

# Lav PAPP-A

---

Arbejdsgruppens medlemmer:

Peter Skovbo - Ålborg ([skovbo@dadlnet.dk](mailto:skovbo@dadlnet.dk)), Puk Sandager - Skejby ([puk@dadlnet.dk](mailto:puk@dadlnet.dk)), Olav Bjørn Petersen - Skejby (tovholder [obp@dadlnet.dk](mailto:obp@dadlnet.dk))

---

## Guideline

1. Der er ingen entydig definition af *lav* PAPP-A
2. Der er følgende sammenhæng mellem MoM og percentiler:
  - 11,7% har en PAPP-A  $\leq 0,5$  MoM
  - 5,8% har en PAPP-A  $\leq 0,4$  MoM
  - 2% har en PAPP-A  $\leq 0,3$  MoM
  - 0,72% har en PAPP-A  $\leq 0,2$  MoM
  - 0,01% har en PAPP-A  $\leq 0,1$  MoM
3. Der er en statistisk stærk association mellem lav PAPP-A og risikoen for udvikling af en række graviditetskomplikationer som spontan abort/missed abortion, præeklamsi, IUGR/SGA, abruptio og intrauterin fosterdød EVIDENS B
4. Lav PAPP-A er på grund af lav sensitivitet og lav PPV en dårlig prædikator for alvorlige graviditetskomplikationer EVIDENS B
5. Der er ikke grundlag for særskilt undersøgelsesprogram ved isoleret fund af lav PAPP-A (og normal risikovurdering) EVIDENS C
6. Ved senere udvikling af graviditetskomplikationer som IUGR/SGA og/eller præeklamsi bør lav PAPP-A medtages som en ekstra risikofaktor ved planlægning af fortsat kontrol EVIDENS C

## **Indholdsfortegnelse**

Guideline.....	1
Indholdsfortegnelse.....	2
Klinisk problemstilling .....	3
Definition .....	3
Litteratursøgning.....	3
Forkortelser .....	3
Kodning.....	4
Baggrund.....	5
Potentielle confoundere.....	5
Association mellem ”lav PAPP-A” og spontan/”missed” abort.....	6
Association mellem ”lav PAPP-A” og IUGR/SGA.....	6
Association mellem ”lav PAPP-A” og præeklampsi .....	7
Association mellem ”lav PAPP-A” og abruptio placentae .....	7
Association mellem ”lav PAPP-A” og intrauterin fosterdød.....	8
Forslag til undersøgelsesprogram ved ”lav PAPP-A”:	8
Arbejdsgruppens forslag til projekt vedr graviditetsudkomme ved ”lav PAPP-A” .....	8
Referencer .....	9
Bilag 1: Association mellem lav PAPP-A og IUGR/SGA .....	11

## **Klinisk problemstilling**

Lave serumværdier af maternelt PAPP-A (*Pregnancy-associated plasmaprotein A*) er velbeskrevet som 1. trimester markør for kromosomal aneuploidi, især trisomier<sup>1,2</sup>, men også beskrevet associeret med kønskromosomanomalier og triploidi<sup>3,4</sup>

Der er et stigende antal rapporter om en mulig association mellem lave maternelle serumværdier af PAPP-A og en række graviditetskomplikationer, herunder SGA/IUGR, abruptio placentae og intrauterin fosterdød<sup>5</sup>.

Det er denne arbejdsgruppes opgave at vurdere den tilgængelige videnskabelige evidens for denne sammenhæng, vurdere anvendeligheden af PAPP-A som prædikator/screeningsmetode, samt komme med et forslag til guideline for klinisk håndtering ved fund af lav PAPP-A ved 1. trimester risikovurderingen.

## **Definition**

I denne guideline refererer ”PAPP-A” til maternelt serumniveau af PAPP-A, hvor ikke andet er nævnt er PAPP-A målt i gestationsalderintervallet uge 8+0 til uge 13+6.

Der er ingen entydig definition af hvad ”lav PAPP-A” er.

Da PAPP-A niveauet varierer meget med gestationsalderen (stigende niveau i intervallet 8+0 til 13+6), beskrives niveauet i denne sammenhæng bedst ved MoM (multiple of the median for gestational age) eller tilsvarende percentil.

