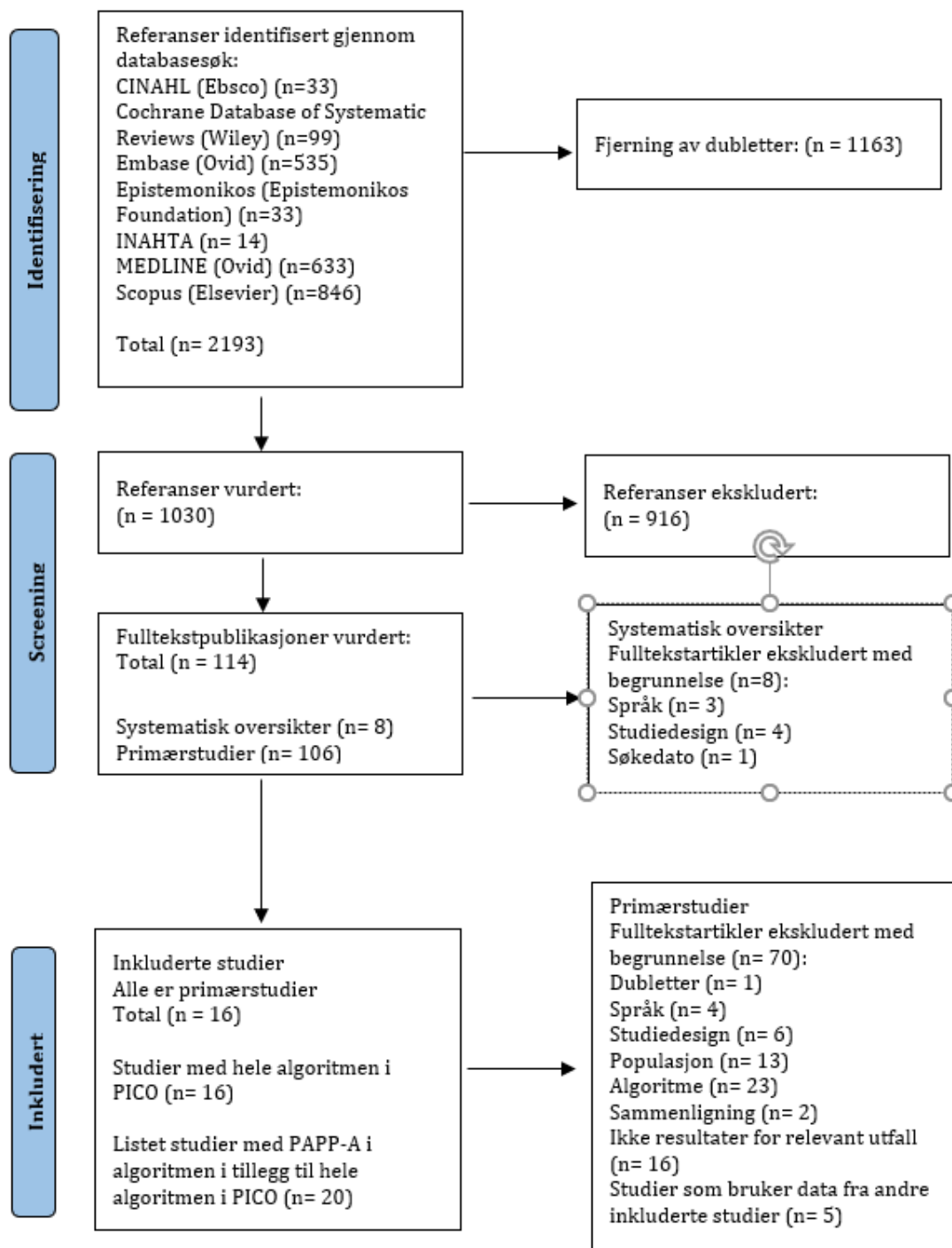
forløsning før 37 uker, og risiko for preeklampsi uavhengig av forløsningstidspunkt i svangerskapet.

For effekt forebygging med ASA vurderte vi kvaliteten på dokumentasjonen for preeklampsi med forløsning før 34 uker, preeklampsi med forløsning før 37 uker, preeklampsi med forløsning etter 37 uker, uønskede utfall før 34 uker og uønskede utfall før 37 uker.

Resultater – systematiske oversikter

Litteratursøk for prediktiv nøyaktighet

Etter fjerning av duplikater, screenet vi 1030 referanser (Figur 1). Ingen av de de åtte oversiktene som ble vurdert i fulltekst oppfylte inklusjonskriteriene. Dette var hovedsakelig på grunn av en ikke-systematisk tilnærming eller språk. Av de 106 primærstudiene som ble vurdert i fulltekst, innfridde 16 av disse våre inklusjonskriterier. Studier ble hovedsakelig ekskludert på grunn av irrelevant populasjon, forskjellig algoritme eller der resultat for relevante utfall ikke ble presentert. Det var også studier som ble ekskludert fordi de brukte data fra andre inkluderte studier. Videre kontaktet vi forfatteren av en studie som kunne være aktuell å inkludere i rapporten (70). Denne referansen ble imidlertid utelukket da vi ikke mottok svar. Vi identifiserte også 20 andre studier som var i tråd med vår definerte PICO, men med tillegg av graviditetsassosiert plasmaprotein-A (PAPP-A) måling i screening algoritmen. Disse ble ikke inkludert i analysen, men det er lagt ved en liste over disse 20 studiene. Listen over de 20 studiene og de ekskluderte referansene lest i fulltekst med deres utelukkelsesgrunner finnes i vedlegg 4 og 5.

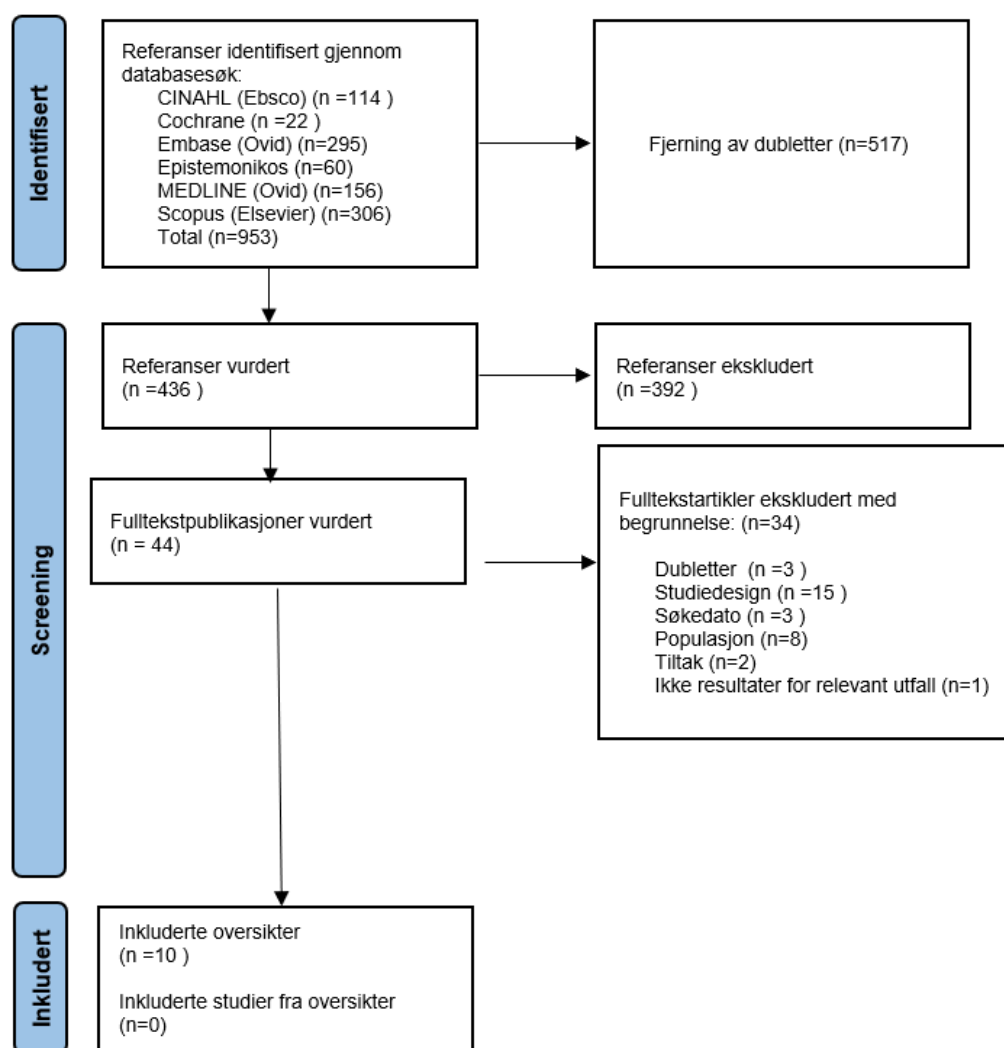


Figur 1: Flyttdiagram over litteraturutvelgelsesprosessen for PICO I

Litteratursøk for klinisk effekt

Vi gjorde to separate søk. I et innledende søk etter bakgrunns litteratur identifiserte vi flere systematiske oversikter som kunne være i samsvar med PICO II. Vi søkte derfor først etter systematiske oversikter. Etter fjerning av duplikater, screenet vi 436 referanser (Figur 2). Av de 44 systematiske oversiktene som kvalifiserte for vurdering i fulltekst, oppfylte ti oversikter våre inklusjonskriterier. De aktuelle oversiktene

omfattet den definerte PICO'en, men vi fant at inklusjonskriteriene i disse oversiktene gjennomgående var bredere enn de som er definert for denne metodevurderingen. Oversiktene inkluderte ofte populasjoner som ble identifisert med høy risiko for pre-eklamsi ved hjelp av andre faktorer enn den foreslåtte algoritmen. Disse populasjonene representerer derfor gravide med en annen risikoprofil enn gravide som kun screenes med den foreslåtte algoritmen. Vi bestemte oss derfor for å gå gjennom hver inkludert systematisk oversikt for å identifisere de primærstudiene som rapporterte data som var relevant for denne metodevurderingen. Vi utvidet litteratursøket til å omfatte randomiserte kontrollerte studier publisert etter søkedatoen for den mest oppdaterte inkluderte systematiske oversikten, det vil si oversikten av Henderson et al (49).

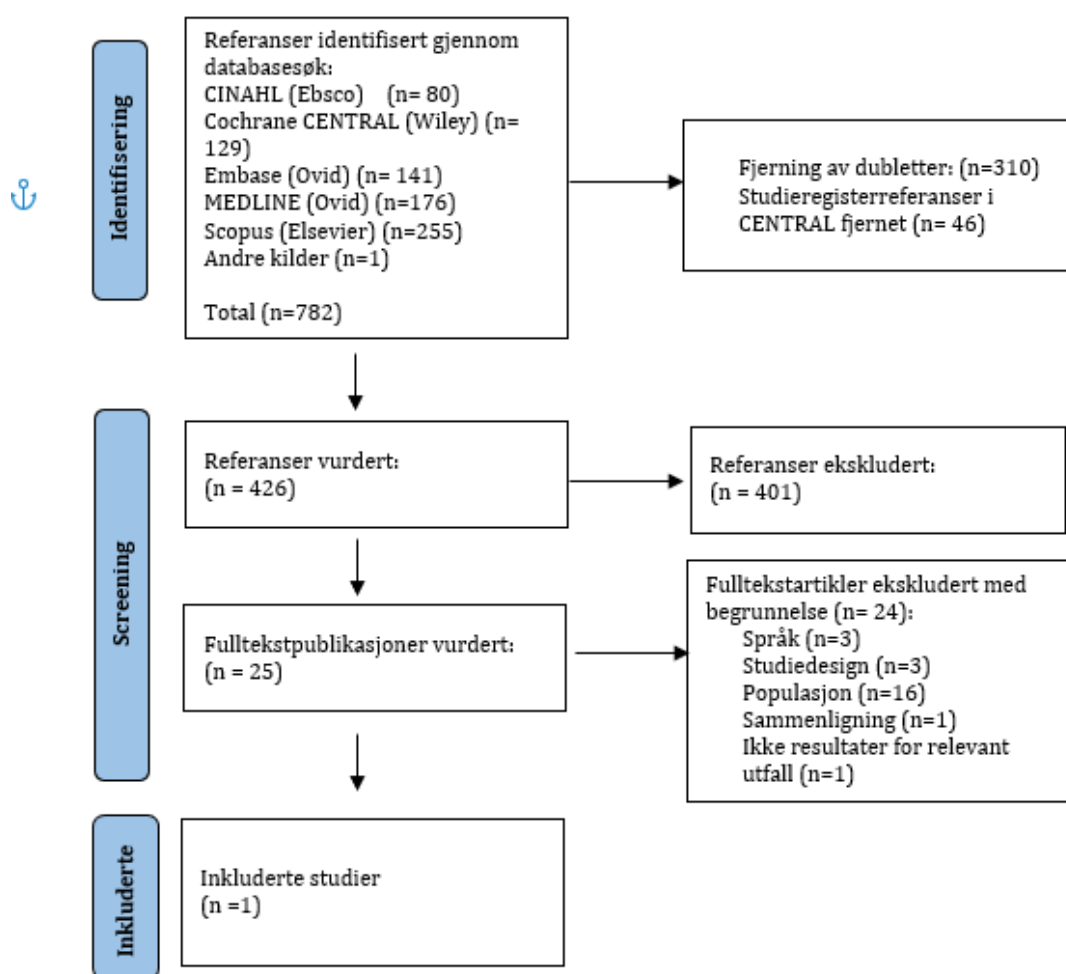


Figur 2: Flyttdiagram over litteraturutvelgelsesprosessen for PICO II (systematiske oversikter)

I søket etter randomiserte kontrollerte studier identifiserte vi 781 studier, og etter fjerning av duplikater screenet vi 425 referanser (Figur 3). Av de 24 fulltekstene som ble vurdert for inklusjon, ble alle ekskludert, hovedsakelig på grunn av at populasjonen var selektert ved bruk av andre biomarkører enn de som er omfattet av den foreslåtte algoritmen.

Primærstudier

Vi fant én studie som kvalifiserte for inkludering i analysen ved gjennomgang av primærstudiene som var oppført i hver av de inkluderte oversiktene som ble identifisert gjennom det første søket (45). Listen over ekskluderte studier lest i fulltekst og begrunnelse for ekskludering finnes i vedlegg 5.



Figur 3: Flytdiagram over litteraturutvelgelsesprosessen for PICO II (primærstudier)

Pågående studier

Pågående studier ble vurdert av en forsker (BK) og kontrollert av en annen forsker (GS). Studier utenfor vår PICO og ikke oppdatert i løpet av de siste fem årene, selv om det er forbi fullføringsdatoen, ble ekskludert. Liste over pågående studier er plassert i vedlegg 6.

Beskrivelse av studier inkludert for å belyse prediktiv nøyaktighet

Vi inkluderte totalt 16 studier som hadde undersøkt prediktiv nøyaktighet. Studienes karakteristika er kort presentert i Tabell 5 og mer detaljert i vedlegg 7.

Av de 16 inkluderte studiene hadde to et kasus-kontroll-design (26, 71). Begge studiene besto av tilfeller (kasus) av preeklampsi som hadde oppstått i en definert kohort og kontrollene ble valgt blant dem i kohorten som ikke hadde utviklet preeklampsi da den oppsto i tilfellet (kasus). I studien av Agarwal et al. (26), ble et spesifisert antall matchede kontroller valgt for hvert tilfelle av preeklampsi. To studier var retrospektive kohorter (72, 73), og de resterende var prospektive kohorter (40-42, 74-82).

Halvparten av studiene ble utført i Asia, mens den andre halvparten ble utført i Europa. Kasus-kontroll studiene var fra India og Hong Kong (26, 71), og de retrospektive studiene var fra Italia og Storbritannia (72, 73). Blant de prospektive kohortstudiene var fire fra Storbritannia (40, 41, 79, 82) og én fra henholdsvis Taiwan (75), Japan (76), Kina (77), Russland (78), Spania (80), og India (81). De to resterende prospektive kohortstudiene var multisenterstudier; én var fra regioner i Asia (74) og én var fra regioner i Europa (42).

Populasjonen var alle gravide kvinner i 11.-14. svangerskapsuke, uten flerlinge-svangerskap. Syv studier hadde alder 18 eller eldre som inklusjonskriterium, mens det ikke var oppgitt alder som inklusjonskriterium i åtte studier. Agarwal et al. (26) inkluderte kun kvinner under 40 år. Fire av de inkluderte studiene omfattet kvinner som gjennomgikk screening for mulig kromosomavvik (40, 71, 78, 81). To studier oppga at populasjonen besto av kvinner som ble invitert til screening spesifikt for preeklampsi (72, 76). De resterende ti studiene inkluderte gravide som kom til rutinemessig svangerskapskontroll eller sykehusbesøk i første trimester (26, 41, 42, 73-75, 77, 79, 80, 82).

Intervensjonen og sammenligningen var alle de samme som forhåndsdefinert i PICO I. Alle studiene brukte algoritmen som besto av kartlegging av mors risikofaktorer og måling av MAP, UTaPI og PIGF for å identifisere høyrisikopopulasjon for preeklampsi. Studienes rapporterte deteksjonsrater og «receiver operating characteristic curve» ROC kurver. Det siste var ikke konsekvent rapportert, og siden alle studiene oppga deteksjonsrate med en falsk positivrate på ti prosent, valgte vi å fokusere på dette i rapporten. Vi regnet ut sensitivitet for en gitt spesifisitet på 90 prosent for hver studie (sensitivitets og spesifisitetspar).

Definisjonen av preeklampsi ble basert på enten American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)-kriterier eller International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)-kriterier eller begge. Goto et al. (76) benyttet imidlertid Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy-criteria. En studie utført i Russland brukte kriteriene fra Russian Society of Obstetricians and Gynecologists i tillegg til ISSHP-kriteriene (78). Studier rapporterte preeklampsi ved <34, <37 uker og totalt.

Syv av inkluderte studiene om prediktiv nøyaktighet forskrev ASA-profylakse (75-150 mg/daglig) til kvinner som var vurdert å ha økt risiko for preeklampsi, dette på bakgrunn av lokale protokoller og etiske hensyn (71, 72, 74, 75, 77, 81, 82).

Tabell 5: Karakteristika ved de inkluderte studiene om prediktiv nøyaktighet

Førsteforfatter og utgivelsesår	Studie-design	Land/region	POPULASJON	Definisjon av PE	ASA bruk
Agarwal 2017 (26)	Nested kasus- kontroll	India	Førstegangsgravide (<40 år) ved første sykehusbesøk N= 291 totalt Tilfeller: 35 Kontroller: 35	ACOG	-
Akolekar 2013 (40)	Prospektiv kohort	Storbritannia	Gravide kvinner som screenes for kromosomavvik i første trimester N= 65960	ISSHP	-
Chaemsaitong 2019 (74)	Prospektiv kohort	7 regioner i Asia (Hong Kong, Kina, Japan, Thailand, Taiwan, India, Singapore)	Gravide kvinner (>18 år) til rutinemessig svangerskapskontroll N= 10935	ACOG ISSHP	75-100 mg/dag
Chen 2021 (75)	Prospektiv kohort	Taiwan	Gravide kvinner (>18 år) som gjennomgår rutine screening i første trimester N= 700	ACOG	100 mg/dag
Cheng 2018 (71)	Kasus- kontroll	Hong Kong/Kina	Kvinner som screenes for Downs syndrom i første trimester N= 3330 totalt Saker: 30 Kontroller: 1054	ISSHP	80 mg/dag

Cordisco 2021 (72)	Retrospektiv kohort	Italia	Gravide kvinner som screenes for preeklampsi N=5719	ISSHP	100 mg/dag
GOTO 2021 (76)	Prospektiv kohort	Japan	Gravide kvinner (>18 år) som ble in- vitert til screening for preeklampsi N=1035	Japan Society for the Study of Hyper- tension in Preg- nancy	-
Hu 2021 (77)	Prospektiv kohort	Kina	Gravide (>18 år) som søkte svanger- skapsomsorg N= 11741	ACOG ISSHP	ASA ble brukt av noen delta- kere
Khan 2020 (73)	Retrospektiv kohort	Storbritannia	Forløsning på syke- hus N= 48671	ACOG ISSHP	-
Kholin 2018 (78)	Prospektiv kohort	Russland	Gravide kvinner som screenes for kromosomavvik N= 5157	ISSHP Russian Society of Obstetricians and Gynecologists	-
Mazer 2020 (79)	Prospektiv kohort	Storbritannia	Screening for uønskede obste- triske utfall hos kvinner på rutine- messig svangers- kaps-kontroll i første trimester N= 60875	ACOG	-
Mendoza 2021 (80)	Prospektiv kohort	Spania	Gravide kvinner (>18 år) på rutine- messige svangers- kaps-kontroll i første trimester N= 2947	ISSHP	-
O'Gorman 2016 (41)	Prospektiv kohort	Storbritannia	Screening for uønskede obste- triske utfall hos kvinner på rutine- messig svangers- kaps-kontroll i første trimester N= 35948	ISSHP	-
O'Gorman 2017 (42)	Prospektiv kohort	Storbritannia, Spania, Belgia, Hel- las, Italia	Gravide kvinner (>18 år) til rutine- messig svangers- kapskontroll	ISSHP	-

N= 9041

Prasad 2021 (81)	Prospektiv kohort	India	Sørasiatiske kvinner som vurderes for risiko for Downs syndrom i første trimester N= 1975	ISSHP	75/150 mg/ dag
Tan 2018 (82)	Prospektiv kohort	Storbritannia	Gravide kvinner (>18 år) på rutinemessige sykehusbesøk N= 17051	ACOG ISSHP	≥ 75 mg/ dag

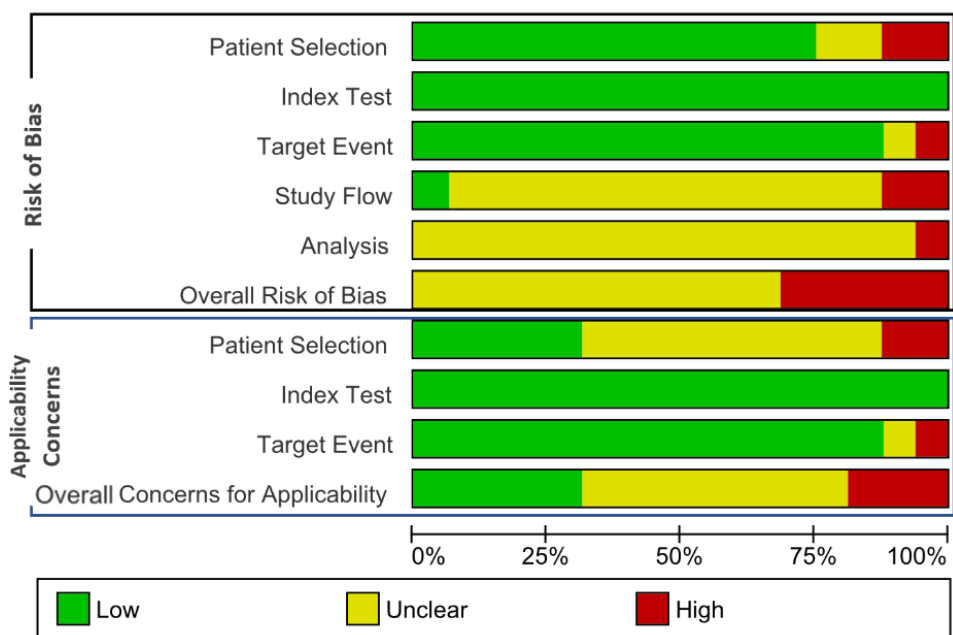
PE: preeklampsi, N: totalt antall inkluderte deltakere, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

Intern validitet og relevans av studier om prediktiv nøyaktighet

Vurderingene er oppsummert i Figur 4 og Figur 5. Vi vurderte at to av studiene har uklare (72, 73), og to andre har høy risiko for skjevhet i pasientutvalget (26, 71), hovedsakelig på grunn av metodene for registrering av deltakerne og uriktige eksklusjoner. Det var gjennomgående betenkelighet knyttet til relevans av studiene, bortsett fra for fem av disse (40, 42, 79, 80, 82). Da relevante parametere, som prevalens av preeklampsi, varierte med lokasjon og etnisitet, tok vi også hensyn til disse når vi vurderte relevans. På dette grunnlaget vurderte vi at det ikke var store betenkeligheter med hensyn til relevans når populasjonen var selektert fra en europeisk region. Det var større betenkeligheter med populasjoner fra asiatiske regioner på grunn av forskjeller i relevante parametere (vekt, PIGF-nivåer) mellom Norge og asiatiske regioner. Det ble ikke vurdert å være risiko for skjevhet eller betenkelighet med hensyn til relevans når den definerte algoritmen ble benyttet i studiene. Med hensyn til definisjon av preeklampsi ble det i en av studiene presentert at hovedforskeren ble konsultert for diagnostisering av noen av deltakerne (74). En annen studie informerte at både nye og gamle ISSHP kriterier ble lagt til grunn for diagnostisering av preeklampsi (73). Av den grunn vurderte vi at det var risiko for skjevhet og usikkerhet med hensyn til relevans knyttet til disse studiene. For studieflyttdomenet ble alle studiene vurdert til å ha risiko for skjevhet primært på grunn av frafall fra studiene, bortsett fra én studie (26). Det ble også vurdert at det var risiko for skjevhet i analysedomene for alle studiene, hovedsakelig fordi metodene som ble brukt ikke tok hensyn til konkurrerende hendelser.

	Risk of Bias					Applicability Concerns				
	Patient Selection	Index Test	Target Event	Study Flow	Analysis	Overall Risk of Bias	Patient Selection	Index Test	Target Event	Overall Concerns for Applicability
Agarwal 2017	High	Low	Low	Low	Unclear	High	High	Low	Low	High
Akolekar 2013	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Chaemsaitong 2019	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Chen 2021	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Cheng 2018	High	Low	Low	Unclear	Unclear	High	High	Low	Low	High
Cordisco 2021	Unclear	Low	Low	Unclear	High	High	Unclear	Low	Low	Unclear
Goto 2021	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Hu 2021	Low	Low	Low	High	Unclear	High	Unclear	Low	Low	Unclear
Khan 2020	Unclear	Low	High	High	Unclear	High	Unclear	Low	High	High
Kholin 2018	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Mazer 2020	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Mendoza 2021	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
O'Gorman 2016	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
O'Gorman 2017	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
Prasad 2021	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Tan 2018	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low

Figur 4: Sammendrag av vurderingene av risiko for skjevhet og relevans for de inkluderte studiene



Figur 5: Graf over vurderingene for hver risiko for skjevhet og anvendbarhetsdomene presentert som prosentandeler på tvers av alle de inkluderte studiene

Resultater for utfallsmål om prediktiv nøyaktighet

Prediktiv nøyaktighet

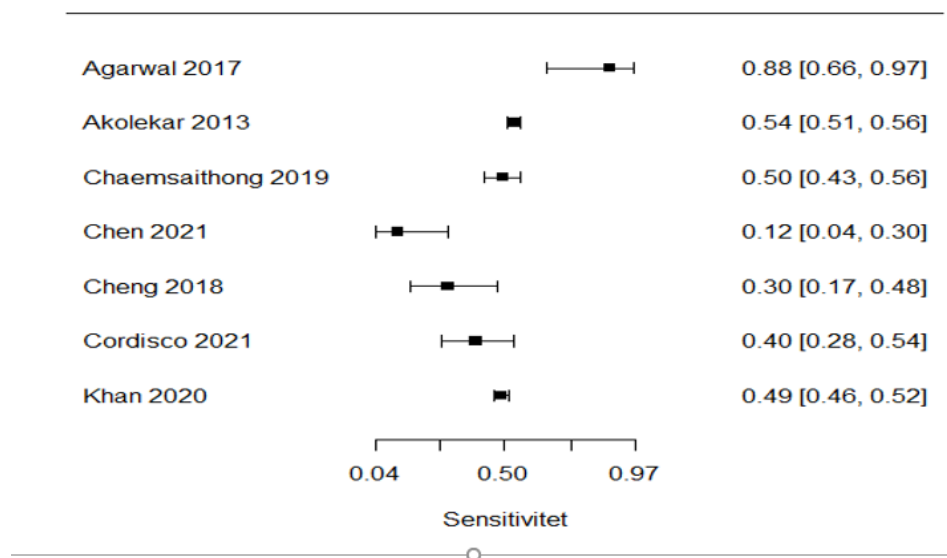
De inkluderte studiene rapporterte deteksjonsrater med en fast falsk positivrate på 10 prosent. Vi har inndelt resultatene i (1) alle tilfeller av preeklampsi uansett tidspunkt for forløsning (2) tilfeller av preeklampsi med forløsning før 34 ukers svangerskap, og (3) tilfeller av preeklampsi med forløsning før 37 ukers svangerskap (preterm preeklampsi). Det var totalt 11 studier som rapporterte frekvenser for tilfeller av preeklampsi med forløsning før 37 ukers svangerskap, syv studier rapporterte frekvenser for tilfeller av preeklampsi med forløsning før 34 ukers svangerskap, og syv studier rapporterte frekvenser for alle tilfeller av preeklampsi uansett tidspunkt for forløsning.

Alle tilfeller av preeklampsi uansett tidspunkt for forløsning

Sensitiviteten i de inkluderte studiene varierte fra 0,12 til 0,88 (Figur 6). En metaanalyse viste at sensitiviteten for å predikere alle tilfeller av preeklampsi uansett tidspunkt for forløsning var 0,45 (95 % KI 0,30-0,62). Dersom man antar en pretest sannsynlighet på 2,8 prosent (fra SPREE-studien (82)) gir dette en posttest sannsynlig ved positivt resultat for forløsning med preeklampsi på 11,6 prosent¹.

¹ <https://www.omnicalculator.com/statistics/post-test-probability>

Diagnostisk odds ratio var 23,0 (16,7-31,8). Oddsen for forløsning med preeklampsi hos kvinner med positiv test var altså 23 ganger så høy som oddsen hos kvinner med negativ test. Higgins I-kvadrat var 57,4 prosent.

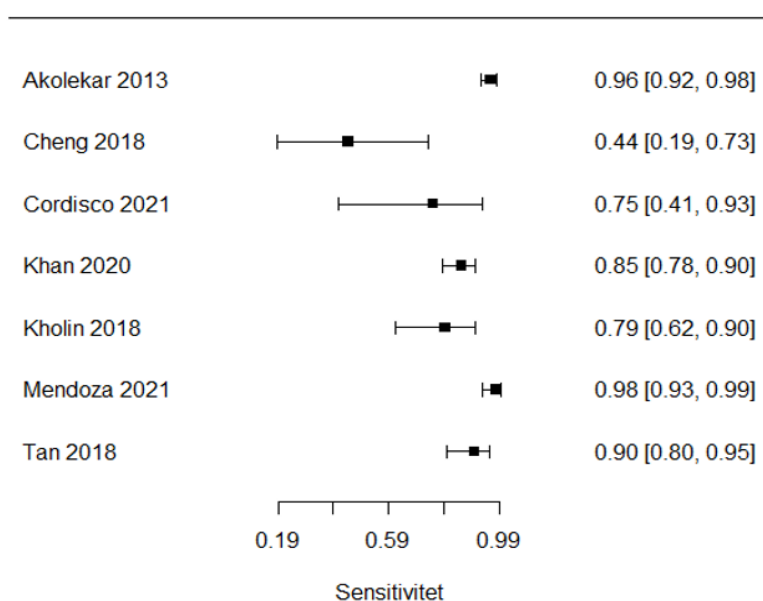


Figur 6: Prediktiv nøyaktighet: Sensitivitet - alle tilfeller av forløsning med preeklampsi

Preeklampsi med forløsning før 34 ukers svangerskap

Sensitiviteten varierte fra 0,44 til 0,98 i de inkluderte studiene (Figur 7). En metaanalyse viste at sensitiviteten for å predikere preeklampsi med forløsning før 34 ukers svangerskap var 0,88 (95 % KI 0,76-0,95). Dersom man antar en pretest sannsynlighet på 0,4 prosent (fra SPREE-studien(82)), gir dette en posttest sannsynlighet for forløsning med preeklampsi ved positivt resultat på 3,4 prosent.

Diagnostisk odds ratio var 76,2 (31,6-183,9). Oddsen for preeklampsi med forløsning før 34 ukers svangerskap hos kvinner med positiv test var altså 76 ganger så høy som oddsen hos kvinner med negativ test. Higgins I-kvadrat var 25,8 prosent.

