

INTRAPARTAL ACIDOSE - ASFYKSI

Sandbjerg 2010

Arbejdsgruppens medlemmer 2009 & 2010: Diana Bach, Nana Wiberg, Gitte Esberg, Jan Stener Jørgensen, Lone Storgaard, Katrine Fuglsang, Ulla Christiansen, Lone Krebs (2009) Lone Hvidman (tovholder)

Arbejdsgruppens medlemmer 2002: Niels Uldbjerg, Gorm Greisen, Charlotte H. Søgaaard, Signe F. Bjørn, Lene Sperling, Jan Stener Jørgensen, Thea Lousen, Jane Hess, Lars Frost, Carsten Nickelsen, Lillian Kempf, Lone Hvidman

Status

Guideline er en revision af guidelinen ”Intrapartal asfyksi” fra 2002
Guideline er godkendt på Sandbjergmødet 2010

Kontaktperson: Lone Hvidman

Afgrænsning af emnet

- Et vigtigt kvalitetsmål for håndtering af fødslen er hyppigheden af betydende hypoksi/acidose opstået intrapartalt. Det er arbejdsgruppens primære formål at opstille kriterier for denne tilstand samt medvirke til at afklare begreberne ’Asfyksi’ og ”Acidose”.
 - Det skal vurderes, om man kan differentiere mellem tilfælde forårsaget af hypoksi opstået under fødslen og tilstande, der er indtrådt under graviditeten allerede før fødselens start.
 - Arbejdsgruppen skal desuden belyse prognosen ved forskellige grader af acidose samt ved lav Apgar score.
 - Denne guideline omhandler ikke overvågning af barnet under fødslen og forholder sig således ikke til begrebet ”truende asfyksi” vurderet før barnets fødsel ved bl.a. mekoniumafgang, CTG-forandringer, nedsat fosteraktivitet og UL-diagnostik. Acidose opstået postpartalt, f.eks. pga dårlig håndtering af den nyfødte, skal heller ikke vurderes.
-

Definition af begreber

Asphyxia stammer fra græsk og betyder ”uden puls”.

I diagnoseklassifikationen baseres **Asfyksi** alene på **Apgar score** ved 1 minut i henhold til ICD 10 og er således IKKE ensbetydende med, at barnet har været udsat for iltmangel under fødslen. Lav Apgar score kan være betinget af intrapartal hypoksi, men kan også skyldes andre sygelige tilstande hos barnet.

Acidose betyder syreophobning. Acidose kan inddeles i respiratorisk og metabolisk acidose.

Acidose i navlesnorsblod baseres på niveau af pH, base excess (BE) og/eller laktat.

Respiratorisk acidose skyldes ophobning af CO₂, mens metabolisk acidose skyldes ophobning af laktat pga anaerobt stofskifte ved længerevarende føtal hypoksi.

Kodning

- Asphyxia neonatalis gravis (Apgar score 0-3 ved alder 1 min) DP210
- Asphyxia neonatalis levis (Apgar score 4-7 ved alder 1 min) DP211
- Asphyxia neonatalis uden spec. (Apgar score < 7 ved 1 min) DP219

- acidose under fødslen (fødselsdiagnose)

- Partus complicatus med asfyksi og fosteracidose DO683

-acidose barnet

- Syreophobning DE872
 - acidosis metabolica tardi neonati. DP740
-

Guideline

Kriterier for intrapartal acidose baseret på arterielt navlestrengsblod.

- Acidose pH < 7,10 (Evidensgrad 2-3)
- **Respiratorisk acidose** pH < 7,10 og pCO₂>10 KPa (SBE < -10mmol/l, ABE < -12 mmol/l eller laktat ≤ 10 mmol/l)
- **Metabolisk acidose**
pH 7,10 og (SBE < -10 mmol/l eller ABE < -12mmol/l eller Laktat > 10 mmol/l) (Evidensgrad 1)
- **Svær metabolisk acidose**
pH 7,0 og SBE < -16 mmol/l

Metode/prøvetagning

Det anbefales at tage navlesnorsprøve fra arterie og vene til bestemmelse af pH, BE og evt laktat på *alle* nyfødte. Man kan vælge et af følgende alternativer:

- Hurtig dobbelt afnavling.
- Prøverne tages direkte fra karrene indenfor det første minut uden at afnavle, herefter kan afnavling afventes til pulsationen er ophørt.
- Der tages prøve fra arterien før venen

Analysetidspunkt

- pH og BE indenfor 30 min efter prøvetagning
- Laktat analyseres indenfor 10 min efter prøvetagning

Validering korrekt prøvetagning

- pH v. umbilicalis mindst 0,02 højere end i a. umbilicalis
- PCO₂ i a. umbilicalis mindst 1 KPa højere end i v. umbilicalis (Evidensgrad 1)
- Foreligger kun én prøve, opfattes den som stammende fra v.umbilicalis

Håndtering af påvirket nyfødt

- Påvirket nyfødt defineres som: Apgar < 7 efter 5 min og/eller metabolisk acidose
 - Indicerer skærpet overvågning i minimum 6 timer - gerne i pædiatrisk regi.
- Ved svær metabolisk acidose (pH < 7,0, SBE < - 16 mmol/l) og/eller Apgar < 6/1 konfereres med højt specialiseret neonatalafdeling mhp overflytning til køleterapi
- Børn med apgar < 8/10 - uanset pH og BE - konfereres med lokal neonatalafdeling mhp evt overflytning
- Før udskrivelse og dagligt under indlæggelsen laves Thompson score

Kvalitetssikring

- Fødestederne bør indberette resultatet af navlesnorsblodprøver (art. og vene) til SST
- Sundhedsstyrelsen ansøges om at publicere fødestedernes incidens af metabolisk acidose og svær metabolisk acidose.
- Ved incidens af metabolisk acidose $\geq 2\%$, bør afdelingen gennemgå procedurer og arbejds gange.
- Børn, der indlægges på neonatalafdeling pga metabolisk acidose, bør have udført Thompson score
- Børn, der behandles med køleterapi, registreres i en national database, hvori bl.a. indgår Thompson score

Klinisk billede

- Et nyfødt barn med respiratorisk acidose kan have lav Apgar score ved fødslen, men vil oftest rette sig hurtigt
- Et nyfødt barn med metabolisk acidose vil oftest have lav Apgar score og således være klinisk påvirket f.eks. i form af
 - Neurologisk påvirkning - nedsat/fraværende respiration, tonus og reflekser
 - Cirkulatorisk påvirkning - nedsat/fraværende puls, perifer cirkulation og iltning
- Et nyfødt barn med lav Apgar og normale navlesnorsprøver vil have anden årsag end intrapartal hypoksi til påvirkningen.

Prognose

- Barnets langtidsprognose vurderes dårligt ud fra Apgar score, pH og BE ved fødslen men bedre ved neonatal scoring – Sarnat/Thompson.
- Risiko for alvorlige neurologiske senfølger kan groft angives således:

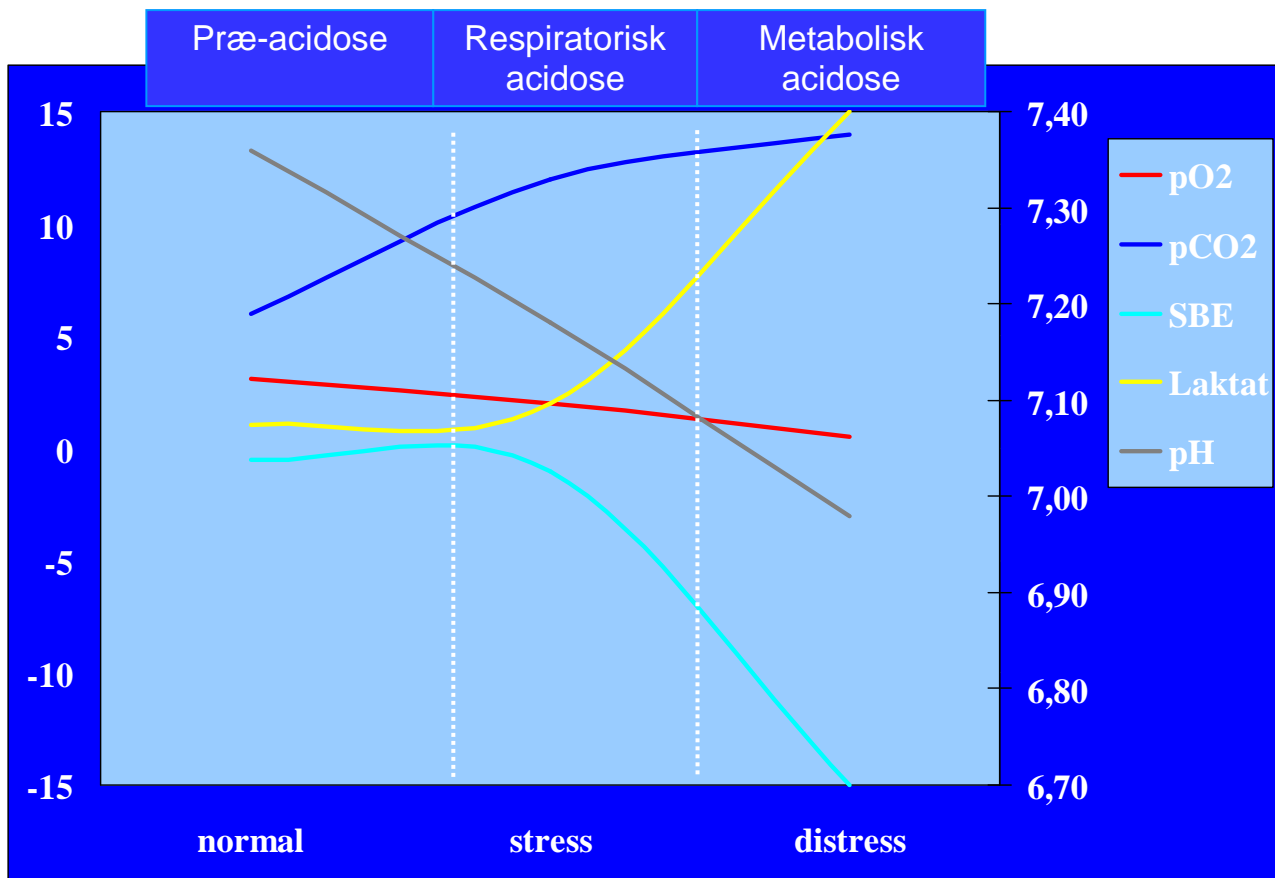
Sarnat score grad 0 & I:	0%
Sarnat score grad II:	30%
Sarnat score grad III:	70%
Thompson score 0-10:	0%
Thompson score 11-14:	20-25%
Thompson score 15-22:	70 %
Max. Thompson score >15 og abnorm score dag 7:	>90%

Baggrund

Disposition

- Patofysiologi
- Syre-base nomenklatur
- Syre-base værdier i navlesnors arterie og vene
- a-v pH differencen
- Metode/prøvetagning
- Kriterier for intrapartal acidose
- Kvalitetskriterier
- Legale aspekter
- Prognose for barnet
- Køleterapi
- Referencer

Patofysiologi



De fysiologiske ændringer i fosterets blod ved nedsat luftskifte i placenta er velbeskrevet (Saling 1966).