Ved Klinisk Biokemisk afdeling, Skejby Sygehus er der fundet følgende sammenhæng mellem PAPP-A MoM og percentil:

11,7% har en PAPP-A  $\leq$  0,5 MoM

5,8% har en PAPP-A  $\leq$  0,4 MoM

2% har en PAPP-A  $\leq$  0,3 MoM

0,72% har en PAPP-A  $\leq$  0,2 MoM

0,01% har en PAPP-A  $\leq$  0,1 MoM

0,5% har en PAPP-A  $\leq$  0,16 MoM

1,0% har en PAPP-A  $\leq$  0,25 MoM

5,0% har en PAPP-A  $\leq$  0,39 MoM

10% har en PAPP-A  $\leq$  0,49 MoM

20% har en PAPP-A  $\leq$  0,64 MoM

25% har en PAPP-A  $\leq$  0,70 MoM

50% har en PAPP-A  $\leq$  1,02 MoM

## **Litteratursøgning**

Der er søgt i PubMed under søgeordene:

Pregnacy-associated plasmaprotein-A, PAPP-A, pregnancy outcome\*, IUGR\*,

## **Forkortelser**

AGA	Appropriate for gestational age
CI	Confidens interval
GA	Gestationsalder
FPR	Falsk positiv rate
FV	Fødselsvægt
IUGR	Intrauterine growth restriction

MoM	Multiple of the median for gestation
NPV	Negativ prædiktiv værdi
OR	Odds ratio
PAPP-A	Preganancy-associated plasmaprotein-A
PPV	Positiv prædiktiv værdi
RR	Relativ risiko
Sens	Sensitivitet
SGA	Small for gestational age
UA	Umbilikal arterie
UL	Ultralyd
UtA	Arteria uterina

### **Kodning**

Der findes ingen selvstændig kode for *lav PAPP-A*

Man kan ved samtidig SGA/IUGR anvende koden for:

SGA: DO365



anvendes – med omtanke - hvis niveauet korrigeres for tvillingegraviditet, og ikke bør anvendes ved højere ordens graviditeter.

En række andre faktorer påvirker potentielt serumniveauet af 1. trimester biokemiske markører, herunder PAPP-A. Vægt<sup>13;14</sup>, tobaksrygning<sup>15-17</sup>, maternel diabetes<sup>18</sup> og etnisk baggrund<sup>19</sup> er alle rapporteret at påvirke PAPP-A niveauet.

Af disse er det indtil videre kun maternel vægt det er obligatorisk at korrigere for<sup>14</sup>.

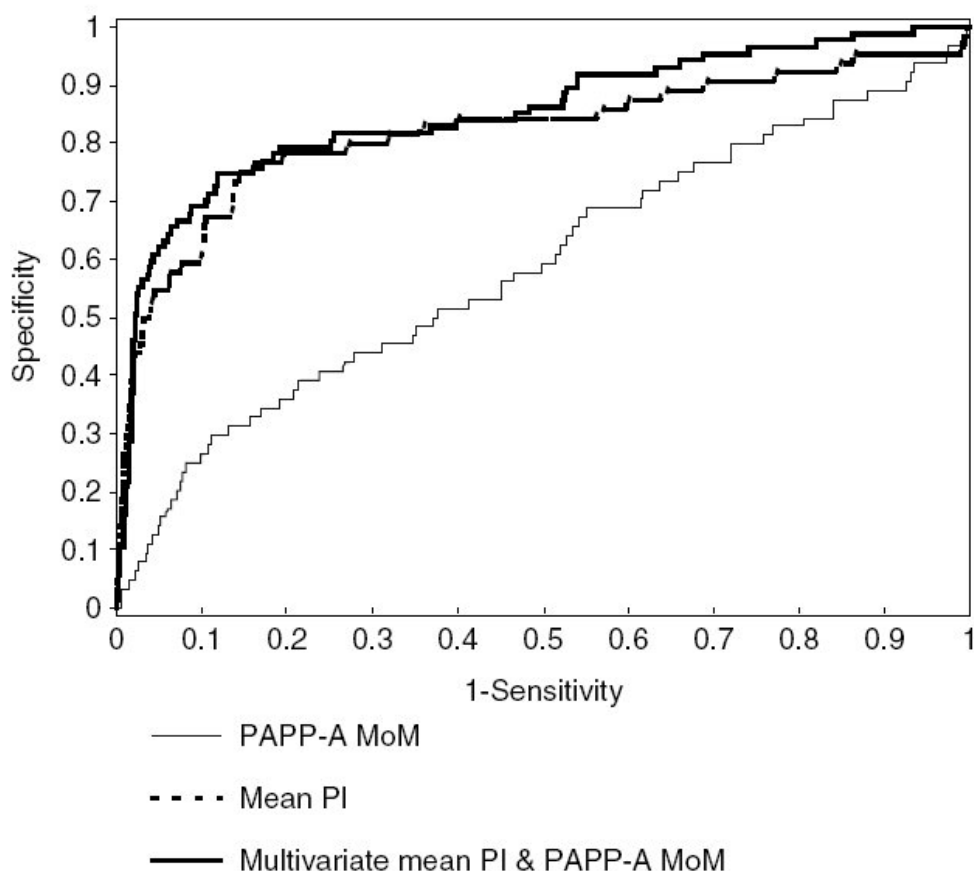
### **Association mellem ”lav PAPP-A” og spontan/”missed” abort**