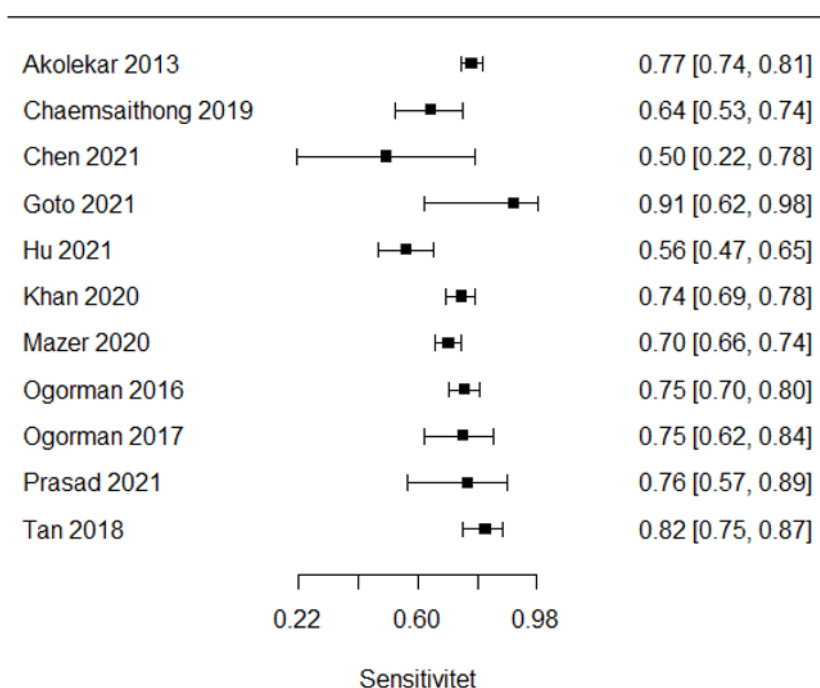


Figur 7: Prediktiv nøyaktighet: Sensitivitet - forløsning med preeklampsi før uke 34

Preeklampsi med forløsning før 37 ukers svangerskap (preterm preeklampsi)

Sensitiviteten varierte fra 0,50 til 0,91 i de inkluderte studiene (Figur 8). En metaanalyse viste at sensitiviteten for å predikere preeklampsi med forløsning før 34 ukers svangerskap forløsning med preeklampsi som oppstår før 37 ukers svangerskap var 0,73 (95 % KI 0,68-0,77). Dersom man antar pretest sannsynlighet på 0,8 prosent (fra SPREE-studien(82)), gir dette en posttest sannsynlighet for forløsning med preeklampsi ved positivt resultat på 7,3 prosent.

Diagnostisk odds ratio var 24,8 (20,0-30,6). Oddsen for forløsning med preeklampsi før 37 ukers svangerskap hos kvinner med positiv test var altså nær 25 ganger så høy som oddsen hos kvinner med negativ test. Higgins I-kvadrat var 22,1 prosent.



Figur 8: Prediktiv nøyaktighet: Sensitivitet - forløsning med preeklampsi før uke 37

Subgruppeanalyser

I totalt syv av de inkluderte 16 studiene ble det foreskrevet ASA til deltakerne som ble ansett for å ha økt risiko for forløsning med preeklampsi basert på mors risikofaktorer i henhold til deres eksisterende protokoller (71, 72, 74, 75, 77, 81, 82). Dette kan ha redusert risikoen for preeklampsi og ha ført til at noen deltakere i testpositiv gruppe regnes som falske positive. Følgelig vil behandling av kvinner med identifisert høy risiko på grunnlag av mors risikofaktorer med ASA redusere deteksjonsraten. Derfor utførte vi undergruppeanalyse basert på behandling med ASA (Tabell 6). Tabellen viser at ved alle tidspunkter var det høyere sensitivitet (deteksjonsrater) i studiene der ingen kvinner ble behandlet med ASA.

Tabell 6: Subgruppeanalyse av sensitivitet i studier med og uten bruk av ASA

Gruppe	Sensitivitet ASA (KI 95 %)	N studier	Sensitivitet ikke-ASA (KI 95 %)	N studier
Alle tilfeller	0,338 (0,207-0,499)	4	0,608 (0,389-0,791)	3
Før 34 uker	0,726 (0,425-0,925)	3	0,924 (0,827-0,969)	4
Før 37 uker	0,685 (0,571-0,781)	5	0,749 (0,720-0,775)	6

KI 95 % - 95 % konfidensielt intervall

Vurdering av tillit til dokumentasjon av prediktiv nøyaktighet

Tabell 7 viser vår vurdering av tillit til dokumentasjonen ved bruke av GRADE-verktøyet. Vi har lav tillit til dokumentasjonen for prediktiv nøyaktighet for forløsning med preeklampsi før 34 ukers svangerskap og moderat tillit til prediktiv nøyaktighet for forløsning med preeklampsi før 37 uker. For prediktiv nøyaktighet for forløsning med preeklampsi, uavhengig av tidspunktet for forløsning har vi svært lav tillit. Vi vurderer alle tre utfallene som viktige (GRADE skiller mellom «ikke viktig», «viktig» og «kritisk»). Vi vurderte at de inkluderte studiene er representative for gravide og den kliniske konteksten vi var opptatt av i denne rapporten, vi valgte med andre ord å ikke trekke ned for indirekthet.

Tabell 7: Vurdering av tilliten til resultatene om prediktiv nøyaktighet med GRADE

Antall studier	Vurdering av tillit til resultatene						Effekt			Tillit	Viktighet
	Studie-design	«Risk of bias»	Inkonsistens	Indirekthet	Upresisjon	Andre hensyn	Antall hendelser	Antall deltakere	Sensitivitet (95% KI)		
PE med forløsning før 34 uker (oppfølgingstid: 20-23 uker)											
7	Observasjonsstudier	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	alvorlig ^b	ingen	-	190195	0.880 (0.755-0.946)	⊕⊕○○ Lav	VIKTIG
PE med forløsning før 37 uker (oppfølgingstid: 23-26 uker)											
11	Observasjonsstudier	alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ikke alvorlig	ingen	-	269759	0.728 (0.682-0.770)	⊕⊕⊕○ Moderat	VIKTIG
PE uavhengig av forløsningstidspunkt i svangerskapet (oppfølgingstid: 25 uker)											
7	Observasjonsstudier	alvorlig ^a	alvorlig ^c	ikke alvorlig	svært alvorlig ^d	ingen	-	145680	0.454 (0.301-0.616)	⊕○○○ Svært lav	VIKTIG

PE - preeklampsi

KI - konfidensintervall

a. Studier med høy og uklar risiko for systematiske skjevheter og bekymringer for anvendelighet

b. Brede konfidensintervaller for oppsummerende anslag

c. Ikke-overlappende konfidensintervaller.

d. Brede konfidensintervaller for oppsummerende anslag og også to enkeltstudier med brede konfidensintervaller.

Beskrivelse av den inkluderte studien om ASA profylakse

ASPRE-studien (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) (44) er en prospektiv studie av screening av kvinner i uke 11-13 av svangerskapet for å identifisere individuell risiko for preterm preeklampsi ved bruk av en algoritme som den foreslåtte, det vil si en kombinasjon av maternelle faktorer, MAP, UTaPI, PIGF, med tillegg av PAPP-A. I studien som omfattet 26 941 svangerskap (uten flerlinger) fra 13 fødeklionikker i seks land var deteksjonsratene for preterm preeklampsi og preeklampsi ved termin henholdsvis 77 % og 43 % med en falsk-positiv rate på 9,2 % etter korrigerings av effekten av behandling med ASA. Kvinner fra denne studien med en estimert risiko for preterm preeklampsi på > 1 av 100 (n=1776) ble invitert til å delta i en dobbeltblind studie av forebygging med ASA (150 mg per dag) sammenlignet med placebo fra 11-14 uker til 36 uker av svangerskapet (45). Inklusjonskriteriene var mors alder ≥ 18 år, ingen alvorlig psykisk lidelse eller lærevansker og svangerskap med ett levende foster uten noen større abnormitet påvist ved 11-13 ukers ultralydskanningen. Svangerskap uten oppfølging og de som endte med avbrudd eller spontanabort ble ekskludert. Preeklampsi ble definert ved ISSHP-kriterier (83). ASPRE-studien viste at forebygging med ASA ga en 62 prosent relativ reduksjon i forekomsten av preterm preeklampsi (< uke 37), sammenlignet med placebo (odds ratio 0,38 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,20 til 0,74; P=0.004), men forebygging med ASA hadde ingen signifikant effekt på forekomsten av term preeklampsi for gruppen som helhet. Som et sekundært endepunkt fant man at en ikke-signifikant relativ reduksjon i preeklampsi med svangerskapsvarighet < 34 uker på 0,82 prosent ved forebygging med ASA (n=3, 0,4 %) sammenlignet med placebo (n= 15, 1,8 %) (odds ratio 0,18 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,03 til 1,03. Studien var imidlertid ikke styrkeberegnet for å vise eventuelle forskjeller i sekundære utfallsmål.

Videre viste publiserte sekundæranalyser av ASPRE-studien at opphold for barna ved nyfødt-intensivavdeling ble drastisk redusert med hensyn varighet av oppholdet ved forebygging med ASA av gravide med høy risiko for preeklampsi. Dette var i hovedsak på grunn av stor reduksjon i premature fødsler før svangerskapsuke 32⁺⁰ (84).

Behandlingsetterlevelse

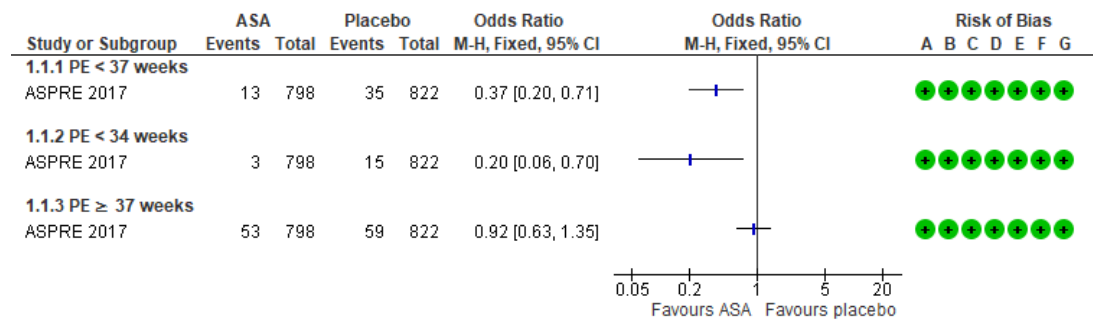
I ASPRE-studien fant man at etterlevelsen var god hos 1294 av 1620 deltakere (79,9%), moderat hos 241 (14,9%) og dårlig hos 85 (5,2%). Det var ikke signifikante forskjeller i grad av etterlevelse mellom gruppene som enten fikk 150 mg ASA eller placebo daglig (45).

Tabell 8: Karakteristika ved den inkluderte studien om ASA-profylakse

Førsteforfatter, utgivelsesår	Studie-design	Land	Populasjon	Definisjon av preeklampsi	Dosering av ASA
Rolnik 2017 (45)	RCT	Storbritannia, Spania, Italia Belgia, Hellas og Israel	Kvinner identifisert med høy risiko for preeklampsi: N (ASA) = 798 N (placebo)= 822	ISSHP	150 mg per dag til uke 36

Risiko for systematiske skjevheter og effektestimater i inkludert studie om ASA profylakse

Figur 9 viser at vi vurderte ASPRE-studien til å ha lav risiko for systematiske skjevheter på alle domener. ASA profylakse senket risikoen for PE både for PE før 37 uker og for PE før 34 uker. For PE etter 37 uker var det liten eller ingen effekt av ASA profylakse.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figur 9: Risiko for systematiske skjevheter og effekt av ASA profylakse i den inkluderte studien om ASA profylakse

Vurdering av tillit til dokumentasjon av ASA profylakse

Tabell 9 viser at vi har moderat tillit til effektestimaterne av ASA profylakse

Tabell 9: Vurdering av tilliten til resultatene om effekt av ASA profylakse

ASA profylakse sammenliknet med placebo hos gravide identifisert med høy risiko for pre-eklampsi basert på algoritme

Populasjon: gravide identifisert med høy risiko for preeklampsi basert på algoritme

Setting: Svangerskapsomsorg

Intervensjon: ASA profylakse

Sammenlikning: placebo

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Risiko med placebo	Risiko med ASA profylakse				
Preterm PE (< 37 uker)	43 per 1 000	17 per 1 000 (9 til 32)	OR 0,38 (0,20 til 0,74)	1620 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^a	
PE < 34 uker	18 per 1 000	4 per 1 000 (1 til 13)	OR 0,20 (0,06 til 0,70)	1620 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^b	
Uønskede hendelser < 37 uker	141 per 1 000	99 per 1 000 (75 til 130)	OR 0,67 (0,49 til 0,91)	1620 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^c	
Uønskede hendelser < 34 uker	64 per 1 000	40 per 1 000 (26 til 61)	OR 0,61 (0,39 til 0,95)	1620 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^d	

***Risikoen i intervensjonsgruppen** (med tilhørende 95 % konfidensintervall) er basert på den forventede risiko i kontrollgruppen og den **Relative effekten** av intervensjonen (og 95 % KI).

KI: Konfidensintervall; OR: odds ratio

GRADE Working Group grader av tillit til dokumentasjonen

Høy tillit: Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Moderat tillit: Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

Lav tillit: Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

Svært lav tillit: Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Forklaringer

a. Konfidensintervall for odds ratio går fra 0.20 til 0.74.

b. Konfidensintervall for odds ratio går fra 0.06 til 0.70.

c. Konfidensintervall for odds ratio går fra 0.49 til 0.91.

d. Konfidensintervall for odds ratio går fra 0.39 til 0.95.

Metode - helseøkonomisk vurdering

Innledning

Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier; nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (85). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressurs-bruk i forhold til nytte, samt å belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse, som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell.

En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenliknende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Den vurderte intervensjonen sammenlikner man som regel med dagens praksis. Analysen som beregner kostnader per inkrementelle helseeffekt kaller vi for en kostnadseffektivitetsanalyse. Resultater av en kostnadseffektivitetsanalyse uttrykkes som en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER):

$$ICER = \frac{Cost_{interventi\ on} - Cost_{comparator}}{Effect_{interventi\ on} - Effect_{comparator}} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Figur 10: Grunnlag for beregning av ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

Resultatet fra en kostnadseffektivitetsanalyse, uttrykt ved kostnad per ekstra effekt, kan gi informasjon til beslutningstakere om intervensjonen bør tas i bruk eller ikke. Helseeffekt av tiltaket kan måles på ulike måter: vunnet levetid, unngåtte komplikasjoner, unngåtte tilfeller av sykdom eller andre sykdomsspesifikke mål. Når effektdokumentasjonen tyder på at den nye intervensjonen har en bedre effekt og samtidig er mer kostbar enn dagens praksis, skal man vurdere om de eventuelle inkrementelle kostnader ved å innføre tiltaket står i et rimelig forhold til helsegevinsten.

Metode

Generelt

I denne helseøkonomiske analysen fulgte vi en teoretisk årlig kohort på 53 626 kvinner der vi sammenlignet screening for risiko for preeklampsi ved bruk av en algoritme i første trimester (uke 11-13) med dagens praksis. For kvinner som ble identifisert med høy risiko for preeklampsi sammenlignet vi effekten av forebyggende behandling med ASA (150 mg) fra uke 11-14 inntil uke 36 i svangerskapet med dagens praksis. Det primære endepunktet var forløsning med preeklampsi før uke 37 i svangerskapet (preterm preeklampsi).

Vi gjennomførte en kostnadseffektivitetsanalyse der vi tok hensyn til alle relevante merkostnader og klinisk effekt knyttet til det foreslåtte screeningprogrammet og sammenlignet disse med dagens praksis. Kostnader knyttet til screeningprogrammet, til forebygging med ASA, merkostnader knyttet til oppfølging av kvinner med høy risiko for preeklampsi, samt fødsel og behandling av kvinner og barn ved forløsning med preeklampsi før uke 37 (preterm preeklampsi). Klinisk effekt ble vurdert på grunnlag av endringer i preeklampsi med forløsning før uke 37 av svangerskapet. Vi beregnet både kostnader per pasient og de samlede kostnadene i et helsetjenesteperspektiv, basert på beregninger av antall tilfeller der kvinner hadde preeklampsi og ble forløst før uke 37 og før uke 34 knyttet til det foreslåtte screeningprogrammet og sammenlignet med dagens praksis. Vi gjennomførte sensitivitetsanalyser for å belyse konsekvenser av endringer i parametere i basisanalysen som var beheftet med usikkerhet.

Modellstruktur

Som grunnlag for den overordnede strukturen for modellen som ble lagt til grunn for analysen hentet vi elementer fra to publiserte helseøkonomiske analyser, henholdsvis fra Belgia (86) og Canada (87). Vi tilpasset modellstrukturen, modellens parametere og datagrunnlag / antakelser for at analysen vår i størst mulig grad skulle gjenspeile norske forhold.

Vi utarbeidet et beslutningstre der det foreslåtte screeningprogrammet sammenlignes med dagens praksis for vurdering av individuell risiko for å utvikle preeklampsi. De to alternativene er som følger:

- 1) Dagens praksis, basert på Helsedirektoratets faglige retningslinjer for svangerskapsomsorg (32) som innbefatter vurdering av maternelle risikofaktorer (medisinsk og obstetrisk sykehistorie) gjennomført av en fastlege eller jordmor på første svangerskapskonsultasjon, som beskrevet i innledningskapittelet.
- 2) Screeningprogram for gravide kvinner i første trimester (uke 11-14) basert på en algoritme som verktøy for å beregne individuell risiko for å

utvikle preeklampsi. I tillegg til maternelle faktorer inkluderer algoritmen:

- Måling av gjennomsnittsbloodtrykk (MAP) hos mor,
- Doppler ultralyd undersøkelse av blodgjennomstrømning i arterier til livmor (uterus) (UTaPI)
- Måling av Placenta Growth Factor (PlGF) i den gravides blod

I vår modell er tre alternative utfall av svangerskap belyst:

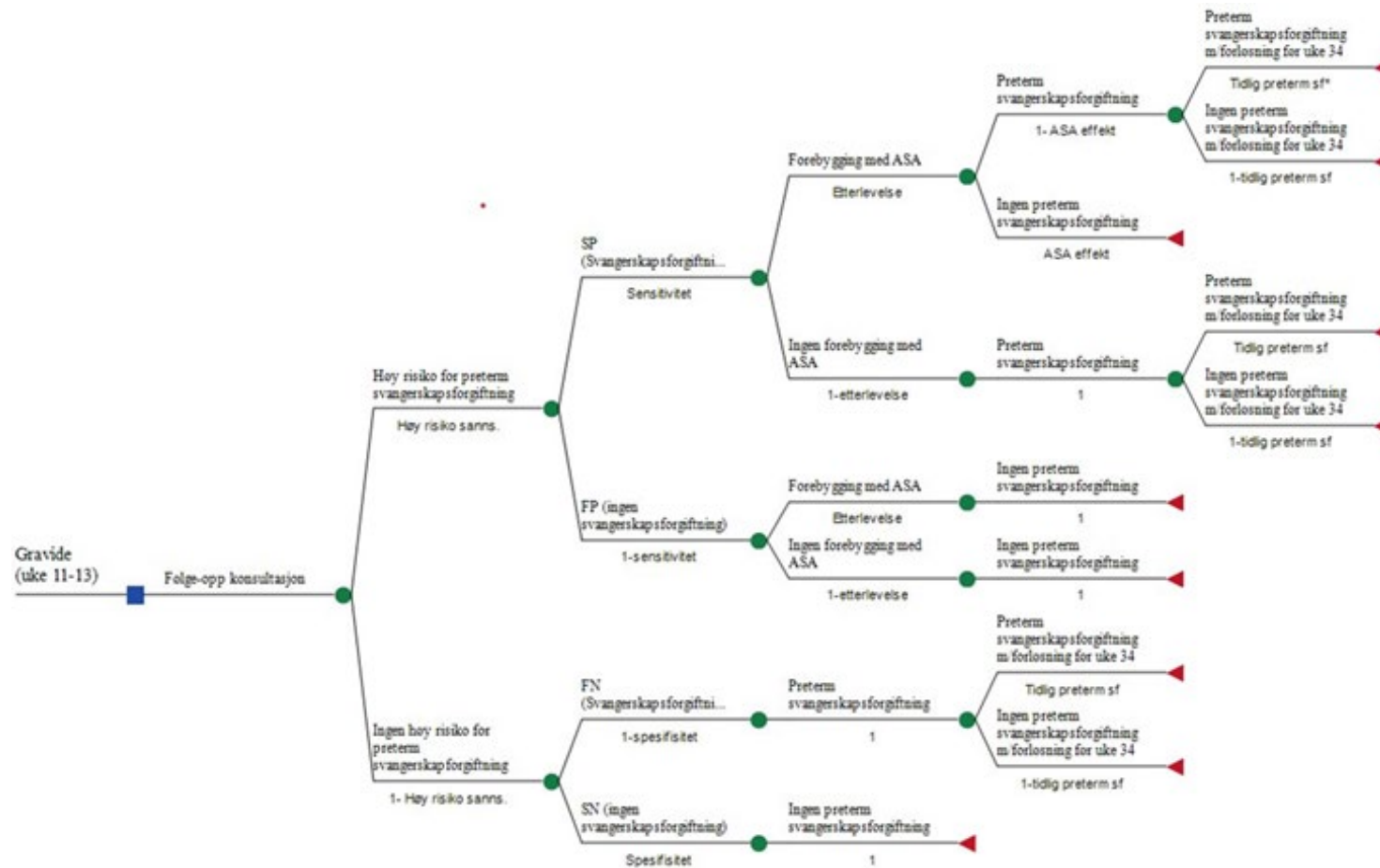
- Ingen preterm preeklampsi
- Preterm preeklampsi
 - med forløsning mellom uke 34 og 37
 - med forløsning før uke 34

Figur 11 viser en oversikt over strukturen til modellen som belyser hvordan identifisering av kvinner med høy risiko for preterm preeklampsi og påfølgende forebygging med ASA er bygd inn i svangerskapsforløpet. Det er benyttet samme struktur for å belyse kliniske og økonomiske konsekvenser av den foreslåtte intervensjon og dagens praksis.

For de to alternativene er det lagt til grunn ulike sannsynligheter for identifisering av kvinner med høy risiko for preterm preeklampsi, for forebygging med ASA, og for effekten av ASA på reduksjon av preterm preeklampsi. Strukturen er basert på rammeverk for evaluering av prognostiske tiltak, det vil si at individer i modellen blir delt opp inn i fire gjensidig utelukkende kohorter:

- sanne positive (de som vil utvikle tilstanden og ble identifisert som høy risiko, denne gruppen er den eneste som har potensiell nytte av forebyggende behandling emd ASA)
- falske positive (disse ble identifisert som høy risiko, men ikke vil utvikle preeklampsi)
- sanne negative (identifisert som lav risiko og vil ikke utvikle preeklampsi)
- falske negative (identifisert som lav risiko, men vil utvikle tilstanden).

Figur 11: Struktur for beslutningstreet for den helseøkonomiske modellen



SP= sant positivt
 FP= falskt positivt
 SN= sant negativt
 FN= falskt negativt
 sf*= preeklampi

Analyseparametere

Epidemiologi

I analysen tok vi utgangspunkt i kohorten på 52 897 svangerskap og som resulterte i 53 626 barn født i Norge i 2020 (4). I henhold til data fra Medisinsk fødselsregister (MFR) for 2020 var antall fødte med preeklampsi 1 452 tilfeller (2,7%) (88) (5). Antall fødte med preeklampsi med svangerskapsvarighet < 37 uker (preterm preeklampsi) var 469, det vil si 32,3 % av alle tilfeller blant fødte med preeklampsi. Tilsvarende var antall fødte med preeklampsi med svangerskapsvarighet < 34 uker 188, 12,9% av alle fødte med preeklampsi og utgjorde dermed 40% av alle tilfeller med preterm preeklampsi.

I tillegg benyttet vi data 2020 MFR for andel forløsninger med keisersnitt, andel nyfødte overført til nyfødtavdeling samt gjennomsnittlig fødselsvekt for barn, avhengig status av preeklampsi og forløsningsuke (5). I Tabell 10 presenterer vi data fra MFR for 2020 (5) brukt som grunnlag i denne analysen.

Tabell 10: Data fra MFR 2020 brukt som grunnlag i analysen (5)

Antakelse brukt i analysen	Ingen preterm PE	PE med forløsning før uke 37	PE med forløsning før uke 34
Antall født (andel av total)	53 157 (99,12 %)	469 (0,87 %)	188 (0,35 %)
Andel i forhold til alle fødte med PE		469 / 1452 (32 %)	188 / 1452 (12,9 %); 188 / 469 (40 %)
Andel forløsning med keisersnitt	15,5%	69,3 %	91 %
Gjennomsnittlig andel nyfødte overflyttet til neonatal avdeling	10,4%	15 %	98,4 %
Gjennomsnittlig fødselsvekt	3 519g	2 032g	1 419g

MFR – Medisinsk fødselsregister

PE – preeklampsi

Prediktiv nøyaktighet

I vår metaanalyse av studier av prediktiv nøyaktighet for preeklampsi av det foreslåtte screening-programmet fant vi følgende deteksjonsrater (sensitivitet) ved en fast 10% falsk positiv rate (90% spesifisitet):

- før 34 ukers svangerskap: 0,880 (95% KI 0,755-0,946)
- før 37 ukers svangerskap: 0,728 (95% KI 0,682-0,770)
- uavhengig av tidspunkt i svangerskapet: 0,454 (95% KI 0,301-0,616)

Det fantes imidlertid ikke datagrunnlag for å gjennomføre en tilsvarende metaanalyse av prediktiv nøyaktighet av dagens praksis i Norge med hensyn til identifikasjon av kvinner med høy risiko for preeklampsi, det vil i hovedsak si identifikasjon av risiko basert på karakterisering av maternelle risikofaktorer.

I den helseøkonomiske analysen ønsket vi å sammenligne kliniske og økonomiske konsekvenser av screening med den foreslåtte algoritmen med dagens norske praksis. I analysen har vi derfor hentet data for deteksjonsrater (sensitivitet) for screening med

den foreslåtte algoritmen og for screening med maternelle faktorer alternative parametre som er presentert i «The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention» (53). I tråd med forslaget er screening med algoritmen basert på kartlegging av maternelle risikofaktorer, samt måling av MAP, PIGF og UTaPI. Det ble antatt at dagens standard screening er basert på kartlegging av maternelle risikofaktorer (medisinsk og obstetrisk sykehistorie).

Tabell 11: Deteksjonsrater (sensitivitet) for preterm preeklampsi (53)

	DR% (sensitivitet) (95% KI) Preterm preeklampsi	DR% (sensitivitet) (95% KI) Term preeklampsi
Maternelle faktorer	44,8 (40,5-49,2)	33,5 (31,0-36,2)
Maternelle faktorer + MAP, PIGF	66,1 (61,8-70,2)	39,3 (36,7-42,0)
Maternelle faktorer + MAP, UTaPI, PIGF	74,8 (70,8-78,5)	41,0 (38,3-43,7)
Maternelle faktorer + MAP, UTaPI, PIGF, PAPP-A	74,8 (70,8-78,5)	41,3 (38,7-44,1)

MAP - gjennomsnitt arterielt blodtrykk

PIGF - Placenta Growth Factor

UTaPI- Doppler ultralyd undersøkelse av blodgjennomstrømning i arterier til livmor

PAPP-A - Pregnancy Associated Plasma Protein A

Tabell 11 viser deteksjonsrate ved en screen-positive rate på 10% for preterm preeklampsi (< uke 37) ved screening basert på maternelle faktorer og maternelle faktorer i kombinasjon med biomarkører. Resultatene fra (53) tilsier at måling av PAPP-A i tillegg til den foreslåtte screeningalgoritmen ikke medførte ytterligere forbedring av deteksjonsraten for preterm preeklampsi.

Klinisk effekt av forebygging med ASA

I den helseøkonomiske analysen ville vi sammenligne effekten av forebyggende behandling med ASA (150 mg) fra uke 11-14 inntil uke 36 i svangerskapet med dagens praksis for forebygging av preterm preeklampsi hos kvinner som blir identifisert med høy risiko.

For beregning av effekt av det foreslåtte tiltaket har vi lagt til grunn resultatene fra den tidligere omtalte ASPRE-studien (45). I studien ble kvinner identifisert med høy risiko for preeklampsi i uke 11-13 basert på en kombinasjon av maternelle faktorer, MAP, UTaPI, PIGF og PAPP-A. I studien ble kvinner med en estimert risiko for prematur preeklampsi på > 1 av 100 ble invitert til å delta i en dobbeltblind studie av forebygging med ASA (150 mg per dag) sammenlignet med placebo fra 11-14 uker til 36 uker av svangerskapet. Etterlevelse av behandlingene i studien var god blant ~ 80% av kvinnene, moderat blant ~15% og dårlig blant ~5% av kvinnene i studien. Det var ikke forskjell i etterlevelse blant gruppen av kvinner som fikk ASA sammenlignet med dem som fikk placebo. ASPRE-studien viste at risiko for preterm preeklampsi var signifikant redusert in gruppen som ble forebygget med ASA, odds ratio 0,38 (95% KI 0,20 - 0,74; P=0.004), det vil si at sammenlignet med placebo gav forebygging med ASA en 62 %

relativ reduksjon i forekomsten av preterm preeklampsi (< uke 37). Forebygging med ASA hadde derimot ingen signifikant effekt på forekomsten av term preeklampsi.

For beregning av effekt av dagens praksis har vi lagt til grunn en nylig publisert systematisk oversikt og metaanalyse av 23 randomiserte kliniske studier av kvinner som ble identifisert med økt risiko for preeklampsi basert på maternelle kjennetegn, sykehistorie og obstetrisk historie (n=32 370). I metaanalysen varierte ASA dosen fra 32 mg til 150 mg /dag, med variasjoner i oppstart og avslutning av den forebyggende behandlingen. Vi antar det kan tilsvare variasjoner i forebygging med ASA i dagens praksis. I studien fant man at forebygging med ASA var assosiert med signifikant lavere risiko for preterm preeklampsi (relativ risiko [RR], 0,75; 95 % KI, 0,53-0,92)(89).

Tabell 12: Effekt av ASA profylakse brukt i standard analysen for preterm preeklampsi

	Dagens dose med ASA	Relativ risiko (RR)	Kilde /Kommentar
Dagens praksis	32-150 mg	0,75 [95 % KI, 0,53-0,92]	(89) antatt etterlevelse 50%
Screening med algoritme	150 mg	0,38 [95 % KI, 0,20-0,72]	(45) antatt etterlevelse 80%

ASA- acetylsalisylsyre

Med hensyn til etterlevelse av forebygging med ASA i modellen har vi lagt til grunn en samlet antagelse der både legens forskrivning av profylakse med ASA og kvinnens etterlevelse av denne forskrivningen inngår. Totalt er dette et uttrykk for andelen av kvinner med høy risiko som gjennomfører forebyggende behandling med ASA. Som det kommer frem av (Tabell 12) er det lagt til grunn 80% etterlevelse ved screening ved bruk av algoritme, i tråd med ASPRE-studien (45) og 50% samlet etterlevelse ved dagens praksis, et anslag utarbeidet i samråd med fagekspertgruppen.

Ressursbruk og kostnader

Merkostnader knyttet til screening

For å beregne merkostnader knyttet til screening av gravide med algoritme antar vi følgende elementer kommer i tillegg til dagens praksis:

- a) Måling av Placenta Growth Factor (PIGF). Vi brukte estimatet på 600 NOK for én PIGF-test kalkulert på bakgrunn av data fra leverandører og Haukeland Universitetssykehus for en tidligere FHI-rapport (90)
- b) Doppler ultralyd.-undersøkelse av blodgjennomstrømning i arterier til livmor (uterus) (UTaPI). I samråd med fagekspertene, antar vi at gjennomføring av en Doppler undersøkelse tar omtrent 15 minutter lengre tid enn vanlig ultralyd. Vi legger dermed til 30 % av DRG 914P (diagnostisk tiltak, inkludert screening av gravide) (91) som står for ekstra kostnader knyttet til denne undersøkelsen. Dette gir tillegg på 400 kroner ekstra per screening
- c) Måling av gjennomsnittsbloodtrykk (MAP) hos mor og gjennomføring av algoritmen. Vi antar dette elementet vil kreve noe lengre første konsultasjon, vi derfor valgte å legge til en ekstra kostnad på 50% av en fastlegekonsultasjon på 350 NOK (92) som utgjør et tillegg på 175 NOK.

Vi beregnet den samlede merkostnaden knyttet til screening med algoritmen til 1 175 kroner.

Kostnader knyttet til forebygging med ASA og oppfølging av gravide med høyrisiko for preeklampsi

I analysen er dosering av forebyggende behandling med ASA for gravide med høy risiko for preeklampsi i intervensjonsarmen i tråd ASPRE-studien (150 mg/ daglig fra uke 11-14 til uke 36). Vi antar at dette innebærer 2*75 mg ASA daglig i 22 uker, med behov for 4 pakninger (75 mg, 100 stk.). For dosering av ASA i dagens praksis arm antar vi at halvparten av gravide som følger anbefalingen får 75 mg daglig i 25 uker og den andre halvparten får 150 mg daglig i 22 uker, med gjennomsnittlig behov for 3 pakninger med ASA (75 mg, 100 stk.). Vi har basert kostnadsestimatet ved ASA behandling på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift for acetylsalisylsyre, 75 mg fra Actavis pakning med 100 tabletter på 84 kroner (93) (Tabell 13).