Hos fosteret er der under den normale fødsel relativt lav ilt-tension (pO_2), når man sammenligner med tilstanden hos det nyfødte barn i atmosfærisk luft. Således har det normale foster en ilt-saturation i aorta på ca 60% og en pO_2 på ca 4 KPa. Tilsvarende er kuldioxid-tensionen (pCO_2) relativt høj. pH er derfor tilsvarende meget lavere hos fosteret under fødslen, end hvad der er normalt forekommer i den humane organisme efter fødslen.

Under den normale fødsel kan barnet kompensere for den periodevise stress af veer under veepauserne og bibeholde normale syre-base værdier. Ved intermitterende navlesnorsafklemning falder iltindholdet i blodet og der ophobes CO_2 . Der opstår derved respiratorisk (eller hypercapnisk acidose), der primært skyldes CO_2 ophobningen.

Hvis barnet under fødslen udsættes for vedvarende "stress" i form af f.eks. for hyppige veer- og dermed afkortede vepauser -, eller hyppige langvarige navlesnorsafklemninger eller grader af placentainsufficiens falder ilt-tensionen. Fosteret kompenserer ved centralisering af kredsløbet - også kaldet "dykkerrefleks" eller "brainsparing".

Ved centraliseringen nedsættes cirkulationen i de perifere væv (f.eks. ekstremiteter, muskulatur, mavetarmgebet), hvor der efterhånden opstår anaerobt stofskifte (glycolyse) med begyndende mælkesyre (laktat) ophobning medførende faldende pH. Laktatkoncentrationen i det føtale blod stiger - På grund af redistribution i det føtale kredsløb vil der i længere tid være tilstrækkeligt ilt i det centrale, vitale gebet (hjerne, hjertemusklatur, binyrer) til et fortsat aerobt stofskifte - og fosteret kan, afhængigt af dets ressourcer, modstå iltmangel i nogen tid.

Hvis ilttilførslen yderligere falder eller afbrydes, som ved vedvarende navlesnorskompression eller uterushypertoni (distress), er der ikke længere tilstrækkeligt ilt tilstede i de centrale organer til aerobt stofskifte. Der vil nu opstå en svær metabolsk acidose med fortsat faldende pH og hurtigt stigende laktat i det føtale blod. Fosteret tåler kun denne tilstand i en kort periode.

Ophører tilstanden ikke indtræder kredsløbskollaps og irreversible skader på hjernevæv og hjertemusklatur. Ultimativt indtræder intrauterin fosterdød.

Ved SBE værdier under -10 mmol/l er den metaboliske komponent i acidosen så udtalt, at der er tegn på betydelig laktatdannelse, svarende til laktat værdier over 10 mmol/l. Ved rutinemæssig måling af syre-base værdier på navlesnorsblod efter fødslen er det tidligere fundet at ca 2% havde SBE værdi under -10 mmol/l (Low 1997) og 2,5% vil have plasma laktat værdier over 10 mmol/l (Westgren 1995, Wiberg 2008). Nyere tal undersøgelser tyder på lavere forekomst.

Ved fuldstændig afklemning af navlesnoren kan pH falde 0,01-0,04 enheder pr. min (Saling 1966, Mayers 1972). Information om laktatfald følger.

Syre-base nomenklatur

pH, pCO_2 og laktat i blod måles direkte med elektroder i blod-gas apparatet. Laktatværdien er et udtryk for den metaboliske komponent og varierer i forskellige blodkompartments, med højst koncentration i plasma, lavere i hæmolyseret blod og lavest i fuldblod (Foxdal et al 1991). Den metaboliske komponent kan også beregnes med en algoritme indbygget i apparatet. Værdien varierer signifikant imellem de forskellige blodgasapparater pga. de forskellige programmerede algoritmer i apparaterne og med valg af væskekompartments hvori BE måles (Roemer VM 2005; Wiberg et al 2006) - Se Fig.2. Den metaboliske komponent kan beskrives som BE (base excess) eller BD (base deficit) og er enslydende værdier med modsat fortegn. Afhængig af væskekompartment underopdeles værdierne i; BE i fuldblod = ABE (aktuel base excess) = BD_{blod} (Base deficit i blod) eller BE i ekstracellulærvæsken = SBE (standard base excess) og BDefc (base deficit i

ekstracellulærvæsken. SBE afviger en smule fra de øvrige værdier. ABE er forskellen i koncentrationen af stærk base mellem blodet og det samme blod titreret med stærk syre eller base til pH=7,40 ved pCO₂=40 mmHg og temperaturen 37°C (Siggaard-Andersen O, 1974). Dette er en værdi udregnet efter bufferkapaciteten i den målte blodprøve. Ved beregning af SBE justeres ABE-værdien for hele organismens ekstracellulær-volumen bufferkapacitet. I Danmark har vi almindeligvis anvendt SBE. I nogle engelsksprogede artikler vil man finde udtrykket "Base Deficit of the extracellular fluid compartment " (BD_{ecf}), hvilket stort set svarer til den negative værdi af SBE. Ved SBE værdier under -10 mmol/l vil ABE værdien almindeligvis ligge nogle mmol lavere, således at grænseværdien -10 mmol/l er i overensstemmelse med James Lows definition af asfyksi (Low J 1997 ,Westgate J 1994)

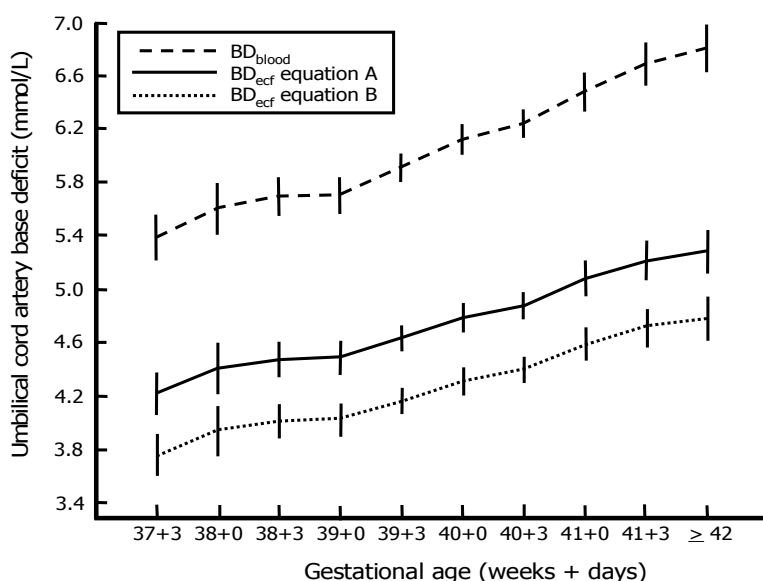


Fig. 2 Kilde: Wiberg et al 2008

Den beregnede værdi, BE, er således influeret af væsentlige confounders, hvilket gør sammenligning mellem resultater fra forskellige studier vanskelig. Problemstillingen vanskeliggøres yderligere af, at mange studier ikke eksplicit gør rede for om der er anvendt ABE eller SBE. I modsætning hertil måles laktat direkte af blodgasapparatet. Det kunne tale for at gå over til anvendelse af laktat som rutine i stedet for BE.

Det kunne derfor være interessant at sammenligne BE og laktat fra navlesnorsprøverne fra danske fødeafdelinger i en periode på f.eks. 1 år. Det forudsætter imidlertid, at afdelingerne kommer til at råde over udstyr til laktatmåling.

Syre-base værdier i navlesnors arterie og vene

Mens blodet i arteria umbilicalis repræsenterer det blandede blod fra fostret, repræsenterer blodet i vena umbilicalis blodet fra placenta. Der er derfor forskel på syrebase værdier og iltension i de to kar. Forskellen afhænger af flow i karrene og placentas funktion. Mens middelværdierne for pH i de to kar afviger med ca. 0,08 pH-værdi, kan forskellen specielt ved lav pH og ved en hurtigt udviklet

acidose være mere end 0,20 pH-enheder, og i tilfælde af en længerevarende placentainsufficiens med langvarig acidose mindre end 0.03 pH-enheder. Forskellen i pCO₂ værdier mellem de to kar er tilsvarende med en øvre grænse i arterien på ca. 10 Kpa (Rosén KG-stanbogen, Wiberg 2006), mens forskellen mellem SBE i arterie og vene er mindre. (Nickelsen et al 1987, Westgate J 1994). To små studier har vist at koncentration af laktat er højere i umbilical venen end i umbilical arterien (blod udtaget ved føtoskopi) (Nikolaides et al 1989, Soothill et al 1986a), men nyere og større studier har vist at koncentration er højst i umbilical arterien men med små forskelle mellem arterie og vene. (Soothill et al 1986b; Piquard et al 1990; Wiberg et al 2008b)

Hvis man ønsker én parameter som påviser acidose påvirkning i et tidligt stadium, før den anaerobe metabolisme er manifest bør pH-værdien i a.umbilicalis anvendes, og pH=7,10 foreslås som grænseværdi. (Thorp and Rushing, 1999).

Middelværdi og spredning for syrebase-værdier i navlesnorskar er undersøgt i mange materialer:

	Antal Målinger N	Middelværdi Ns-a PH	Mean - 2SD
Saling (1964)	77	7,25	7,09
Kubli et al (1972)	3317		7,10
Romer et al (1976)	3804	7,27	7,10
Huisjes and Aarnoudse (1979)	852	7,20	7,02
Sykes et al (1982)	899	7,20	7,04
Eskes et al (1983)	4667	7,23	7,09
Lauener et al (1983)	1911		7,10
Suidan et al (1984)	61	7,26	7,10
Yeoman et al (1985)	146	7,28	7,18
Yudkin et al(1987)	885	7,20	7,04
Nickelsen and Weber (1987)	300	7,24	7,10
Ruth and Raivio (1988)	106	7,29	7,15
Low (1988)	4500	7,26	7,13
Thorp et al (1989)	1694	7,24	7,10
Ramin et al (1989)	1292	7,28	7,14
Fee et al (1990)	13601	7,27	
Miller et al (1990)	147	7,27	7,15
Romer and Wesseler (1991)	2549	7,27	7,13
Vintzileos et al (1992)	243	7,28	7,14
Westgate (1993)	1716	7,26	7,04
Nagel et al (1995)(25)	1614	7,21	7,03
Westgren et al (1995)	3301	7,27	7,10
Helwig et al (1996)	15073	7,27	7,10
Herbst (1997)	23016	7,28	7,10
Kitlinski et al (2003)	24390	GA afhængigt	7,07 v/GA 40
Victory et al (2004)	20456	7,24	7,10

Sammenlagt og vægtet efter materialernes størrelse findes middelværdien 7,26 og nedre normalværdi til 7,10.

SBE-middelværdi er vurderet i en del af ovenstående materialer, men bestemt som enten ABE eller SBE. For ABE findes middelværdier mellem $-7,5$ og $-8,5$ mmol/l med laveste normalværdi omkring -12 mmol/l og for SBE middelværdier mellem $-3,6$ og $-4,6$ mmol/l og nedre normalgrænse omkring -10 mmol/l.