En del mindre studier har enslydende rapporteret om en signifikant association mellem meget lav PAPP-A og risikoen for spontan abort/missed abortion<sup>6;7</sup>. Yaron et al fandt ved PAPP-A  $\leq 0,25$  MoM en RR for spontan abort/missed abortion på 8,76 (95 CI: 3,77-20,38)<sup>20</sup>, og Goetzl et al fandt for PAPP-A  $<1\%$  percentilen (0,29 MoM) en OR for ”fetal loss”  $<u$ ge 20 på 5,4 (95 CI: 1,3-22,6).<sup>21</sup>

### **Association mellem ”lav PAPP-A” og IUGR/SGA**

En række undersøgelser har vist en association mellem lav PAPP-A, se tabel 1.

Spencer et al undersøgte sammenhængen mellem lav PAPP-A ( $<0,4$  MoM) og forhøjet arteria uterina PI i uge 22-24, og fandt at begge var associeret til udvikling af præeklamsi og IUGR. Dog var associationen stærkest for øget arteria uterina PI, som det fremgår af nedenstående ROC-kurve fra artiklen<sup>9</sup>, og lav PAPP-A bidrog ikke væsentligt til prædiktionen af præeklamsi/IUGR:



Det klart største studie er FASTER Trial med 33.395 patienter. Dette studie analyserer sammenhængen for en række cut-off værdier for PAPP-A, og både <10- og <5% percentilen for FV.

Med PAPP-A cut-off svarende til 1% percentilen (og FV<10% percentilen) findes en PPV på 26,3, og OR for IUGR 3,5. Men sensitiviteten er kun 2,9%.

Med PAPP-A cut-off svarende til 5% percentilen (og FV<5% percentilen) findes en sensitivitet på 12,2%, og OR for IUGR 2,8. Den samhørende PPV er dog kun 9,5%.

Resultaterne fra de øvrige refererede studier ligger imellem disse 2 yderpunkter, med en sensitivitet mellem 2,9% og 12,2%, og en positiv prædiktiv værdi mellem 9,5% og 26,3%.

Sammenfattende kan siges, at der er en statistisk sikker association mellem lav PAPP-A og IUGR/SGA – og andre graviditetskomplikationer.

Men lav PAPP-A har som prædikator for IUGR/SGA (og andre graviditetskomplikationer) en uhensigtsmæssig lav sensitivitet og lav PPV. Hvorfor lav PAPP-A ikke er velegnet som enkeltstående screeningsmetode for SGA/IUGR.

### **Association mellem "lav PAPP-A" og præeklamsi**

Som nævnt fandt Spencer et al i deres undersøgelse af 4390 singleton gravide<sup>9</sup>, association mellem lav PAPP-A og udvikling af præeklamsi i graviditeten. Mediane PAPP-A-værdi var signifikant lavere i den gruppe af gravide der senere udviklede præeklamsi end i den normale gruppe, 1,0 MoM versus 0,844 MoM,  $p=0,039$ . Til screening for udvikling af præeklamsi var detektionsraten 14,1% med en falsk-positiv rate på 5%. Detektionsraten steg til 62% i kombination med arteria uterina PI.

Yaron<sup>20</sup> og Dugoff<sup>10</sup> finder i deres studier ligeledes association mellem lav PAPP-A og risikoen for at udvikle præeklamsi, PAPP-A  $\leq 0,25$  MoM: RR= 6,09 (95% CI: 2,2-16,9) og PAPP-A  $\leq 1\%$  perc. (0,28 MoM): OR= 1,79 (95% CI: 1,04-3,10).

Tul et al<sup>22</sup> finder ingen signifikant forskel mellem PAPP-A værdierne hos de kvinder der udviklede hypertension under graviditeten i forhold til gruppen af normale.

En del studier viser således en statistisk sikker association. På baggrund af lav sensitivitet og PPV er lav PAPP-A imidlertid ikke særligt velegnet som screening for præeklamsi.

### **Association mellem "lav PAPP-A" og abruptio placentae**

I Smiths opgørelse fra 2004 over årsager til intrauterin fosterdød fandtes 4 at være forårsaget af abruptio. Heraf 3/400 med PAPP-A < 5% percentilen, og 1/7534 med PAPP-A >5 %percentilen, hvilket giver en imponerende – og højsignifikant adjusted Hazard Ratio på 60,5 (95 CI 6,1-597,0). Men de absolutte tal er små.