Tabell 13: Kostnader forbundet med forebyggende behandling med ASA

Forebyggende behandling med ASA	Kostnad (AUP-MVA) (NOK)	Kilde/kommentar
Dagens praksis	252	(93)
Screening med algoritme	336	(93)

I tillegg til anbefaling om forebyggende behandling med ASA legger vi til analysen en antakelse om tettere oppfølging av asymptomatiske gravide identifisert med høy risiko for preeklampsi i form av én ekstra konsultasjon i løpet av svangerskapet, som utgjør en ekstra kostnad på 1 194 kroner (91) samt reisekostnader for denne konsultasjonen på 226 kroner (94).

Kostnader knyttet til utfall

I tråd med modellens struktur, var kostnader ved førløsning og perinatal omsorg delt i tre type utfall:

- Ingen preterm svangerskapsforgiftning
- Preterm preeklampsi med forløsning mellom uke 34 og 37
- Preterm preeklampsi med forløsning før uke 34

Som grunnlag for beregningene brukte vi 2020 MFR data (5) på antall og type forløsninger, enten vaginal eller keisersnitt, samt data på gjennomsnittlig fødselsvekt og andel nyfødte flyttet over til neonatal avdeling, MRF dataene brukt som grunnlag til beregningene er samlet i Tabell 8. Disse kombinerte vi med tilsvarende DRG vekt for å beregne vektet kostnadsestimater som kunne gjenspeile reelle kostnader i enhver kategori av de definerte utfall på en mest fullstendig måte. I Vedlegg 8 er antakelser og beregninger for kostnadsestimatene knyttet til utfall presentert i detalj. Alle kostnader som er brukt direkte i analysen er presentert i Tabell 14.

Tabell 14: Enhetskostnader brukt i analysen

Kostnad	Anslag for enhets- kostnaden i kroner	Volum/Kommentar	Kilde
Konsultasjon i primærhelsetjenesten	350	Normaltariffen 2022-2023 fra Legeforening; takst kode 2ad (honorar)*2 for uttrkke både fast og aktivitetsbasert finansiering samt egen andel	(92)
Konsultasjon i spesialisthelsetjenesten	1 194	DRG 914P (diagnostisk tiltak, inkludert screening av gravide)	(91)
Kostnad per reise/spesialisthelsetjenesten	226	Tur og retur	(94)
Screening med algoritme	1 175	Inkluderer PIGF, UTaPI, ekstra tid til MAP og algoritme	(90, 92)
Acetylsalisylsyre 75 mg, Actavis 100 tabletter	84	AUP uten merverdiavgift	(93)
Forløsning uten svangerskapsforgiftning	56 951	Estimatet basert på DRGene: 391, 371 og 373 (se Tabell i vedlegg 8)	(5, 91)
Preterm preeklampsi med forløsning mellom uke 34 og 37	262 614	Estimatet basert på DRGene: 388A, 388B, 370B og 372B (se Tabell i vedlegg 8)	(5, 91)
Preterm preeklampsi med forløsning før uke 34	914 564	Estimatet basert på DRGene: 387N, 370B og 372B (se Tabell i vedlegg 8)	(5, 91)

Sensitivitetsanalyser

Vi undersøkte usikkerheten i modellens parametre og antakelser ved hjelp av en serie av én-veis sensitivitetsanalyser. Vi har gjennomført følgende analyser:

1. Vi vurderte hvordan usikkerhet i kostnadsestimatet for screeningprogrammet påvirket resultatene ved å øke kostnaden med 50% fra 1 175 kroner opp til 1 763 kroner per screening.
2. Vi fjernet antakelsen om at introduksjon av screeningprogrammet ville øke etterlevelsen av ASA profylakse blant leger og gravide sammenlignet med dagens praksis. Vi har antatt 50% etterlevelse både for dagens praksis og for screening med algoritmen. Videre har vi beregnet forskjellen i etterlevelse mellom screeningprogrammet og dagens praksis som vil gi sammenlignbare totale kostnader.
3. For å vurdere hvordan algoritmen ville fungere uten Doppler ultralyd undersøkelsen (UTaPI), justerte vi ned deteksjonsraten (sensitivitet) for algoritmen. Vi anvendte sensitiviteten for kombinasjon av maternelle faktorer, MAP og PIGF (27) på 66,1% [61,8-70,2], se Tabell 11. Samtidig justerte vi kostnader knyttet til screening med algoritmen ned til 775 kroner per screening, etter at vi fjernet antatte kostnader knyttet til denne undersøkelsen.
4. Dagens rutiner for svangerskapskontroll tilsier at kvinner som blir identifisert med høy risiko for preeklampsi, men er uten symptomer, vil følges særskilt opp med hyppigere kontroller. I basisanalysen har vi lagt til grunn at innføring av screening med algoritme vil kunne medføre én ekstra konsultasjon utover det kvinner med høy risiko allerede får i dag. Det er usikkerhet forbundet med dette antallet og i sensitivitetsanalyse 4 har vi justert opp dette antallet til tre ekstra konsultasjoner for kvinner med høy risiko. Vi har i tillegg lagt til en antagelse om reisekostnader for hver ekstra konsultasjon på kr. 226.

Resultater – helseøkonomisk analyse

Basisanalyse

Screening med algoritmen var forbundet med:

- en økning i antall kvinner som blir klassifisert å ha høy risiko for preterm preeklampsi (+ 165)
- en økning på 165 sanne positive (samtidig reduksjon på 165 falske negative) resultater sammenlignet med dagens praksis
- 173 unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi sammenlignet med dagens praksis
- 69 unngåtte tilfeller av preeklampsi med forløsning før uke 34 sammenlignet med dagens praksis
- en økning i kostnader til screening / vurdering av risiko for preeklampsi
- besparelse på ~ 97 000 kr per unngåtte tilfelle av preterm preeklampsi
- besparelser på omtrent 17 millioner kroner totalt per år sammenlignet med dagens praksis

Resultatene er presentert i tabell 15. Besparelsene er resultatet av lavere antall premature fødsler og dermed lavere utgifter til barsel- og neonatal omsorg.

Tabell 15: Basisanalysen: Forventede totale kostnader og effekter for screening med algoritme og dagens praksis.

	Dagens praksis	Screening med algoritme	Inkrementell effekt
Antall gravide identifisert som høyrisiko	5 554	5 719	
Antall sanne positive	247	412	
Antall falske negative	304	139	
Antall med preterm preeklampsi	519	346	-173
Antall med preterm preeklampsi og forløsning før uke 34	208	138	-69
Kostnader totalt (avrundet til nærmeste million NOK)	3305 mill.	3288 mill.	-17 mill.
Besparelser per unngått tilfelle av preterm preeklampsi i NOK			-96 706
Besparelser per unngått tilfelle av preterm preeklampsi før uke 34 i NOK			-241 764

Sensitivitetsanalyser

1. I denne sensitivitetsanalysen økte vi kostnadsestimatet til screening med algoritme med 50% opp til 1 763 kroner per screening.

Utfall med hensyn til antall unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi forblir det samme som i basisanalysen. En såpass betydelig endring i antagelsen om kostnader for screening med algoritme påvirker kostnadsresultatene. På dette grunnlaget blir det beregnet at screeningprogrammet vil kunne innebære en merkostnad på 15 millioner kroner årlig (se Tabell 16), med 173 unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi. Dersom screeningkostnadene er 27% høyere enn beregnet i basisanalysen (1 490 kroner per screening), blir innføring av programmet kostnadsnøytral. Dette betyr at kostnadene ved innføring av screening med algoritme blir veid opp av besparelsene knyttet til unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi og medfølgende premature fødsler så lenge de forblir under 1 490 kroner per screening.

Tabell 16: Sensitivitetsanalyse 1. Resultatene med høyere kostnader per screening (1 763 kroner)

	Dagens praksis	Screening med algoritme	Inkrementell effekt
Kostnader totalt i NOK (avrundet til nærmeste million NOK)	3305 mill.	3320 mill.	15 mill.
Merkostnader per unngått tilfelle av preterm preeklampsi i NOK			85 226
Merkostnader per unngått tilfelle av preterm preeklampsi før uke 34 i NOK			213 065

2. Vi undersøkte hvordan antakelsen om etterlevelse påvirker resultatene ved å justere etterlevelse av forebygging med ASA ved screening med algoritme ned til 50% (standard analyse: 80%), som blir da lik antagelsen om etterlevelse i dagens praksis.

Antakelse om etterlevelse påvirket både antall tilfeller med preeklampsi og kostnadene i betydelig grad, som presentert i Tabell 17. Det er ikke lenger kostnadsbesparende om man legger til grunn at innføring av screeningprogrammet ikke vil medføre økt etterlevelse av forebygging med ASA.

Dersom forbyggende behandling med ASA ved bruk av screening med algoritme vil gi en begrenset økning av etterlevelsen med 15% poeng sammenlignet med dagens praksis, (65% versus 50% etterlevelse), er det imidlertid beregnet at de totale kostnadene for alternativene er sammenlignbare. Det vil si man kan unngå 135 tilfeller av preterm preeklampsi uten å øke totale kostnader ved å innføre screeningprogrammet.

Tabell 17: Sensitivitetsanalyse 2. Resultatene med lik etterlevelse (50%) (Resultatene fra basisanalysen i parentes)

	Dagens praksis	Screening med algoritme (standard analyse)	Inkrementell effekt
Antall gravide identifisert som høyrisiko	5 554	5 719	
Antall sanne positive	247	412	
Antall falske negative	304	139	
Antall med preterm preeklampsi	520	423 (346)	-97 (-173)
Antall med preterm preeklampsi og forløsning før uke 34	208	169 (138)	-39 (-69)
Kostnader totalt (avrundet til nærmeste million NOK)	3305 mill.	3323 mill. (3276 mill.)	18,4 mill. (-17 mill.)
Kostnader per unngått tilfelle av preterm preeklampsi (NOK)			189 815
Kostnader per unngått tilfelle av preterm preeklampsi før uke 34 (NOK)			474 537

3. Vi vurderte hvordan en algoritme der undersøkelsen med Doppler ultralyd (UTaPI) var ekskludert påvirket resultatet av den helseøkonomiske analysen. Vi brukte sensitivitet for kombinasjon av maternelle faktorer, MAP og PIGF, det vi si deteksjonsrate på 66,1 [61,8-70,2] (53). Samtidig justerte vi kostnader knyttet til screening med algoritmen ned til 775 kroner per screening.

Lavere deteksjonsrate for screening med algoritme resulterte 10 millioner kroner bespart sammenlignet med standard analysen, men også i noe lavere reduksjon i antall tilfeller av preterm preeklampsi (24 færre unngåtte tilfeller), som presentert i Tabell 18. Med denne strategien avverget man også 10 færre tilfeller av preeklampsi med forløsning før uke 34.

Tabell 18: Sensitivitetsanalyse 3. Resultatene uten Doppler ultralyd (UTaPI) i algoritmen (Resultatene fra basisanalysen i parentes)

	Dagens praksis	Screening med algoritme uten Doppler (standard analyse med Doppler)	Inkrementell effekt (standard analyse med Doppler)
Antall gravide identifisert som høyrisiko	5 554	5 671 (5 719)	
Antall sanne positive	247	364 (412)	
Antall falske negative	304	187 (139)	
Antall med preterm preeklampsi	519	370 (346)	-150 (-173)
Antall med preterm preeklampsi og forløsning før uke 34	208	148 (138)	-60 (-69)
Kostnader totalt i NOK (avrundet til nærmeste million NOK)	3305 mill.	3278 mill. (3288 mill.)	-27 mill. (-17 mill.)
Besparelser per unngått tilfelle av preterm preeklampsi i NOK			-181 965 (-96 706)
Besparelser per unngått tilfelle av preterm preeklampsi før uke 34 i NOK			-454 913 (-241 746)

4. I basisanalysen har vi antatt at asymptomatiske kvinner, men med høy risiko for preeklampsi vil få en ekstra kontroll utover kontrollene som gjennomføres for alle gravide kvinner. I sensitivitetsanalysen har vi justert opp antall ekstra kontroller til tre og lagt til reisekostnader på kr. 226 per konsultasjon (94).

Tabell 19: Sensitivitetsanalyse 4. Resultatene med tre ekstra kontrolltimer inklusive reisekostnader for gravide med høy risiko (Resultatene fra basisanalysen i parentes)

	Dagens praksis	Screening med algoritme	Inkrementell effekt
Antall gravide identifisert som høyrisiko	5 554	5 719	
Antall sanne positive	247	412	
Antall falske negative	304	139	
Antall med preterm preeklampsi	519	346	-173
Antall med preterm preeklampsi og forløsning før uke 34	208	138	-69
Kostnader totalt i NOK (avrundet til nærmeste million NOK)	3321 mill.	3304 mill.	-17 mill.
Besparelser per unngått tilfelle av preterm preeklampsi i NOK			-94 001 (-96 706)
Besparelser per unngått tilfelle av preterm preeklampsi før uke 34 i NOK			-235 002 (-241 746)

Oppsummering

Den helseøkonomiske analysen som er gjennomført viser at innføring av den foreslåtte screeningen med algoritme vil kunne medføre kostnadsbesparelser sammenlignet med dagens praksis. Færre forløsninger med preterm preeklampsi vil kunne medføre kostnadsreduksjoner knyttet til oppfølging, fødsel og neonatal omsorg/behandling som overstiger de økte kostnadene knyttet til gjennomføring av det foreslåtte screeningprogrammet, samt forebyggende behandling med ASA. Forutsetninger som er lagt til grunn i analysen er beheftet med usikkerhet. Sensitivitetsanalysene som er gjennomført for sentrale parametere endrer imidlertid i liten grad vurderingen om at tiltaket trolig vil være kostnadsbesparende sammenlignet med dagens praksis.

Alvorlighetsgrad – absolutt prognosetap

Preeklampsi kan utvikle seg til alvorlig sykdom. Både eklampsi og HELLP syndromet er komplikasjoner som krever øyeblikkelig innleggelse i fødeavdeling. Andre alvorlige og behandlingskrevende komplikasjoner hos kvinnen omfatter blant annet hjerneblødning, lungeødem, nyresvikt, morkakeløsning, leverruptur og mentale forstyrrelser. Den eneste endelige behandlingen av de maternelle symptomene ved preeklampsi er forløsning av morkaken og dermed også barnet (1). Forløsning av barnet før uke 37 innebærer imidlertid risiko for økt sykkelighet og dødelighet i barnets nyfødtp periode (neonatal), men også senere i barnets liv, for dem som overlever (1, 6-9). Preeklampsi kan

dermed utvikle seg til en livstruende tilstand som krever sykehusinnleggelse og tett oppfølging av mor og barn. Som omtalt i beskrivelsen av konsekvenser av preeklampsi kan prematuritet i seg selv ha helsemessige langtidskonsekvenser som økt risiko for nevrologisk funksjonsforstyrrelser, atferdsforstyrrelser og læringsvansker. Dette viktige aspektet er imidlertid ikke hensyntatt i denne helseøkonomiske vurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har vi beregnet kostnader / besparelser per unngåtte forløsning med preeklampsi før uke 37 og før uke 34 i svangerskapet. Alvorlighet av preeklampsi, kvantifisert som absolutt prognosetap hos mor /barn omfatter en beregning av gjennomsnittlig antall gjenværende gode leveår for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Det er imidlertid store variasjoner i tap av gode leveår som en konsekvens av preterm preeklampsi med dagens praksis, både hos mor og barn. Den gjennomførte helseøkonomiske analysen gir ikke grunnlag for å beregne absolutt prognosetap for mor/barn ved dagens praksis.

Andre helseøkonomiske analyser

Gjennom litteratursøket har vi identifisert flere økonomiske evalueringer av screening for preeklampsi og profylakse med ASA (86, 87, 95-98). Vi har valgt å oppsummere tre av disse studiene fordi disse ansees som særlig relevante for den aktuelle problemstillingen i norsk klinisk praksis (86, 87, 95).

Den belgiske kostnadseffektivitetsanalyse utført av Dubon Garcia et al. (2020) (86) vurderte screeningprogram av førstegangsfødende kvinner for preeklampsi ved bruk av en screening-algoritme fra Fetal Medicine Foundation (FMF) (53)(2020) kombinert med lavdose aspirinbehandling til disse kvinnene sammenlignes med «standard of care» (dagens praksis). FMF-algoritmen baseres på kombinasjon av mors risikofaktorer, MAP, UtaPI og PIGF ved 11-13 ukers svangerskap. Dagens praksis bestod av materielle faktorer alene (i tråd med dagens praksis i Norge). I en kohort på 51 309 kvinner årlig medførte FMF-screeningalgoritmen færre tilfeller av preterm preeklampsi sammenlignet med dagens praksis (479 vs. 86 tilfeller) og samtidige kostnadsbesparelser (28,67€ per pasient).

Ortved et al. (2019) (87) analyserte kostnadseffektiviteten av screening i første trimester ved bruk av FMF-algoritmen, kombinert med tidlig aspirinbehandling (162 mg) hos kvinner med høy risiko for tidlig preeklampsi sammenlignet med dagens praksis i Canada. Analysen var basert på en teoretisk kohort på 387 516 fødsler per år. Basert på FMF-algoritmen og ASA-forebygging ble det estimert en forekomst av preterm preeklampsi på 705 tilfeller sammenlignet med 1801 tilfeller i dagens praksis. Bruk av FMF algoritmen og ASA forebygging ble vurdert å være et kostnadsbesparende tiltak sammenlignet med dagens praksis (C\$14,39 millioner per år).

Park et al. (95) utførte en kostnadseffektivitets analyse av et screeningprogram i første trimester kombinert med lavdose aspirinbehandling (150 mg) for forebygging av tidlig preeklampsi, sammenlignet med dagens praksis i Australia. I analysen var

screeningsprogrammet basert på mors historikk, MAP, PIGF og/eller mors PAPP-A (serum graviditetsassosiert plasmaprotein-A) og UTaPI. Studiepopulasjonen besto av 6822 kvinner som ble fulgt over 2 år. Screeningsprogrammet kombinert med tidlig aspirinbehandling resulterte i 31 færre tilfeller av preeklampsi (3 færre tilfeller av preeklampsi ved forløsning >37 uker, 11 færre tilfeller av preeklampsi ved forløsning 34-36⁺⁶ uker, og 17 færre tilfeller av preeklampsi ved forløsning <34 uker), som også medførte reduserte kostnader ved \$1.431.186 australske dollar i løpet av 2-årsperioden.

Det er forskjeller i kontekst, gjennomføring og grunnlag mellom de tre analysene som er gjennomført i tre ulike land og mellom helsetjenestene i disse landene og norsk helsetjeneste. Alle analysene peker imidlertid i retning av at tidlig screening basert på en algoritme basert på maternelle faktorer sammen med biomarkører (MAP, PIGF og UTaPI) i kombinasjon med oppstart av ASA-forebygging hos kvinner identifisert med høy risiko for preeklampsi, vil kunne gi en redusert forekomst av preterm preeklampsi og samtidige kostnadsbesparelser sammenlignet med den etablerte praksis i de respektive landene.

Organisatoriske aspekter

Fagekspertene som har vært involvert i arbeidet med denne metodevurderingen har bidratt med vurderinger av mulige kliniske og organisatoriske implikasjoner av en eventuell innføring av det foreslåtte screeningprogrammet.

I Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapskontroll (oppdatert 2021) anbefales det at gravide bør får tilbud om første konsultasjon så snart som mulig og senest en uke etter at hun henvender seg til fastlege eller jordmor for å avtale time (32). Gravide som ønsker tilbud om ultralydundersøkelse i uke 11⁺⁰ -13⁺⁶ (tidlig ultralyd), uten en kjent risiko for å få et foster eller barn med alvorlig arvelig sykdom eller utviklingsavvik, skal henvises til nærmeste lokalsykehus/kvinneklinikk (32). Konsultasjonen(e) i første trimester omfatter informasjon om basisprogrammet, inkludert tilbud om tidlig ultralyd i svangerskapsuke 11⁺⁰ – 13⁺⁶ for alle gravide, ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 17-19 og råd og veiledning om levevaner. I løpet av første trimester omfatter konsultasjonen(e) i tillegg til levevaner også anamnese, blodprøver, inklusive screeningundersøkelser og generell forberedelse til foreldreskap, svangerskap, fødsel og amming (32). I henhold til fagekspertene gjennomføres det omtrent 600 000 svangerskapskonsultasjoner årlig i Norge. Det er sannsynlig at disse bidrar til at det nesten ikke har vært dødsfall blant gravide på grunn av preeklampsi og heller ingen overdødelighet av fosterdød i svangerskap der mor har preeklampsi de senere årene. Det er likevel slik at 0,9% av alle fødte barn blir forløst før uke 37 på grunn av preeklampsi.

Vedtaket om å tilby tidlig ultralyd til alle gravide, som er i ferd med å innføres i helse-tjenesten, kan fasilitere innføringen av det foreslåtte screeningprogrammet på sikt. Det er imidlertid tilrådelig at berørte fagmiljø utreder nærmere hvordan et slikt screeningprogram skal innføres på mest mulig hensiktsmessig måte rent organisatorisk.

Dersom det foreslåtte screeningprogrammet innføres bør den gravide kvinnen informeres om preeklampsi, om screeningprogrammet og om tilbudet om forbyggende behandling med ASA dersom hun blir identifisert med høy risiko. Hensikten er å sikre at kvinnen får et tilfredsstillende grunnlag for å kunne treffe et informert valg om å delta i screeningen eller ikke. Ifølge fagekspertene kan denne informasjonen gjøres av fastlege/jordmor ved første konsultasjon, men supplerende informasjon bør finnes tilgjengelig på HelseNorge.

Innspill fra de konsulterte fagekspertene tilsier at innføring av tidlig ultralyd har vært, og fortsatt er et stort løft for spesialisthelsetjenesten, delvis på grunn av pandemien som har vært, og delvis på grunn av mangel på jordmødre. Per i dag (september 2022) tilbys tidlig ultralyd i regi av den offentlige helsetjenesten til kvinner ≥ 35 år. Fra oktober 2022 er det planlagt at tilbudet skal gis til kvinner ≥ 30 år, og til alle fra januar

2023. Ifølge fageksperter er jordmødrene og gynekologene som utfører tidlig ultralyd sertifisert, og har gode kunnskaper og forutsetninger for å raskt kunne lære å gjøre Doppler ultralyd av arteria uterina. Dersom screeningprogrammet skal innføres vurderer fagekspertene at det vil det være hensiktsmessig at screeningen gjennomføres i forbindelse med den allerede vedtatte tidlig ultralydundersøkelsen i spesialisthelsetjenesten i uke 11-14 av svangerskapet. Det bør imidlertid vurderes om det vil være hensiktsmessig å avvente eventuell oppstart av det foreslåtte screeningprogrammet til sertifiserte undersøkere har fått erfaring med nåværende rutiner.

Innføring av screeningprogrammet vil innebære at blodprøver som tas ved den første konsultasjonen i primærhelsetjenesten må utvides med rekvisisjon av PlGF slik at prøvesvaret foreligger ved den tidlige ultralyd/Dopplerundersøkelsen i spesialisthelsetjenesten. I henhold til fageksperter bør prøven for analyse av PlGF tas før uke 11 i svangerskapet. Laboratorier ved lokal- / regionsykehus må derfor ha adekvat utstyr og kapasitet for å analysere PlGF i innsendte blodprøver. Videre kan måling og beregning av gjennomsnittlige arterielt blodtrykk (MAP) som inngår i algoritmen kreve noe, men begrenset opplæring og tid for gjennomføring. Ifølge fageksperter vil innføring av screening med algoritme derfor kunne medføre behov for omfordeling av ressurser til å dekke økte behov i primærhelsetjenesten, samt oppfølging av kvinner med høy risiko og av barn og mor i nyfødtp perioden i spesialisthelsetjenesten.

Utfylling av den nettverksbasert screeningalgoritmen fra Fetal Medicine Foundation (FMF) utgjør grunnlaget for beregning av risiko for preeklampsi. Ifølge fageksperter vil det derfor være nødvendig at alle fødeavdelinger som utfører tidlig ultralyd har tilgang til FMF-algoritmen via elektronisk pasient journal (EPJ) system. Det finnes per i dag to programvarer som kan knyttes opp mot EPJ (Astraia og Viewpoint). I henhold til fagekspertene vil anskaffelse og implementering i EPJ til alle fødeavdelinger kreve et eget planleggingsprosjekt.

Innføring av screeningprogrammet vil i seg selv kunne medføre at flere kvinner systematisk vurderes for risiko for preeklampsi. Kvinner som blir identifisert med høy risiko vil ha behov for økt oppfølging for å kontrollere mulig utvikling av preeklampsi. Dette er forholdet uavhengig av om screeningprogrammet innføres eller ikke. Bedret prediktiv nøyaktighet ved bruk av algoritmen i screeningprogrammet (høyere antall sanne positive, redusert antall falske negative) vil kunne medføre at et økt antall kvinner med økt risiko får behov for oppfølging i helsetjenesten. På den andre siden vil økt prediktiv nøyaktighet kunne bidra til en reduksjon av ekstra oppfølging av kvinner som ikke har økt risiko for preeklampsi. Fageksperter må utrede omfanget og innholdet i informasjonen og oppfølgingen i primær- eventuelt spesialisthelsetjenesten som skal tilbys til gravide med høy risiko for preeklampsi.

Ved høy risiko for preeklampsi skal det før uke 16 initieres profylakse med ASA 150 mg/dag frem til uke 36 i svangerskapet (eventuelt 75 mg/dag frem til forløsning) dersom det ikke foreligger indikasjoner som tilsier annet. Det er et prinsipp i Norge at svangersomsorgen skal være gratis. Til tross for at kostnadene forbundet med den anbefalte behandlingen med ASA er begrenset, må det avklares hvorvidt kostnadene for slik behandling skal dekkes av det offentlige.

Diskusjon

Diskusjon - klinisk effekt og sikkerhet

I søket etter studier av prediktiv nøyaktighet fant vi ingen systematiske oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene, men vi inkluderte 16 primærstudier i analysene. Basert på disse ble det gjennomført metaanalyse som viste at sensitiviteten for å predikere

- preeklampsi med forløsning uavhengig av tidspunkt i svangerskapet var 0,454 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,301 til 0,616 (svært lav tillit til resultatene)
- predikere preeklampsi med forløsning som oppstår før 34 ukers svangerskap var 0,880 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,755 til 0,946 (lav tillit)
- preeklampsi med forløsning som oppstår før 37 ukers svangerskap var 0,728 med 95 prosent konfidensintervall fra 0,682 til 0,770 (moderat tillit)

Algoritmen var altså mest effektiv i å predikere preeklampsi med tidlig forløsning. Videre fant vi at de studiene hvor ingen deltakere hadde fått ASA-profylakse gjennomgående hadde høyere sensitivitet enn studier hvor deltakerne hadde fått ASA.

I søkene etter studier som belyser klinisk effekt av forebygging med ASA fant vi én studie som oppfylte inklusjonskriteriene i henhold til PICO II. Studien viser at effekten av forebyggende behandling med ASA (150 mg/dag initiert i uke 11-14 og frem til uke 36 av svangerskapet) gir en signifikant reduksjon av forekomsten av preterm preeklampsi sammenlignet med placebo (moderat tillit).

I en nylig publisert systematisk oversikt og metaanalyse av 23 randomiserte kliniske studier av kvinner med økt risiko for preeklampsi (n=26 952, der ASA-dosen varierte fra 50 mg til 150 mg /dag fant man at forebygging med ASA var assosiert med signifikant lavere risiko for preeklampsi (RR 0,85; 95 % KI, 0,75-0,95), perinatal dødelighet (RR 0,79; 95 % KI 0,66-0,96) og prematur fødsel (RR 0,80; 95 % KI, 0,67-0,95). Man fant ingen signifikante sammenhenger mellom bruk av ASA og risiko for blødning etter fødsel (RR 1,03; 95 % KI, 0,94-1,12), eller andre blødningsrelaterte bivirkninger (49). Det er nylig publisert en svensk registerstudie som konkluderer med noe økt risiko for blødning under, og etter fødsel hos mor ved bruk av ASA i svangerskapet, mens risikoøkningen er marginal for den nyfødte (51). I studien er imidlertid verken dosering, oppstart eller avslutning av forebyggende behandling med ASA registrert. Forfatterne av studien tolker ikke sine funn til at ASA ikke lenger bør brukes til å forebygge preeklampsi. De gir tvert imot en klar anbefaling om at kvinner med høy risiko for å utvikle preeklampsi bør tilbys ASA i tråd med retningslinjer på området.

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?

De noe snevre inklusjonskriteriene for denne metodevurderingen har medført begrensninger i dokumentasjonen for vurdering av prediktiv nøyaktighet av screening med den foreslåtte algoritmen og klinisk effekt av forebyggende behandling med ASA. Det er likevel slik at vi vurderer at dokumentasjonen og resultatene av kunnskapsoppsummeringen bidrar til et hensiktsmessig grunnlag for vurdering av de aktuelle spørsmålene i metodevurderingen.

Vi henviser til internasjonale retningslinjer fra National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (36), US Preventive Services Task Force og The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (53), samt den norske Veileder i fødselshjelp (1) som indirekte kan belyse relevante problemstillinger ytterligere og understøtte anvendeligheten av kunnskapsgrunnlaget som er lagt til grunn i denne metodevurderingen.

Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?

Tabell 7 oppsummerer de vurderingene vi gjorde av tilliten til resultatene i GRADE-prosessen. Ideelt burde man hatt store, metodisk gode studier hvor kvinner med høy risiko basert på algoritmen var randomisert til å få forebygging med ASA i henhold til anbefaling, sammenlignet med kvinner som var identifisering av høy risiko og mottatt forebygging med ASA i henhold til dagens praksis. Selv om vi har inkludert store studier i analysen av prediktiv nøyaktighet har de vesentlige mangler når det gjelder risiko for systematiske skjevheter og mangler også delvis konsistens og presisjon i resultatene.

Styrker og svakheter

Det er mange tilnærminger og ulike algoritmer som er utviklet for å predikere forløsning med preeklampsi. Vår oversikt har i tråd med det gitte oppdraget utelukkende fokusert på én algoritme som består av karakterisering av maternelle faktorer, MAP, UTaPI og PIGF. Vår kunnskapsoppsummering omfatter derfor ikke en direkte sammenlikning av prediktiv nøyaktighet av ulike tester/ algoritmer. Når det gjelder vurdering av effekten av forebyggende behandling med ASA-profylakse, finner vi at av mange studiene ekskluderes blant annet fordi kvinnene som blir ekskludert ikke er identifisert med høy risiko med den foreslåtte algoritmen, eller avvik fra inklusjonskriteriene knyttet til gjennomføringen av den forebyggende behandlingen. De inkluderte studiene er fra Asia og europeiske land, men vi har ikke funnet noen relevante norske eller skandinaviske studier, som medfører at generalisering av resultatene til norske forhold og helsevesen må gjøres med forsiktighet.

Det er holdepunkter for at ASA-profylakse tidlig i svangerskapet kan bidra til færre får preeklampsi som medfører behov for tidlig forløsning. Med andre ord kan ASA-profylakse bidra til å forskyve debuttidspunktet for preeklampsi til senere i svangerskapet, eventuelt til at preeklampsi forebygges. Det er imidlertid vanskelig å understøtte denne antagelsen gjennom kliniske studier som kan legges til grunn i denne metodevurderingen.

Overenstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

Våre funn for prediktiv nøyaktighet for preterm preeklampsi basert på den aktuelle algoritmen er i samsvar med verdier som er presentert av FIGO i deres pragmatiske anbefalinger om første trimester screening og forebygging (53). Som vist i Tabell 11 fant FIGO en deteksjonsrate (sensitivitet) for preterm preeklampsi på 74,8 (95 % KI: 70,8-78,5), som ikke avviker vesentlig fra vår metaanalyse som ga et estimat for sensitivitet for å predikere preeklampsi før 37 uker på 72,8 (95 % KI 68,2 – 77,0).

Diskusjon – helseøkonomi

Metodiske begrensninger og funn

Vi har valgt å utføre en kostnadseffektivitet analyse ved hjelp av en beslutningsmodell. I denne sammenlignet vi alle relevante kostnader og effekter på forekomst av preterm preeklampsi av det foreslåtte screeningprogrammet med dagens praksis. En kostnadsnytte analyse vil kunne belyse forskjeller mellom alternativene med hensyn til kostnader og kvalitetsjusterte leveår. Basert på den gjennomførte analysen fant vi imidlertid at det foreslåtte tiltaket vil medføre lavere kostnader totalt sett på grunn av flere unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi enn ved dagens praksis. En kostnadsnytteanalyse vil derfor ikke bidra vesentlig til beslutningsgrunnlaget for om et screeningprogram basert på den foreslåtte algoritmen skal innføres i helsetjenesten.