Plasma-laktat stiger gradvist med gestationsalderen i både umbilical arterien og venen (Wiberg et al 2008 IV) (korrelationen mellem arterie og venen er under udarbejdelse). For laktat i plasma findes middelværdier mellem $1,8$ og $4,6$ mmol/l med statistisk cut-off på henholdsvis 10 mmol/l (Westgren 1995), $10,3$ mmol/l v/GA 40 uger (Wiberg 2008 IV), $9,0$ mmol/l tidligt neonatalt (da Silva 2000), $8,0$ mmol/l - (Gjerris 2008)

a-v pH-differencen = forskellen mellem pH i a. umbilicalis og v. umbilicalis

Differencen er afhængig af 1: fosterets metabolisme, 2: placentas funktion og 3: flow i a umbilicalis.

- Såfremt der er anaerob metabolisme hos fosteret vil man forvente en højere laktatkoncentration i a. umbilicalis end i v. umbilicalis – medførende øget pH-difference
- Ved nedsat placentafunktion både kronisk og akut vil luftskiftet mellem føtalt blod og maternelt blod være mindsket, dvs afgivelsen af CO_2 fra det føtale blod mindskes, og pH-differencen mindskes.
- Ved nedsat flow i a. umbilicalis opstået på grund af ns-komplikation og med normal placentafunktion vil der være normale syrebaser værdier i v. umbilicalis, men der er ophobning af CO_2 og evt. laktat i a. umbilicalis, - dvs en øgning af differencen.

Tolkningen er derfor:

- Lavt pH i a. umbilicalis med stor a-v pH-difference tyder på hurtigt udviklet acidose – ofte på grund af NS-komplikation
- Lavt pH i a. umbilicalis med lille a-v pH-difference tyder på længerevarende acidose - ofte på grund af placentainsufficiens.

Der opnås således relevant information ved at bestemme pH i både arterie og vene. Yderligere er cut-off værdierne for påvirket nyfødt og prognose baseret på værdierne i a. umbilicalis og man kun kan være sikker på rent faktisk at have taget prøve fra arterien ved dobbelt prøvetagning med påvisning af forskel mellem værdierne i arterie og vene ($pH > 0,02$ (lavest i art.) og for $PCO_2 \geq 1$ Kpa (højst i art.) (Westgate 1994)

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at der tages prøve fra såvel arterie og vene ved alle fødsler.

Metode/Prøvetagning

Blodprøver til blodgas- og syrebaserbestemmelse bør udtages anaerobt i præhepariniseret prøvesprøjte, dvs uden tilblending af luft i prøven. Vedrørende luft i sprøjten er der beskrevet ændringer i pO_2 allerede ved små mængder atmosfærisk luft i sprøjten. Det anbefales, at prøven efter blanding med heparin i prøveglasset hurtigt analyseres i blodgasapparatet, og såfremt der går længere tid, at prøven opbevares på is (Lock et al).

Blodprøver taget fra navlestrengen giver et øjebliksbillede af den føtale syre-base balance. Hvis navlestrengsblodet er i forbindelse med placenta som f.eks. ved sen afnavling kan der observeres progressive forandringer i syre-base balancen formodentlig pga. den fortsatte metabolisme i placenta

og den fysiologiske forandring i det neonatale kredsløb (Ullrich og Ackerman 1972; Armstrong og Stenson 2006; Wiberg et al 2008a(I)).

Fra navlesnorskarrerne bør prøverne derfor så vidt muligt enten udtages før barnet trækker vejret, eller navlesnoren skal afklemmes dobbelt før barnet trækker vejret. Når barnets respiration er etableret vil værdierne for pO_2 og pCO_2 i løbet af få minutter ændre sig, og pH-værdien vil stige. Vil man opnå information om fosterets syre-base balance præcis ved fødselstidspunktet rekommanderes det derfor, at prøverne tages øjeblikkeligt efter fødslen enten ved dobbelt afklemning af navlestrengen eller ved direkte punktering af karene (RCOG 2001; ACOG 2005). Blandet blod fra fosteret samles i umbilical arterien, hvorfor målinger på denne korrelerer bedst med den føtale vævsoxygenation og syre-base balance. Blodet i umbilical venen reflekterer en kombination af den føtale tilstand, placenta funktionen og den materielle syre-base status. Det er lettest at samle blod fra venen, og i tilfælde af metabolisk acidose med insufficient føtal cirkulation (begyndende føtal hjertesvigt), er arterierne ofte blodfattige og derfor svære at punktere.

Der foreligger flere undersøgelser, som vurderer ændringer i pH, pCO_2 og SBE hvis udtagningen af blodprøven fra et afklemt stykke af navlesnoren forsinkes i op til 30 min (Pærregård et al. 1987, Duerbeck et al. 1992). Ændringerne i værdierne i arterien er en smule større end i venen, men ændringerne er så små, at de ikke har klinisk betydning. Såfremt blodet opbevares i prøvesprøjten uden afkøling, har forandringerne heller ikke klinisk betydning indenfor de første 30 minutter. Dog bør laktat analyseres indenfor 10 min.

Blodprøvetagning fra begge kar er ikke obligatorisk men anbefales (Westgate 1994). I de fleste tilfælde vil forskellen i syre-base værdierne indikere fra hvilket kar prøverne er taget, og parrede prøver giver en indsigt i årsagen til og varigheden af acidosen og dermed betydningen af syre-base forstyrrelsen.

Kriterier for intrapartal acidose

Ifølge ICD10 anvendes følgende koder

P21.0	Asfyxia neonatalis magno gradu =	Apgar 0-3 efter 1 minut
P21.1	Asfyxia neonatalis levi gradu =	Apgar 4-7 efter 1 minut

Disse kriterier fungerer rimeligt, fordi de bliver anvendt på børn som udskrives efter indlæggelse på neonatalafsnit. Det betyder, at mature børn som retter sig hurtigt efter fødslen er sorteret fra. Dette reducerer problemet med lav specificitet. Det ville dog være mere logisk at anvende Apgar scores ved 5 minutter som kriterium. Apgar score ved 10 minutter ville være endnu bedre, men mangler for ofte.

Der er ikke konsensus vedr anvendelse af koder for nyfødte med henholdsvis respiratorisk og metabolisk acidose. På nuværende tidspunkt anvender nogle afdelinger for metabolisk acidose

DE872 Syreophobning

mens andre anvender

P740 Acidosis metabolica tarda samt

P91.3 og P91.4 for hypoksisk iskæmisk encefalopati (baseret på Sarnat score).

Arbejdsgruppen anbefaler, at man snarest når til konsensus – som minimum inden for landets grænser.

Arbejdsgruppen anbefaler følgende kriterier for intrapartal acidose

- **Acidose** pH < 7,10 (Evidensgrad 2-3)
- **Respiratorisk acidose** pH < 7,10 og pCO₂ > 10 KPa og (SBE < -10 mmol/l, ABE < -12 mmol/l eller laktat ≤ 10 mmol/l)
- **Metabolisk acidose** pH 7,10 og (SBE < -10 mmol/l eller ABE < -12 mmol/l eller Laktat > 10 mmol/l) (Evidensgrad 1)
- **Svær metabolisk acidose** pH 7,0 og SBE < -16 mmol/l

Kvalitetskriterier

Formålet er at beskrive håndterbare variable til kvalitetsvurdering af fødegang, med henblik på ændringer over tid, samt sammenligning mellem fødesteder.

Kvalitetskontrol af fødestedets fødselsovervågning kan foretages ved regelmæssige opgørelser af hyppigheden af nyfødte med tegn på acidose. Dette kan gøres ved månedlige opgørelser af antal børn med metabolisk acidose (pH < 7,10 og SBE < -10 mmol/l), eller med større følsomhed ved antallet af børn med lav navlesnors-arterie pH (pH < 7,10). Da forskellige afdelinger har forskellige populationer, kan man med fordel opgive kvalitetsvariablene for Robsons gruppe 1 og 3.

”The International Cerebral Palsy Task Force” fastsatte essentielle kriterier for at definere en akut perinatal hypoksisk skade, inkluderende evidens for metabolisk acidose ved NS-arterie pH < 7 og SBE < -10 mmol/l. (1) Dette er tilfældet i ca 20-25 ud af 1000 fødsler (ca 2%), men af disse vil kun 3-4 børn udvikle neonatal encephalopati og andre organsystem-komplikationer (Andres RL et al 1999) Indenfor denne sidste gruppe vil ≥ 1 barn få betydende persisterende hjerneskade/død. (Apgar 1953).

Den nyeste guideline for elektronisk fosterovervågning under fødslen fra RCOG fra 2001 (http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/efm_guideline_final_2may2001.pdf) anbefaler, at der som minimum tages navlesnorsprøver på børn født ved akut sectio, instrumentel vaginal fødsel, hvor der under fødslen er taget skalp-pH, eller hvor barnet er klinisk påvirket. Den Canadiske guideline anbefaler, at der tages prøve fra arterie og vene ved alle fødsler, men som minimum i tilfælde med risikofaktorer for dårligt perinatalt udkomme eller hvor indgreb udføres på føtal indikation.

Udtræk fra det danske fødselsregister viser, at der i 2009 blev indberettet NS pH på 71,9% af alle børn og SBE på 65,3%. Det er uvist, hvor mange prøver der er taget, som ikke er indberettet til Fødselsregisteret.

Legale aspekter

Fundet af normal blodgas-status i NS-blod ved fødslen kan være af stor medico-legal betydning, ved at udelukke intrapartal hypoksi/acidose som tilgrundliggende årsag ved svær neonatal morbiditet/mortalitet .

Prognose for barnet

- **Lav Apgar**

Apgar score blev etableret med henblik på identifikation af børn, der havde brug for assistance ved fødslen og ikke til at udsige noget om prognosen (Apgar 1953). De nedenfor refererede undersøgelser bekræfter, at Apgar score kun bør anvendes på denne måde.

Apgar er udtryk for barnets neurologiske tilstand ved fødslen - ikke nødvendigvis et mål for graden af hypoksi.

Lav Apgar score kan skyldes:

–Kroniske skader (f.eks. infektioner & malformationer)

–Kortere eller længere svær iltmangel - overstået **før fødslen**

–Svær iltmangel af en vis varighed **under fødslen**

Lav Apgar ses således også ved normal pH.

Der er ringe korrelation mellem svær acidose og lave Apgar scores: Kun 21% af børn født med Apgar < 7/1, og 19% med Apgar < 7/5 minutter havde svær acidose, dvs. NS a-pH < 7.10 og SBE < -13 (Sykes GS 1982).

NCCP (The National Collaborative Perinatal Projekt) fulgte 41.018 af 51.285 født mellem 1959 og 1966 og korrelerede Apgar score ved 1/5/10/15 og 20 minutter med efterfølgende udkomme (Nelson & Ellenberg 1981)

- Apgar 0-3 ved 20 minutter var signifikant relateret til mortalitet indenfor det første leveår: Mortaliteten var 96% ved børn under 2500 g og 59% ved børn over 2500g.
- 55% af børn der udviklede Cerebral Parese havde Apgar > 7 ved 1 min. 73% havde Apgar > 7 ved 5 min.

Ruth and Raivo (1988) fandt ved at bruge Apgar < 7 ved 5 minutter - en sensitivitet på 12% og en positiv prædiktiv værdi på 19% - for abnorm neurologisk udvikling ved 12 mdr.'s alderen.

Levene et al (1986) fandt at Apgar under 5 ved 10 minutter var den mest sensitive af de forskellige scoringstidspunkter og værdier til at forudsige dårligt udkomme ved 2½ års alderen. Specificiteten var 95%, men sensitiviteten kun 43%.