I FASTER trial med 33.395 gravide optræder abruptio placentae hos i alt 229 (0,69%)<sup>10</sup>. Risikoen stiger med faldende 1. trimester PAPP-A værdier:  $\leq 10\%$  percentil: OR 1,26 (95 CI 0,85-1,86).  $\leq 5\%$  percentil: OR 1,80 (95 CI 1,15-2,84).  $\leq 1\%$  percentil: OR 2,44 (95 CI 1,08-5,54).

Disse studier peger i retning af en øget risiko for abruptio placentae ved lav PAPP-A.

På grund af den meget lave incidens af abruptio, og især intrauterin fosterdød pgr. af abruptio, er den prædiktive værdi af lav PAPP-A imidlertid lav for disse sjældne graviditetskomplikationer.





## Referencer

- (1) Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003; 110(3):276-280.
- (2) Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol* 2005; 29(4):190-194.
- (3) Ochshorn Y, Kupferminc MJ, Wolman I, Orr-Urtreger A, Jaffa AJ, Yaron Y. First trimester PAPP-A in the detection of non-Down syndrome aneuploidy. *Prenat Diagn* 2001; 21(7):547-549.
- (4) Yaron Y, Ochshorn Y, Tsabari S, Shira AB. First-trimester nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A can detect triploidy and determine the parental origin. *Prenat Diagn* 2004; 24(6):445-450.
- (5) Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004; 292(18):2249-2254.
- (6) Santolaya-Forgas J, De Leon JA, Cullen HR, Castracane VD, Kauffman RP, Sifuentes GA. Low pregnancy-associated plasma protein-a at 10(+1) to 14(+6) weeks of gestation and a possible mechanism leading to miscarriage. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19(5):456-461.
- (7) Tong S, Marjono B, Mulvey S, Wallace EM. Low levels of pregnancy-associated plasma protein-A in asymptomatic women destined for miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 82(5):1468-1470.
- (8) Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature* 2002; 417(6892):916.
- (9) Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):949-953.
- (10) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1446-1451.
- (11) Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000; 20(2):91-95.
- (12) Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: does chorionicity impact on maternal serum free beta-hCG or PAPP-A levels? *Prenat Diagn* 2001; 21(9):715-717.
- (13) Neveux LM, Palomaki GE, Larrivee DA, Knight GJ, Haddow JE. Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results. *Prenat Diagn* 1996; 16(12):1115-1119.
- (14) Spencer K, Bindra R, Nicolaides KH. Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free beta-hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; 23(10):851-855.
- (15) Spencer K. The influence of smoking on maternal serum PAPP-A and free beta hCG levels in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1999; 19(11):1065-1066.

- (16) Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(4):231-237.
- (17) Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004; 24(3):169-173.
- (18) Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):927-929.
- (19) Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn* 2005; 25(5):365-369.
- (20) Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002; 22(9):778-782.
- (21) Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):30-36.
- (22) Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta-hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003; 23(12):990-996.
- (23) Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1452-1458.

**Bilag 1: Association mellem lav PAPP-A og IUGR/SGA**

Forfatter	N	IUGR/SGA cut-off	PAPP-A Cut-off		OR (95 CI)	Sens	FPR	Spec	PPV	NPV
			MoM	Percentil						
Krantz et al, AJOG 2004 (BUN study) <sup>23</sup>	6.276	FV<10 percentil	<0,29	<1	5,4 (2,8-10,3)	<b>3,3</b>		99,3	<b>24,1</b>	93,9
			<0,45	<5	2,7 (1,9-3,9)	<b>9,7</b>		96,1	<b>14,1</b>	94,1
Dugoff et al AJOG 2004 (FASTER trial) <sup>10</sup>	33.395	FV<10 percentil	<0,28	<1	3,53 (2,74-4,55)	<b>2,9</b>	0,8		<b>26,3</b>	91,0
		FV<10 percentil	<0,42	<5	2,47 (2,16-2,81)	<b>10,5</b>	4,6		<b>18,7</b>	91,3
		FV<5 percentil	<0,28	<1	4,64 (3,42-6,3)	<b>4,1</b>	0,9		<b>15,8</b>	96,1
		FV<5 percentil	<0,42	<5	2,81 (2,35-3,35)	<b>12,2</b>	4,8		<b>9,5</b>	96,3
Smith Nature 2002 <sup>8</sup>	4.288	A terme (38-41 uger) FV <2500 gr		<5	2,9 (2,0-4,1)					
Yaron PND 2002 <sup>20</sup>	1.622	FV<5 percentil	<0,25		<b>RR</b> 3,12 (1,17-8,29)					
			<0,5		<b>RR</b> 3,30 (1,87-5,80)					
Spencer et al PND 2005 <sup>9</sup>	4.390	FV<5 percentil	<0,4	<0,5		<b>9,3</b>				