I analysen benyttet vi epidemiologiske data fra MFR for 2020 (5). Vi valgte å bruke data for antall fødte barn, fremfor fødsler, for å ta hensyn til kostnadene knyttet til neonatal omsorg til hvert barn siden det er disse utgiftene som er mest kostnadsdrivende i analysen. Vi estimerte den direkte kostnaden ved å introdusere et screeningprogram med algoritme til rundt 1 175 norske kroner per screening. Det er usikkerhet forbundet med dette estimatet. Om screeningen innføres, kan kostnadene til noen av elementene som inngår i algoritmen være vesentlig lavere enn antatt i analysen. Samtidig er ikke kostnader knyttet til opplæring, samt andre investeringer, for eksempel i innkjøp av utstyr og økning av kapasitet ved sykehus inkludert i analysen. Det er utfordrende å estimere disse kostnadene for hele helsetjenesten. For eksempel har flere sykehuslaboratorier både utstyr og kompetanse på plass for å gjennomføre testing av PlGF som rutine, men ikke alle. Ved eventuell innføring vil det tilkomme kostnader forbundet med opplæring og kompetanseheving av helsepersonell som yter helsehjelp i svangerskapsomsorgen og annet personell, for eksempel personell som utfører analyser ved laboratorier og første trimester ultralydundersøkelse som kun delvis er hensyntatt i denne analysen.

Kvinner som blir identifisert med høy risiko vil imidlertid ha behov for økt oppfølging for å vurdere mulig utvikling av preeklampsi, uavhengig av om screeningprogrammet innføres eller ikke. Innføring av screeningprogrammet vil i seg selv kunne medføre en økning i antallet kvinner som systematisk blir vurdert for risiko for preeklampsi. Ifølge vår modell er det 165 flere gravide årlig som blir identifisert som høyrisiko med algoritmen sammenlignet med dagens praksis. Videre vil bedret prediktiv nøyaktighet med økt sensitivitet (høyere antall sanne positive, redusert antall falske negative) ved bruk av screening med algoritme kunne medføre at et høyere antall kvinner med økt risiko

for preeklampsi får behov for oppfølging i helsetjenesten. På den annen side vil også økt prediktiv nøyaktighet kunne bedre identifisere kvinner som ikke har økt risiko for preeklampsi, og som dermed heller ikke har behov for økt oppfølging, sammenlignet med dagens praksis. Vi har i analysen antatt at kvinner identifisert med økt risiko for preeklampsi vil få en ekstra konsultasjon utover den normale oppfølgingen av gravide kvinner. I sensitivitetsanalyse 4 har vi antatt at antallet konsultasjoner øker med tre sammenlignet med dagens praksis. Vi har i tillegg inkludert reisekostnader for hvert ekstra besøk på kr 226 (94). Dette gir kun en svært begrenset reduksjon i kostnadsbesparelsene sammenlignet med våre beregninger i basisanalysen. Denne analysen gjennomføres med et helsetjenesteperspektiv. Kostnader forbundet med eventuelt produksjonstap som følge av ekstra konsultasjoner på grunn av økt risiko for preeklampsi er derfor ikke hensyntatt i analysen.

Med en antagelse om at rundt 53 000 gravide screenes årlig, viste vår analyse at det kan unngås 173 flere tilfeller av preterm preeklampsi årlig enn ved dagens praksis. Det resulterer i en besparelse for helsetjenesten på omtrent 17 millioner norske kroner per år. Som sensitivitetsanalysene viser, er disse resultatene sensitive til endringer i kostnader forbundet med screening. Det er likevel slik at dersom kostnadene per screening ikke overstiger 1 490 kroner (en 27% høyere kostnad per screening enn beregnet) vil innføring av screening med algoritme være kostnadsnøytralt eller kostnadsbesparende.

Vi har brukt DRG refusjonskoder for beregning av kostnader knyttet til preterm preeklampsi (91). Basert på data fra MFR har vi benyttet gjennomsnittsvekt for barn forløst med preeklampsi før uke 34 og før uke 37 som grunnlag for DRG refusjonskodene for kostnadene som er knyttet til neonatal omsorg av disse barna. Kodene i analysen representerer gjennomsnittlige kostnader og gjenspeiler ikke alle behandlingsrutiner i norsk klinisk praksis og er derfor forbundet med usikkerhet. Vi har avgrenset tidsperspektivet i analysen til kostnader og konsekvenser av preterm preeklampsi frem til forløsning og den umiddelbare tiden etter denne. Slik sett fanger vi ikke opp langtidskonsekvenser av premature fødsler på grunn av preeklampsi, og heller ikke kostnader knyttet til disse. Det er derfor rimelig å anta at de reelle kostnadene vil være betydelig høyere enn det som er lagt til grunn i analysen.

Dersom forebyggende behandling med ASA kan bidra til å utsette preeklampsi og forløsning fra tidligere tidspunkt til et senere tidspunkt i svangerskapet (for eksempel fra uke 29 til uke 31, eventuelt kan forebygging med ASA bidra til at kvinner med høy risiko unngår preeklampsi fordi de forløses før de får preeklampsi. Forebygging med ASA kan dermed medføre betydelige kliniske fortrinn for mor og barn og ressursmessige fortrinn for helsetjenesten (99). Vi har imidlertid ikke hatt datagrunnlag for å belyse disse mulige konsekvensene i vår helseøkonomiske analyse og resultatene fra analysen vil derfor være et konservativt estimat for mulige kostnadsbesparelser knyttet til en eventuell innføring av screeningalgoritmen. I tråd med den valgte type analyse har vi ikke kvantifisert livskvalitet, verken for mor eller barn. Premature fødsler medfølger ofte helsemessige konsekvenser som strekker seg i fremtiden, fører til utviklings- og lærevansker særlig for ekstremt premature barn. Disse effekter er ikke tatt med i vår økonomisk vurdering, noe som gjør at våre estimater av mulige besparelser kan være underestimert.

I ASPRE-studien ble forebyggende behandling med ASA (150 mg/daglig fra uke 11-14 frem til uke 36 i svangerskapet) sammenlignet med placebo (45). I den helseøkonomiske analysen sammenlignet vi effekten av forebygging med ASA slik det ble gjennomført i ASPRE-studien med antagelser om dagens praksis med hensyn til forebygging av preeklampsi. Det finnes imidlertid ingen dokumentasjon knyttet effekt og sikkerhet av dagens forebygging av preeklampsi i Norge. Det er derfor usikkerhet knyttet til dagens identifisering av kvinner med høy risiko for preeklampsi, men også til variasjoner i tidspunkt for oppstart, dosering, avslutning og etterlevelse av den forebyggende behandlingen med ASA i dagens praksis.

Antagelser om gjennomføring av dagens praksis med hensyn til dosering og etterlevelse av forebygging av preeklampsi med ASA er basert på konsultasjoner med norske fageksperter, og usikkerheten knyttet til disse faktorene er belyst i sensitivitetsanalyse 2 (Tabell 17). Med etterlevelse mener vi både hvordan leger følger anbefalingene om vurdering av risiko og ASA profylakse (1, 32) ved å forskrive forebygging med ASA i tråd med anbefalingene og i hvilken grad pasientens tar den forskrevne medisinen.

I basisanalysen tok vi utgangspunktet i at om at innføring og formalisering av screeningprogrammet samt anbefaling av ASA-profylakse vil resultere i høyere etterlevelse både blant leger og gravide. Vår sensitivitetsanalyse bekreftet at antakelser om etterlevelse påvirket antall tilfeller med preeklampsi betydelig. Reduksjonen i preterm preeklampsi som potensielt kan oppnås ved å innføre screening med algoritme blir nesten halvert dersom man antar lik etterlevelse i forebygging med ASA uavhengig av tilnærming for identifisering av kvinner med høy risiko. Innføring av screeningprogrammet vil kunne redusere antall tilfeller preterm preeklampsi, men vil ikke være kostnadsbesparende sammenlignet med dagens praksis om man ikke kan anta økt etterlevelse av ASA forebygging ved innføring av programmet. Våre beregninger viser at lik etterlevelse vil gi en total merkostnad på 18,4 millioner kroner årlig for 97 unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi.

Basert på innspill fra fageksperter mener vi imidlertid det er grunnlag for å anta det vil være en forskjell i etterlevelse av effektiv forebygging med ASA ved innføring av screening med algoritme sammenlignet med dagens praksis. Dersom etterlevelsen av forebyggende behandling med ASA ved bruk av screening med algoritme øker med 15% poeng sammenlignet med dagens praksis (65% versus 50% etterlevelse) er det beregnet at totale kostnader for alternativene er sammenlignbare, det vil si man kan unngå 97 tilfeller av preterm preeklampsi uten å øke totale kostnader ved å innføre screeningprogrammet.

I basisanalysen er det lagt til grunn at kvinner som blir identifisert med høy risiko for preeklampsi starter forebyggende behandling med ASA (150 mg/dag) fra uke 11-14 i svangerskapet til uke 36 i intervensjonsarmen (screening med algoritme). I den norske veilederen på området (1) anbefales imidlertid enten denne tilnærmingen, eller en dosering på 75 mg / dag frem til forløsning. Det er ikke gjort studier som sammenligner de to alternative tilnærmingene til forebyggende behandling. Vi vurderte vi at det var hensiktsmessig å anvende noe lavere etterlevelse for dosering på 75-150 mg / dag enn

det man fant ble fant for 150 mg daglig i ASPRE-studien. Videre brukte vi resultatene fra den systematiske oversikten forfattet av Van Doorn et al. (89) som estimatet for effekt av ASA i dagens praksis. Resultatene fra denne oversikten gjaldt ASA-profylakse i styrker mellom 32 – 150 mg / dag og kan dermed være noe underestimert i vår analyse.

Måling av UTaPI er en del av den foreslåtte algoritmen som skal benyttes i det foreslåtte screeningprogrammet. Vedtaket om innføring av tilbud om 12-ukers ultralydundersøkelse for alle gravide omfatter imidlertid i utgangspunktet ikke en måling av UTaPI. Det er grunn for å anta at innføring av en slik undersøkelse vil innebære organisatoriske konsekvenser som det kan ta noe tid og ressurser å gjennomføre. Prediktiv nøyaktighet av screeningalgoritmen er noe lavere uten måling av UTaPI enn med. Sensitivitetsanalysen som er gjort der UTaPI ikke er inkludert i algoritmen indikerer at intervensjonen blir noe mindre effektiv uten UTaPI. Under en forutsetning om lik forebygging med ASA, vil et screeningprogram der UTaPI ikke er inkludert medføre 23 færre unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi sammenlignet med det foreslåtte screeningprogrammet. Det er imidlertid beregnet at det fortsatt blir 150 flere unngåtte tilfeller av preterm preeklampsi enn med dagens praksis og en besparelse for helsetjenesten på 27 millioner kroner sammenlignet med dagens praksis.

I det reviderte kapittelet om hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi i Veileder i fødselshjelp (1) anbefales det inntak av lavdose ASA fra graviditetsuke 12 og frem til fødsel (dersom 75 mg/dag) eller til uke 36 (dersom 150 mg/dag) hos kvinner med høy risiko for preeklampsi. Systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier har vist at bruk av lavdose ASA under graviditet ikke er assosiert med økte risiko for komplikasjoner i form av blødninger knyttet til for tidlig løsning av morkake eller blødning etter fødsel (46-48). I analysen er det lagt til grunn at det ikke vil være signifikante forskjeller i forekomst av bivirkninger mellom dagens praksis og forebygging med ASA slik det er anbefalt i Veilederen for svangerskapsomsorg (1), det vil si forebygging med ASA 150 mg/dag til svangerskapsuke 36 eller 75 mg/dag til forløsning.

Tidligere helseøkonomiske analyser

Resultater av de omtalte økonomiske analysene som vi vurderte som relevante (86, 87, 95) peker på at tidlig screening basert på en algoritme basert på maternelle faktorer sammen med biomarkører (MAP, PIGF og UTaPI) i kombinasjon med ASA-forebygging hos kvinner identifisert med høy risiko for preeklampsi, vil kunne gi en redusert forekomst av preterm preeklampsi og samtidige kostnadsbesparelser for helsetjenesten sammenlignet med etablert praksis i de respektive landene. Imidlertid er helseøkonomiske vurderinger avhengige av nasjonal kontekst (epidemiologiske og etniske forutsetninger, varierende klinisk praksis, organisering og finansjering av helsetjenesten, kostnader, osv.) og er derfor ikke direkte overførbare til andre land.

Kunnskapshull

Det er begrenset kunnskap om hvordan identifisering og oppfølging av kvinner med økt risiko for preeklampsi gjennomføres i dagens praksis. Dette gjelder blant annet kunnskap om

- vurderingsgrunnlaget, gjennomføring og tidspunkt for vurdering av risiko for preeklampsi
- dagens forebygging av preeklampsi med ASA – tidspunkt for oppstart, dosering, etterlevelse og tidspunkt for avslutning

I henhold til fagekspertene forekommer det sannsynligvis både overbehandling og underbehandling med ASA i lys av dagens retningslinjer (1). Dette skyldes blant annet at det åpnes for en viss grad av individuell vurdering av behov for ASA dersom det var svangerskapsforgiftning ved termin i forrige svangerskap.

Videre kan det antas at flere av dem som har 2 eller flere risikofaktorer som er nevnt i retningslinjene (førstegangs gravide, mors alder >40 år, >10 år fra forrige graviditet, fedme og flerlingsvangerskap) som ikke får behandling. Fagekspertene indikerer imidlertid at det kan være en god del kvinner som tilbys ASA «for sikkerhets skyld», men som ikke oppfyller kriteriene, fordi risiko med ASA ansees liten. Dette innebærer ifølge fagekspertene at dagens praksis er svært usikker, og at den sannsynligvis selekterer en betydelig gruppe kvinner til videre oppfølging som ikke trenger det.

I retningslinjene anbefales kvinner med høy risiko for preeklampsi inntak av lavdose ASA fra svangerskapsuke 12 og frem til fødsel (ved 75 mg daglig) eller til uke 36 (ved 150 mg daglig). Den optimale dosen av lavdose ASA er imidlertid ukjent, fordi 150 mg ASA kun er undersøkt frem til uke 36 i svangerskapet (pga. mulige blødningskomplikasjoner/for tidlig morkakeløsning ved bruk frem til forløsning/termin) og ikke er blitt sammenlignet med 75 mg ASA.

Videre anføres det i retningslinjene at det ikke er godt utredet hvilke konkrete risikogrupper som har best effekt av forebygging med ASA, ei heller om det er doseavhengige (sjeldne) ugunstige kort- eller langtidseffekter for mor eller barnet. Det opplyses at flere studier er på gang der forskjellige doseringer testes i RCT-design, i tillegg til utprøving av lavdose ASA til større grupper av gravide (1).

De konsulterte fagekspertene peker på viktigheten av å gjennomføre en implementeringsstudie for å belyse ulike forhold og effekter av en innføring av screening med algoritme tidlig i svangerskapet. En eventuell studie vil blant annet kunne belyse

- utbredelse og deltagelse i screeningprogrammet
 - disseminering av tilbudet i spesialisthelsetjensten
 - karakteristika ved kvinner som blir vurdert
- organisatoriske konsekvenser - praktisk og hensiktsmessig gjennomføring av screeningen
- forebygging med ASA på grunnlag av screeningen (tidspunkt for oppstart, dosering, etterlevelse)

- utfall/effekt/bivirkninger av screening med algoritme og forebygging med ASA i klinisk praksis
- Brukerperspektiv
 - kvinners erfaringer
 - erfaringer fra berørte parter i primær/spesialisthelsetjenesten

Konklusjon

Screening med den foreslåtte algoritmen i første trimester kan trolig øke prediktiv nøyaktighet av risiko for preeklampsi med forløsning før uke 37 i svangerskapet (preterm preeklampsi) og muligens øke prediksjon av preeklampsi med forløsning før uke 34. Vi er imidlertid usikre på den prediktive nøyaktigheten av risiko for preeklampsi uavhengig av tidspunkt for forløsning.

Forebygging med lavdose ASA hos kvinner som er identifisert med høy risiko for preeklampsi startes opp i uke 11-14 i svangerskapet kan trolig redusere forekomst av preeklampsi med forløsning før uke 37 i svangerskapet.

Den helseøkonomiske analysen som er gjennomført viser at innføring av den foreslåtte screeningen med algoritme vil kunne medføre kostnadsbesparelser sammenlignet med dagens praksis. Færre forløsninger med preterm preeklampsi vil kunne medføre kostnadsreduksjoner knyttet til oppfølging, fødsel og neonatal omsorg/behandling som overstiger de økte kostnadene knyttet til gjennomføring av det foreslåtte screeningprogrammet, samt forebyggende behandling med ASA. En reduksjon i langtidskonsekvenser på grunn av reduksjon i tilfeller av preterm preeklampsi er ikke medtatt i den helseøkonomiske analysen, men det er grunn for å anta dette vil bidra til ytterligere kostnadsbesparelser. Forutsetninger som er lagt til grunn i analysen er beheftet med usikkerhet. Sensitivitetsanalysene som er gjennomført for sentrale parametere endrer imidlertid i liten grad vurderingen om at tiltaket trolig vil være kostnadsbesparende sammenlignet med dagens praksis.

Det foreslåtte screeningprogrammet kan potensielt knyttes opp mot tilbudet om tidlig ultralydundersøkelse til alle gravide som er under implementering. En innføring av forslaget vil imidlertid ha organisatoriske konsekvenser som vil kreve utredning og planlegging av berørte fagmiljøer. En implementeringsstudie vil kunne bidra med informasjon som kan belyse dagens praksis på området, samt kliniske og organisatoriske konsekvenser av å innføre det foreslåtte tiltaket.

Referanser

1. Staff A. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi. Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp 2020 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodsels-hjelp/hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/>].
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
3. Sole KB, Staff AC, Räisänen S, Laine K. Substantial decrease in preeclampsia prevalence and risk over two decades: A population-based study of 1,153,227 deliveries in Norway. *Pregnancy Hypertens*. 2022;28:21-7.
4. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister - statistikkbank 2021 [updated 10.12.2021. 2021:[Available from: <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>].
5. Medisinsk fødselsregister. MFR data om utfall fødsler for 2020 mottatt i personlig kommunikasjon med Ferenc Macsali den 10 januar 2022. 2022.
6. Haavaldsen C, Strøm-Roum EM, Eskild A. Temporal changes in fetal death risk in pregnancies with preeclampsia: Does offspring birthweight matter? A population study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;2:100009.
7. Staff A. Ny bioteknologilov gir mulighet for bedre preeklampsiscreening og -forebygging i Norge – med bedre helse for mor og barn. *Gynekologen*. 2020(3):4.
8. Nyfløt LT, Ellingsen L, Yli BM, Øian P, Vangen S. Maternal deaths from hypertensive disorders: lessons learnt. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(8):976-87.
9. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *Bjog*. 2010;117(3):274-81.
10. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(2).
11. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet*. 2000;355(9221):2135-6.
12. Dypvik J, Larsen S, Haavaldsen C, Saugstad OD, Eskild A. Placental Weight and Risk of Neonatal Death. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):197-9.
13. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1315-f26.
14. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2007;335(7627):974.
15. Benschop L, Brouwers L, Zoet GA, Meun C, Boersma E, Budde RPJ, et al. Early Onset of Coronary Artery Calcification in Women With Previous Preeclampsia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):e010340.
16. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Bmj*. 2003;326(7394):845.

- Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2021;326(12):1186-91.
38. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):756-60.
 39. The fetal medicine foundation. Risk for preeclampsia 2021 [Available from: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>].
 40. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15.
 41. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):103.e1-.e12.
 42. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):751-5.
 43. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-93.e1.
 44. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492-5.
 45. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-22.
 46. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
 47. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10).
 48. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):483-9.
 49. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2021;326(12):1192-206.
 50. Mone F, Mulcahy C, McParland P, Breathnach F, Downey P, McCormack D, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(7):e022056.
 51. Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):95.e1-.e12.
 52. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021.
 53. Poon LC SA, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;33.

54. Flottorp S, Denison E, red., Folkehelseinstituttet. Metodeboken - oppdatert 2021 [upublisert]. 2021.
55. Nye metoder. Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme 2021 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/screening-for-svangerskapsforgiftning-med-bruk-av-algoritme>].
56. Folkehelseinstituttet. Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme - Prosjektplan for Fullstendig metodevurdering - prosjektbeskrivelse 2022 [Available from: <https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/screening-for-svangerskapsforgiftning-med-bruk-av-algoritme---prosjektplan/>].
57. Folkehelseinstituttet. Sjekkliste for oversiktsartikkel 2018 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklister>].
58. Thomas J BJ, Graziosi S, . EPPI-Reviewer 4: software for research synthesis. 2010.
59. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Metodeboken. Slik oppsummerer vi forskning. . Oslo, Norway: Folkehelseinstituttet, FHI,; 2021.
60. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
61. Lee J, Vali Y, Zafarmand M, Bossuyt PM, editors. Quality Assessment of Prognostic Accuracy Studies (QUAPAS): an extension of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) tool for systematic reviews of prognostic test accuracy studies. Abstracts of the 26th Cochrane Colloquium; 2020; Santiago, Chile: Cochrane Database of Systematic Reviews.
62. Lee J, Mulder F, Leeftang M, Wolff R, Whiting P, Bossuyt PM. QUAPAS: An Adaptation of the QUADAS-2 Tool to Assess Prognostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2022;175(7):1010-8.
63. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.4 ed2020.
64. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
65. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
66. Freeman SC, Kerby CR, Patel A, Cooper NJ, Quinn T, Sutton AJ. Development of an interactive web-based tool to conduct and interrogate meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: MetaDTA. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):81.
67. Doebler P, Heinz Holling Meta-analysis of diagnostic accuracy with mada. R Packag 1 2015.
68. Macaskill P GC, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y,. Chapter 10: Analysing and Pre-senting Results. . In: Deeks JJ BP, Gatsonis C,, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 10 The Cochrane Collaboration*,2010.
69. Yang B, Mustafa RA, Bossuyt PM, Brozek J, Hultcrantz M, Leeftang MMG, et al. GRADE Guidance: 31. Assessing the certainty across a body of evidence for comparative test accuracy. *J Clin Epidemiol*. 2021;136:146-56.
70. Noël L, Guy GP, Jones S, Forenc K, Buck E, Papageorghiou AT, et al. Routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia: pregnancy-associated plasma protein-A or placental growth factor? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(4):540-5.
71. Cheng Y, Leung TY, Law LW, Ting YH, Law KM, Sahota DS. First trimester screening for pre-eclampsia in Chinese pregnancies: case-control study. *Bjog*. 2018;125(4):442-9.
72. Cordisco A, Periti E, Antonioli N, Lozza V, Conticini S, Vannucci G, et al. Clinical implementation of pre-eclampsia screening in the first trimester of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:34-8.
73. Khan N, Andrade W, De Castro H, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Impact of new definitions of pre-eclampsia on incidence and performance of first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(1):50-7.

74. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Tokunaka M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):650.e1-e16.
75. Chen Y-T, Lin T-Y, Cheng P-J, Chan K-S, Huang H-Y, Shaw SW. Taiwanese new direction in prediction of early pregnancy preeclampsia. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology.* 2021;60(1):66-9.
76. Goto M, Koide K, Tokunaka M, Takita H, Hamada S, Nakamura M, et al. Accuracy of the FMF Bayes theorem-based model for predicting preeclampsia at 11-13 weeks of gestation in a Japanese population. *Hypertens Res.* 2021;44(6):685-91.
77. Hu J, Gao J, Liu J, Meng H, Hao N, Song Y, et al. Prospective evaluation of first-trimester screening strategy for preterm pre-eclampsia and its clinical applicability in China. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(4):529-39.
78. Kholin K, Muminova K, Nagoev N, Khodzaeva K, Gus G. First trimester prediction of preeclampsia based on maternal factors, biomarkers and 3D power doppler of placental bed vascularization. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;8_2018:56-65.
79. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):400-7.
80. Mendoza M, Garcia-Manau P, Arévalo S, Avilés M, Serrano B, Sánchez-Durán M, et al. Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm pre-eclampsia at 8-10 compared with 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):84-90.
81. Prasad S, Sahota DS, Vanamail P, Sharma A, Arora S, Kaul A. Performance of Fetal Medicine Foundation algorithm for first trimester preeclampsia screening in an indigenous south Asian population. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):805.
82. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-50.
83. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):ix-xiv.
84. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Machuca M, de Alvarado M, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):612.e1-e6.
85. Helse-og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste— Melding om prioritering. 2016.
86. Dubon Garcia A, Devlieger R, Redekop K, Vandeweyer K, Verlohren S, Poon LC. Cost-utility of a first-trimester screening strategy versus the standard of care for nulliparous women to prevent pre-term pre-eclampsia in Belgium. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:219-24.
87. Ortved D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening with early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(2):239-44.
88. Macsali F. MFR 21-2355 Forekomst av preeklampsi og konsekvenser. 2022.
89. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247782.
90. Myrhaug H, Reinar L, Stoinska-Schneider A, Hval G, Movik E, Brurberg K, et al. Sikkerhet, klinisk effekt, prediktiv nøyaktighet og kostnadseffektivitet av blodbaserte tester for gravide ved mistanke om preeklampsi: en fullstendig metodevurdering; 2020.

91. Helsedirektoratet. Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2022 (ISF-regelverket). 2021.
92. Den Norske Legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt 2022-2023. 2022.
93. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk. Acetylsalisylsyre Actavis - 75 mg - maksimal utsalgspris for apotek minus MVA 2022 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=3479c207-4a1f-4451-9db5-5d7e737bc920&f=Han;Mar;par;gen&searchquery=Acetylsalisylsyre%20Actavis>].
94. Statens legemiddelverk. Dokumentasjon av enhetskostnader. Versjon 1.2. 2022.
95. Park F, Deeming S, Bennett N, Hyett J. Cost-effectiveness analysis of a model of first-trimester prediction and prevention of preterm pre-eclampsia compared with usual care. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(5):688-97.
96. Shmueli A, Meiri H, Gonen R. Economic assessment of screening for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2012;32(1):29-38.
97. Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A Cost-Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of Preeclampsia in the United States. *Obstet Gynecol.* 2015;126(6):1242-50.
98. Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, et al. Estimating the Cost of Preeclampsia in the Healthcare System: Cross-Sectional Study Using Data From SCOPE Study (Screening for Pregnancy End Points). *Hypertension.* 2017;70(6):1243-9.
99. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):580.e1-.e6.

Vedlegg 1: Ordliste og begrepsforklaringer

Begrep/forkortelse	Forklaring
Arteria uterina	Blodkar til livmor
ASA	Acetylsalisylsyre
Balansediagram (forest plot)	En grafisk presentasjon av individuelle resultater fra hver studie som er inkludert i en statistisk analyse, sammen med resultatet av analysen. Plottet lar leseren bedømme heterogeniteten i resultatene fra studiene. Resultatene fra hver individuell studie blir vist som kvadrater rundt hver studies punkttestimat. En horisontal linje går gjennom hvert kvadrat og viser studiens konfidensintervall. I en metaanalyse vises det overordnede estimatet med konfidensintervall nederst i grafen som en diamant. Midten av diamanten er det sammenlånne punkttestimatet, mens den horisontale linjen i diamanten viser konfidensintervallet.
Falsk negativ rate	Et ukorrekt negativt funn. I diagnostiske tester: en konklusjon om at en person ikke lider av en sykdom eller tilstand som det testes for, mens dette i virkeligheten ikke er tilfellet
Falsk positiv rate	Et ukorrekt positivt funn. I diagnostiske tester: en konklusjon om at en person lider av en sykdom eller tilstand som det testes for, mens dette i virkeligheten ikke er tilfellet
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GRADE	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalinger. Følgende fire kriterier blir vurdert: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studier) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, tiltakene og utfallsmålene i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er opp-tatt av)
ICER	Inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER)

Konfidensintervall	Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.
Kvalitet på dokumentasjonen	En rangering av kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget som uttrykker i hvilken grad en kan stole på konklusjonene. Instrumentet GRADE brukes ofte for dette formålet.
MAP	Gjennomsnittlig arterielt blodtrykk
Metaanalyse	Statistiske teknikker i en systematisk oversikt for å integrere resultatene av inkluderte studier. Begrepet er noen ganger feilaktig brukt som synonym for systematiske oversikter som inkluderer en metaanalyse. Se også bayesiansk metaanalyse.
PICO	Patient-Intervention-Comparison-Outcome. Det er en måte å dele opp og systematisere kliniske spørsmål på
Placenta	Morkake
PIGF	Placenta vekstfaktor (Placental growth factor)
ROC-kurve	Ved diagnostiske tester: en graf hvor sensitivitet avbildes som en funksjon av 1 – spesifisitet. Hvis ulike grenser kan brukes for å definere positivt/negativt resultat, vil ofte flere kurver tegnes i samme graf. Eksempel: feber kan defineres som temperatur høyere enn 38 grader Celsius eller som temperatur høyere enn 38,5 grader Celsius.
Sensitivitet	1. I screening/diagnostiske tester: et mål på en tests evne til korrekt å oppdage mennesker med en sykdom. Det er andelen av personer med sykdommen som faktisk identifiseres med testen. Beregnes slik: sensitivitet = antall med sykdom som har en positiv test/antall med sykdom. (Også kalt sann positiv rate, påvisningsrate). 2. I søk etter studier: et mål for et søks evne til korrekt å identifisere relevante artikler. Det er andelen av alle relevante artikler fra alle søk, som ble identifisert ved hjelp av det pågjeldende søket. Beregnes slik: sensitivitet = antall relevante artikler identifisert med søket/antall relevante artikler fra alle søk.
Spesifisitet	1. I screening/diagnostiske tester: et mål på en tests evne til korrekt å identifisere mennesker som ikke lider av en sykdom. Det er andelen av personer som ikke lider av sykdommen, som faktisk identifiseres med testen. Det er det motsatte av falsk positiv rate ($FPR=1-$ spesifisitet). Beregnes slik:

	<p>spesifisitet= antall som ikke lider av sykdommen identifisert via en negativ test/antall som ikke lider av sykdommen. 2. I søk etter studier: det finnes ikke noe tilsvarende begrep innen søk etter studier, da vi ikke vet hvor mange irrelevante artikler som faktisk finnes. Begrepet presisjon brukes ofte i stedet.</p>
<p>Systematisk skjevhet</p>	<p>Systematiske feil som kan påvirke resultatene i en studie. Det finnes ulike typer i studier om effekten av tiltak i helsetjenesten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seleksjons - eller utvalgsskjevhet (selection bias): systematiske skjevheter mellom gruppene som blir sammenliknet. • Eksposisjonsskjevhet (exposure bias): systematiske skjevheter i hvordan tiltaket som blir gitt. • Utøverskjevhet (performance bias): eksposisjon av andre faktorer enn tiltaket av interesse. • Frafallsskjevhet (attrition bias): frafall eller eksklusjon av personer som ble rekruttert til forsøket. • Måleskjevhet (detection bias): systematisk skjevhet i hvordan utfallsmål ble målt eller vurdert. • Hukommelsesskjevhet (recall bias): skjevhet som oppstår fra feiltakelser i forhold til å huske hendelser. Feiltakelser kan skje pga. manglende hukommelse, vurdering av hendelser i etterkant og endret oppfatning. Slik skjevhet er en trussel mot validiteten av retrospektive studier. • Rapporteringsskjevhet (reporting bias): systematiske oversikter kan også være særlig påvirket av skjevheter i relevante data som er tilgjengelige fra inkluderte studier. I tillegg kan en publisert artikkel presentere en skjevt sett med resultater (f.eks. kun utfall eller subgrupper hvor statistisk signifikante resultater fremkom). • Publikasjonsskjevhet (publication bias): skjevhet som oppstår når kun en del av alle relevante data er tilgjengelig. Publikasjon av forskning kan være avhengig av retning og egenskaper ved resultatene. Studier hvor et tiltak ikke finnes å være effektivt, publiseres ikke alltid. På grunn av dette kan systematiske oversikter, som ikke inkluderer upubliserte studier, overestimere 26 effekten av et tiltak.
<p>UTaPI</p>	<p>Uterine artery pulsatility index /måling av blodgjennomstrømning til blodkar til livmor</p>

Vedlegg 2: Søkestrategier

Søk - PICO I - Prediktiv nøyaktighet

Søkedato: 09.03.2022

Søkeansvarlig: Tonje Lehne Refsdal

Fagfellevurdering: Elisabet Hafstad

Database	Antall treff
CINAHL (Ebsco)	33
Cochrane Library (Wiley)	99
Embase (Ovid)	535
Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)	33
International HTA database (INAHTA)	14
MEDLINE (Ovid)	633
Scopus (Elsevier)	846
Totalt importert til EndNote	2193
Dubletter fjernet i EndNote	1163
Totalt til screening etter dublettkontroll i EndNote	1030

Søk - PICO II - Klinisk effekt - Systematiske oversikter

Søkedato: 01.02.2022

Søkeansvarlig: Tonje Lehne Refsdal

Fagfellevurdering: Elisabet Hafstad

Database	Antall treff
CINAHL (Ebsco)	114
Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)	22
Embase (Ovid)	295
Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)	60
MEDLINE (Ovid)	156
Scopus (Elsevier)	306
Totalt importert til EndNote	953
Dubletter fjernet i EndNote	517
Totalt til screening etter dublettkontroll i EndNote	436