Endelig fandt Casey et al (2001) blandt 132.228 børn til terminen en mortalitetsrate på 24% ved Apgar på 3 eller mindre efter 5 minutter (øget en faktor 8 ved pH under 7,0), mod 0,2 promille ved Apgar 7-10.

- **Føtal acidose som risikofaktor**

Tidlige neonatale kramper, som ofte reflekterer intrapartal acidose (Dennis and Chalmers 1982), er rapporteret associeret med obstetriske komplikationer/risikofaktorer såsom maternel asthma, præeklamsi, antenatal blødning, igangsættelse med oxytocin, urgm. præsentationer (Patterson 1989), primiparitet, overbårenhed, forlænget 2. stadium, og oxytocin stimulation (Minchom 1987).

Lav navlesnors-pH er associeret med primiparitet (Lauener 1983), IUGR (Nieto 1994), præeklamsi(Flachowsky1991, Brockerhoff 1994), varighed af 1. (Yudkin 1986) og 2. stadium af

fødslen (Roemer 1976, Katz 1987, Yudkin 1986, Nickelsen og Weber 1987), underkropspræsentation (Yudkin 1986, Helwig 1996), navlesnors-omslyngning (Roemer 1976, Lauener 1983) langt interval mellem ROM og fødsel (Lauener 1983), epidural analgesi (Lauener 1983), spinal analgesi (Roberts 1995) – og overbårenhed (Helwig 1996).

Kun et af disse studier (Yudkin 1986) så på den uafhængige effekt af de forskellige obstetriske risikofaktorer på syre-basestatus ved fødslen og fandt at præeklampsi, primiparitet, forlænget 1. og 2. Stadium, pethidin administration, NS-omslyngning, UK, høj fødselsvægt, og overbårenhed alle var uafhængigt associerede med lav NS arterie pH ved fødslen.

Det er dog ikke umiddelbart klart, at faktorer associeret med lavt NS-arterie pH også indebærer en forhøjet risiko for klinisk signifikant asfyksi (Herbst 1997).

• **Prognosen ved lav pH og lav SBE**

- Der er en grad af hypoksi/acidæmi ved alle fødsler.
- Sykes et al definerede patologisk acidose ved pH på 7,10 eller mindre og base deficit over 12. Ved undersøgelse af børnene 4-5 år efter fandtes ingen signifikant relation mellem acidose og udvikling. (Dennis et al 1989)
- Der er fundet relation mellem acidose hos højrisiko graviditeter og neonatale neurologiske udfald (Huisjes et al 1980) og større neurologiske udfald ved 1 års alderen (Low et al 1984).
- Flere har fundet at børn med lav Apgar og svær acidose har bedre prognose end børn med lav Apgar uden acidose. (Dijxhoorn et al 1986, Ruth & Raivo 1988 og Dennis et al 1989)
- Ingen øget mortalitet eller større morbiditet ved pH over 7 (Goldaber et al 1991, Goodwin et al 1992, Winckler et al 1991)
- Der ser ud til at være en dosis-respons-lignende sammenhæng mellem pH under 7 og hypoksisk encefalopati, men dog således at mindst 50-60 % af børnene ikke udvikler encefalopati.
- Ved betydende acidose, som ved NS-a pH < 7.0 / SBE < -10, er der risiko for hjerneskade, men frekvensen er ikke kendt (Low JA 1994).

Ved undersøgelse af 93 nyfødte med pH < 7,00 fandt Andres (1999) at meget lave pH-værdier var associeret med hypoksisk-iskæmisk encefalopati (HIE), kardio/pulmonær genoplivning, neonatale kramper, intubation, og IUGR:

– HIE / ikke-HIE

- Mean pH 6,69 / mean pH 6,93 ($P = 0.03$)
- Mean BE -24 / -15 ($P = 0.03$)

– Kardio/pulmonær genoplivning +/-:

- Mean pH 6,83 / mean pH 6,93 ($P = 0.03$)
 - Mean BE -18,5 / mean BE -15 ($P = 0.03$)

– Kramper / ikke-kramper:

- Mean pH 6,75 / mean pH 6,90 ($P = 0.03$)
 - Mean BE -21 / mean BE -15 ($P = 0.01$)

– Intubation / ikke-intubation:

- Mean pH 6,83/ mean pH 6,94 ($P < 0.001$)
 - Mean BE -18 / mean BE -14 ($P < 0.001$)

– IUGR / ikke-IUGR:

- Mean pH 6,72 / mean pH 6,93 ($P = 0.01$)
- Mean BE -22 / mean BE -14 ($P = 0.02$)
- Efter følgende at have korrigeret for fødselsvægt og gestationsalder i multivarians analyse fandt Andres, at kun BE og ikke pH korrelerede uafhængigt til morbiditet og mortalitet.

Van den Berg (1996) fandt retrospektivt at 84 nyfødte med NS-a pH < 7.0 udviste signifikante forskelle i følgende variable vedrørende den umiddelbare neonatale tilstand: neurologiske, respiratoriske, cardiovasculære og gastro-intestinale komplikationer, og efterfølgende indlæggelse på neonatal intensivt afsnit (NICU). Lignende sammenhænge er fundet af Nagel (1995) ved 30 børn med NS-a pH < 7.0

Her fandt man til gengæld ved 1 og 3 års opfølgen af børnene, at de, som forlod NICU uden svær sygdom, havde en god langtidsprognose. En metaanalyse (Van de Riet 1999) viser en odds ratio på 24 for neonatal død ved sammenligning af pH over og under 7,00.

• **Prognosen ved høj laktat**

- Høje koncentrationer af laktat i den fœtale cirkulation (plasma) er vist at være relateret til hypoksi (Nordstrom et al 1994; Nordstrom et al 2001) med signifikant positiv korrelation til laktat målt i skalpblod (fuldblod).
- Det er påvist, at laktat i navlestrengblod i lighed med eller muligvis bedre end Base Excess (BE) kan reflektere graden af metabolisk acidose (Suidan et al 1984; Westgren et al 1995, Gjerris et al 2008).
- Der er signifikant korrelation mellem base-deficit og laktat (da Silva S et al). Plasma-laktat over 9 mmol/l var associeret med moderat til svær encefalopati (sensitivitet 84%, specificitet 67%). Base-deficit og laktat er ligeværdige værdier til fastlæggelse af acidose. Bedst til at udsige prognosen er værdier taget efter 30 minutter og ikke på NS.
- Det er vist at laktat alene eller i kombination med pH er diskret bedre associeret med Apgar 5 <7 og <4 sammenlignet med pH alene eller pH i kombination med BE (Wiberg 2008V).
- Det er ikke endeligt fastlagt hvilken værdi laktat i navlesnorsblod, der udgør den optimale grænse mellem normal og forhøjet laktat. Statistisk cut-off (> 2 SD) for arterielt laktat er i 2 større svenske studier fastsat til 10 mmol/l (Westgren 1995 og Wiberg 2008IV (for GA 40 uger)). Et dansk studie har foreslået cut-off på 8,0 mmol/l (Gjerris et al 2008) . I et enkelt studie havde 1% af alle nyfødte og 0.2% af alle nyfødte med Apgar 5 >8, laktat > 10mmol/l i kombination med pH <7.1. Man konkluderede, at ovenstående værdier var en god prognostisk faktor for metabolisk acidose (Melin M 2009).

- **Prognose på baggrund af neonatal scoring**

Svær hypoksi viser sig neonatalt som hypoksisk iskæmisk encefalopati (HIE) og kan føre til multiorganpåvirkning samt varig hjerneskade i form af cerebral parese med forskellige grader af spastisk lammelse (tetra-, di-plegi), mental retardering og evt epilepsi.

Barnets langtidsprognose vurderes dårligt ud fra Apgar score og syre base værdier og man kan med fordel anvende et score-system for hypoksisk ischæmisk encephalopati (HIE) – Sarnat score eller Thompson score. Thompson score bygger på Sarnat score, men er mere enkelt og med god interobservatør-overensstemmelse. Også overvågning med amplitudeintegreret EEG i første levedøgn er et væsentlig prediktivt redskab.

SARNAT-SCORE	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III
Bevidsthedsgrad	Normal	Hyperalert	Døsig	Komatøs
Muskeltonus	Normal	Normal – høj	Lav, specielt OE	Meget lav
Reflekser	Normal	Livlige	Svage	Ingen
Autonom tonus	Normal	Sympatisk	Parasympatisk	Vekslende
Kramper	Normal	Ingen	Almindelige	Subkliniske
Varighed	Konfirmation	< 48 timer	2 – 14 dage	Dage til uger

THOMPSON SCORE Scoringen kan ikke anvendes på et paralyseret barn

Tegn	Score 0	1	2	3	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7
Tonus	Normal	Hyperton	Hypoton	Helt slap							
Bevidsthed	Normal	Irritabel, stirrende	Sløv	Reaktionsløs							
Kramper	Ingen	< 3 / dag	≥ 3 / dag								
Kropsstilling	Normal	Knyttede hænder med flekterede, adducerede, opponerede tommel-fingre. Cyklende arme og ben	Udtalt flektion af tæer, fingre og håndled	Anfald med opistotonus, extendede albuer og pronation af hænderne (decerebreret)							
Moro reflex	Normal	Delvis	Fraværende								
Gribe reflex	Normal	Svag	Fraværende								
Sutte reflex	Normal	Svag, bider eventuelt	Fraværende								
Respiration	Normal	Hyperventilering	Korte apnøer	Apnø (respiratorkrævende)							
Fontanelle-tonus	Normal	Fyldig	Spændt								
	Total antal point										

Multiorganpåvirkning støtter diagnosen HIE. Udover neurologiske symptomer ses specielt nyrepåvirkning med an-/oliguri efterfulgt af polyuri, leverpåvirkning, respirationspåvirkning og evt hypotension.

Høj temperatur øger risikoen for følger efter hypoksi og kølebehandling er vist at bedre prognosen for i hvert fald børn med moderat svær HIE.

Hypoglykæmi og formentlig væksthæmning og inflammation kan øge barnets følsomhed for hypoksi, mens infektion og metaboloisk sygdom (inborn error of metabolism) kan øge følsomheden og i sig selv være alvorligere end hypoksien

Hvis kredsløb og iltning kun genoprettes delvist efter fødslen normaliseres laktacidosen kun langsomt eller slet ikke og dermed kan der komme yderligere hypoksisk skade.