Søk - PICO II - Klinisk effekt - Primærstudier (RCT)

Søkedato: 04.04.2022

Søkeansvarlig: Tonje Lehne Refsdal

Fagfellevurdering: Elisabet Hafstad

Database	Antall treff
CINAHL (Ebsco)	80
CENTRAL - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)	129
Embase (Ovid)	141
MEDLINE (Ovid)	176
Scopus (Elsevier)	255
Totalt importert til EndNote	781
Dubletter fjernet i EndNote	310
Studieregisterreferanser fra CENTRAL fjernet	46
Totalt til screening etter dublettkontroll i EndNote	425

Søk - PICO I - Prediktiv nøyaktighet - Studieregistre (pågående studier)

Søkedato: 11.07.2022

Søkeansvarlig: Tonje Lehne Refsdal

Fagfellevurdering: Elisabet Hafstad

Database	Antall treff
ClinicalTrials.gov (NIH - National Institutes of Health)	230
ICTRP Search Portal - International Clinical Trials Registry Platform (WHO)	62
Totalt importert til EndNote	292
Dubletter fjernet i EndNote	29
Totalt til screening etter dublettkontroll i EndNote	263

Søk - PICO II - Klinisk effekt - Studieregistre (pågående studier)

Søkedato: 11.07.2022

Søkeansvarlig: Tonje Lehne Refsdal

Fagfellevurdering: Elisabet Hafstad

Database	Antall treff
ClinicalTrials.gov (NIH - National Institutes of Health)	90
ICTRP Search Portal - International Clinical Trials Registry Platform (WHO)	91
Totalt importert til EndNote	181
Studieregisterreferanser fra søk i april lagt til (CENTRAL)	46
Totalt til dublettkontroll i EndNote	227
Dubletter fjernet i EndNote	58
Totalt til screening etter dublettkontroll i EndNote	168

Søk - PICO I - Prediktiv nøyaktighet

Database: CINAHL

Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 09.03.2022		
Avgrensinger: Limiters - Exclude MEDLINE records		
#	Query	Results
S1	MH "Health Screening" AND MH "Algorithms"	695
S2	TI ((screen* and (algorithm* or (predict* N1 model*))) OR AB ((screen* and (algorithm* or (predict* N1 model*))) OR SU ((screen* and (algorithm* or (predict* N1 model*))))	5,675
S3	S1 OR S2	5,675
S4	MH "Pregnancy Trimester, First"	5,604
S5	TI (((first OR "1" OR "1st") N2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) N1 week* AND (pregnan* OR gestation*)) OR ((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") N1 month* AND (pregnan* OR gestation*))) OR AB (((first OR "1" OR "1st") N2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) N1 week* AND (pregnan* OR gestation*)) OR ((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") N1 month* AND (pregnan* OR gestation*))) OR SU (((first OR "1" OR "1st") N2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) N1 week* AND (pregnan* OR gestation*)) OR ((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") N1 month* AND (pregnan* OR gestation*)))	19,577
S6	MH "Preeclampsia" OR MH "Hypertension, Pregnancy-Induced"	9,488
S7	TI (preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (EPH W0 (complex OR toxaemia* OR toxemia*)) OR ((toxaemia* OR toxemia*) N4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) N2 hypertensi*) OR AB (preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (EPH W0 (complex OR toxaemia* OR toxemia*)) OR ((toxaemia* OR toxemia*) N4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) N2 hypertensi*) OR TI (preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (EPH W0 (complex OR toxaemia* OR toxemia*)) OR SU ((toxaemia* OR toxemia*) N4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) N2 hypertensi*)	18,061
S8	S4 OR S5 OR S6 OR S7	37,168
S9	S3 AND S8	260
S10	MH "Arterial Pressure"	3,464

S11	TI ((((("mean arter*" or "mean aortic") N1 pressure) or MAP)) OR AB ((((("mean arter*" or "mean aortic") N1 pressure) or MAP)) OR SU ((((("mean arter*" or "mean aortic") N1 pressure) or MAP))	32,934
S12	S10 OR S11	34,948
S13	TI ((((("uterine artery" or "a. uterina" or "arteria uterina") N5 (pulsat* W0 flow or pulsatility or Doppler or ultrasound or sonograph*)) or UTPI or UTaPI)) OR AB ((((("uterine artery" or "a. uterina" or "arteria uterina") N5 (pulsat* W0 flow or pulsatility or Doppler or ultrasound or sonograph*)) or UTPI or UTaPI)) OR SU((((("uterine artery" or "a. uterina" or "arteria uterina") N5 (pulsat* W0 flow or pulsatility or Doppler or ultrasound or sonograph*)) or UTPI or UTaPI))	898
S14	MH "Placenta Growth Factor"	28
S15	TI ((placenta* W0 "growth factor*" OR PLGF*)) OR AB ((placenta* W0 "growth factor*" or PLGF*)) OR SU((placenta* W0 "growth factor*" OR PLGF*))	1,260
S16	S14 OR S15	1,260
S17	S12 AND S13 AND S16	88
S18	S9 OR S17	317
S19	S9 OR S17 [Limiters - Exclude MEDLINE records]	33

Database: Cochrane Library		
Søkegrensesnitt: Advanced Search – Search Manager		
Søkedato: 09.03.2022		
ID	Search	Hits
#1	[mh ^"Mass Screening"] AND [mh ^"Algorithms"]	42
#2	((screen* and (algorithm* or (predict* NEAR/2 model*)))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2030
#3	#1 OR #2	2030
#4	MeSH descriptor: [Pregnancy Trimester, First] this term only	685
#5	(((((first or "1" or "1st") NEAR/3 trimester*) or (("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) NEAR/2 week* AND (pregnan* or gestation*)) or ((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd" or third or three or "3" or "3rd") NEAR/2 month* AND (pregnan* or gestation*))))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18537
#6	MeSH descriptor: [Preeclampsia] this term only	1071
#7	MeSH descriptor: [Hypertension, Pregnancy-Induced] this term only	226
#8	(((((preeclamp* or pre-eclamp*) or (EPH NEXT (complex or tox?emi*)) or (tox?emi* NEAR/5 pregnan*) or gestosis or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) NEAR/3 hypertensi*))))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5156

#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	22695
#10	#3 AND #9	95
#11	MeSH descriptor: [Arterial Pressure] this term only	475
#12	[mh ^"Uterine Artery"] AND [mh ^"Pulsatile Flow"]	14
#13	((("a. uterina" or (arter* NEAR/6 uterin*)) AND (pulsatil* or Doppler or ultrasound or sonograph*)) or UTPI or UTaPI):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	559
#14	((((mean NEXT arter* or mean NEXT aortic) NEXT/2 pressure) or MAP)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23428
#15	#11 OR #14	23640
#16	#12 OR #13	559
#17	MeSH descriptor: [Placenta Growth Factor] this term only	44
#18	((placenta* NEXT growth NEXT factor* OR PLGF*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	329
#19	#17 OR #18	329
#20	#15 AND #16 AND #19	13
#21	#10 OR #20	99

Database: Embase 1974 to 2022 March 08		
Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 09.03.2022		
#	Searches	Results
1	mass screening/ and algorithm/	762
2	(screen* and (algorithm* or (predict* adj2 model*))).ti,bt,ot,ab,kf.	36179
3	1 or 2	36592
4	first trimester pregnancy/ or (((first or "1" or "1st") adj3 trimester*) or (((("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) adj2 week*) and (pregnan* or gestation*)) or (((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd" or third or three or "3" or "3rd") adj2 month*) and (pregnan* or gestation*))).ti,bt,ot,ab,kf.	121263
5	preeclampsia/ or maternal hypertension/ or (preclamp* or pre-eclamp*).ti,bt,ot,ab,kf. or (EPH adj (complex or tox?emi*)).ti,bt,ot,ab,kf. or (tox?emi* adj5 pregnan*).ti,bt,ot,ab,kf. or gestosis.ti,bt,ot,ab,kf. or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) adj3 hypertensi*).ti,bt,ot,ab,kf.	88259
6	4 or 5	198636
7	3 and 6	858
8	mean arterial pressure/ or (((mean arter* or mean aortic) adj2 pressure) or MAP).ti,bt,ot,ab,kf.	276719

9	(uterine artery/ and pulsatile flow/) or (((("a. uterina" or (arter* adj6 uterin*)) and (pulsatil* or Doppler or ultrasound or sonograph*)) or UTPI or UTaPI).ti,bt,ot,ab,kf.	5650
10	placental growth factor/ or (placenta* growth factor* or PLGF*).ti,bt,ot,ab,kf.	7585
11	8 and 9 and 10	168
12	7 or 11	963

Database: Epistemonikos		
Søkegrensesnitt: Advanced Search – Title/Abstract		
Søkedato: 09.03.2022		
Avgrensinger: Systematic Review, Broad Synthesis og Structured summary		
	((screen* AND (algorithm* OR (predict* AND model*))) AND ("first trimester" OR "1 trimester" OR "1st trimester" OR preeclamp* OR pre-eclamp* OR "pre eclampsia" OR "pregnancy toxemia" OR " pregnancy toxemia" OR gestosis OR ((maternal OR maternity OR pregnan* OR gestation*) AND (hypertens*))))	
OR		
	((("mean arterial pressure" OR "mean aortic pressure" OR MAP) AND (((("uterine artery" or "a. uterina" or "arteria uterina") AND ("pulsatile flow" OR pulsatility OR Doppler OR ultrasound OR sonograph*)) OR UTPI OR UTaPI) AND ("placental growth factor" OR "placenta growth factor" OR "placental growth factors" OR "placenta growth factors" OR PLGF*))	
	Antall treff	82
	Systematic Review	32
	Broad Synthesis	1
	Structured Summary	0
	Totalt	33

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 08, 2022		
Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 09.03.2022		
1	Mass Screening/ and Algorithms/	1690
2	(screen* and (algorithm* or (predict* adj2 model*))).ti,bt,ot,ab,kf.	23989
3	1 or 2	24957
4	Pregnancy Trimester, First/ or (((first or "1" or "1st") adj3 trimester*) or (((("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) adj2 week*) and (pregnan* or gestation*)) or (((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd"	75872

	or third or three or "3" or "3rd") adj2 month*) and (pregnan* or gestation*))) .ti, bt, ot, ab, kf.	
5	Preeclampsia/ or Hypertension, Pregnancy-Induced/ or (preeclamp* or pre-eclamp*) .ti, bt, ot, ab, kf. or (EPH adj (complex or tox?emi*) .ti, bt, ot, ab, kf. or (tox?emi* adj5 pregnan*) .ti, bt, ot, ab, kf. or gestosis .ti, bt, ot, ab, kf. or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) adj3 hypertensi*) .ti, bt, ot, ab, kf.	58217
6	4 or 5	129061
7	3 and 6	553
8	Arterial Pressure/ or (((mean arter* or mean aortic) adj2 pressure) or MAP) .ti, bt, ot, ab, kf.	207079
9	(Uterine Artery/ and Pulsatile Flow/) or ((("a. uterina" or (arter* adj6 uterin*)) and (pulsatil* or Doppler or ultrasound or sonograph*)) or UTPI or UTaPI) .ti, bt, ot, ab, kf.	3798
10	Placenta Growth Factor/ or (placenta* growth factor* or PLGF*) .ti, bt, ot, ab, kf.	3790
11	8 and 9 and 10	128
12	7 or 11	633

Database: Scopus		
Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 09.03.2022		
	TITLE-ABS-KEY (((screen* AND (algorithm* OR (predict* W/1 model*)))) AND ((((first OR "1" OR "1st") W/2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) W/1 week*) AND (pregnan* OR gestation*)) OR (((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") W/1 month*) AND (pregnan* OR gestation*)) OR (preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (eph PRE/0 (complex OR toxaemi* OR toxemi*)) OR ((toxaemi* OR toxemi*) W/4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) W/2 hypertensi*))))	
OR		
	TITLE-ABS-KEY (((("mean arter*" OR "mean aortic") W/1 pressure) OR MAP) AND ((("a. uterina" OR (arter* W/5 uterin*)) AND (pulsatil* OR Doppler OR ultrasound OR sonograph*)) OR UTPI or UTaPI) AND ((placenta* PRE/0 "growth factor*") or PLGF*))	
	Antall treff	846

Database: International HTA database - INAHTA

Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 09.03.2022		
	"Preeclampsia"[mh]	16
	Project status - Completed	14

Søk - PICO II - Klinisk effekt - Systematiske oversikter

Database: CINAHL		
Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 01.02.2022		
Avgrensinger: Published Date: 20170101-20221231		
#	Query	Results
S1	MH "Preeclampsia/PC" OR "Aspirin"	13,362
S2	TI (((ASA N0 prophyla*) OR aspirin OR acetylsalicyl* OR "acetyl-salicyl*" OR "salicylic acid" OR antiplatelet* OR "anti-platelet*") OR AB (((ASA N0 prophyla*) OR aspirin OR acetylsalicyl* OR "acetyl-salicyl*" OR "salicylic acid" OR antiplatelet* OR "anti-platelet*"))	20,155
S3	S1 OR S2	25,084
S4	MH "Pregnancy Trimester, First"	5,581
S5	TI ((((first OR "1" OR "1st") N2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) N1 week* AND (pregnan* OR gestation*)) OR ((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") N1 month* AND (pregnan* OR gestation*)))) OR AB ((((first OR "1" OR "1st") N2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) N1 week* AND (pregnan* OR gestation*)) OR ((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") N1 month* AND (pregnan* OR gestation*))))	17,846
S6	MH "Preeclampsia" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced"	9,438
S7	TI ((preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (EPH W0 (complex OR toxaemia* OR toxemia*)) OR ((toxaemia* OR toxemia*) N4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) N2 hypertensi*)) OR AB ((preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (EPH W0 (complex OR toxaemia* OR toxemia*)) OR ((toxaemia* OR toxemia*) N4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) N2 hypertensi*))	17,193
S8	S4 OR S5 OR S6 OR S7	36,283
S9	S3 AND S8	1,366

S10	(MH "Systematic Review") OR (MH "Meta Analysis") OR (MH "Practice Guidelines") OR TI (((systematic* OR evidence OR research OR literature) N3 (review* OR overview* OR syn-thes*)) OR "review of reviews" OR "overview of reviews" OR "meta-anal*" OR metaanalys* OR metanalys* OR (technology W0 (assessment* OR reassessment* OR re-assessment*)) OR HTA or guideline*) OR AB (((systematic* OR evidence OR re- search OR literature) N3 (review* OR overview* OR syn-thes*)) OR "review of reviews" OR "overview of reviews" OR "meta-anal*" OR metaanalys* OR metanalys* OR (technology W0 (assessment* OR reassessment* OR re-assessment*)) OR HTA)	416,165
S11	S9 AND S10	275
S12	S9 AND S10	275
S13	S9 AND S10 [Limiters - Published Date: 20170101-20221231]	114

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews		
Søkegrensesnitt: Advanced Search – Search Manager i Cochrane Library		
Avgrensinger: Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Feb 2022		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Preeclampsia] this term only and with qualifier(s): [prevention & control - PC]	266
#2	MeSH descriptor: [Aspirin] this term only	6106
#3	((ASA NEAR/1 prophyla*) or aspirin or acetylsalicyl* or ace-tyl-salicyl* or salicylic NEXT acid or antiplatelet* or anti-platelet*)	22623
#4	#1 OR #2 OR #3	22777
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy Trimester, First] this term only	682
#6	(((((first or "1" or "1st") NEAR/3 trimester*) or (("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) NEAR/2 week* AND (pregnan* or gestation*)) or ((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd" or third or three or "3" or "3rd") NEAR/2 month* AND (pregnan* or gesta-tion*))))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18386
#7	MeSH descriptor: [Preeclampsia] this term only	1057
#8	MeSH descriptor: [Hypertension, Pregnancy-Induced] this term only	222
#9	((((preeclamp* or pre-eclamp*) or (EPH NEXT (complex or tox?emi*)) or (tox?emi* NEAR/5 pregnan*) or gestosis or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) NEAR/3 hypertensi*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5068
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	22472
#11	#4 AND #10	952

#12	#4 AND #10 in Cochrane Reviews	53
#13	#12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Feb 2022	22

Database: Embase 1974 to 2022 January 31		
Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 01.02.2022		
#	Searches	Results
1	preeclampsia/pc or acetylsalicylic acid/ or ((ASA adj1 prophyla*) or aspirin or acetylsalicyl* or acetyl-salicyl* or salicylic acid or antiplatelet* or anti-platelet*).ti,bt,ot,ab,kf.	287504
2	first trimester pregnancy/ or (((first or "1" or "1st") adj3 trimester*) or (((("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) adj2 week*) and (pregnan* or gestation*)) or (((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd" or third or three or "3" or "3rd") adj2 month*) and (pregnan* or gestation*))).ti,bt,ot,ab,kf.	120438
3	preeclampsia/ or maternal hypertension/ or (preeclamp* or pre-eclamp*).ti,bt,ot,ab,kf. or (EPH adj (complex or tox?emi*).ti,bt,ot,ab,kf. or (tox?emi* adj5 pregnan*).ti,bt,ot,ab,kf. or gestosis.ti,bt,ot,ab,kf. or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) adj3 hypertensi*).ti,bt,ot,ab,kf.	87559
4	2 or 3	197201
5	1 and 4	6190
6	systematic review/ or exp meta analysis/ or biomedical technology assessment/ or practice guideline/ or (((systematic* or evidence or research or literature) adj4 (review* or overview* or synthes*)) or review of reviews or overview of reviews or meta-anal* or metaanal* or metanal* or (technology adj (assessment* or reassessment* or re-assessment*)) or HTA).ti,bt,ab,kf. or guideline*.ti,kf.	1519567
7	5 and 6	1030
8	limit 7 to yr="2017 -Current"	406
9	limit 8 to embase	295

Database: Epistemonikos		
Søkegrensesnitt: Advanced Search – Title/Abstract		
Søkedato: 01.02.2022		
Avgrensinger: Systematic Review, Broad Synthesis og Structured summary, 2017 - 2022		

	(ASA OR aspirin OR acetylsalicyl* OR acetyl-salicyl* OR "acetyl salicyl" OR "salicylic acid" OR antiplatelet* OR anti-platelet* OR "anti platelet" OR "anti platelets")	
AND		
	("first trimester" OR "1 trimester" OR "1st trimester" OR preeclamp* OR pre-eclamp* OR "pre eclampsia" OR "pregnancy toxemia" OR "pregnancy toxaemia" OR gestosis OR ((maternal OR maternity OR pregnan* OR gestation*) AND (hypertens*)))	
	Antall treff	375
	Avgrensing på år 2017-2022	82
	Systematic Review	58
	Broad Synthesis	2
	Structured Summary	0
	Totalt	60

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 31, 2022		
Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 01.02.2022		
#	Searches	Results
1	Preeclampsia/pc or Aspirin/ or ((ASA adj1 prophyla*) or aspirin or acetylsalicyl* or acetyl-salicyl* or salicylic acid or antiplatelet* or anti-platelet*).ti,bt,ot,ab,kf.	113295
2	Pregnancy Trimester, First/ or (((first or "1" or "1st") adj3 trimester*) or (((("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) adj2 week*) and (pregnan* or gestation*)) or (((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd" or third or three or "3" or "3rd") adj2 month*) and (pregnan* or gestation*))).ti,bt,ot,ab,kf.	75499
3	Preeclampsia/ or Hypertension, Pregnancy-Induced/ or (preeclamp* or pre-eclamp*).ti,bt,ot,ab,kf. or (EPH adj (complex or tox?emi*).ti,bt,ot,ab,kf. or (tox?emi* adj5 pregnan*).ti,bt,ot,ab,kf. or gestosis.ti,bt,ot,ab,kf. or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) adj3 hypertensi*).ti,bt,ot,ab,kf.	57841
4	2 or 3	128352
5	1 and 4	3107
6	(Meta-Analysis or Systematic Review or Guideline or Practice Guideline).pt. or exp "Meta-Analysis as Topic"/ or exp "Technology Assessment, Biomedical"/ or (((systematic* or evidence or research or literature) adj4 (review* or overview* or synthes*)) or review of reviews or overview of reviews or meta-anal* or metaanal* or metanal* or (technology adj	926133

	(assessment* or reassessment* or re-assessment*) or HTA).ti, bt, ab, kf. or guideline*.ti, kf.	
7	5 and 6	433
8	limit 7 to yr="2017 -Current"	156

Database: Scopus Søkegrensesnitt: Advanced Search Søkedato: 01.02.2022 Avgrensinger: PUBYEAR > 2016		
	(TITLE-ABS-KEY((asa W/0 prophyla*) OR aspirin OR acetylsalicyl* OR "acetyl-salicyl*" OR "salicylic acid" OR antiplatelet* OR "anti-platelet*") AND TITLE-ABS-KEY(((first OR "1" OR "1st") W/2 trimester*) OR (((("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) W/1 week*) AND (pregnan* OR gestation*)) OR (((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") W/1 month*) AND (pregnan* OR gestation*)) OR (preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (eph PRE/0 (complex OR toxemia* OR toxemi*)) OR ((toxaemi* OR toxemi*) W/4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) W/2 hypertensi*)) AND (TITLE-ABS-KEY(((systematic* OR evidence OR research OR literature) W/3 (review* OR overview* OR synthes*)) OR "review of reviews" OR "overview of reviews" OR "meta-anal*" OR metaanalysis* OR metanalysis* OR (technology PRE/0 (assessment* OR reassessment* OR re-assessment*)) OR hta) OR TITLE(guideline*) OR KEY(guideline*)) AND PUBYEAR > 2016	306

Søk - PICO II - Klinisk effekt - Primærstudier (RCT)

Database: CINAHL Søkegrensesnitt: EBSCOhost Research Databases - Advanced Search Søkedato: 04.04.2022 Avgrensinger: Studiefilter for RCT basert på Glanville J, Dooley G, Wisniewski S, Foxlee R, Noel-Storr A. Development of a search filter to identify reports of controlled clinical trials within CINAHL Plus. Health Information and Libraries Journal 2019b; 36: 73-90, Limiters - Published Date: 20200401-20220431		
#	Query	Results
S1	MH "Preeclampsia/PC" OR MH "Aspirin"	13,439
S2	TI ((ASA N0 prophyla*) OR aspirin OR acetylsalicyl* OR "acetyl-salicyl*" OR "salicylic acid" OR antiplatelet* OR "anti-platelet*") OR AB ((ASA N0 prophyla*) OR aspirin OR acetylsalicyl* OR "acetyl-salicyl*" OR "salicylic acid" OR antiplatelet* OR "anti-platelet*")	20,380

S3	S1 OR S2	25,326
S4	MH "Pregnancy Trimester, First"	5,622
S5	TI (((first OR "1" OR "1st") N2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) N1 week* AND (pregnan* OR gestation*)) OR ((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") N1 month* AND (pregnan* OR gestation*))) OR AB (((first OR "1" OR "1st") N2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) N1 week* AND (pregnan* OR gestation*)) OR ((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") N1 month* AND (pregnan* OR gestation*)))	18,075
S6	MH "Preeclampsia" OR MH "Hypertension, Pregnancy-Induced"	9,564
S7	TI (preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (EPH W0 (complex OR toxaemia* OR toxemia*)) OR ((toxaemia* OR toxemia*) N4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) N2 hypertensi*) OR AB (preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (EPH W0 (complex OR toxaemia* OR toxemia*)) OR ((toxaemia* OR toxemia*) N4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) N2 hypertensi*)	18,159
S8	S4 OR S5 OR S6 OR S7	37,353
S9	S3 AND S8	1,406
S10	(MH randomized controlled trials OR MH double-blind studies OR MH single-blind studies OR MH random assignment OR MH pretest-posttest design OR MH cluster sample OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR (MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control)) OR MH (placebos) OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH (crossover design) OR MH (comparative studies) OR AB (cluster W3 RCT)) NOT ((MH animals+ OR MH animal studies OR TI animal model*) NOT MH human)	901,023
S11	S9 AND S10	435
S12	S9 AND S10	80

Database: CENTRAL - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Søkegrensesnitt: Advanced Search – Search Manager i Cochrane Library
Søkedato: 04.04.2022
Avgrensinger: Publication date Between Apr 2020 and Apr 2022

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Pregnancy Trimester, First] this term only	689

#2	(((((first or "1" or "1st") NEAR/3 trimester*) or (("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) NEAR/2 week* AND (pregnan* or gestation*)) or ((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd" or third or three or "3" or "3rd") NEAR/2 month* AND (pregnan* or gestation*))))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18673
#3	MeSH descriptor: [Preeclampsia] this term only	1077
#4	MeSH descriptor: [Hypertension, Pregnancy-Induced] this term only	226
#5	(((((preeclamp* or pre-eclamp*) or (EPH NEXT (complex or tox?emi*)) or (tox?emi* NEAR/5 pregnan*) or gestosis or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) NEAR/3 hypertensi*))))):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5170
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	22833
#7	MeSH descriptor: [Preeclampsia] this term only and with qualifier(s): [prevention & control - PC]	274
#8	MeSH descriptor: [Aspirin] this term only	6164
#9	((((ASA NEAR/1 prophyla*) or aspirin or acetylsalicyl* or acetyl-salicyl* or salicylic NEXT acid or antiplatelet* or antiplatelet*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21802
#10	#7 OR #8 OR #9	21966
#11	#6 AND #10	941
#12	#11 in Trials	906
#13	#12 with Cochrane Library publication date Between Apr 2020 and Apr 2022	129

Database: Embase 1974 to 2022 April 01		
Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 04.04.2022		
Avgrensinger: Studiefilter for RCT basert på Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2018 revision); Ovid format (Glanville et al 2019a), Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S, Noel-Storr A, Edwards M, Dooley G. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. Health Information and Libraries Journal 2019a; 36: 264-277, avgrensing på dato fra april 2020 - 2022		
#	Searches	Results
1	randomized controlled trial/	702926
2	controlled clinical trial/	465357
3	random\$.ti,ab.	1773082
4	randomization/	93516
5	intermethod comparison/	281690
6	placebo.ti,ab.	338831

7	(compare or compared or comparison).ti.	561106
8	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	2473605
9	(open adj label).ti,ab.	95904
10	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.	254954
11	double blind procedure/	193738
12	parallel group\$1.ti,ab.	29127
13	(crossover or cross over).ti,ab.	115533
14	((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab.	376476
15	(assigned or allocated).ti,ab.	443293
16	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.	403818
17	(volunteer or volunteers).ti,ab.	266320
18	human experiment/	570198
19	trial.ti.	354879
20	(random\$ adj sampl\$ adj7 (cross section\$ or questionnaire\$1 or survey\$ or database\$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)	8920
21	cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.)	304481
22	((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab.	19619
23	(systematic review not (trial or study)).ti.	205107
24	(nonrandom\$ not random\$).ti,ab.	17670
25	random field\$.ti,ab.	2672
26	(random cluster adj3 sampl\$).ti,ab.	1423
27	(review.ab. and review.pt.) not trial.ti.	980031
28	we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.)	41172
29	update review.ab.	121
30	(databases adj4 searched).ab.	49660
31	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/	1144420
32	animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2402802
33	or/1-19	5717672
34	or/20-32	3928729
35	33 not 34	5066059

36	preeclampsia/pc or acetylsalicylic acid/ or ((ASA adj1 prophyla*) or aspirin or acetylsalicyl* or acetyl-salicyl* or salicylic acid or antiplatelet* or anti-platelet*).ti,bt,ot,ab,kf.	290702
37	first trimester pregnancy/ or (((first or "1" or "1st") adj3 trimester*) or (((("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) adj2 week*) and (pregnan* or gestation*)) or (((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd" or third or three or "3" or "3rd") adj2 month*) and (pregnan* or gestation*))).ti,bt,ot,ab,kf.	121872
38	preeclampsia/ or maternal hypertension/ or (preeclamp* or pre-eclamp*).ti,bt,ot,ab,kf. or (EPH adj (complex or tox?emi*).ti,bt,ot,ab,kf. or (tox?emi* adj5 pregnan*).ti,bt,ot,ab,kf. or gestosis.ti,bt,ot,ab,kf. or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) adj3 hypertensi*).ti,bt,ot,ab,kf.	88705
39	37 or 38	199630
40	36 and 39	6284
41	35 and 40	1318
42	(202004* or 202005* or 202006* or 202007* or 202008* or 202009* or 202010* or 202011* or 202012* or 2021* or 2022*).dc.	4202229
43	41 and 42	221
44	limit 43 to embase	141

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 01, 2022		
Søkegrensesnitt: Advanced Search		
Søkedato: 04.04.2022		
Avgrensinger: Studiefilter for RCT basert på Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision), avgrensning på dato fra april 2020 - 2022		
#	Searches	Results
1	Preeclampsia/pc or Aspirin/ or ((ASA adj1 prophyla*) or aspirin or acetylsalicyl* or acetyl-salicyl* or salicylic acid or antiplatelet* or anti-platelet*).ti,bt,ot,ab,kf.	114128
2	Pregnancy Trimester, First/ or (((first or "1" or "1st") adj3 trimester*) or (((("11" or eleven* or "12" or twelve* or "13" or thirteen* or "14" or fourteen* or "15" or fifteen* or "16" or sixteen*) adj2 week*) and (pregnan* or gestation*)) or (((first or one or "1" or "1st" or second or two or "2" or "2nd" or third or three or "3" or "3rd") adj2 month*) and (pregnan* or gestation*))).ti,bt,ot,ab,kf.	76180
3	Preeclampsia/ or Hypertension, Pregnancy-Induced/ or (preeclamp* or pre-eclamp*).ti,bt,ot,ab,kf. or (EPH adj	58457

	(complex or tox?emi*).ti,bt,ot,ab,kf. or (tox?emi* adj5 pregnan*).ti,bt,ot,ab,kf. or gestosis.ti,bt,ot,ab,kf. or ((gestation* or maternal or maternity or pregnan*) adj3 hypertensi*).ti,bt,ot,ab,kf.	
4	2 or 3	129579
5	1 and 4	3158
6	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or randomised).ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.	5324107
7	exp Animals/ not Humans/	4982747
8	6 not 7	4634588
9	5 and 8	1460
10	(202004* or 202005* or 202006* or 202007* or 202008* or 202009* or 202010* or 202011* or 202012* or 2021* or 2022*).dt.	3100834
11	9 and 10	176

Database: Scopus Søkegrensesnitt: Advanced Search Søkedato: 04.04.2022 Avgrensinger: ORIG-LOAD-DATE > 20200331		
	(ORIG-LOAD-DATE > 20200331) AND TITLE-ABS-KEY ((asa W/0 prophyla*) OR aspirin OR acetylsalicyl* OR "acetyl-salicyl*" OR "salicylic acid" OR antiplatelet* OR "antiplatelet*") AND TITLE-ABS-KEY (((first OR "1" OR "1st") W/2 trimester*) OR (("11" OR eleven* OR "12" OR twelve* OR "13" OR thirteen* OR "14" OR fourteen* OR "15" OR fifteen* OR "16" OR sixteen*) W/1 week*) AND (pregnan* OR gestation*)) OR (((first OR one OR "1" OR "1st" OR second OR two OR "2" OR "2nd" OR third OR three OR "3" OR "3rd") W/1 month*) AND (pregnan* OR gestation*)) OR (preeclamp* OR "pre-eclamp*") OR (eph PRE/0 (complex OR toxaemi* OR toxemi*)) OR ((toxaemi* OR toxemi*) W/4 pregnan*) OR gestosis OR ((gestation* OR maternal OR maternity OR pregnan*) W/2 hypertensi*)) AND TITLE-ABS-KEY ((clinic* W/1 trial*) OR (randomi* W/1 control*) OR (randomi* W/2 trial*) OR (random* W/1 assign*) OR (random* W/1 allocat*) OR (control* W/1 clinic*) OR (control* W/1 trial) OR placebo* OR (quantitat* W/1 stud*) OR (control* W/1 stud*) OR (randomi* W/1 stud*) OR (singl* W/1 blind*) OR (singl* W/1 mask*) OR (doubl* W/1 blind*) OR (doubl* W/1 mask*) OR (tripl* W/1 blind*) OR (tripl* W/1 mask*) OR (trebl* W/1 blind*) OR (trebl* W/1 mask*))	255 treff

Søk - PICO I - Prediktiv nøyaktighet - Studieregistre (pågående studier)

Database: ClinicalTrials.gov		
Søkegrensesnitt: Basic Search – Other Terms		
Søkedato: 11.07.2022		
	((screening OR algorithm OR "prediction model") AND (preeclampsia OR preeclampsia OR "pre eclampsia" OR "pregnancy toxemia" OR "pregnancy toxaemia" OR gestosis))	230

Database: ICTRP Search Portal		
Søkegrensesnitt: Basic Search		
Søkedato: 11.07.2022		
	((screening OR algorithm OR algorithms OR "prediction model" OR "prediction models") AND (preeclampsia OR preeclampsia OR "pre eclampsia" OR "pregnancy toxemia" OR "pregnancy toxaemia" OR gestosis))	62

Søk - PICO II - Klinisk effekt - Studieregistre (pågående studier)

Database: ClinicalTrials.gov		
Søkegrensesnitt: Basic Search – Other Terms		
Søkedato: 11.07.2022		
	(ASA OR aspirin OR aspirina OR "acetylsalicylic acid" OR "acetyl-salicylic" OR "acetyl salicylic" OR "salicylic acid") AND (preeclampsia OR preeclampsia OR "pre eclampsia" OR "pregnancy toxemia" OR "pregnancy toxaemia" OR gestosis)	90

Database: ICTRP Search Portal		
Søkegrensesnitt: Basic Search		
Søkedato: 11.07.2022		
	(ASA OR aspirin OR aspirina OR "acetylsalicylic acid" OR "acetyl-salicylic" OR "acetyl salicylic" OR "salicylic acid") AND (preeclampsia OR preeclampsia OR "pre eclampsia" OR "pregnancy toxemia" OR "pregnancy toxaemia" OR gestosis)	91

Vedlegg 3: QUAPAS

Domain	Participant recruitment	Index test	Target event	Study flow	Analysis
Description	Describe methods for recruiting participants [†] Describe participants [†]	Describe the index test (definition, method of measurement and interpretation) [†]	Describe the target event (definition, method of measurement and interpretation) [†]	Describe the time horizon from the index test to the target event Describe any participants lost to follow-up or excluded from the 2x2 table [†]	Describe the statistical analysis
Signalling questions (yes, no, unclear)	Was there consecutive or random enrolment of participants? Do participants represent the intended population?	Was the method and setting for performing the index test the same for all participants? [†] If a threshold was used, was it pre-specified?	Was the method used to measure the target event valid and reliable? [†] Was the method used to measure the targets events the same for all participants? [†] Was the target event measured without knowledge of the index test results? [†]	Were methods used to account for censoring? Was the statistical method appropriate for the design of the study? [†]	Where methods used to account for censoring? Was the statistical methods used appropriate for the design of study? [†] Where methods used to account for competing events?
Risk of bias (high, low, unclear)	Could the selection of participants have introduced bias? *	Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? *	Could the measurement of the target test have introduced bias?	Could the study flow have introduced bias? *	Could the analysis have introduced bias? †
Concerns about applicability (high, low, unclear)	Are there concerns about the participants do not match the review question? *	Are there concerns that the index test, its conduct or interpretation differ from the review question? *	Are there concerns that the target event does not match the review question? *	Are there concerns that the time horizon does not match the review question?	

* Items of QUADAS

† Items of QUIPS

Vedlegg 4: Liste over de 20 studiene med PAPP-A i algoritmen

1. Acosta-Alfaro LF, Ramos-Martinez MA, Osuna-Ramirez I, et al. Predictive model for pregnancy-induced hypertension in mexican women. *Ginecologia y Obstetricia de Mexico*. 2021 2021;89(4):299-308. doi:10.24245/gom.v89i4.5106
2. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides Kypros H. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenatal diagnosis*. 2011 2011;31(1):66-74. doi:10.1002/pd.2660
3. Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021 2021;224(2):204.e1-204.e7. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.008
4. Cabunac P, Karadzov O, Natasa, et al. Use of FMF algorithm for prediction of preeclampsia in high risk pregnancies: a single center longitudinal study. *Hypertension in pregnancy*. 2021 2021;40(3):171-179. doi:10.1080/10641955.2021.1921791
5. Chang Y, Chen X, Cui H-Y, Li X, Xu Y-L. New Predictive Model at 11+0 to 13+6 Gestational Weeks for Early-Onset Preeclampsia With Fetal Growth Restriction. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2017 2017;24(5):783-789. doi:10.1177/1933719116669053
6. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, et al. First-Trimester Combined Multi-marker Prospective Study for the Detection of Pregnancies at a High Risk of Developing Preeclampsia Using the Fetal Medicine Foundation-Algorithm. Fetal diagnosis and therapy. 2018 2018;43(4):266-273. doi:10.1159/000477934
7. Kumar M, Sharma K, Singh S, Singh R, Singh A, Bhattacharjee J. Use of first-trimester placenta growth factor concentration to predict hypertensive disorders of pregnancy in a low-risk Asian population. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2017 2017;139(3):301-306. doi:10.1002/ijgo.12301
8. Lakshmy S, Ziyaulla T, Rose N. The need for implementation of first trimester screening for preeclampsia and fetal growth restriction in low resource settings. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2021 2021;34(24):4082-4089. doi:10.1080/14767058.2019.1704246

9. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE trial: incidence of preterm preeclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018 2018;51(6):738-742. doi:10.1002/uog.19019
10. Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010 2010;35(6):662-70. doi:10.1002/uog.7628
11. Poon Leona CY, Kametas Nikos A, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides Kypros H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2009 2009;53(5):812-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
12. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm preeclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017 2017;50(4):492-495. doi:10.1002/uog.18816
13. Romero I, Ximena C, Uriel M, et al. Comparison of preeclampsia and fetal growth restriction screenings at first trimester in a high-risk population. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2021 2021;47(2):765-773. doi:10.1111/jog.14605
14. Skrastad Ragnhild B, Hov Gunhild G, Blaas Harm-Gerd K, Romundstad Pal R, Salvesen Kjell A. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2014 2014;93(12):1238-47. doi:10.1111/aogs.12479
15. Skrastad RB, Hov GG, Blaas HGK, Romundstad PR, Salvesen KA. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015 2015;122(13):1781-8. doi:10.1111/1471-0528.13194
16. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018 2018;218(1):126.e1-126.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.024
17. Sovio U, Smith G. Evaluation of a simple risk score to predict preterm preeclampsia using maternal characteristics: a prospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2019 2019;126(8):963-970. doi:10.1111/1471-0528.15664
18. Tserensambuu U, Chuluun-Erdene A, Janlav M, Tudevdorj E. The Use of Biochemical and Biophysical Markers in Early Screening for Preeclampsia in Mongolia. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2018 2018;6(3)doi:10.3390/medsci6030057
19. Verma J, Thomas DC, Jhingan G, Puri RD, Verma IC. MoM cutoffs for variables, an important tool for multivariate analysis and accurate interpretation of

preeclampsia risk in high-risk pregnancy at 11-13+6 weeks gestation. *Hypertension in Pregnancy*. 2016 2016;35(4):548-558. doi:10.1080/10641955.2016.1211675

20. Zwertbroek Eva F, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo Caterina M. Performance of the FMF First-Trimester Preeclampsia-Screening Algorithm in a High-Risk Population in The Netherlands. *Fetal diagnosis and therapy*. 2021 2021;48(2):103-111. doi:10.1159/000512335

Vedlegg 5: Relevante ekskluderte studier lest i fulltekst

a) PICO I Systematiske oversikter

Studie	Eksklusjonsårsak
Dröge LA, Verlohren S. Screening, prevention and prediction of preeclampsia. <i>Gynakologische Praxis</i> . 2019 2019;45(3):404-416.	Språk
Gabidullina RI, Ganeeva AV, Shigabutdinova TN. Predictors of preeclampsia. Screening and prophylaxis in the I trimester of pregnancy. <i>Gynecology</i> . 2021 2021;23(5):428-434. doi:10.26442/20795696.2021.5.201213	Språk
Roubalová L, Vojtěch J, Feyereisl J, et al. First-trimester screening for preeclampsia. <i>Ceska Gynekologie</i> . 2019 2019;84(5):361-370.	Språk
Allotey J, Snell K, Smuk M, et al. Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. 2020. 2020. https://doi.org/10.3310/hta24720	Studiedesign
Chaemsaihong P, Sahota Daljit S, Poon Liona C. First trimester preeclampsia screening and prediction. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2022 2022;226(2S):S1071-S1097.e2. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.020	Studiedesign
Mosimann B, Amylidi-Mohr Sofia K, Surbek D, Raio L. FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA - A SYSTEMATIC REVIEW. <i>Hypertension in pregnancy</i> . 2020 2020;39(1):1-11. doi:10.1080/10641955.2019.1682009	Studiedesign
Sunjaya Angela F, Sunjaya Anthony P. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. <i>Journal of family & reproductive health</i> . 2019 2019;13(2):56-69.	Studiedesign
1National Horizon Scanning C. Placental growth factor based tests for the diagnosis of preeclampsia. 2011. 2011.	Søkedato

b) PICO I Primærstudier

Studie	Eksklusjonsårsak
--------	------------------

Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE Trial: Incidence of Preterm Preeclampsia in Patients Fulfilling ACOG and NICE Criteria According to Risk by FMF Algorithm. <i>Obstetrical and Gynecological Survey</i> . 2018 2018;73(11):623-625. doi:10.1097/01.ogx.0000547739.61320.71	Dubletter
Genoux A, Guerby P, Morin M, Perret B, Vayssiere C, Hamdi SM. [Targeted screening for preeclampsia in the first trimester of pregnancy at Toulouse University Hospital]. <i>Le depistage cible de la pre-eclampsie au premier trimestre de la grossesse au CHU de Toulouse</i> . 2018 2018;67(3):111-118. doi:10.1016/j.an-card.2018.04.022	Språk
Kholin AM, Khodzhaeva ZS, Gus AI. 3D power doppler placental bed vascularization in the first trimester prediction of preeclampsia. <i>Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)</i> . 2018 2018;(2):36-43. doi:10.18565/aig.2018.2.36-43	Språk
Kholin AM, Muminova KT, Balashov IS, et al. First-trimester prediction of preeclampsia: Validation of screening algorithms in a Russian population. <i>Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)</i> . 2017 2017;(8):74-84. doi:10.18565/aig.2017.8.74-84	Språk
Surugiu S, Kovacs T, Milea C, Stamatian F. Evaluation of a screening algorithm for multiparametric prech t take i born preeclampsia in the first quarter of the TA a. <i>Obstetrica si Ginecologie</i> . 2014 2014;62(4):237-242.	Språk
Dubon G, Ana, Devlieger R, et al. Cost-utility of a first-trimester screening strategy versus the standard of care for nulliparous women to prevent pre-term preeclampsia in Belgium. <i>Pregnancy hypertension</i> . 2021 2021;25:219-224. doi:10.1016/j.preghy.2021.06.012	Studiedesign
Mone F, McAuliffe Fionnuala M, Malone Fergal D. Application of a preeclampsia screening algorithm in a low-risk nulliparous population. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2018 2018;219(5):506. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.042	Studiedesign
Mone F, Mulcahy C, McParland P, et al. Performance of the fetal medicine foundation preeclampsia screening test in nulliparous women: results of the TEST Multicenter RCT. <i>Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)</i> . 2017 2017;24(1):286A-287A. doi:10.1177/1933719117699773	Studiedesign
Mone F, Mulcahy C, McParland P, et al. Performance of the fetal medicine foundation preeclampsia screening test in nulliparous women: results of the TEST multicenter RCT. <i>BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology Conference: 19th annual conference of the british maternal and fetal medicine society, BMFMS 2017 Netherlands</i> . 2017 2017;124:10. doi:10.1111/1471-0528.14585	Studiedesign

Nct. Trial of Early Screening Test for Preeclampsia and Growth Restriction. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03674606 . 2018 2018;	Studiedesign
Poon L. ASPRE trial: incidence of preterm preeclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by the FMF algorithm. <i>Prenatal diagnosis</i> . 2018 2018;38:14-15. doi:10.1002/pd.5300	Studiedesign
Benko Z, Wright A, Rehal A, et al. Prediction of preeclampsia in twin pregnancy by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: data from EVENTS trial. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2021 2021;57(2):257-265. doi:10.1002/uog.23531	Populasjon
Crovetto F, Figueras F, Crispi F, et al. Forms of Circulating Luteinizing Hormone Human Chorionic Gonadotropin Receptor for the Prediction of Early and Late Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. <i>Fetal diagnosis and therapy</i> . 2015 2015;38(2):94-102. doi:10.1159/000371516	Populasjon
Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. <i>Fetal diagnosis and therapy</i> . 2014 2014;35(4):258-66. doi:10.1159/000358302	Populasjon
Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. <i>Prenatal diagnosis</i> . 2015 2015;35(2):183-91. doi:10.1002/pd.4519	Populasjon
Francisco C, Wright D, Benko Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for preeclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2017 2017;50(5):589-595. doi:10.1002/uog.17531	Populasjon
Maymon R, Trahtenherts A, Svirsky R, et al. Developing a new algorithm for first and second trimester preeclampsia screening in twin pregnancies. <i>Hypertension in pregnancy</i> . 2017 2017;36(1):108-115. doi:10.1080/10641955.2016.1242605	Populasjon
Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, et al. Cut-off values for Gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery Doppler. <i>Journal of gynecology obstetrics and human reproduction</i> . 2021 2021;50(1):101827. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101827	Populasjon
Myers JE, Kenny LC, McCowan LME, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm	Populasjon

preeclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. <i>BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology</i> . 2013 2013;120(10):1215-23. doi:10.1111/1471-0528.12195	
Noel L, Guy GP, Jones S, et al. Routine first-trimester combined screening for preeclampsia: pregnancy-associated plasma protein-A or placental growth factor? <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2021 2021;58(4):540-545. doi:10.1002/uog.23669	Populasjon
Serra B, Mendoza M, Scuzzocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2020 2020;222(6):608.e1-608.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.01.020	Populasjon
Svirsky R, Levinsohn-Tavor O, Feldman N, Klog E, Cuckle H, Maymon R. First- and second-trimester maternal serum markers of preeclampsia in twin pregnancy. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2016 2016;47(5):560-4. doi:10.1002/uog.14873	Populasjon
Tarca Adi L, Taran A, Romero R, et al. Prediction of preeclampsia throughout gestation with maternal characteristics and biophysical and biochemical markers: a longitudinal study. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2022 2022;226(1):126.e1-126.e22. doi:10.1016/j.ajog.2021.01.020	Populasjon
Vonck S, Staelens Anneleen S, Lanssens D, et al. Development of a biophysical screening model for gestational hypertensive diseases. <i>Journal of biomedical science</i> . 2019 2019;26(1):38. doi:10.1186/s12929-019-0530-0	Populasjon
Allen R, Aquilina J. Prospective observational study to determine the accuracy of first-trimester serum biomarkers and uterine artery Dopplers in combination with maternal characteristics and arteriography for the prediction of women at risk of preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes. <i>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians</i> . 2018 2018;31(21):2789-2806. doi:10.1080/14767058.2017.1355903	Algoritme
Amylidi-Mohr S, Kubias J, Neumann S, et al. Reducing the Risk of Preterm Preeclampsia: Comparison of Two First Trimester Screening and Treatment Strategies in a Single Centre in Switzerland. <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> . 2021 2021;81(12):1354-1361. doi:10.1055/a-1332-1437	Algoritme

<p>Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of preeclampsia. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>. 2017 2017;50(2):221-227. doi:10.1002/uog.17403</p>	Algorithme
<p>Boutin A, Gasse C, Guerby P, Giguere Y, Tetu A, Bujold E. First-Trimester Preterm Preeclampsia Screening in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. <i>Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC</i>. 2021 2021;43(1):43-49. doi:10.1016/j.jogc.2020.06.011</p>	Algorithme
<p>Chen J, Zhao D, Liu Y, et al. Screening for preeclampsia in low-risk twin pregnancies at early gestation. <i>Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica</i>. 2020 2020;99(10):1346-1353. doi:10.1111/aogs.13890</p>	Algorithme
<p>Di Martino D, Masturzo B, Paracchini S, et al. Comparison of two "a priori" risk assessment algorithms for preeclampsia in Italy: a prospective multicenter study. <i>Archives of gynecology and obstetrics</i>. 2019 2019;299(6):1587-1596. doi:10.1007/s00404-019-05146-4</p>	Algorithme
<p>Guy GP, Leslie K, Diaz G, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for preeclampsia: a clinical effectiveness study. <i>BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology</i>. 2021 2021;128(2):149-156. doi:10.1111/1471-0528.16361</p>	Algorithme
<p>Kasdaglis T, Aberdeen G, Turan O, et al. Placental growth factor in the first trimester: relationship with maternal factors and placental Doppler studies. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>. 2010 2010;35(3):280-5. doi:10.1002/uog.7548</p>	Algorithme
<p>Litwinska E, Litwinska M, Oszukowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late preeclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. <i>Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University</i>. 2017 2017;26(3):439-448. doi:10.17219/acem/62214</p>	Algorithme
<p>Meelhuysen Sousa A, Luiza, Goncalves Machado Z, et al. The first trimester uterine artery Doppler: comparison between sagittal and transverse techniques. <i>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and</i></p>	Algorithme

<i>Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians</i> . 2021 2021;34(16):2672-2676. doi:10.1080/14767058.2019.1670803	
Murtoniemi K, Villa Pia M, Matomaki J, et al. Prediction of preeclampsia and its subtypes in high-risk cohort: hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in multivariate models. <i>BMC pregnancy and childbirth</i> . 2018 2018;18(1):279. doi:10.1186/s12884-018-1908-9	Algorithme
Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, et al. Prediction of early and late preeclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2013 2013;41(5):538-44. doi:10.1002/uog.12264	Algorithme
Rezende Karina BdC, Bornia Rita G, Rolnik Daniel L, et al. External validation of first trimester combined screening for preeclampsia in Brazil: An observational study. <i>Pregnancy hypertension</i> . 2021 2021;26:110-115. doi:10.1016/j.preghy.2021.10.005	Algorithme
Rezende Karina Bilda De C, Cunha Antonio Jose Ledo A, Amim J, Jr., et al. Performance of Fetal Medicine Foundation Software for Preeclampsia Prediction Upon Marker Customization: Cross-Sectional Study. <i>Journal of medical Internet research</i> . 2019 2019;21(11):e14738. doi:10.2196/14738	Algorithme
Rezende Karina Bilda de C, Cunha Antonio Jose Ledo Alves d, Amim J, Joffre, Bornia Rita G. External validation of the Fetal Medicine Foundation algorithm for the prediction of preeclampsia in a Brazilian population. <i>Pregnancy hypertension</i> . 2019 2019;17:64-68. doi:10.1016/j.preghy.2019.05.006	Algorithme
Rezende Karina Bilda de C, Cunha Antonio Jose Ledo Alves d, Pritsivelis C, et al. How do maternal factors impact preeclampsia prediction in Brazilian population? <i>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians</i> . 2019 2019;32(7):1051-1056. doi:10.1080/14767058.2017.1399115	Algorithme
Sandström A, Snowden JM, Höijer J, Bottai M, Wikström AK. Clinical risk assessment in early pregnancy for preeclampsia in nulliparous women: A population based cohort study. <i>PLoS ONE</i> . 2019 2019;14(11)doi:10.1371/journal.pone.0225716	Algorithme
Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> .	Algorithme

2013 2013;208(3):203.e1-203.e10. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.016	
Schaller S, Knippel Alexander J, Verde Pablo E, Kozlowski P. Concordance-analysis and evaluation of different diagnostic algorithms used in first trimester screening for late-onset preeclampsia. <i>Hypertension in pregnancy</i> . 2020 2020;39(2):172-185. doi:10.1080/10641955.2020.1750627	Algoritme
Shen L, Martinez-Portilla RJ, Rolnik DL, Poon LC. ASPRE trial: risk factors for development of preterm preeclampsia despite aspirin prophylaxis. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2021 2021;58(4):546-552. doi:10.1002/uog.23668	Algoritme
Wright A, Wright D, Syngelaki A, Georgantisi A, Nicolaides Kypros H. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2019 2019;220(2):197.e1-197.e11. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.092	Algoritme
Wright D, Gallo DM, Gil P, Casanova C, Nicolaides KH. Contingent screening for preterm preeclampsia. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2016 2016;47(5):554-9. doi:10.1002/uog.15807	Algoritme
Zhu J, Zhang J, Syaza R, Nurul, Chern B, Tan Kok H. Mean arterial pressure for predicting preeclampsia in Asian women: a longitudinal cohort study. <i>BMJ open</i> . 2021 2021;11(8):e046161. doi:10.1136/bmjopen-2020-046161	Algoritme
Lakovschek Ioana C, Ulrich D, Jauk S, et al. Risk assessment for preterm preeclampsia in first trimester: Comparison of three calculation algorithms. <i>European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology</i> . 2018 2018;231:241-247. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.11.006	Sammenligning
Poon Leona CY, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides Kypros H. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. <i>Fetal diagnosis and therapy</i> . 2013 2013;33(1):16-27. doi:10.1159/000341712	Sammenligning
Bhuwathanapun M, Pratumvinit B, Lahfahroengron P, et al. Serum-free placental growth factor isoform 1 at 11-13-week gestation: effects of maternal factors, mean arterial pressure, placental volume, and uterine artery pulsatility index. <i>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians</i> . 2018 2018;31(21):2813-2819. doi:10.1080/14767058.2017.1357168	Ikke resultater for relevant utfall

<p>Brunelli E, Seidenari A, Germano C, et al. External validation of a simple risk score based on the ASPRE trial algorithm for preterm preeclampsia considering maternal characteristics in nulliparous pregnant women: a multicentre retrospective cohort study. <i>BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology</i>. 2020 2020;127(10):1210-1215. doi:10.1111/1471-0528.16246</p>	<p>Ikke resultater for relevant ut-fall</p>
<p>Chaemsaihong P, Sahota D, Pooh RK, et al. First-trimester preeclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>. 2020 2020;56(2):206-214. doi:10.1002/uog.21905</p>	<p>Ikke resultater for relevant ut-fall</p>
<p>Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>. 2016 2016;48(3):340-8. doi:10.1002/uog.15879</p>	<p>Ikke resultater for relevant ut-fall</p>
<p>Hanchard TJ, de Vries BS, Quinton AE, Sinosich M, Hyett JA. Ultrasound features prior to 11 weeks' gestation and first-trimester maternal factors in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. <i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>. 2020 2020;55(5):629-636. doi:10.1002/uog.21962</p>	<p>Ikke resultater for relevant ut-fall</p>
<p>Lakovschek I-C, Csapo B, Kolovetsiou-Kreiner V, et al. Comparison of two-risk assessment algorithms for preeclampsia in first trimester with consecutive intake of low-dose aspirin in the high-risk group - an observational study. <i>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians</i>. 2018 2018;31(5):549-552. doi:10.1080/14767058.2017.1291621</p>	<p>Ikke resultater for relevant ut-fall</p>
<p>Lourenco I, Gomes H, Ribeiro J, Caeiro F, Rocha P, Francisco C. Screening for Preeclampsia in the First Trimester and Aspirin Prophylaxis: Our First Year. <i>Rastreo de preeclampsia no primeiro trimestre e profilaxia com aspirina: O nosso primeiro ano</i>. 2020 2020;42(7):390-396. doi:10.1055/s-0040-1712124</p>	<p>Ikke resultater for relevant ut-fall</p>
<p>Mendoza M, Serrano B, Bonacina E, et al. Diagnostic accuracy of the Gaussian first-trimester combined screening for preeclampsia to predict small-for-gestational-age neonates. <i>International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i>. 2022 2022;156(2):322-330. doi:10.1002/ijgo.13673</p>	<p>Ikke resultater for relevant ut-fall</p>

Mosimann B, Pfiffner C, Amylidi-Mohr S, Risch L, Surbek D, Raio L. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age - a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm. <i>Swiss medical weekly</i> . 2017 2017;147:w14498. doi:10.4414/smw.2017.14498	Ikke resultater for relevant ut-fall
Nuriyeva G, Kose S, Tuna G, et al. A prospective study on first trimester prediction of ischemic placental diseases. <i>Prenatal Diagnosis</i> . 2017 2017;37(4):341-349. doi:10.1002/pd.5017	Ikke resultater for relevant ut-fall
Oliveira N, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzler MG, Baschat AA. External validity of first-trimester algorithms in the prediction of preeclampsia disease severity. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2014 2014;44(3):286-92. doi:10.1002/uog.13433	Ikke resultater for relevant ut-fall
Orosz L, Orosz G, Veress L, et al. Screening for preeclampsia in the first trimester of pregnancy in routine clinical practice in Hungary. <i>Journal of biotechnology</i> . 2019 2019;300:11-19. doi:10.1016/j.jbiotec.2019.04.017	Ikke resultater for relevant ut-fall
Ortved D, Hawkins TLA, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening with early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset preeclampsia. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2019 2019;53(2):239-244. doi:10.1002/uog.19076	Ikke resultater for relevant ut-fall
Rolnik Daniel L, Selvaratnam Roshan J, Wertaschnigg D, et al. Routine first trimester combined screening for preterm preeclampsia in Australia: A multicenter clinical implementation cohort study. <i>International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i> . 2021 2021;doi:10.1002/ijgo.14049	Ikke resultater for relevant ut-fall
Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D, Hyett J, McLennan A. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first-trimester combined screening for preeclampsia. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2019 2019;53(2):245-250. doi:10.1002/uog.19116	Ikke resultater for relevant ut-fall
Trottmann F, Mollet Anne E, Amylidi-Mohr S, Surbek D, Raio L, Mosimann B. Integrating Combined First Trimester Screening for Preeclampsia into Routine Ultrasound Examination. <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> . 2022 2022;82(3):333-340. doi:10.1055/a-1534-2599	Ikke resultater for relevant ut-fall
O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG	Study using the data from other included studies

recommendations. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2017 2017;49(6):756-760. doi:10.1002/uog.17455	
Poon Liona C, Wright D, Thornton S, Akolekar R, Brocklehurst P, Nicolaides Kypros H. Mini-combined test compared with NICE guidelines for early risk-assessment for preeclampsia: the SPREE diagnostic accuracy study. 2020 2020;doi:10.3310/eme07080	Studier som bruker data fra andre inkluderte studier
Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. <i>Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i> . 2018 2018;52(2):186-195. doi:10.1002/uog.19112	Studier som bruker data fra andre inkluderte studier
Wright D, Tan Min Y, O'Gorman N, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2019 2019;220(2):199.e1-199.e13. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1087	Studier som bruker data fra andre inkluderte studier
Wright D, Tan Min Y, O'Gorman N, Syngelaki A, Nicolaides Kypros H. Serum PlGF compared with PAPP-A in first trimester screening for preterm preeclampsia: Adjusting for the effect of aspirin treatment. <i>BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology</i> . 2022 2022;doi:10.1111/1471-0528.17096	Studier som bruker data fra andre inkluderte studier

c) PICO II Systematiske oversikter

Studie	Eksklusjonsårsak
Henderson Jillian T, Vesco Kimberly K, Senger Caitlyn A, Thomas Rachel G, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality : An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. 2021 2021;	Dubletter
Roberge S, Bujold E, Nicolaides Kypros H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2018 2018;218(3):287-293.e1. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.561	Dubletter
Roberge S, Nicolaides Kypros H, Bujold E. Meta-analysis on the Effect of Aspirin Use for Prevention of Preeclampsia on Placental Abruption and Antepartum Hemorrhage. <i>Obstetrical and Gynecological Survey</i> . 2018 2018;73(10):553-555. doi:10.1097/OGX.0000000000000609	Dubletter
Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Chulkov VS, Muminova K. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. <i>Akusherstvo i Ginekologiya</i>	Språk

(Russian Federation). 2018 2018;(8):12-19. doi:10.18565/aig.2018.8.12-18	
Reis de Carvalho C, Bigotte V, Miguel, Costa J, Vaz C, Antonio. [Analysis of the Cochrane Review: Antiplatelet Agents for Preventing Preeclampsia and Its Complications. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:CD004659.]. <i>Analise da Revisao Cochrane: O Papel dos Antiagregantes Plaquetarios para Prevenir a Preeclampsia e as Suas Complicacoes Cochrane Database Syst Rev</i> 2019;10:CD004659. 2021 2021;34(12):810-814. doi:10.20344/amp.15995	Språk
Anonymous. Corrigendum to: Preventing preeclampsia and its fetal complications with low-dose aspirin in East Asians and non-East Asians:A systematic review and meta-analysis (Hypertension in Pregnancy, (2016), 35, 3, (426-435), 10.1080/10641955.2016.1178772). <i>Hypertension in Pregnancy</i> . 2017 2017;36(3):282. doi:10.1080/10641955.2017.1282278	Studiedesign
Anonymous. More evidence for low-dose aspirin in preventing preeclampsia. <i>Drug and therapeutics bulletin</i> . 2022 2022;60(2):19. doi:10.1136/dtb.2021.000071	Studiedesign
Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gauthierand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. <i>Drugs</i> . 2017 2017;77(17):1819-1831. doi:10.1007/s40265-017-0823-0	Studiedesign
Ballestin Sonia S, Campos Marta Isabel G, Ballestin Jara B, Bartolome Maria Jose L. Is supplementation with micronutrients still necessary during pregnancy? A review. <i>Nutrients</i> . 2021 2021;13(9):3134. doi:10.3390/nu13093134	Studiedesign
Begum F, Chowdhury T. Aspirin to prevent preeclampsia. <i>Bangladesh Journal of Obstetrics and Gynecology</i> . 2020 2020;32(2):106-116. doi:10.3329/BJOG.V32I2.48282	Studiedesign
Berger R, Kyvernitakis I, Maul H. Spontaneous Preterm Birth: Is Prevention with Aspirin Possible? <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> . 2021 2021;81(3):304-310. doi:10.1055/a-1226-6599	Studiedesign
Chan E, Bailey J, Davis-Nelson S, Martin C, Mason D, Yao R. Impact of minority races on clinical trials on aspirin for the prevention of preeclampsia. <i>Obstet Gynecol</i> . 2020 2020;135:32S-None.	Studiedesign
Eniola K, Parker C. Does initiation of low-dose aspirin improve pregnancy outcomes in women at high risk for preeclampsia? <i>Evidence-Based Practice</i> . 2018 2018;21(7):E14-E15. doi:10.1097/01.EBP.0000545211.44850.a0	Studiedesign
Espinoza J. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preeclampsia. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2021 2021;326(12):1153-1155. doi:10.1001/jama.2021.14646	Studiedesign

Force USPST, Davidson Karina W, Barry Michael J, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. <i>JAMA</i> . 2021 2021;326(12):1186-1191. doi:10.1001/jama.2021.14781	Studiedesign
Garza-Galvan M, Ferrigno A, Campos-Zamora M, et al. VP13.01: Low-dose aspirin use in the first trimester of pregnancy and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. <i>Ultrasound in Obstetrics & Gynecology</i> . 2021 2021;58:148-148. doi:10.1002/uog.24218	Studiedesign
Ghazanfarpour M, Sathyapalan T, Banach M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Prophylactic aspirin for preventing preeclampsia and its complications: An overview of meta-analyses. <i>Drug discovery today</i> . 2020 2020;25(8):1487-1501. doi:10.1016/j.drudis.2020.05.011	Studiedesign
Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2017 2017;216(2):121-128.e2. doi:10.1016/j.ajog.2016.10.016	Studiedesign
Sanchez-Ramos L, Roeckner J, Knupp R, Kaunitz Andrew M. 299: Small studies in meta-analyses overestimate treatment effects of aspirin for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-epidemiological study. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> . 2018 2018;218:S189-S190. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.235	Studiedesign
Sanchez-Ramos L, Roeckner J, Knupp R, Kaunitz Andrew M. 300: Timing and dose of aspirin for the prevention of preeclampsia: A systematic review and network meta-analysis. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> . 2018 2018;218:S190-S190. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.236	Studiedesign
Matei A, Saccone G, Vogel Joshua P, Armson Anthony B. Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials. <i>European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology</i> . 2019 2019;236:224-239. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.12.022	Søkedato
Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2017 2017;216(2):110-120.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.076	Søkedato
van Vliet Elvira OG, Askie Lisa A, Mol Ben WJ, Oudijk Martijn A. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Obstetrics</i>	Søkedato

<i>and gynecology</i> . 2017 2017;129(2):327-336. doi:10.1097/AOG.0000000000001848	
Chaemsaihong P, Cuenca-Gomez D, Plana Maria N, Gil Maria M, Poon Liona C. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2020 2020;222(5):437-450. doi:10.1016/j.ajog.2019.08.047	Populasjon
Hamulyak Eva N, Scheres Luuk J, Marijnen Mauritia C, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2020 2020;5:CD012852. doi:10.1002/14651858.CD012852.pub2	Populasjon
Li J, Gao Y-h, Li Z-y, Xu L. Meta-analysis of heparin combined with aspirin versus aspirin alone for unexplained recurrent spontaneous abortion. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics</i> . 2020 2020;151(1):23-32. doi:10.1002/ijgo.13266	Populasjon
Lin T, Chen Y, Cheng X, Li N, Sheng X. Enoxaparin (or plus aspirin) for the prevention of recurrent miscarriage: A meta-analysis of randomized controlled studies. <i>European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology</i> . 2019 2019;234:53-57. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.12.023	Populasjon
Lu C, Liu Y, Jiang H-L. Aspirin or heparin or both in the treatment of recurrent spontaneous abortion in women with antiphospholipid antibody syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians</i> . 2019 2019;32(8):1299-1311. doi:10.1080/14767058.2017.1404979	Populasjon
Man R, Hodgetts M, Victoria, Devani P, Morris RK. Aspirin for preventing adverse outcomes in low risk nulliparous women with singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. <i>European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology</i> . 2021 2021;262:105-112. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.05.017	Populasjon
Yu X, He L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review and meta-analysis. <i>Experimental and therapeutic medicine</i> . 2021 2021;21(1):57. doi:10.3892/etm.2020.9489	Populasjon
Zen M, Haider R, Simmons D, et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with pre-existing diabetes: Systematic review. <i>The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology</i> . 2021 2021;doi:10.1111/ajo.13460	Populasjon