Risiko for alvorlige neurologiske senfølger

- Børn med CP relateret til Sarnat og Thompson (HIE score)

	Max HIE score	Sarnat 1	Sarnat 2	Sarnat 3
0/10*	0-10	0/10	0/0	0/0
3/13*	11-14	0/0	2/12	1/1
14/17*	15-22	0/0	2/2	12/15
		0/10**	4/14**	13/16**

*: antal med CP/antal i den HIE score kategori

** : antal med CP/antal i den Sarnat kategori

- Association neonatal score og alvorlige senfølger

Sarnat

Sarnat 1: ca 0 %

Sarnat 2: ca 30 %

Sarnat 3: ca 70%

Thompson (HIE score)

Abnormt outcome ved 1 år (40 børn)

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)
Max score > 10	65	100	100	61
Max score > 15	92	82	71	96
Abnorm score dag 7	63	100	100	57
Abnorm dag 7 og max score > 15	92	100	100	93

Oplysninger af prognostisk værdi for overlevende børn

- Amplitude-integreret EEG (aEEG)

Prædiktiv værdi af burst suppression/continuous low voltage ved 6 timer for dårligt outcome

	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	PPV (%)	NPV (%)
Hellström-Westas	95	89	86	96
Toet	91	86	86	91
Rooij	93	85	88	91

Rooij, 2005

N = 65 : FT/CLV

59 : No recovery

All died

6: Recovery

1 severe disability

5 normal

PPV for normalt outcome

CNV 6 timer pp : 91 %

CNV 24 timer pp: 61 %

- Andre prognostiske redskaber
 - MR-spektroskopi med måling af laktatophobning i hjernen
 - Forøget signal på diffusionsvægtet MR-scanning
 - Abnormt signal i capsula interna på MR-scanning
 - Nedsat autoregulation ved UL-bestemt flow i cerebrale kar
 - Sutteevne ved 1-2 ugers alder

Køleterapi

0,5-1 % af alle nyfødte rammes af moderat til svær HIE. Af disse vil 25 % dø og 25 % overleve med handicap. Neurondød finder sted i to faser: den første fase i umiddelbar relation til det hypoksiske event, anden fase med en latenstid på 6 eller flere timer. Anden fase er årsag til en væsentlig del af det samlede celletab.

Der er publiceret 8 randomiserede studier og konklusionen er, at køleterapi af nyfødte med HIE reducerer såvel mortaliteten som risikoen for senfølger efter HIE.

I studierne er børnene kølet senest 6 timer post partum

Indikation:

GA > 36+0 uger og < 6 timer gammel – med MINDST et af følgende:

- Apgar < 6/10
- PH < 7,0 eller arteriel BE < -16 indenfor de første 60 leveminutter
- Behov for ventilation > 10 minutter post partum

OG

- Encefalopati kriterier (se køleinstruks)

OG

- aEEG-kriterier (se køleinstruks)

Opfylder det nyfødte barn således ét af de første tre kriterier skal en højt specialiseret neonatalafdeling kontaktes mhp overflytning og evt køleterapi.

Referencer

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. ACOG Committee Opinion No. 326. *Obstet Gynecol* 2005;106: 1469–70
2. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal academia. *Am J Obst Gynecol* 1999;181:86-71
3. Apgar V.A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, July-August, 1953, page 260.
4. Armstrong L, Stenson B. Effect of delayed sampling on umbilical cord arterial and venous lactate and blood gases in clamped and unclamped vessels. *Arch dis child fetal neonatal ed* 2006 Sep;91(5):F342-5. Epub 2006 Apr 25
5. van den Berg PP, Nelen WLDM, Jongsma HW, Nijland R et al. Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH<7.00. *Am J Obst Gynecol* 1996;175:1152-7.
6. Brockerhoff P, Bahlmann F, Casper F et al. Hypertensive Komplikationen in Schwangerschaft – eine Sonderauswertung der Perinatalerhebung Rheinland-Pfalz. *Zentralbl Gynakol* 1994;116:64-7
7. Casey et al. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N.Engl.J.Med.* 2001,feb 15, 519-20.
8. Dennis J, Chalmers I. Very early neonatal seizure rate: a possible epidemiological indicator of the quality of perinatal care. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:418-26
9. Dennis J,Johnson A, Mutch L, Yudkin P, Johnson P. Acid-base status at birth and neurodevelopmental outcome at four and one-halfyears. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jul;161(1):213-20.
10. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Fidler VJ, Touven BC Huisjes HJ. Apgarscore, meconium and acidaemia at birth in relation to neonatal neurological morbidity in term infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 Mar;93(3):217-22
11. Duerbeck NB, Chaffin DG, Seeds JW. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determination. *Obstet Gynecol* 1992;79:959-62.
12. Eskes TKAB, Jongsma HW, Houx PCW. Percentiles for cord gas values in human umbilical cord blood. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983;14:341-6.
13. Fee SC, Malee K, Deddisch R, Minogue, JP, Min D, Socol ML. Severe acidosis and subsequent neurologic status. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:802-6.
14. Fetal Health Surveillance: Antepartum and Intrapartum Consensus Guideline. SOGC Clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29. Suppl 4. SOGC
15. Foxdal et al. The effect of different blood sampling sites and analyses on the relationship between exercise intensity and 4.0 mmol.l-1 blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;63(1):52-4.
16. Flachowsky S. Klinische Bedeutung der Klassifikation der Hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe frauenheilk* 1991;51:602-6.
17. Gjerris AC, Stær-Jensen J, Jørgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: A valuable tool in assessment of fetal metabolic acidosis. *EJOG* 2008; 139:16-20.
18. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal academia. *Obstet Gynecol* 1991 Dec;78(6):1103-7
19. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in term newborn with severe umbilical academia. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Dec;167(6):1506-12.

20. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-4. *Acta Pædiatrica* 2001; 90:271-277.
21. Hellström-Westas L, Rosén I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Childh* 1995; 72:F34-F38
22. Helwig JT, Parer JT, Kilpatrick SJ et al. Umbilical cord blood acid base status: What is normal? *Am J Obst Gynecol* 1996;174:1807-14.
23. Herbst Andreas. Acidemia at birth. Disputats. Lund.1997.
24. Huisjes AJ, Aarnoudse JG. Arterial or venous pH as a measure of neonatal morbidity? *Early Hum Dev* 1979;3:155-61.
25. Huisjes HJ, Touwen BC, Hoekstra J, van Woerden- Blanksma JT, Bierman-van Eendenburg ME, Jurgens-van der Zee AD, Fidler VJ, Olinga AA. Obstetrical-neonatal neurological relationship. A replication study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980 May;10(4):247-56
26. Katz M, Lunenfeld E, Meizner I et al The effect of the duration of the second stage of labour on the acid-base state of the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:425-30
27. Kitlinski ML, Källén K, Marsál K, Olofsson P. Gestational Age-Dependent Reference Values for pH in Umbilical Cord Arterial Blood at Term. *Obstet Gynecol* 2003;102:338-45.
28. Kubli F, Ruttgers H, Henner HD. Clinical aspects of fetal acid-base balance during labor. In: Long LD, Bartels H, eds. *Respiratory gas exchange and blood flow in the placenta*. Bethesda, Maryland: National institutes of Helth, 1972:487-94.
29. Lauener PA, Calame A, Janecek P, Bossard H, Monod. Systematic pH-measurements in te umbilical artery: Causes and predictive value of neonatal acidosis. *J perinat Med* 1983;11:278-285
30. Levene MI, Sands C, Grindulix, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986 Jan 11;1(8482):67-9
31. Lock R, Francke K, Nozli B. *Håndbog i prøvetagning og håndtering af fuldblod*. Radiometer Medical. Copenhagen.
32. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Factors associated with motor cognitive deficit in children after intrapartum fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Mar 1;148(5):533-9
33. Low JA. The role of blood gas and acid-assessment in the diagnosis of intrapartum fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1235-40.
34. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ, Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet gynecol* 1994;170:1081-7. (+ *Clin Invest Med* 1993;16:133).
35. Low JA. Intrapartum fetal aphyxia: Definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:957-9.
36. MacLennan A, for the International Cerebral Palsy Task Force. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-1059
37. Mayers RE. Two paterns of perinatal brain damage and there condition of occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112: 246-76
38. Melin M, Bonnevier A, Cardell M, Hogan L, Herbst A. Changes in the ST-interval segment of the fetal electrocardiogram in relation to acid-base status at birth. *BJOG* 2008;115:1669-75.
39. Minchom P, Niswander K, Chalmers I et al. Antecedents and outcome of very early neonatal seizures in infants born at or after term. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:431-9.

40. Miller JM, Bernard M, Brown HL, St. Pierre JJ, Gaberts HA. Umbilical cord blood gases for term healthy newborns. *Am J Perinatol* 1990;7:157-9.
41. Nagel HCT, Vanderbussche FPHA, Oepkes D, Jennekens-Schinkel A, Laan LAEM, Gravenhorst JB. Follow-up of children born with an umbilical artery blood pH < 7. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1758-64.
42. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics*. 1981 Jul;68(1):36-44
43. Nickelsen C, Weber T. Acid-base evaluation of umbilical cord blood: relation to delivery mode and Apgar scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;24:153-165
44. Nickelsen CN, Weber T. Acid-base evaluation of the umbilical cord blood: relation to delivery mode and Apgar scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;161:996-1001.
45. Nieto A Villar J, Matorass R et al. Intrauterine growth retardation: fluctuation of pH measured between the beginning and completion of labor. *J Perinat Med* 1994;22:329-35.
46. Nicolaidis et al. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Oct;161(4):996-1001.
47. Nordstrøm et al. Lactate in fetal scalp blood and umbilical artery blood measured during normal labor with a test strip method.. 1994 *Acta Obstet Gynecol Scand* 73: 250-254
48. Nordstrom et al. Lactate measurements in scalp and cord arterial blood.2001 *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Apr;13(2):141-5. Review
49. Patterson CA, Graves WL, Bugg G, Sasso IS, et al. Antenatal and intrapartum factors associated with the occurrence of seizures in the term infant. *Obstet Gynecol* 1989;74:361-5.
50. Pærregaard A, Nickelsen CAN, Brandi L, Andersen GE. The influence og sampling site and time upon umbilical cord blood acid-base status and pO₂ in the newborn infant. *J Perinat Med* 1987;15:559-63.
51. Piquard F et al 1990; Lactate movements in the term human placenta in situ. *Biol Neonate*. 1990;58(2):61-8.
52. Ramin SM, Gilstrap LC, Leveno KJ, Burris J, Little BB, Umbilical artery acid-base status in the preterm infant. *Obstet Gynecol* 1989;74:256-8.
53. www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/efm_guideline_final_2may2001.pdf
54. Van de Riet et al. Newborn assessment and long-term adverse outcome: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Apr;180:1024-9.
55. Roberts SW, Leveno KJ, Sidawi JE et al. Fetal acidemia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1995;85:79-83.
56. Røij LGM, Toet MC, Osredkar D et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F245-F251
57. Romer VM, Harms K, Buess H, Horvath TJ. Respons of fetal acid-base balance to duration of second stage of labour. *Int J Gynaecol Obstet* 1976;14:455-71.
58. Romer VM, Wessler K. Anmerkungen zur pH-metrie im Nabelschnurblut. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991;51:607-13.
59. Roemer VM. Measured quantities in perinatal medicine--the base excess. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2005 Jun;209(3):81-9. German.
60. Roemer VM. How to determine and use Base Excess(BE) in perinatal medicine. *Z Geburtshilfe neonatal* 2007;211:224-229.
61. Roemer VM, Beyer B. Outcome measures in perinatal medicine – pH or BE. The thresholds of these parameters in term infants. *Geburtshilfe neonatal* 2008;212:136-146.
62. Sundström A-K, Rosén D, Rosén KG. Fosterovervågning (lærebog=stanbogen). Neoventa Medical AB 2000.

63. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage predictive values of metabolic acidosis and the Apgar scores. *BMJ* 1988;297:24-7.
64. S da Silva et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89:320-323
65. Saling E. *Das Kind in Beriech de Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (1966)
66. Siggaard-Andersen O. *The Acid-base status of the blood*. 4th edition .Copenhagen Munksgård 1974
67. Soothill PW et al. Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. *Obstet Gynecol*. 1986 Aug;68(2):173-6.
68. Soothill PW et al Effect of gestational age on fetal and intervillous blood gas and acid-base values in human pregnancy. *Fetal Ther*. 1986;1(4):168-75.
69. Suidan et al 1984a *Am J Obstet Gynecol* 150:33-37
70. Suidan JS, Wasserman JF, Young BK. Placental contribution to lactate production by te human fetoplacental unit. *Am J Perinat* 1984b; 1:306-309
71. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F, Molloy PM, Wei GU, Stirrat GM. Do Apgar scores indicate asphyxia. *Lancet* 1982;1:494-6.
72. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:600-5.
73. Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood analysis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26(4):695-709.
74. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Pædiatr* 1997;86:757-61
75. Toet MC, van der Mei W, de Vries LS et al. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics* 2002;109:772-779
76. Ullrich JR, Ackerman BD. Changes in umbilical artery blood gas values with the onset of respiration. *Biol Neonate*. 1972;20(5):466-74.
77. Victory R et al. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec;191(6):2021-8.
78. Vintzileos AM, Egan JFX, Campbell WA, et al Asphyxia at birth as determined by cor blood pH measurements in preterm and term gestations: correlation with neonatal outcome. *J Mat Fet Med* 1992;1:7-13.
79. Westgate J, Garibalde JM, Green KR. Umbilical gas analysis at delivery: A time for quality data. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1054-63.
80. Westgate J et al. Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *J Obstet Gynecol*. 1993 Nov;169(5):1151-60.
81. Westgren et al. Routine measurements of umbilical artery lactate levels in the prediction of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Nov;173:1416-1422.
82. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. (Wiberg III). Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *AJOG* 2006:
83. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. (Wiberg I). Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *BJOG* 2008;115:697-703

84. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Åberg A, Olofsson P. (Wiberg IV) Lactate concentration in umbilical cord blood is gestational age dependent: a population-based study of 17867 newborns. BJOG 2008
85. Wiberg N, Källén K, Herbst A, Olofsson P. Approach to new acid-base reference standards in umbilical cord blood at birth. Thesis Lund University, Malmö, Sweden 2008V. ISBN 978-91-86059-25-5. Holmbergs AB
86. Winkler et al. Neonatal complications at term as related to degree of umbilical artery acidemia. Am J Obstet Gynecol. 1991 Feb;164:637-641.
87. Yeomans ER, Hauth JC, Gilstrap LC, Strickland DM. Umbilical cord pH, pCO₂ and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. Am J Obstet Gynecol 1985;191:798-800.
88. Yudkin PL, Johnson P, Redman CWG. Obstetric factors associated with cord gas values at birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987;24:167-176.

Titel:

Fosterovervågning under fødslen(II) – Metoder

Forfattere:

Kristine Sylvan Andersen(Kvalitetsudviklingsjordemoder), Diana Bach (tovholder FFS, VAS, STAN), Iben Greiber, Clarissa Frandsen, Lone Hvidman (tovholder pH/ laktat), Sven Karstensen, Ole Kierkegaard, Lone Krebs (tovholder Intrapartal acidose - asfyksi), Steffen Kristensen, Anders Mikkelsen, Tanja Mortensen, Nina Palmgreen, Linda Pedersen (Neonatolog), Lena Rosvig, Christina Rørbye, Marie Søgaard, Morten Bech Sørensen, Yagmur Sisman, Anne Zizzo.

Deklaration af interessekonflikter: Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter

Korrespondance:

Lone Hvidman, lonehvid@rm.dk

Status

Denne guideline erstatter og sammenfatter 3 tidligere guidelines; STAN(2008), Skalp pH/ skalp laktat(2010) og Asfyksi/ acidose under fødsel(2010/2002).

Diskuteret Sandbjerg Januar 2019

Endelig guideline dato: 28. februar 2019

Guideline skal revideres senest 2022

Externt review:

Der er ikke foretaget skriftligt externt review på guidelinen.

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side	2
Indledning	side	3
Litteratursøgningsmetode, evidensgradering	side	4
CTG klassifikationssystem	side	4
Patienttilfredshed	side	6
CTG vs CTG med adjuverende teknikker		
Visuel CTG-analyse vs computerassisteret CTG-analyse	side	7
CTG alene vs CTG med føtal-skalp-stimulation(FSS)	side	9
CTG alene vs CTG med vibroakustisk-stimulation (VAS)	side	10
CTG alene vs CTG med føtal pulsoxymetri (FPO)	side	11
CTG med skalp blodprøver	side	13
Kontinuerlig CTG med skalp-pH vs kontinuerlig CTG med skalp-laktat	side	14
Kontinuerlig CTG alene vs kontinuerlig CTG med skalp-pH	side	18
CTG + skalp-pH vs CTG + skalp-pH + ST-analyse(STAN)	side	20
Fremtidens overvågning	side	26
Asfyksi/ acidose under fødsel	side	27
Appendiks 1: Søgestrategier	side	42
Appendiks 2: Evidenstabeller	side	48
Appendiks 3: Internationale guidelines – intrapartum blodprøvetagning	side	56

Resume af kliniske rekommandationer:

Kliniske rekommandationer	Evidensgrad
CTG klassifikationssystem	
Det anbefales at fastholde FIGO 1987 CTG klassifikationssystemet	D
Patienttilfredshed	
Overvågning med CTG og STAN kan benyttes, når der er faglig grund, og den fødende og hendes pårørende samtidigt informeres om årsag, risiko og mobilitet i forbindelse med overvågningen.	D
Visuel CTG-analyse versus computerassisteret CTG-analyse	
Computeranalyse af CTG kan anvendes som alternativ til visuel CTG analyse, idet disse er ligeværdige i at identificere patologisk FHR.	A
CTG (+skalp-pH) versus CTG med føtal-skalp-stimulation (FSS)	
Føtal skalp stimulation kan potentielt være relevant til at forudsige fosterets velbefindende under fødslen.	B
CTG (+ skalp-pH) versus CTG med vibroakustisk-stimulation (VAS)	
Føtal VAS som tillæg til konventionel CTG er aktuelt ikke underbygget af sufficient evidens til at kunne anbefales intrapartum.	A
CTG alene versus CTG med føtal pulsoxymetri (FPO)	
Det kan på det foreliggende grundlag ikke anbefales at anvende føtal pulsoximetri i stedet for STAN og/eller skalp pH måling som adjuverende fosterovervågningsmetode.	A
CTG + skalp-pH versus CTG +FSB + ST-analyse(STAN)	
ST-analyse kan anbefales som supplement til CTG intrapartum	A
Kontinuerlig CTG med skalp-pH versus kontinuerlig CTG med skalp-laktat	
Skalp-laktat kan anvendes som et alternativ til skalp-pH.	B
Lactate Pro udgår og som alternativ anbefales StatStrip Xpress.	C
Tærskelværdi for indgreb er forskellig for forskellige laktatapparater. Indtil der foreligger flere studier bibeholdes laktattærsklen på >4,8 mmol/l som indikator for acidæmi og 4,2-4,8 som indikator for præacidæmi.	C
Håndholdte laktatmålere bør jævnligt valideres mod kendt "guld-standard" f.eks Radiometer ABL.	D
Valg af laktat eller pH måling skal tilpasses lokale forhold.	D
Vurdering af Asfyksi/ acidose hos nyfødte	
Det anbefales at tage navlesnorsprøver fra både arterie og vene til bestemmelse af pH og SBE eller laktat på <i>alle</i> nyfødte	D

For at sikre, at der er taget prøver fra både arterie og vene, skal pH i venen være mindst 0,02 højere end i arterien. Foreligger der kun én prøve, eller er forskellen mindre end 0,02, opfattes prøven som udtaget fra venen	A
Prøver til måling af pH/laktat tages direkte fra karrene hurtigst muligt og indenfor det første minut uden at afnavle. Såfremt det skønnes nødvendigt at foretage hurtig dobbelt afnavling, tages prøverne indenfor 30 minutter, dog kan værdien af laktat kun anvendes, såfremt prøven er taget indenfor 20 minutter	D
Blandt navlesnorsanalyser er pH den bedste prædikator for neonatalt outcome. pH<7,00 er relateret til neonatale komplikationer.	C
Det anbefales at supplere pH med enten SBE eller laktat for at kunne vurdere graden af en metabolisk komponent, idet metabolisk acidose er en stærkere prædikator for dårligt neonatal outcome.	C
Børn, der indlægges på neonatalafdeling pga. metabolisk acidose, bør evalueres med Thompson score	C
Køleterapi af nyfødte med HIE reducerer såvel mortaliteten som risikoen for senfølger efter HIE	A

Forkortelser:

CTG: Cardiotocografi

EKG: Elektrokardiogram

FBS: Fetal blood sampling

FPO: Fetal puls oxymetry

FSS: Fetal skalp sampling

GA: Gestations alder

HIE: Hypoxisk Iskæmisk Encephalopati

IA: Intermitterende auskultation

POC: Point of care (klinisk test – hér = laktat måling apparater)

STAN: ST-ANalyse af foster EKG

VAS: Vibro akustisk simulation

SBE: Standard Base Excess målt i extracellulær væsken

BDecf: Base deficit målt i extracellulærvæsken

ABE: Aktuel base excess i fuldblod

Indledning:

Det optimale fosterovervågningssystem må sikre, at der udføres de nødvendige, og kun de nødvendige, indgreb under fødsel for at undgå skader hos mor og barn. Et sådant system må derfor kunne identificere følgende 4 kategorier:

- 1) Fostre, som har overskud og tåler fødselens belastning
- 2) Fostre, som er udsat for kortvarig hypoksi under fødslen, men som er i stand til at kompensere og dermed ikke er i umiddelbar fare
- 3) Fostre, som er truet af hypoksi under fødsel, og som ikke længere er i stand til at kompensere fuldt ud
- 4) Fostre, som har opbrugt alle ressourcer, og er i livsfare.

Begrænsning:

I guidelinen ”Fosterovervågning under fødsel – Indikationer” gennemgås risici og tilhørende valg af overordnet fosterovervågningsmetode med følgende rekommandationer;

Intermitterende auskultation(IA) anbefales til fødsel med lav risiko for føtal hypoksi.

Cardiotocografi (CTG), intermitterende eller kontinuerlig, anbefales til fødsel med høj risiko for føtal hypoksi.

Cardiotocografi (CTG) bruges som ”guldstandard” til intrapartum fosterovervågning til screening for truende eller manifest perinatal asfyksi. CTG har en høj sensitivitet i forhold til at identificere raske fostre, men har en høj falsk positiv rate og dermed en lav specificitet til at vurdere graden af hypoksi hos fostre med en patologisk CTG. Ældre studier har vist, at introduktion af CTG som eneste fosterovervågning, førte til en øgning af sectiofrekvensen på op til 4-5 gange(1).

For at forebygge unødvendige indgreb på baggrund af en falsk positiv CTG, kan overvågningen suppleres med fosterstimulation eller second-line diagnostiske undersøgelser i form af skalp-blodprøver, som analyseres for pH-værdi og/eller laktat i føtalt blod intrapartum eller føtal EKG-undersøgelse (STAN) via caput-elektrode.