Cruz-Lemini M, Vazquez Juan C, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2021 2021;doi:10.1016/j.ajog.2020.11.006	Tiltak
Nana M, Morgan H, Moore S, Lee Zong X, Ang E, Nelson-Piercy C. Antiplatelet therapy in pregnancy: A systematic review. <i>Pharmacological research</i> . 2021 2021;168:105547. doi:10.1016/j.phrs.2021.105547	Tiltak
Rahnemaei Fatemeh A, Fashami Mahta A, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia:A systematic review. <i>Taiwanese journal of obstetrics & gynecology</i> . 2020 2020;59(2):173-182. doi:10.1016/j.tjog.2020.01.002	Ikke resultater for relevant utfall

d) PICO II Primærstudier

Studie	Eksklusjonsårsak
Jiménez OJ, Mejía JC. Preventing pregnancy-induced hypertension with low doses of aspirin. <i>CES medicina</i> . 1992 1992;6(1):9-14.	Språk
Mere J, Contreras H, Escudero F, Rojas J, Gutiérrez. Effect of the use of mini-dosis of acetylsalicylic acid to prevent preeclampsia. Experience at the Arzobispo Loayza Hospital. <i>Revista peruana de ginecología y obstetricia</i> . 2001 2001;47(3):161-165.	Språk
Sun H, Cai Y, Ma Z, et al. Preventive effect of low-dose aspirin on preeclampsia occurred in preeclampsia high-risk pregnant women and its mechanism. <i>Journal of Jilin University Medicine Edition</i> . 2020 2020;46(1):138-143. doi:10.13481/j.1671-587x.20200124	Språk
Cindy H. Aspirin in prevention of adverse pregnancy outcomes in women with elevated AFP. <i>BJOG</i> . 2021 2021;128(SUPPL 2):75-76. doi:10.1111/1471-0528.16715	Studiedesign
Jin J. Use of Aspirin during Pregnancy to Prevent Preeclampsia. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2021 2021;326(12):1222. doi:10.1001/jama.2021.15900	Studiedesign
Yip Ka C, Luo Z, Huang X, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. <i>Archives of gynecology and obstetrics</i> . 2022 2022;doi:10.1007/s00404-021-06349-4	Studiedesign
Abdi N, Rozrokh A, Alavi A, et al. The effect of aspirin on preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery among healthy pregnancies with a history of preeclampsia. <i>Journal of the Chinese Medical Association : JCMA</i> . 2020 2020;83(9):852-857. doi:10.1097/JCMA.0000000000000400	Populasjon

Bakhti A, Vaiman D. Prevention of gravidic endothelial hypertension by aspirin treatment administered from the 8th week of gestation. <i>Hypertension research - clinical & experimental</i> . 2011 2011;34(10):1116-1120.	Populasjon
Gu W, Lin J, Hou YY, et al. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. <i>European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology</i> . 2020 2020;248:156-163. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.03.038	Populasjon
Huai J, Lin L, Juan J, et al. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. <i>Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)</i> . 2021 2021;23(5):1060-1067. doi:10.1111/jch.14149	Populasjon
Lah S, Cheung NW, Lee V, Athayde N, Inglis E, Padmanabhan S. Aspirin and preeclampsia prevention in women with pre-existing diabetes: a retrospective study. <i>Internal medicine journal</i> . 2021 2021;51(10):1673-1680. doi:10.1111/imj.15257	Populasjon
Law KS, Wei TY. Effect of low-dose aspirin in preventing early-onset preeclampsia in the Taiwanese population -A retrospective cohort study. <i>International Journal of Women's Health</i> . 2021 2021;13:1095-1101. doi:10.2147/IJWH.S331213	Populasjon
Lin L, Huai J, Li B, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> . 2022 2022;226(2):251.e1-251.e12. doi:10.1016/j.ajog.2021.08.004	Populasjon
Ling HZ, Jara PG, Bisquera A, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal cardiac function in women at high risk for preeclampsia treated with 150 mg aspirin or placebo: an observational study. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> . 2020 2020;127(8):1018-1025. doi:10.1111/1471-0528.16193	Populasjon
Malah N, Hofstaetter C, Raio L, Surbek D. Effects of early aspirin therapy on utero-placental hemodynamics in patients at risk of preeclampsia. <i>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians</i> . 2020 2020:1-7. doi:10.1080/14767058.2020.1786048	Populasjon
Mayer-Pickel K, Kolovetsiou-Kreiner V, Stern C, et al. Effect of low-dose aspirin on soluble FMS-like tyrosine kinase 1/placental growth factor (sFlt-1/PLGF ratio) in pregnancies at high risk for the development of preeclampsia. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2019 2019;8(9)doi:10.3390/jcm8091429	Populasjon

Naseem H, Dreixler J, Mueller A, et al. Antepartum Aspirin Administration Reduces Activin A and Cardiac Global Longitudinal Strain in Preeclamptic Women. <i>Journal of the American Heart Association</i> . 2020 2020;9(12):e015997. doi:10.1161/JAHA.119.015997	Populasjon
Neykova K, Dimitrova V, Dimitrov R. The effect of antithrombotic therapy on the recurrence of placenta-mediated diseases in pregnancy. <i>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians</i> . 2022 2022;35(8):1462-1468. doi:10.1080/14767058.2020.1757065	Populasjon
Park F, O'Brien C, Phung J, Emeto T, Hyett J. Does aspirin prescribed to women deemed high risk for preterm preeclampsia at 11-13+6 weeks gestation affect the prevalence of small for gestational age neonates? <i>Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> . 2021 2021;61(3):347-353. doi:10.1111/ajo.13284	Populasjon
Ray Joel G, Abdulaziz Kasim E, Berger H, Doh NET. Aspirin Use for Preeclampsia Prevention Among Women With Prepregnancy Diabetes, Obesity, and Hypertension. <i>JAMA</i> . 2022 2022;327(4):388-390. doi:10.1001/jama.2021.22749	Populasjon
Tapp S, Guerby P, Girard M, et al. A Pilot Randomized Trial Comparing the Effects of 80 versus 160 mg of Aspirin on Mid-trimester Uterine Artery Pulsatility Index in Women with a History of Preeclampsia. <i>Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC</i> . 2020 2020;42(12):1498-1504. doi:10.1016/j.jogc.2020.05.013	Populasjon
Wang M, Chen S, He Y, Zhao M, Yang H, Chen Q. Low-dose aspirin for the prevention of severe preeclampsia in patients with chronic kidney disease: a retrospective study: This is the study for kidney and pregnancy. <i>Journal of Nephrology</i> . 2021 2021;34(5):1631-1639. doi:10.1007/s40620-021-01049-3	Populasjon
Amylidi-Mohr S, Kubias J, Neumann S, et al. Reducing the Risk of Preterm Preeclampsia: Comparison of Two First Trimester Screening and Treatment Strategies in a Single Centre in Switzerland. <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> . 2021 2021;81(12):1354-1361. doi:10.1055/a-1332-1437	Sammenligning
Hastie R, Tong S, Wikstrom AK, Sandstrom A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> . 2021 2021;224(1):95. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.023	Ikke resultater for relevant utfall

Vedlegg 6: Liste over pågående studier

1. NCT05089175. The Investigation of the Prediction Model and Prevention Strategy of Serious Pregnancy Complications in Hypertensive Disorders of Pregnancy Based on the Chinese Population. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05089175>; 2021.
2. NCT04412681. Precision Medicine for Prediction & Prevention of Early Preeclampsia. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412681>; 2021.
3. NCT03941886. Implementation of First-trimester Screening and preventiOn of pREeClampSia Trial (FORECAST). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941886>; 2019.
4. NCT03831490. Study for Improving Maternal, Pregnancy and Child Outcomes. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03831490>; 2018.
5. NCT03741179. Detection of False Positives From First-trimester Preeclampsia Screening (StopPRE) at the Second-trimester of Pregnancy. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741179>; 2019.
6. NCT03674606. Trial of Early Screening Test for Preeclampsia and Growth Restriction. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674606>; 2014.
7. NCT03554681. Prediction of Preeclampsia (PE) at 11-13 Week. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554681>; 2016.
8. JPRN-UMIN000030347. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia: Asia-wide study. 2017.
9. JPRN-jRCTs041190035. Implementation of first-trimester screening and prevention of preeclampsia. 2019.
10. CTRI/2018/03/012508. Preeclampsia study on first, second and third trimesters of pregnancy. 2018.
11. ChiCTR2100043520. Research Project of Preeclampsia Risk Prediction Model for Chinese Pregnant Women. 2021.
12. ChiCTR1800018177. Prospective validation of first, second and third trimester prediction algorithms for preeclampsia in singleton pregnancies. 2018.
13. ACTRN12619000328178. Screening for preeclampsia in pregnancy, a prospective, observational, cohort study. 2019.

Vedlegg 7: Kjennetegn ved inkluderte studier og risiko for skjevheter

Agarwal 2017

<i>Data Extraction</i>	
Title	Prediction of preeclampsia in primigravida in late first trimester using serum placental growth factor alone and by combination model
Study design	Nested case control design
Objective of the study	To investigate whether the addition of other markers consisting of MAP, uterine artery pulsability index (PI) to PLGF is a more useful screening tool for PE comparing to PLGF alone or not.
Country/Setting	India
Number of participants	291 total for the nested case control model: group 1 (cases) 35 group 2 (healthy) 35
Maternal age at inclusion	<40 years
Mean maternal age	The mean age of study population was 22.6 years (range, 18–34 years)
Gestational week	11-14
Inclusion criteria for population	primigravida, singleton pregnancies
Exclusion criteria for population	Complicated pregnancies involving anomalous foetus, Rh isoimmunisation, thyroid dysfunction or collagen, liver or kidney diseases and subjects with known smoking history, chronic hypertension, diabetes or gestational diabetes were excluded.
Aspirin use	No use of aspirin

Definition of preeclampsia	PE was characterised by ‘development of hypertension of 140/90 mmHg or more, with proteinuria \geq 300 mg/24 h after the 20th week of gestation in a previously normotensive and non-proteinuric patient’ (ACOG 2013).
Relevant outcomes with results	Area under receiver operating characteristic curve (95%CI) PLGF 0.867 (0.771–0.964) PLGF + MAP + Mean PI 0.965 (0.920–1.000) Detection rate (%) for fixed false positive rate 5% FPR PLGF 40 PLGF + MAP + PI 79 10% FPR PLGF 51 PLGF + MAP + PI 86
Internal Validity	
<u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> <u>(yes/no/unclear)</u> <u>-was a consecutive or random enrollment of participants?</u> <u>-do the participants represent the intended population?</u> <u>-did the study avoid inappropriate exclusions?</u>	No-Unclear-No A nested case control design was used. And some participants who were at high risk (eg. age above 40, chronic hypertension or diabetes) were excluded. HIGH
<u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> <u>(yes/no/unclear)</u> <u>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</u> <u>-if a threshold was used, was it pre-specified?</u>	Yes-Not applicable A detailed history, general physical and obstetrical examination was carried out in all enrolled subjects. Mean arterial pressure measurement, uterine artery Doppler and PLGF assays were carried out at the time of recruitment of the subjects at the same sitting. LOW

<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> -<i>was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> -<i>was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes ACOG 2013 definition was used to assess preeclampsia. Test results assessed by technicians who were oblivious of the diagnosis.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes Information on the target event was available for all the patients. Test were done for all the cases and the selected control group from the remaining population as the study used a nested case control design.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Yes-Unclear No mention of accounting for censoring or competing events.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Applicability Concerns</u></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p>Because of the exclusion of high risk population (eg. age above 40, chronic hypertension or diabetes) and the higher rate of preeclampsia in India comparing to Norway, we judged that there are concerns of applicability.</p>

	HIGH
<u>Index test</u> <i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</u></i>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<u>Target Event</u> <i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>-are there concerns that the target event does not match the review question?</u></i>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

Akolekar 2013

Data Extraction	
Title	Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	To extend the model (combining maternal characteristics and history with uterine artery pulsatility index (PI) and mean arterial pressure (MAP) at 11–13 weeks' gestation) by including the biochemical markers of serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and placental growth factor (PLGF).
Country/Setting	UK
Number of participants	65960 screened, 7,076 excluded
Maternal age at inclusion	Not stated in the current article
Mean maternal age	Median maternal age Non PE: 32, PE: 31.6
Gestational week	11 +0 to 13 +6 weeks of gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancy undergoing first-trimester combined screening for aneuploidy and subsequently

	delivering a phenotypically normal live birth or stillbirth at or after 24 weeks' gestation
Exclusion criteria for population	Pregnancies with aneuploidies and major fetal abnormalities, and those ending in termination, miscarriage or fetal death before 24 weeks of gestation and pregnancies delivering small for gestational age neonates in the absence of PE.
Aspirin use	No use of aspirin
Definition of preeclampsia	The definition of PE was that of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. The systolic blood pressure should be 140 mm Hg or more and/or the diastolic blood pressure should be 90 mm Hg or more on at least two occasions 4 h apart developing after 20 weeks of gestation in previously normotensive women, and there should be proteinuria of 300 mg or more in 24 h or two readings of at least ++ on dipstick analysis of midstream or catheter urine specimens if no 24-hour collection is available. In PE superimposed on chronic hypertension, significant proteinuria (as defined above) should develop after 20 weeks of gestation in women with known chronic hypertension (history of hypertension before conception or the presence of hypertension at the booking visit before 20 weeks of gestation in the absence of trophoblastic disease).

<p>Relevant outcomes with results</p>	<p>Estimated detection rates of PE requiring delivery before 34, 37 and 42 weeks' gestation, at false-positive rates (FPR) of 5 and 10%</p> <p>PE <34 weeks (n = 214) 5% FPR PI + MAP risk cutoff 1:96, detection (%) 171 (79.9) PLGF + MAP + PI risk cutoff 1:126, detection (%) 187 (87.4) 10% FPR PI + MAP risk cutoff 1:197, detection (%) 192 (89.7) PLGF + MAP + PI risk cutoff 1:261, detection (%) 205 (95.8)</p> <p>PE <37 weeks (n = 568) 5% FPR PI + MAP risk cutoff 1:31, detection (%) 310 (54.6) PLGF + MAP + PI risk cutoff 1:36, detection (%) 344 (60.6) 10% FPR PI + MAP risk cutoff 1:57, detection (%) 406 (71.5) PLGF + MAP + PI risk cutoff 1:67, detection (%) 439 (77.3)</p> <p>PE <42 weeks (n = 1,426) 5% FPR PI + MAP risk cutoff 1:7, detection (%) 498 (34.9) PLGF + MAP + PI risk cutoff 1:8, detection (%) 536 (37.6) 10% FPR PI + MAP risk cutoff 1:12, detection (%) 807 (56.6) PLGF + MAP + PI risk cutoff 1:12, detection (%) 755 (52.9)</p>
<p>Internal Validity</p>	

<p><u>Patient selection</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>(yes/no/unclear)</u></i> <i><u>-was a consecutive or random enrollment of participants?</u></i> <i><u>-do the participants represent the intended population?</u></i> <i><u>-did the study avoid inappropriate exclusions?</u></i></p>	<p>Yes-Yes-Yes</p> <p>The data for this study were derived from prospective screening. The inclusion criteria for this study on screening for preeclampsia were singleton pregnancy undergoing first-trimester combined screening for aneuploidy and subsequently delivering a phenotypically normal live birth or stillbirth at or after 24 weeks' gestation. They excluded pregnancies with aneuploidies and major fetal abnormalities, and those ending in termination, miscarriage or fetal death before 24 weeks of gestation and pregnancies delivering small for gestational age neonates in the absence of preeclampsia.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Index test</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>(yes/no/unclear)</u></i> <i><u>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</u></i> <i><u>-if a threshold was used, was it pre-specified?</u></i></p>	<p>Yes-Not applicable</p> <p>The method and setting was same for all participants.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Target Event</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>(yes/no/unclear)</u></i> <i><u>-was the method used to measure the target event valid and reliable?</u></i> <i><u>-was the method used to measure the target event the same for all participants?</u></i> <i><u>-was the target event measured without knowledge of the index test results?</u></i></p>	<p>Yes-Yes-Yes</p> <p>The definition of preeclampsia was that of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.</p> <p>LOW</p>

<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p>Unclear-Unclear</p> <p>Although the target event was available for all, serum PLGF was available in 14,252 of the 58,884 pregnancies, including 385 (2.7%) that developed preeclampsia. There were exclusions due to missing data.</p> <p>UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p>Unclear-Yes-Yes</p> <p>They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring.</p> <p>UNCLEAR</p>
<p><u>Applicability Concerns</u></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p>There were no concerns for applicability.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

Chaemsaitong 2019

Data Extraction	
Title	Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	To examine and compare the performance of first-trimester screening for preterm preeclampsia by the FMF Bayes-theorem based method, the ACOG recommendations, and the NICE recommendations in a large Asian population.
Country/Setting	7 regions in Asia (Hong Kong, China, Japan, Thailand, Taiwan, India, Singapore)
Number of participants	10935
Maternal age at inclusion	≥18 years
Mean maternal age	PE: 32.39 (29.19-35.73). Preterm PE: 34.76 (30.29-37.47). Term PE: 33.51 (29.29-36.55)
Gestational week	11 - 13 +6 weeks of gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancies, live fetus
Exclusion criteria for population	All women who were unable to give a full informed consent because of any factor such as severe illness, learning difficulties, or significant mental illness or those for whom a major fetal abnormality was identified at the time of the screening scan were excluded from the study.
Aspirin use	The participants who were deemed to be at an increased risk, based on maternal risk factors, were prescribed aspirin (75-100 mg/day). Treatment of women with screen-positive maternal risk factors with aspirin would reduce the detection rate. Their approach to dealing with this was to apply multiple imputations to data on the incidence of preeclampsia that would have occurred had it not been for the effect of treatment.

<p>Definition of preeclampsia</p>	<p>The obstetric records of all women with preexisting or pregnancy-associated hypertension were examined to determine the diagnosis of preeclampsia. This was based on the definitions of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy and the ACOG. Preterm preeclampsia and term preeclampsia were defined as preeclampsia with delivery at <37 and ≥37 weeks gestation, respectively.</p>
<p>Relevant outcomes with results</p>	<p>DR and AUROC Table 3,4,5,6 Figure 4</p> <p>The FMF previous risk had an AUROC of 0.758 (95% confidence interval [CI], 0.749-0.766) and detection rates of 31.0% (95% CI, 20.2-41.7), 40.2 % (95% CI, 29.2-51.3), 50.8% (95% CI, 39.5-62.0), and 55.0% (95% CI, 43.9-66.2) at 5%, 10%, 15%, and 20% fixed false-positive rates, respectively, for the screening of preterm preeclampsia. The FMF triple test had an AUROC of 0.857 (95% CI, 0.851-0.864) and detection rates of 48.2% (95%CI, 36.7-59.7), 64.0% (95% CI, 53.4-74.7), 71.8% (95% CI, 61.7-83.9), and 75.8% (95% CI, 66.3-85.4) at 5%, 10%, 15%, and 20% fixed false-positive rates, respectively, for the screening of preterm preeclampsia. These figures correspond to risk cut-offs of 1 in 48, 1 in 93, 1 in 143, and 1 in 193, respectively. For all preeclampsia, the FMF previous risk and FMF triple test had AUROC values of 0.711 (95% CI, 0.703-0.720) and 0.769 (95% CI, 0.761-0.777), respectively. The frequencies of women who are at high risk according to the ACOG and NICE recommendations were 20.7% (n=2261) and 5.6% (n=614), respectively. Screening with the use of the ACOG recommendations had a detection rate of 54.6% (95% CI, 43.5-65.9) at 20.4% false-positive rate for the screening of preterm preeclampsia. NICE recommendation had a detection rate of 26.3% (95% CI, 16.3-36.3) at 5.5% false-positive rate. The detection rate according to the FMF triple test is superior to that derived from the ACOG and NICE recommendations for both preterm and all preeclampsia. The FMF triple test achieved the highest detection rate.</p>
<p>Internal Validity</p>	

<p><u>Patient selection</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> <u>-was a consecutive or random enrollment of participants?</u> <u>-do the participants represent the intended population?</u> <u>-did the study avoid inappropriate exclusions?</u></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">This was a prospective multicenter noninterventional cohort study and according to the inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Index test</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> <u>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</u> <u>-if a threshold was used, was it pre-specified?</u></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Not applicable</p> <p style="text-align: center;">The method and setting was same for all participants except the PLGF measures. Serum PLGF concentrations were measured by 1 of 3 automated analyzers: AutoDELFLIA or DELFLIA Xpress system (PIGF 1-2-3 kits; PerkinElmer Inc, Waltham, MA), BRAHMS KRYPTOR analyzer (ThermoFisher Scientific, Hennigsdorf, Germany), or Cobas e411 system (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). However the values were adjusted for the analyzer. Hence it is judged the risk of bias is low.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Target Event</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> <u>-was the method used to measure the target event valid and reliable?</u> <u>-was the method used to measure the target event the same for all participants?</u> <u>-was the target event measured without knowledge of the index test results?</u></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">The definitions of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy and the ACOG were used. However, for cases with unclear diagnosis, the principal investigator of the study was consulted.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>

<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Unclear Exclusion/attrition not mentioned.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Yes-Yes They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Applicability Concerns</u></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">Because of the population was consisted of only Asian populations, we judged that there might be some concerns for applicability.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">Target event matches the review question.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>

Data Extraction	
Title	Taiwanese new direction in prediction of early pregnancy preeclampsia
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	To evaluate the performance of FMF triple test and set up a standard protocol for first trimester screening of PE in Taiwan.
Country/Setting	Taiwan
Number of participants	700
Maternal age at inclusion	≥ 18 years
Mean maternal age	Not stated
Gestational week	11 - 13 +6 weeks of gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancies, delivering a live birth or stillbirth at ≥ 24 th week of gestation
Exclusion criteria for population	Pregnancies with maternal factors, such as mental and severe illness, or fetal abnormality diagnosed at the time of screening were excluded from the study.
Aspirin use	Some participants were prescribed aspirin (100 mg/day) due to predictable elevated risk of PE based on their maternal characteristics.
Definition of preeclampsia	Based on the definition from ACOG, PE was diagnosed by preexisting or pregnancy-associated hypertension. Preterm and term PE were defined with delivery with PE at ≤ 37 th and > 37 th week of gestation respectively.
Relevant outcomes with results	Table 1, Figure 2 DR, AUROC For screening of all PE, FMF triple test had an AUROC of 0.7330 (95% CI, 0.6479e0.8182) and DR of 8.0%, 20.0%, 32.0% and 48.0% at FPR of 5%, 10%, 15% and 20%. These results corresponded to risk cut-offs of 1 in 50, 1 in 98, 1 in 153 and 1 in 213, respectively. For screening of preterm PE, FMF triple test had an AUROC of 0.7876 (95% CI, 0.6482e0.9270) and DR of 12.5%, 50.0%, 50.0% and 62.5% at FPR of 5%, 10%, 15% and 20%. These results corresponded to risk cut-offs of 1 in 50, 1

	<p>in 98, 1 in 152 and 1 in 208, respectively. For screening of term PE, FMF triple test had an AUROC of 0.7016 (95% CI, 0.5990e0.8041) and DR of 5.9%, 11.8%, 17.7% and 41.2% at FPR of 5%, 10%, 15% and 20%. These results corresponded to risk cut-offs of 1 in 50, 1 in 97, 1 in 146 and 1 in 208, respectively</p>
<p>Internal Validity</p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> <u>(yes/no/unclear)</u> <u>-was a consecutive or random enrollment of participants?</u> <u>-do the participants represent the intended population?</u> <u>-did the study avoid inappropriate exclusions?</u></p>	<p>Yes-Yes-Yes Data was derived from routine examination of 700 women with singleton pregnancies. LOW</p>
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> <u>(yes/no/unclear)</u> <u>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</u> <u>-if a threshold was used, was it pre-specified?</u></p>	<p>Yes-Not applicable The method and setting was same for all participants. LOW</p>

<p><u>Target Event</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> -<i>was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> -<i>was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">The definition of preeclampsia was reliable and same for all.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Study Flow</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Unclear</p> <p style="text-align: center;">Exclusion/attrition not mentioned.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Yes-Unclear</p> <p style="text-align: center;">No mention of accounting for censoring or competing events.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><i>Applicability Concerns</i></p>	
<p><u>Patient selection</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">Because of the population was consisted of Taiwanese participants, we judged that there might be some concerns for applicability.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>

<p><u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

Cheng 2018

Data Extraction	
Title	First trimester screening for preeclampsia in Chinese pregnancies: case-control study
Study design	Case control study
Objective of the study	to assess whether individual markers used to screen for PE in Chinese population were consistent with those expected in the screening models; to develop predictive models for risk of early and late PE based on maternal characteristics; and to assess the potential PE screening performance using a multi-marker approach.
Country/Setting	Hong Kong, China
Number of participants	3330 30 PE, 1054 non PE
Maternal age at inclusion	Not stated
Mean maternal age	Median and inter-quartile range for non-preeclampsia: 32.5 (29.9–35.0). For preeclampsia: 35.0 (31.1–37.9)
Gestational week	First trimester (12 weeks)
Inclusion criteria for population	singleton pregnancies
Exclusion criteria for population	Not stated

Aspirin use	<p>Women deemed at increased risk of developing PE based on maternal characteristics and past obstetric history were offered daily 80 mg aspirin. Before the start of the study recruitment, it was anticipated that some women would be prescribed prophylactic aspirin in accordance with our departmental protocol, potentially reducing the incidence of PE. In anticipation of this effect, it was decided that all women with PE within the recruited cohort would be selected and that non-PE women would be randomly chosen from the remaining non-PE pregnancies to achieve the minimum sample size. The reduced incidence was due to the introduction of a departmental protocol to offer prophylactic aspirin to women with a past history of PE.</p>
Definition of preeclampsia	<p>The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) criteria,¹⁷ specifically, maternal diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least two occasions 4 hours apart after 20 weeks' gestation with significant proteinuria determined either from a 24-hour urine analysis (>300 mg) or midstream dipstick assessment of "2+". To permit comparison with existing published studies, early and late onset PE were defined as PE before or after 34 weeks' gestation.</p>
Relevant outcomes with results	<p>Table 4, DR and AUROC DR for 10% FPR (early onset): 33.3% (16.9–49.7). Late onset: 22.2% (8.6–42.3)</p>
Internal Validity	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<u>was a consecutive or random enrollment of participants?</u> -<u>do the participants represent the intended population?</u> -<u>did the study avoid inappropriate exclusions?</u></p>	<p style="text-align: center;">No-No-Unclear</p> <p>Case-control design was used at screening for Down-syndrome.</p> <p style="text-align: center;">HIGH</p>

<p><u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> <i>-if a threshold was used, was it pre-specified?</i></p>	<p>Yes-Not applicable The method and setting was same for all participants. LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> <i>-was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> <i>-was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p>Yes-Yes-Yes The definition of preeclampsia was reliable and same for all. LOW</p>
<p><u>Study Flow</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was information on the target event available for all participants?</i> <i>-is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p>Yes-Unclear The information on the target event was available for all. UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-were methods used to account for censoring?</i> <i>-was the statistical method appropriate for the design of the study?</i></p>	<p>Unclear-Yes-Yes They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring. UNCLEAR</p>

-were methods used to account for competing events?	
Applicability Concerns	
Patient selection <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the participants do not match the review question?</i>	Because of the population was consisted of Chinese participants, and they had another aim for the screening of the population, we judged that there are concerns for applicability. HIGH
Index test <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i>	No concerns about the index test, its conduct or interpretation. LOW
Target Event <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the target event does not match the review question?</i>	Target event matches the review question. LOW

Cordisco 2021

Data Extraction	
Title	Clinical implementation of preeclampsia screening in the first trimester of pregnancy
Study design	Retrospective study
Objective of the study	to evaluate the effectiveness of clinical implementation of PE screening in the first trimester in Tuscany, Italy and to evaluate pregnancy and neonatal outcomes in the

	positive screening group compared with the negative screening group.
Country/Setting	Italy
Number of participants	5719 participated, 922 excluded
Maternal age at inclusion	Not stated
Mean maternal age	Not stated
Gestational week	11+0 and 13+6 weeks
Inclusion criteria for population	singleton pregnancies
Exclusion criteria for population	Incomplete follow-up, voluntary withdrawals from the study, spontaneous miscarriage within 21+0 weeks or termination of pregnancy.
Aspirin use	The test was considered positive if the risk was $\geq 1:200$ and all patients with a positive test result were recommended to start acetylsalicylic acid 100 mg/ day at night until 36 weeks, according to current practice during the study period.
Definition of preeclampsia	In agreement with the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), PE was defined as systolic blood pressure at ≥ 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure at ≥ 90 mm Hg on at least two occasions measured 4 h apart in previously normotensive women and accompanied by one or more of the following new-onset conditions at or after 20 weeks of gestation: 1. Proteinuria (i.e. ≥ 30 mg/mol protein:creatinine ratio; ≥ 300 mg/24 h; or $\geq 2+$ dipstick); 2. Evidence of other maternal organ dysfunction, including: acute kidney injury (creatinine ≥ 90 μ mol/L; 1 mg/dL); liver involvement (elevated transaminases, e.g. alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase > 40 IU/L) with or without right upper quadrant or epigastric abdominal pain; neurological complications (e.g. eclampsia, altered mental status, blindness, stroke, clonus, severe headaches, and persistent visual scotoma); or hematological complications (thrombocytopenia–platelet count $< 150\,000/\mu$ L, disseminated intravascular coagulation, hemolysis); or 3. Uteroplacental dysfunction (such as fetal growth restriction, abnormal umbilical artery Doppler waveform analysis, or

	<p>stillbirth). PE was classified on the basis of gestational age at onset in “early onset” (onset between 20+0 and 34+0 weeks), “intermediate onset” (onset between 34+1 and 37+0 weeks) and “late onset” (onset after 37+0 weeks).</p>
<p>Relevant outcomes with results</p>	<p>Sensitivity, specificity, NPV, PPV</p> <p>In the study group, 337 (7.02%; 337/4797) cases had a positive test result for early PE; 8 patients (0.17%; 8/4797) developed early PE, 16 patients (0.33%; 16/4797) developed intermediate PE and 26 patients (0.54%; 26/4797) late PE. Overall sensitivity for PE was 0.40 (CI: 0.28–0.54), specificity 0.93 (CI: 0.93–0.94), PPV was 0.06 and NPV 0.99 with OR 9.32 (CI 5.231–16.592), for a FP rate of 7%. In relation to the different gestational age at onset, sensitivity for early onset PE (<34 weeks) was 0.75 (CI: 0.41–0.93), specificity 0.93 (CI: 0.92–0.94), PPV was 0.02 and NPV 0.99 with OR 40.40 (CI 8.12–200.97) for a FP rate of 7%. Sensitivity for intermediate onset PE (between 34+0 and 36+6 weeks) was 0.44 (CI: 0.23–0.67), specificity 0.93 (CI: 0.92–0.94), PPV was 0.02 and NPV 0.99 with an odds ratio (OR) 10.49 (CI 3.88–28.35) for a FP rate of 7%. Sensitivity for late onset PE (≥37 weeks) was 0.27 (CI: 0.14–0.46), specificity 0.93 (CI: 0.92–0.94), PPV was 0.02 and NPV 0.99 with OR 4.96 (CI 2.07–11.88) for a FP rate of 7%.</p>
<p>Internal Validity</p>	

<p><u>Patient selection</u></p> <p><i>Signalling questions: (yes/no/unclear)</i></p> <p><i>-was a consecutive or random enrollment of participants?</i></p> <p><i>-do the participants represent the intended population?</i></p> <p><i>-did the study avoid inappropriate exclusions?</i></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">The inclusion and exclusion criteria were representative however, this was a retrospective study.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Index test</u></p> <p><i>Signalling questions: (yes/no/unclear)</i></p> <p><i>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i></p> <p><i>-if a threshold was used, was it pre-specified?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">The method and setting was same for all participants. The cut-off values were pre-defined.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Target Event</u></p> <p><i>Signalling questions: (yes/no/unclear)</i></p> <p><i>-was the method used to measure the target event valid and reliable?</i></p> <p><i>-was the method used to measure the target event the same for all participants?</i></p> <p><i>-was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">Preeclampsia was diagnosed according to the recommendations of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>

<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p>Yes-Unclear Information on the target event was available for all participants.</p> <p>UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p>Unclear-No-Unclear No mention of accounting for censoring or competing events. And although they have used aspirin they did not consider this in the analysis. Very little information on statistical analysis.</p> <p>HIGH</p>
<p><i>Applicability Concerns</i></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p>Because of the ethnicity of the participants, we judged that there might be some concerns for applicability.</p> <p>UNCLEAR</p>
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

<i>Data Extraction</i>	
Title	Accuracy of the FMF Bayes theorem-based model for predicting preeclampsia at 11–13 weeks of gestation in a Japanese population
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to assess the screening performance of the FMF Bayes theorem-based model in the Japanese population at 11–13 weeks of gestation.
Country/Setting	Japan
Number of participants	2655 were invited 1035 participated, 122 excluded based on text
Maternal age at inclusion	≥18 years
Mean maternal age	Median(range) preterm PE: 40 (34–47). Term PE: 35 (27–40). Unaffected: 34 (22–45)
Gestational week	11–13 weeks of gestation
Inclusion criteria for population	no serious mental illness or learning disabilities; and singleton pregnancy with a live fetus with no major abnormality
Exclusion criteria for population	Women with serious maternal disorder, women with fetal major anomalies, multiple pregnancies, missing ultrasound measurement data, biomarker data, or outcome data, pregnancy resulted in miscarriage before 22 weeks of gestation or termination of pregnancy
Aspirin use	No use of aspirin

<p>Definition of preeclampsia</p>	<p>PE was defined as gestational hypertension accompanied by proteinuria or other maternal organ dysfunctions at or after 20 weeks of gestation with all symptoms normalizing by 12 weeks postpartum, according to the Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Proteinuria is not mandatory for the diagnosis of PE. Rather, PE is diagnosed by the presence of de novo hypertension after 20 weeks of gestation accompanied by proteinuria and/or evidence of maternal acute kidney injury, liver dysfunction, neurological features, hemolysis or thrombocytopenia, or fetal growth restriction. Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least 2 occasions, 4 h apart, was defined as CH. Proteinuria was defined as protein excretion of ≥ 300 mg/day in a 24-h urine collection. Superimposed PE was defined as CH diagnosed before 20 weeks of gestation, with proteinuria emerging afterward. Superimposed PE was included as PE in this study. Researchers reconfirmed the clinical diagnosis determined by the clinicians to enhance accuracy. Preterm and term PE were defined as PE with delivery at < 37 and ≥ 37 weeks of gestation, respectively.</p>
<p>Relevant outcomes with results</p>	<p>AUROC, sensitivity, specificity Table 1, Figure 2 Preterm AUC: 0.948 (0.863–0.981) Term AUC: 0.729 (0.568–0.850)</p> <p>Preterm PE: FTP5: 73%. FTP10: 91%. FTP20: 91% Term PE: FTP5: 21%. FTP10: 47%. FTP20: 47%</p>
<p>Internal Validity</p>	

<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> <u>-was a consecutive or random enrollment of participants?</u> <u>-do the participants represent the intended population?</u> <u>-did the study avoid inappropriate exclusions?</u></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">This was a prospective observational study and according to the inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> <u>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</u> <u>-if a threshold was used, was it pre-specified?</u></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">The method and setting was same for all participants. The cut-off values were pre-defined.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> <u>-was the method used to measure the target event valid and reliable?</u> <u>-was the method used to measure the target event the same for all participants?</u> <u>-was the target event measured without knowledge of the index test results?</u></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">The definition of preeclampsia was same for all and based on the Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. As the participants were Japanese, we judged that the method is valid and reliable.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>

<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Unclear</p> <p style="text-align: center;">Lost to follow-ups were given with the reasons. Data were available for all remaining population. However, most of them were due to the missing data.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Yes-Unclear</p> <p style="text-align: center;">No mention of accounting for censoring or competing events.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Applicability Concerns</u></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">Because of the population was consisted of Japanese participants, we judged that there might be some concerns for applicability.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">Preeclampsia was defined according to the Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>

Data Extraction	
Title	Prospective evaluation of first-trimester screening strategy for preterm preeclampsia and its clinical applicability in China
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to evaluate, in a Chinese population, the performance of a screening strategy for preterm PE using the FMF's competing-risks model and to explore its clinical applicability in mainland China
Country/Setting	China
Number of participants	11741 enrolled, 842 excluded
Maternal age at inclusion	> 18 years
Mean maternal age	Median (IQR) Preterm PE: 31.3 (28.1–33.6). Term PE: 29.6 (27.3–32.7). All PE: 30.3 (27.6–33.1). No PE: 29.5 (27.3–32.3)
Gestational week	11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancy; maternal Chinese ethnicity; and live fetus at 11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation
Exclusion criteria for population	Any woman who was unable to give full informed consent for any reason, such as severe illness, learning difficulties or significant mental illness, was excluded. Pregnancies with major fetal chromosomal or structural abnormalities and those which were terminated, as well as those ending in miscarriage or fetal death < 24 completed week were further excluded.
Aspirin use	The study stated that the differences in clinical management after risk calculation, for example aspirin intervention may have influenced risk distribution and thus the predictive performance.
Definition of preeclampsia	the guidelines of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Preterm PE was defined as PE diagnosed < 37 weeks' gestation and term PE was defined as PE diagnosed \geq 37 weeks.