I denne guideline gennemgås tilgængelige supplerende teknikker til brug ved CTG under fødsel samt vurdering af evt. iltmangel hos barnet under fødslen.

Guidelinegruppen har arbejdet i 3 undergrupper, fordelt på CTG versus CTG + adjuverende teknik, undtaget CTG og FBS (skalp-pH/ -laktat) som er gennemgået separat, og endeligt en gruppe, som har revideret guidelinen asfyksi/ acidose under fødsel.

Referencer:

1. Thacker SB, Stroup DF PH. Efficacy and safety of intrapartum electronic fetal monitoring: an update. *Obs Gynecol.* 1995;86:613–20.

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning foretaget september/ oktober 2018.

Søgetermer og søgestrategier er anført for hvert område, de fleste under appendices.

Anbefalinger i internationale guidelines er anført for hvert område, for skalp-pH/ laktat i appendices

Referencer er anført under hvert område.

Evidensgradering:

Overordnet er anvendt Oxford metoden, men dele af GRADE metoden er anvendt i de afsnit, hvor det har givet mening.

CTG klassifikationssystem

Intrapartum fosterovervågning – en baggrund og kritik af FIGO guidelines (2015)

Baggrund

FIGO publicerede i 2015 (1-4), en række artikler, hvor man argumenterede for en ændring af gældende FIGO retningslinjer for fosterovervågning med CTG under fødsel fra 1987(1985)(5). Argumenterne for opdateringen var et ønske om at skabe international konsensus om CTG tolkning, at det var længe siden de oprindelige guidelines var udformet samt et ønske om at mindske risiko for operative interventioner hos den fødende. FIGO 2015 er ikke baseret på væsentlig ny evidens/ nye store undersøgelser. Ændringerne i de nye guidelines er blevet kritiseret for netop at være uden tilstrækkelig videnskabelig evidens, og der er bekymring for, om den øger risikoen for fosterskade. FIGO 2015 ikke blevet universelt annekteret. I Norden

er dette kommet til udtryk ved, at man i Sverige i vidt omfang er gået over til de nye FIGO kriterier(6), mens man i Norge har argumenteret imod dette (7). I Danmark blev de nye CTG retningslinjer debatteret på Sandbjerg i 2017. Det blev her fremhævet, at de nye retningslinjer ikke var baseret på evidens, men baseret på et ønske om at skabe international konsensus om tolkning af CTG. Det blev da besluttet, at der ikke var gode argumenter til at indføre FIGO 2015 i Danmark.

For fødeafdelinger, som anvender STAN, er der klinisk dokumenteret brug af FIGO 1987 (STAN 2007) klassifikationen. Producenten af STAN-apparatet, Neoventa, har i øjeblikket en forespørgsel ude i de nordiske STAN-reference grupper vedr. evt. ændring af CTG klassifikationssystemet til SFOGs nye (6), baseret på FIGO 2015. Olofsson et al har publiceret 2 artikler (8-9), hvor CTG/STAN forløb og det neonatale outcome er vurderet på baggrund af gamle og nye klassifikationssystemer og taler imod ændring. Den danske STAN reference gruppe taler imod med baggrund i nærværende anbefaling.

Anbefaling

Da der i Danmark er opnået vidtrækkende national konsensus baseret på ”Sikre Fødsler” initiativet om anvendelse af de modificerede FIGO 1985 kriterier for tolkning af intrapartum CTG, og der ikke findes evidens for, at de foreslåede ændringer fra 2015 reducerer risiko for dårligt obstetrisk udkomme, kan det ikke anbefales at ændre CTG fosterovervågningsstrategi i Danmark. Vi afventer robuste videnskabelige undersøgelser.

Resume af evidens

Evidensgrad

Ekspert opinion	5
-----------------	---

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales at fastholde FIGO 1987 CTG klassifikationssystemet	D
--	---

Referencer:

1. Ayres de Campos D, Arulkumaran S, Panel FIFMEC. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Introduction. Int J Gynaecol Obstet 2015 Oct;131(1):3.
2. Ayres de Campos D, Arulkumaran S, Panel FIFMEC. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. Int J Gynaecol Obstet 2015 Oct;131(1):5.
3. Ayres de Campos D, Spong CY, Chandrharan E, Panel FIFMEC. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. Int J Gynaecol Obstet 2015 Oct;131(1):13.
4. Visser GH, Ayres de Campos D, Panel FIFMEC. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. Int J Gynaecol Obstet 2015 Oct;131(1):25.
5. Rooth G, Huch A, Huch R. Guidelines for the use of fetal monitoring. Int J Gynaecol Obstet 1987;25:159.
6. Holzman M, Jonsson M, Weichelbaum M, Herbst A, Ladfors L, Nordström L. Nya svenska riktlinjer för CTG tolkning under förlossning. Swedish Soc Obstet Gynecol. Medlemsbladet. 2016;4:33–4.
7. Jørg Kessler, Marit Martinussen, Thomas Hahn, Hilde Christin Lie, Kristin Holanger, Branka Yli, Referansegruppen i Fosterovervåking i Norsk Gynekologisk Forening. Kommentarer til FIGO konsensus guidelines om intrapartum overvåkning. Marts 2017. [NFhttps://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/stan/Nyheter/Uendret-CTG-klassifikasjon-i-Norge/](https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/stan/Nyheter/Uendret-CTG-klassifikasjon-i-Norge/)
8. Olofsson P, Noren H, Carlsson A. New FIGO and Swedish intrapartum cardiotocography classification systems incorporated in the fetal ECG ST analysis (STAN) interpretation algorithm: agreements and discrepancies in cardiotocography classification and evaluation of significant ST events. Acta Obstet Gynecol Scand 2018; 97:219–228.

9. Olofsson P, Norén H, Carlsson A, Rosén KG. Identifying newborns with umbilical cord blood metabolic acidosis by intrapartum cardiography combined with fetal ECG ST analysis (STAN): comparison of the new and old FIGO systems to classify cardiotocograms. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018, DOI: 10.1080/14767058.2018.1494148

Patienttilfredshed

Fokuseret spørgsmål

Hvordan oplever fødende de forskellige former for fosterovervågning

Søgeord og -strategi:

MeSH-terms: patient satisfaction AND fetal monitoring

Ved søgningen blev der fundet 34 studier, der opfyldte søgekriterierne. Ud af de 34 studier var kun 2 relevante for dette PICO spørgsmål. Studierne er fra henholdsvis 2011 og 2017. De er begge kvalitative studier, det ene et prospektivt spørgeskemabaseret studie af patienter, der havde været monitoreret med STAN, det andet et studie med semi-strukturerede interview af gravide.

Evidens

Det ene studie er et engelske studie (N=125) foretaget på Homerton University Hospital i London med 4.000 fødsler årligt. De vurderede, hvordan indførelsen af STAN monitoreringssystem ville blive modtaget af de fødende, inden det blev taget i brug som rutine på afdelingen. Der blev udviklet et spørgeskema til de fødende, der var blevet overvåget med STAN. Alle deltagere havde af denne grund haft høj-risiko fødsler, der krævede kontinuerlig overvågning med caputelektrode. Alle havde GA \geq 36+0. De fleste udfyldte skemaet samme dag som fødslen. Af de 125 skemaer, der blev udleveret, blev 77 udfyldt.

Kvinderne blev spurgt, om de syntes, at monitorering med STAN var en acceptabel måde at få overvåget fosteret under fødslen. 95% (CI 87, 99) af kvinderne følte, at det var en acceptabel overvågningsmetode. (1) Det andet studie er et australsk pilot studie (N=11), hvor man interviewede gravide, der skulle føde på forskellige typer fødeafsnit/klinikker. Interviewene indeholdt hypotetiske scenarier for at vurdere kvindernes prospektive holdninger om STAN monitorering (som et supplement til CTG) sammenlignet med den eksisterende overvågningsmetode CTG alene.

De fandt frem til, at kvinders holdninger til CTG og STAN er multifacetterede og er påvirket af deres ønskede måde at føde på og af informationen, der bliver givet, og hvordan den bliver forstået. Dette underbygger vigtigheden af klar kommunikation mellem fødselspersonale og den fødende om den teknologi, der bruges under fødslen.

De fandt, at STAN er en forbedret overvågningsmetode, men kun i forbindelse med komplicerede fødsler, eller hvor fosteret er truet.

Overvågningen med caputelektrode blev af nogen oplevet som en øgning af risikoen ved fødslen. Det blev opfattet som et nødvendigt onde for at få en bedre overvågning af fosteret.

Flest kvinder foretrak den nuværende fosterovervågningsmetode (CTG) fremfor STAN monitorering. Studiet fandt frem til fire temaer relateret til kvindernes holdning til fosterovervågning under fødslen: a) risiko og fødsel b) mobilitet under fødslen c) autonomi og valg under fødslen d) tillid til fødselshjælperne. (2)

Guidelines

Engelske NICE (3) og New Zealandske/ Australske RANZOG (4) guidelines anbefaler inddragelse af mors ønsker og overvejelser i den kliniske beslutningstagningsproces

Resume af evidens

	Evidensgrad
STAN er for kvinder en acceptabel overvågningsmetode under fødslen	2b
Flest kvinder foretrak den nuværende fosterovervågningsmetode (CTG) fremfor STAN monitorering. Studiet fandt frem til fire temaer relateret til kvindernes	2b

holdning til fosterovervågning under fødslen: a) risiko og fødsel b) mobilitet under fødslen c) autonomi og valg under fødslen d) tillid til fødselshjælperne.	
--	--

Kliniske rekommandationer

Styrke

Overvågning med CTG og STAN kan benyttes, når det er fagligt begrundet, og den fødende og hendes pårørende samtidigt informeres om årsag, risiko og mobilitet i forbindelse med overvågningen.	D
--	---

Referencer:

1. Parisaei M, Harrington KF, Erskine KJ. Maternal satisfaction and acceptability of foetal electrocardiographic (STAN®) monitoring system. Arch Gynecol Obstet. 2011 Jan;283(1):31-5.
2. Bryson et al. A pilot exploratory investigation on pregnant women's views regarding Stan fetal monitoring technology. BMC Pregnancy and Childbirth (2017) 17:446.
3. National Institute of Health and Care Excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth | key-priorities-for-implementation | Guidance and guidelines | NICE. 2014.
4. Australian TR. RANZCOG Intrapartum Fetal Surveillance Clinical Guideline. 2014.

CTG VS CTG med adjuverende teknikker - emneopdelt

Visuel CTG-analyse vs. Computerassisteret CTG-analyse

Metode

Ved vurdering af CTG er der høj inter observatør variation, hvorfor der er forsøgt at udvikle computersystemer, som kan afhjælpe og objektivisere vurderingen af CTG^{1,2}. Der er udviklet et lille dusin computeranalyse systemer til kommerciel brug over de sidste 20 år. Baseret på computer-analyse af CTG eller CTG + STAN signaler har systemerne indbygget real-tids visuelle og auditive alarmer til brugerne. Hensigten er at gøre brugerne opmærksomme på specifikke fund og dermed tilskynde brugerne til at revurdere og evt. handle på den samlede kliniske situation. Systemerne anvender forskellige matematiske algoritmer, og er baseret på forskellige klassifikations systemer, men er relativt ensartede i valg af farvekodning på alarmerne.

Computersystemernes kliniske anvendelse er fortsat under udvikling³. Derfor er der få store studier, som har undersøgt den kliniske brugbarhed af systemerne.