Relevant outcomes with results	DR and AUC Table 3, Figure 3 AUC: 0.8347 (0.7942–0.8751)
Internal Validity	
<u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> - <i>was a consecutive or random enrollment of participants?</i> - <i>do the participants represent the intended population?</i> - <i>did the study avoid inappropriate exclusions?</i>	Yes-Yes-Yes According to the enrollment of participants, inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population and there is low risk of bias. LOW
<u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> - <i>was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> - <i>if a threshold was used, was it pre-specified?</i>	Yes-Not applicable The method and setting was same for all participants. LOW
<u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> - <i>was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> - <i>was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> - <i>was the target event measured without knowledge of the index test results?</i>	Yes-Yes-Yes The definition of preeclampsia was reliable and same for all. LOW

<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p>No-Unclear Study states that there was high loss to follow up, which were excluded. HIGH</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p>Unclear-Yes-Yes They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring. UNCLEAR</p>
<p><i>Applicability Concerns</i></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p>Because of the population was consisted of Chinese participants, we judged that there might be some concerns for applicability. UNCLEAR</p>
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation. LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question. LOW</p>

Khan 2020

Data Extraction	
Title	Impact of new definitions of preeclampsia on incidence and performance of first-trimester screening
Study design	Retrospective study
Objective of the study	to examine the impact of the new definitions of PE on, first, the incidence and severity of the disease, and, second, the performance of the competing-risks model for first-trimester assessment of risk for PE.
Country/Setting	UK
Number of participants	48 671
Maternal age at inclusion	Not stated
Mean maternal age	Median (IQR) PE: 31.0 (26.3–35.0).No PE or GH: 31.3 (27.0–34.9)
Gestational week	11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancy undergoing first-trimester assessment and subsequent delivery in our hospitals of a morphologically normal liveborn or stillborn neonate at > 24 weeks' gestation
Exclusion criteria for population	Pregnancies with aneuploidy and major fetal abnormality and those ending in termination, miscarriage or fetal death before 24 weeks
Aspirin use	No use of aspirin

<p>Definition of preeclampsia</p>	<p>the traditional criteria of the ISSHP (ISSHP-old), which defines PE as the presence of both hypertension and proteinuria. We reviewed the records of cases with GH, and those with high creatinine or liver enzymes or low platelet count were reclassified as having PE according to the new criteria of ISSHP (ISSHP-new) and the criteria of ACOG. The criteria for PE in the absence of proteinuria according to ISSHP-new include serum creatinine $\geq 90 \mu\text{mol/L}$, alkaline or aspartate transaminase $> 40 \text{ IU/L}$ and platelet count $< 150\ 000/\mu\text{L}$, neurological complications (including altered mental status, blindness, stroke, clonus, severe headaches and persistent visual scotomata) and uteroplacental dysfunction (such as fetal growth restriction, abnormal umbilical artery Doppler waveform analysis or stillbirth). neurological complications and uteroplacental dysfunction for diagnosis of PE according to ISSHP-new was not included. The criteria for PE in the absence of proteinuria according to ACOG include serum creatinine $> 97 \mu\text{mol/L}$, transaminases more than twice the upper limit of normal ($\geq 65 \text{ IU/L}$ for our laboratory) and platelet count $< 100\ 000/\mu\text{L}$, pulmonary edema or new-onset headache unresponsive to acetaminophen and not accounted for by alternative diagnoses or visual disturbances. For the purpose of this study, we included only quantitative measures of renal, hepatic or hematological dysfunction for diagnosis of PE according to ACOG.</p>
<p>Relevant outcomes with results</p>	<p>DR and AUC Table 4</p>
<p>Internal Validity</p>	
<p>Patient selection <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was a consecutive or random enrollment of participants?</i> <i>-do the participants represent the intended population?</i> <i>-did the study avoid</i></p>	<p>Unclear-Yes-Yes The inclusion and exclusion criteria were representative however, this was a retrospective study. UNCLEAR</p>

<p><i>inappropriate exclusions?</i></p>	
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> -<i>if a threshold was used, was it pre-specified?</i></p>	<p>Yes-Not applicable The method and setting was same for all participants.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> -<i>was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> -<i>was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p>NO-NO-YES</p> <p>Pregnancies were classified as having preeclampsia or gestational hypertension (GH) according to the traditional criteria of the ISSHP (ISSHP-old), which defines preeclampsia as the presence of both hypertension and proteinuria. They reviewed the records of cases with GH, and those with high creatinine or liver enzymes or low platelet count were reclassified as having preeclampsia according to the new criteria of ISSHP (ISSHP-new) and the criteria of ACOG. For the purpose of this study, they did not include neurological complications and uteroplacental dysfunction for diagnosis of preeclampsia according to ISSHP-new. For the purpose of this study, they included only quantitative measures of renal, hepatic or hematological dysfunction for diagnosis of preeclampsia according to ACOG.</p> <p>HIGH</p>

<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p>No-Unclear Information on the target event was not available for all, no mention of loss to follow-ups. HIGH</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p>Unclear-Yes-Unclear No mention of accounting for censoring or competing events. UNCLEAR</p>
<p><i>Applicability Concerns</i></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p>Because of the ethnicity of the participants, we judged that there might be some concerns for applicability. UNCLEAR</p>
<p><u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation. LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>As they have adapted the definitions according to the purpose of their study we judged that there are concerns for applicability. HIGH</p>

Kholin 2018

Data Extraction	
Title	First trimester prediction of preeclampsia based on maternal factors, biomarkers, and 3D power doppler of placental bed vascularization
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to develop the best predictive model for early and late PE of the first trimester based on the combined assessment of clinical and anamnestic factors, biomarkers, and 3D-power Doppler assessment of placental bed vascularization.
Country/Setting	Russia
Number of participants	5157 enrolled, 1733 excluded
Maternal age at inclusion	Not stated
Mean maternal age	Median (IQR) Early PE: 32,1 (27,0 - 36,5). Late PE: 32,8 (28,0 - 35,5). Unaffected: 31,8 (28,0 – 34,0)
Gestational week	11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation
Inclusion criteria for population	Women with singleton pregnancy, combined first trimester aneuploidy screening, and subsequent delivery of a phenotypically normal live baby or antenatal death at ≥ 22 weeks gestation
Exclusion criteria for population	Fetus with aneuploidy and large fetal abnormalities, as well as termination of pregnancy, cases of miscarriage or fetal death up to 22 weeks of pregnancy
Aspirin use	No use of aspirin
Definition of preeclampsia	Preeclampsia was diagnosed according to the recommendations of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy and the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Early-onset PE was defined as a condition requiring delivery before 34 weeks of pregnancy, whereas lateonset PE - after 34 (≥ 34) weeks of pregnancy.

Relevant outcomes with results	<p style="text-align: center;">AUC, DR Table 3, Figure 1 AUC early PE: 0,896 (0,879 - 0,911) AUC late PE 0,781 (0,759 - 0,802) DR early PE 10% FPR: 79,31 (60,3 - 92,0) DR late PE 10%FPR: 46,58 (34,8 - 58,6)</p>
Internal Validity	
<p><u>Patient selection</u> <i>Signalling questions: (yes/no/unclear)</i> <i>-was a consecutive or random enrollment of participants?</i> <i>-do the participants represent the intended population?</i> <i>-did the study avoid inappropriate exclusions?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes This was a prospective observational study and according to the inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population. LOW</p>
<p><u>Index test</u> <i>Signalling questions: (yes/no/unclear)</i> <i>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> <i>-if a threshold was used, was it pre-specified?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Not applicable The method and setting was same for all participants. LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i>Signalling questions: (yes/no/unclear)</i> <i>-was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> <i>-was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> <i>-was the target event</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes Preeclampsia was diagnosed according to the recommendations of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy and the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. LOW</p>

<p><i>measured without knowledge of the index test results?</i></p>	
<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Unclear</p> <p style="text-align: center;">Lost to follow-ups were given with the reasons. Data were available for all remaining population. However, most of them were due to the missing data because of technical reasons.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Yes-Unclear</p> <p style="text-align: center;">No mention of accounting for censoring or competing events.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>
<p><i>Applicability Concerns</i></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">Because of the population was consisted of Russian participants, we judged that there might be some concerns for applicability.</p> <p style="text-align: center;">UNCLEAR</p>

<p><u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

Mazer 2020

Data Extraction	
Title	Screening for preeclampsia at 11–13 weeks’ gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to examine the additive value of PlGF and PAPP-A in first-trimester screening for preterm PE by maternal factors, MAP and UtA-PI and the potential impact on the performance of screening if serum PAPP-A and/or PlGF are included or excluded from the method of screening.
Country/Setting	UK
Number of participants	60 875
Maternal age at inclusion	Not stated
Mean maternal age	Median (IQR) Normal: 31.1 (26.7–34.8). PE: 31.2 (26.8–35.2)
Gestational week	11 + 0 to 13 + 6 weeks’ gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancy undergoing first-trimester combined screening for aneuploidy and subsequently delivering a phenotypically normal liveborn or stillborn neonate at ≥ 24 weeks’ gestation

Exclusion criteria for population	Pregnancies with aneuploidy or major fetal abnormality and those ending in termination, miscarriage or fetal death before 24 weeks
Aspirin use	No use of aspirin
Definition of preeclampsia	the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). According to this definition, diagnosis of PE requires the presence of new-onset hypertension (blood pressure ≥ 140 mmHg systolic or ≥ 90 mmHg diastolic) at ≥ 20 weeks' gestation and either proteinuria (≥ 300 mg/24 h or protein-to-creatinine ratio > 30 mg/mmol or $\geq 2+$ on dipstick testing) or evidence of renal dysfunction (serum creatinine > 97 $\mu\text{mol/L}$), hepatic dysfunction (transaminases ≥ 65 IU/L) or hematological dysfunction (platelet count $< 100\,000/\mu\text{L}$).
Relevant outcomes with results	AUC, DR Table 2,3,4,5 Figure 1
Internal Validity	
<u>Patient selection</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was a consecutive or random enrollment of participants?</i> <i>-do the participants represent the intended population?</i> <i>-did the study avoid inappropriate exclusions?</i>	Yes-Yes-Yes According to the enrollment of participants, inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population and there is low risk of bias. LOW
<u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> <i>-if a threshold was used, was it pre-specified?</i>	Yes-Not applicable The method and setting was same for all participants. LOW

<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> -<i>was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> -<i>was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes The definition of preeclampsia was reliable and same for all. LOW</p>
<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Unclear Exclusion/attrition was not mentioned. UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p style="text-align: center;">Unclear-Yes-Yes They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring. UNCLEAR</p>
<p><u>Applicability Concerns</u></p>	
<p><u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p style="text-align: center;">There were no concerns for applicability. LOW</p>

<p><u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

Mendoza 2021

Data Extraction	
Title	Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm preeclampsia at 8–10 compared with 11–13 weeks' gestation
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to evaluate the performance of the FMF and the Gaussian algorithms in predicting early-onset and preterm PE when pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and PIGF were assessed before, compared with after, 11 weeks.
Country/Setting	Spain
Number of participants	2947 enrolled, 2641 analyzed
Maternal age at inclusion	≥18 years
Mean maternal age	median (IQR) unaffected: 32.0 (28.036.0). PE ≥ 34 33.0 (29.037.0). PE < 34 34.0 (33.037.0)
Gestational week	11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancy

Exclusion criteria for population	Multiple pregnancy, age below 18 years and current aspirin treatment, missing outcome data, major fetal defects or chromosomal abnormalities, miscarriage or fetal death <24 weeks of gestation, and insufficient remaining blood sample
Aspirin use	No use of aspirin
Definition of preeclampsia	PE was defined according to the guidelines of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: systolic blood pressure (BP) ≥ 140 mmHg and/or ≥ 90 mmHg, confirmed by repeated measurements over a few hours, developing after 20 weeks of gestation (WG) in previously normotensive women, accompanied by proteinuria of 300 mg or more in 24 h, spot urine protein/creatinine ratio ≥ 0.3 mg/mg or dipstick urinalysis $\geq 1+$ when a quantitative method was not available. Early PE was defined as PE necessitating delivery before 34 W G
Relevant outcomes with results	AUC, DR Table 2,3,4,5 AUC PE<34: 0.951 DR FPR 5% PE<34: 54.5 DR 10% FPR: 81.8 DR 15% FPR: 90.9
Internal Validity	
<u>Patient selection</u> <i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>(yes/no/unclear)</u></i> <i><u>-was a consecutive or random enrollment of participants?</u></i> <i><u>-do the participants represent the intended population?</u></i> <i><u>-did the study avoid inappropriate exclusions?</u></i>	Yes-Yes-Yes According to the inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population and risk of bias is low. LOW

<p><u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> <i>-if a threshold was used, was it pre-specified?</i></p>	<p>Yes-Not applicable The method and setting was same for all participants. LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> <i>-was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> <i>-was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p>Yes-Yes-Yes Preeclampsia was diagnosed according to the recommendations of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). LOW</p>
<p><u>Study Flow</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was information on the target event available for all participants?</i> <i>-is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p>Yes-Unclear Participants were excluded owing to missing outcome data (n = 86), major fetal defects or chromosomopathies (n = 13), miscarriage or fetal death before 24 weeks (n = 15) or insufficient remaining blood sample to measure PIGF (n = 191). UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-were methods used to account for censoring?</i> <i>-was the statistical method appropriate for the design of the study?</i></p>	<p>Unclear-Yes-Unclear No mention of accounting for censoring or competing events. UNCLEAR</p>

-were methods used to account for competing events?	
Applicability Concerns	
<u>Patient selection</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the participants do not match the review question?</i>	There were no concerns for applicability. LOW
<u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i>	No concerns about the index test, its conduct or interpretation. LOW
<u>Target Event</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the target event does not match the review question?</i>	Target event matches the review question. LOW

O'Gorman 2016

Data Extraction	
Title	Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to examine the potential improvement in performance of screening by maternal factors alone ⁷ with the addition of each biomarker and combinations of biomarkers.

Country/Setting	UK
Number of participants	35948
Maternal age at inclusion	Not stated
Mean maternal age	unaffected: 31.3 (26.8-35.0). PE: 31.5 (27.0-35.6)
Gestational week	11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancy undergoing first-trimester combined screening for aneuploidy and subsequently delivering a phenotypically normal live birth or stillbirth at ≥ 24 weeks gestation
Exclusion criteria for population	Pregnancies with aneuploidies and major fetal abnormalities and those ending in termination, miscarriage, or fetal death before 24 weeks gestation
Aspirin use	No use of aspirin
Definition of preeclampsia	the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
Relevant outcomes with results	AUC, DR Figure 2,3 Table 4, 5
<i>Internal Validity</i>	
<u>Patient selection</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was a consecutive or random enrollment of participants?</i> <i>-do the participants represent the intended population?</i> <i>-did the study avoid inappropriate exclusions?</i>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">This was a prospective observational study and according to the inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> <i>-if a threshold was used, was it pre-specified?</i>	<p style="text-align: center;">Yes-Not applicable</p> <p style="text-align: center;">The method and setting was same for all participants.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>

<p><u>Target Event</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> -<i>was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> -<i>was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p>Yes-Yes-Yes</p> <p>Preeclampsia was diagnosed according to the recommendations of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).</p> <p>LOW</p>
<p><u>Study Flow</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>was information on the target event available for all participants?</i> -<i>is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p>Unclear-Unclear</p> <p>We judged that there is unclear risk of bias according to the attrition.</p> <p>UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> <i>(yes/no/unclear)</i> -<i>were methods used to account for censoring?</i> -<i>was the statistical method appropriate for the design of the study?</i> -<i>were methods used to account for competing events?</i></p>	<p>Unclear-Yes-Yes</p> <p>They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring.</p> <p>UNCLEAR</p>
<p><i>Applicability Concerns</i></p>	
<p><u>Patient selection</u></p> <p><i><u>Signalling questions:</u></i> -<i>are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p>Because of the ethnicity of the participants, we judged that there might be some concerns for applicability.</p> <p>UNCLEAR</p>

<p><u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

O'Gorman 2017

<i>Data Extraction</i>	
Title	Accuracy of competing-risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to determine the accuracy of the previously reported first-trimester screening model for PE in a prospective, non-intervention, multicenter study including 8775 singleton pregnancies.
Country/Setting	UK, Spain, Belgium, Greece, Italy
Number of participants	9041 enrolled, 266 excluded
Maternal age at inclusion	≥ 18 years
Mean maternal age	normal: 31.5 (27.3 – 35.0). <32 weeks: 29.8 (26.7 – 34.6). <37 weeks: 30.6 (26.0 – 34.7). ≥37k weeks: 31.2 (27.8 – 34.8)
Gestational week	11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation
Inclusion criteria for population	no serious mental illness or learning difficulty, singleton pregnancy with live fetus demonstrated on 11–13-week ultrasound scan and subsequent delivery of a phenotypically normal live birth or stillbirth ≥ 24 weeks' gestation

Exclusion criteria for population	Multiple pregnancies, those with aneuploidy or major fetal abnormality and those ending in termination or miscarriage were excluded
Aspirin use	No use of aspirin
Definition of preeclampsia	the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. PE was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on at least two occasions 4 hours apart, developing after 20 weeks of gestation in previously normotensive women. Hypertension was defined as proteinuria of ≥ 300 mg in 24 h or two readings of at least ++ on dipstick analysis of midstream or catheter urine specimens if no 24-h collection was available. PE superimposed on chronic hypertension was defined as significant proteinuria (as defined above) developing after 20 weeks of gestation in women with known chronic hypertension (history of hypertension before conception or presence of hypertension at booking visit before 20 weeks' gestation, in the absence of trophoblastic disease).
Relevant outcomes with results	AUC and DR Table 2
Internal Validity	
<u>Patient selection</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> <u>-was a consecutive or random enrollment of participants?</u> <u>-do the participants represent the intended population?</u> <u>-did the study avoid inappropriate exclusions?</u>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">According to the inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population and risk of bias is low.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<u>Index test</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> <u>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</u> <u>-if a threshold was</u>	<p style="text-align: center;">Yes-Not applicable</p> <p style="text-align: center;">The method and setting was same for all participants.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>

<p><i>used, was it pre-specified?</i></p>	
<p>Target Event <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -was the method used to measure the target event valid and reliable? -was the method used to measure the target event the same for all participants? -was the target event measured without knowledge of the index test results?</p>	<p>Yes-Yes-Yes Preeclampsia was diagnosed according to the recommendations of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). LOW</p>
<p>Study Flow <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -was information on the target event available for all participants? -is the loss to follow up related to the test result?</p>	<p>Yes-Unclear Exclusion/attrition not mentioned. UNCLEAR</p>
<p>Analysis <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -were methods used to account for censoring? -was the statistical method appropriate for the design of the study? -were methods used to account for competing events?</p>	<p>Unclear-Yes-Yes They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring. UNCLEAR</p>

Applicability Concerns	
<p>Patient selection</p> <p><i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p>It was a multicenter study and we judged that there were no concerns for applicability.</p> <p>LOW</p>
<p>Index test</p> <p><i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<p>Target Event</p> <p><i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

Prasad 2021

Data Extraction	
Title	Performance of Fetal Medicine Foundation algorithm for first trimester preeclampsia screening in an indigenous south Asian population
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to evaluate the performance of FMF algorithm for screening of PE in an indigenous South Asian population.
Country/Setting	India
Number of participants	1975 enrolled, 112 excluded
Maternal age at inclusion	Not stated
Mean maternal age	mean plus sd no PE: 30.89 ± 4.04. PE: 31.40 ± 3.63
Gestational week	11 and 14weeks of gestation
Inclusion criteria for population	singleton pregnancy attending for their 1st trimester assessment of Downs syndrome risk

Exclusion criteria for population	Women were excluded, if at the time of ultrasound examination they were found to have major fetal abnormalities or an undiagnosed miscarriage.
Aspirin use	75 or 150 mg/day Screening performance was estimated after adjusting for prophylactic aspirin.
Definition of preeclampsia	Hypertension in pregnancy was defined by the standard criteria of systolic blood pressure of ≥ 140 mmHg and/or a diastolic blood pressure of ≥ 90 mmHg on two occasions within a 4–6h interval. PE was diagnosed as the appearance of hypertension and proteinuria (≥ 300 mg of protein in 24h urine or protein creatinine ratio ≥ 30 mg/ mmol, or 2+ on the dipstick) after 20weeks of gestation
Relevant outcomes with results	Detection rate at 10% FPR: 77.5%. Had we used only MAP, UTAPI and PIGF, the same biomarkers combination used in both East Asian and ASPRE studies, the estimated DR after adjusting for aspirin would be 78% at a 10% FPR, again higher than East Asian studies but almost identical to the 76.6% reported in ASPRE
Internal Validity	
<u>Patient selection</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was a consecutive or random enrollment of participants?</i> <i>-do the participants represent the intended population?</i> <i>-did the study avoid inappropriate exclusions?</i>	Yes-Yes-Yes According to the inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population and risk of bias is low. LOW
<u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> <i>-if a threshold was</i>	Yes-Yes The method and setting was same for all participants. The cut-off values were pre-defined. LOW

<p><i>used, was it pre-specified?</i></p>	
<p><u>Target Event</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -was the method used to measure the target event valid and reliable? -was the method used to measure the target event the same for all participants? -was the target event measured without knowledge of the index test results?</p>	<p>Yes-Yes-Yes The definition of preeclampsia was reliable and same for all. LOW</p>
<p><u>Study Flow</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -was information on the target event available for all participants? -is the loss to follow up related to the test result?</p>	<p>Yes-Unclear Information on the target event was available for all participants. UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <u>Signalling questions:</u> <i>(yes/no/unclear)</i> -were methods used to account for censoring? -was the statistical method appropriate for the design of the study? -were methods used to account for competing events?</p>	<p>Unclear-Yes-Yes They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring. UNCLEAR</p>

Applicability Concerns	
<p>Patient selection</p> <p><i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the participants do not match the review question?</i></p>	<p>Because of the ethnicity of the participants, we judged that there might be some concerns for applicability.</p> <p>UNCLEAR</p>
<p>Index test</p> <p><i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p>LOW</p>
<p>Target Event</p> <p><i>Signalling questions:</i> <i>-are there concerns that the target event does not match the review question?</i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p>LOW</p>

Tan 2018

Data Extraction	
Title	Comparison of diagnostic accuracy of early screening for preeclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE
Study design	Prospective cohort study
Objective of the study	to test the hypothesis that the performance of first-trimester screening for PE by the Bayes' theorem-based method is superior to that defined by the current NICE guidelines
Country/Setting	UK
Number of participants	18,089 participated, 17,051 enrolled, 16,747 analyzed
Maternal age at inclusion	≥ 18 years
Mean maternal age	median (IQR): 31.5 (27.4 – 35.1)
Gestational week	11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation

Inclusion criteria for population	singleton pregnancy and live fetus at the 11–13-week scan.
Exclusion criteria for population	Women who were unconscious or severely ill, those with learning difficulties or serious mental illness, and major fetal abnormality identified at the 11–13-week scan.
Aspirin use	<p style="text-align: center;">≥ 75 mg/day</p> <p style="text-align: center;">It summarises the results with and without multiple imputation of adjust for the effect of aspirin.</p>
Definition of preeclampsia	based on the finding of hypertension (systolic blood pressure of ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure of ≥ 90 mmHg on at least two occasions 4 h apart, developing after 20 weeks' gestation in previously normotensive women) and at least one of the following: proteinuria (≥ 300 mg/24 h or protein to creatinine ratio ≥ 30 mg/mmol or ≥ 2+ on dipstick testing), renal insufficiency (serum creatinine > 1.1 mg/dL or two-fold increase in serum creatinine in the absence of underlying renal disease), liver involvement (blood concentration of transaminases to twice the normal level), neurological complications (e.g. cerebral or visual symptoms), thrombocytopenia (platelet count < 100 000/μL), or pulmonary edema
Relevant outcomes with results	<p style="text-align: center;">Table 2</p> <p style="text-align: center;">Detection rate(n(%), 95% CI): 117 (82.4, 76.1 – 88.7)</p>
Internal Validity	
<p><u>Patient selection</u></p> <p><u>Signalling questions:</u> (yes/no/unclear)</p> <p><u>-was a consecutive or random enrollment of participants?</u></p> <p><u>-do the participants represent the intended population?</u></p> <p><u>-did the study avoid inappropriate exclusions?</u></p>	<p style="text-align: center;">Yes-Yes-Yes</p> <p style="text-align: center;">According to the inclusion and exclusion criteria it is judged that the participants represents the intended population and risk of bias is low.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>

<p><u>Index test</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method and setting for performing the index test the same for all participants</i> <i>-if a threshold was used, was it pre-specified?</i></p>	<p>Yes-Not applicable The method and setting was same for all participants. LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was the method used to measure the target event valid and reliable?</i> <i>-was the method used to measure the target event the same for all participants?</i> <i>-was the target event measured without knowledge of the index test results?</i></p>	<p>Yes-Yes-Yes The definition of preeclampsia was reliable and same for all. LOW</p>
<p><u>Study Flow</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-was information on the target event available for all participants?</i> <i>-is the loss to follow up related to the test result?</i></p>	<p>Yes-Unclear Exclusion/attrition not mentioned. UNCLEAR</p>
<p><u>Analysis</u> <i>Signalling questions:</i> <i>(yes/no/unclear)</i> <i>-were methods used to account for censoring?</i> <i>-was the statistical method appropriate for the design of the study?</i></p>	<p>Unclear-Yes-Yes They have used proper adjustments and statistical methods, however there was no mention of accounting for censoring. UNCLEAR</p>

<p><i>-were methods used to account for competing events?</i></p>	
<p>Applicability Concerns</p>	
<p><u>Patient selection</u> <i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>-are there concerns that the participants do not match the review question?</u></i></p>	<p>There were no concerns for applicability.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Index test</u> <i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>-are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?</u></i></p>	<p>No concerns about the index test, its conduct or interpretation.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>
<p><u>Target Event</u> <i><u>Signalling questions:</u></i> <i><u>-are there concerns that the target event does not match the review question?</u></i></p>	<p>Target event matches the review question.</p> <p style="text-align: center;">LOW</p>

Vedlegg 8: Beregninger av kostnader knyttet til utfall

Grunnlag for beregning av kostnader knyttet til utfall

	Ingen preterm pre-eklamsi	Preterm preeklamsi med forløsning mellom uke 34 og 37	Preterm preeklamsi med forløsning før uke 34
Kostnadsestimatet	56 951 (Delkostnad nyfødtomsorg + Delkostnad fødsel)	262 614 (Delkostnad nyfødtomsorg + Delkostnad fødsel)	914 564 (Delkostnad nyfødtomsorg + Delkostnad fødsel)
Antakelse om keisersnitt/normal forløsning basert på MFR data 2020 (5)	15% keisersnitt	55% keisersnitt	91% keisersnitt
Antakelse om fødselsvekt basert på MFR data 2020 (5)	3 519 g	2 037 g	1 419 g
Antakelse om overføring til neonatal avdeling basert på MFR data 2020 (5)	10,5%	15%	100%
Delkostnad fødsel	31 886 ($0,15 \cdot \text{DRG373} + 0,85 \cdot \text{DRG371}$)	68 696 ($(0,55 \cdot 370\text{B}) + (0,45 \cdot 372\text{B})$)	86 192 ($(0,91 \cdot \text{DRG370B}) + (0,09 \cdot \text{DRG372B})$)
Delkostnad nyfødtomsorg	25 065 (DRG391)	193 918 ($(0,15 \cdot \text{DRG388A}) + (0,85 \cdot \text{DRG388B})$)	828 373 (DRG387N)
DRG brukt (91)	391, 371 og 373	388A, 388B, 370B og 372B	387N, 370B og 372B

Vedlegg 9: Logg

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt / metodevarsel publisert på nye-metoder.no	01.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder	26.04.2021
Forespørsel om rekruttering av fagekspertter sendt fra Folkehelseinstituttet	15.06.2021
Rekruttering av eksterne eksperter gjennomført og PICO fastsatt	07.02.2022
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	17.11.2022
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet (dager)	284
Metodevurdering sendt oppdragsgiver / mottatt av Sekretariatet for nye metoder	17.11.2022
Saken klarert i Bestillerforum for nye metoder og oversendt RHFene til beslutning	
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder	

Utgitt av Folkehelseinstituttet

November 2022

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no