PICO

Population: Fødende med gestationsalder (GA) over 36+0 under fødsel

Intervention: CTG med computeranalyse

Compare: Visuel CTG-analyse

Outcome: Føtale: Acidose i navlesnorsblodprøver, Apgar < 7/1 minut, <7/5 minutter, indlæggelse på neonatal afdeling, indikation for køling, cerebral parese, død, hypoksisk-iskæmisk encephalopati
Maternelle: Akut sectio, instrumentel forløsning, Skalp blodprøver

Evidens:

Et Cochrane review fra 2015 undersøgte foreliggende studier og fandt to RCT. Ingen af disse viste signifikant forskel på outcome, når man sammenlignede computerassisteret CTG analyse med visuel

analyse⁴. Det ene studie, som blev inkluderet, var et bulgarsk og her synes svagheden at være en relativ lille kohorte (N = 720).

Det andet RCT var et stort randomiseret ikke blindet studie med 47.062 fødende kvinder i England i perioden 2010-2013⁵. Da Cochrane reviewet blev skrevet, var dette studie stadigvæk under afvikling, og de foreløbige fund blev inkluderet i reviewet. Imidlertid er studiet siden blevet publiceret.

Man anvendte et system kaldet INFANT (K2 Medical Systems), som analyserede fosterets hjerteaktivitet (FHR) vedrørende basislinjen, variabilitet, accelerationer og decelerationer. Ved afvigende eller patologisk FHR kom systemet med tre forskellige alarmer: blå – mindst alvorlig, gul – moderat alvorlig og rød – mest alvorlig. Systemet gav ikke anbefalinger til klinikerne om, hvordan alarmeringerne skulle håndteres. De primære outcomes var dårligt neonatalt outcome og morbiditet, samt udviklingsproblemer indtil 2-årsalderen. Sekundært blev det også registreret, om der var forskel i antal sectio, instrumentelle forløsninger og skalp pH.

Der blev ikke fundet nogle signifikante forskelle mellem de to grupper. Således blev konklusionen, at computeranalyse og visuel CTG-analyse er ligeværdige.

INFANT-studiet er blevet kritiseret for dets design, hvor det synes problematisk, at alarmerne fra computersystemet ikke har en dedikeret intervention, og at de ignoreres af klinikerne⁶. Derfor mener vi, at studiet, uanset dens størrelse og follow-up tid, har nogle væsentlige svagheder.

Et studie publiceret i 2017 sammenlignede central CTG-monitorering med og uden computeranalyse⁷. Der anvendtes et computersystem (Omniview-SisPorto), som afgav alarm ved afvigende eller patologisk FHR. Der forelå en guideline til mulige kliniske beslutninger ved de respektive alarmer (gul, orange, rød), men den endelige beslutning skulle tages på baggrund af sundhedspersonalets bedste kliniske vurdering. I studiet blev der inkluderet 7.730 fødende, og man fandt ingen signifikant forskel mellem de to grupper vedrørende føtal acidose og heller ikke vedrørende de sekundære outcomes blandt andet kejsersnit, instrumentel forløsning og skalp-pH.

Svagheden ved ovenstående studie er, at der i perioden af studiet kan have været øget fokus på CTG-analyse, som har forbedret outcome i begge grupper. Ligesom i INFANT-studiet er svagheden også, at alarmerne blev ignoreret af klinikerne.

Internationale guidelines

RCOG/NICE har ikke omtalt computerassisteret CTG som supplement i deres guidelines.

FIGO guideline fra 2015 nævner computerassisteret CTG som en lovende ny teknologi; men pga. manglende evidens på området, kan de endnu ikke anbefale teknologien⁸.

German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) anbefaler objektiv vurdering af CTG ved brug FIGO-Scoren, og i den forbindelse kan egnede computersystemer, som er sat op til at vurdere i henhold til FIGO også anbefales som tillæg til den øvrige intrapartale fostervurdering. De nævner ikke ved navn, hvilke systemer de anbefaler⁹.

Resume af evidens

Evidensgrad

Computeranalyse af CTG er ligeværdig med visuel CTG-analyse	2b
---	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Computeranalyse af CTG kan anvendes som alternativ til visuel CTG analyse, idet disse er ligeværdige i at identificere patologisk FHR.	A
--	---

Referencer

1. Blackwell SC, Grobman WA, Antoniewicz L, Hutchinson M, Gyamfi Bannerman C. Interobserver

- and intraobserver reliability of the NICHD 3-Tier Fetal Heart Rate Interpretation System. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):378.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2011.06.086.
2. Palomäki O, Luukkaala T, Luoto R, Tuimala R. Intrapartum cardiotocography -- the dilemma of interpretational variation. *J Perinat Med.* 2006;34(4):298-302. doi:10.1515/JPM.2006.057.
 3. Nunes I, Ayres-de-Campos D. Computer analysis of foetal monitoring signals. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;30:68-78. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.02.009.
 4. Smith V. Expert systems for fetal assessment in labour. *Pract Midwife.* 2015;18(8):37-39. doi:10.1002/14651858.CD010708.pub2.
 5. Brocklehurst P, Field D, Greene K, et al. Computerised Interpretation of Fetal Heart Rate During Labour (INFANT). *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(9):517-519. doi:10.1097/OGX.0000000000000485.
 6. Belfort MA, Clark SL. Computerised cardiotocography-study design hampers findings. *Lancet (London, England).* 2017;389(10080):1674-1676. doi:10.1016/S0140-6736(17)30762-6.
 7. Nunes I, Ayres-De-Campos D, Ugwumadu A, et al. Central Fetal Monitoring with and Without Computer Analysis. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):83-90. doi:10.1097/AOG.0000000000001799.
 8. Visser GH, Ayres-de-Campos D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(1):25-29. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.021.
 9. German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) GS of G and O, Maternal Fetal Medicine Study Group (AGMFM) MFMSG, German Society of Prenatal Medicine and Obstetrics (DGPGM) GS of PM and O, German Society of Perinatal Medicine (DGPM) GS of PM. S1-Guideline on the Use of CTG During Pregnancy and Labor: Long version - AWMF Registry No. 015/036. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(8):721-732. doi:10.1055/s-0034-1382874.

CTG VS CTG med FSS

PICO

Population: Fostre i hovedstilling med gestationsalder (GA) over 36+0 under fødsel ved ikke normal CTG.

Intervention: CTG og Føtal skalp stimulation (FSS)

Compare: CTG alene (og CTG med skalp-pH)

Outcome: Føtale: Acidose i navlesnorsblodprøver, Apgar < 7/1 minut, <7/5 minutter, indlæggelse på neonatal afdeling, indikation for køling, cerebral parese, død, hypoksisk-iskæmisk encephalopati
Maternelle: Akut sectio, instrumentel forløsning, Skalp blodprøver.

Evidens:

Føtal skalp stimulation (FSS) er en alternativ adjuverende undersøgelse af fosterets velbefindende under fødslen, som i USA er foretrukket frem for FBS (1). Der findes ikke evidens for, at brug af FSS alene har betydning for vigtige neonatale eller maternelle outcomes. Den evidens, som findes, relaterer til skalp-pH værdier eller navlesnors-pH værdier, og er af varierende kvalitet, fra moderat til meget lav.

Flere forfattere har beskrevet metoder til FSS, som Elimian et al., der forsigtigt stryger den føtale skalp digitalt i 15 sekunder (2), eller Clark et al. som tilfører den føtale skalp et fast tryk efterfulgt af et forsigtigt klem med en atraumatisk pean (3).

En acceleration i den føtale hjerterytme, som følge af føtal skalp stimulation, er en indikator for, at fosterets skalp pH med 98% sandsynlighed ikke er lav (4). Studiet er senere blevet revideret grundet fejl i dataindtastning, hvilket forringede estimaterne for likelihood ratio og CI en smule, men forfatterne ændrede ikke på deres konklusion.

Fordelene ved FSS er, at undersøgelsen er let at udføre, at den giver et hurtigt resultat, og at den er mindre invasiv end andre adjuverende modaliteter, og er foreslået anvendt til at stille indikationen for at anvende yderligere adjuverende undersøgelser (f.eks. FBS) (5).

Applikationen af FSS har også været foreslået som et supplement til intermitterende auskultation under fødslen (6).

Internationale guidelines (7-11)

NICE guideline (2014 update) anbefaler brug af FSS som supplement til vurdering af det kliniske billede i situationer, hvor man alligevel vil lave skalp stimulation (ved vaginal eksploration eller føtal blodprøvetagning). Tilstedeværelse af accelerationer bør tolkes som positiv indikator for barnets tilstand. Dette kan være brugbart eksempelvis i situationer, hvor det ikke er muligt at opnå en skalp-blodprøve. Metaanalysen af Skupski et al (4) er ikke med i NICE guidelinen.

I henhold til den nyeste version af SOGC guideline (11) anbefales, at FSS foretages ved afvigende CTG. Såfremt der ikke ses acceleration ved FSS, anbefales blodprøvetagning. Hvis blodprøvetagning ikke er muligt eller er kontraindiceret, anbefales forløsning afhængig af det overordnede kliniske billede.

Resume af evidens

Evidensgrad

Ingen sikker forskel i outcome ved anvendelse af FSS som adjuverende undersøgelse af fosterets velbefindende intrapartum	2b
FSS kan potentielt være et alternativ til FBS intrapartum	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Føtal skalp stimulation kan potentielt være relevant til at forudsige fosterets velbefindende under fødslen.	B
--	---

Referencer:

1. Macones GA. Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstetrics and Gynecology*. 2009.
2. Elimian A, Figueroa R, Tejani N. Intrapartum assessment of fetal well-being a comparison of scalp stimulation with scalp blood ph sampling. *Obstet Gynecol Surv*. 1997 Mar;89(3):373–6.
3. Clark SL, Gimovsky ML, Miller FC. The scalp stimulation test: A clinical alternative to fetal scalp blood sampling. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Feb 1;148(3):274–7.
4. Skupski DW, Rosenberg CR, Eglinton GS. Intrapartum fetal stimulation tests: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2002 Jan;99(1):129–34.
5. Tahir Mahmood U, O’Gorman C, Marchocki Z, O’Brien Y, Murphy DJ. Fetal scalp stimulation (FSS) versus fetal blood sampling (FBS) for women with abnormal fetal heart rate monitoring in labor: a prospective cohort study. *J Matern Neonatal Med*. 2018 Jul 3;31(13):1742–7.
6. Rathore AM, Ramji S, Devi CB, Saini S, Manaktala U, Batra S. Fetal scalp stimulation test: An adjunct to intermittent auscultation in non-reassuring fetal status during labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 116: Management of Intrapartum Fetal Heart Rate Tracings. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1232–40.
8. Delgado Nunes V, Gholitabar M, Sims JM, Bewley S, Guideline Development Group. Intrapartum care of healthy women and their babies: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014 Dec 3;349(dec03 6):g6886.
9. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrapartum fetal surveillance: clinical guideline. 2014.
10. Visser GH, Ayres-de-Campos D, FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. *Int J Gynecol Obstet*.

2015 Oct;131(1):25–9.

11. Liston R, Sawchuck D, Young D. No. 197b-Fetal Health Surveillance: Intrapartum Consensus Guideline. J Obstet Gynaecol Canada. 2018 Apr;40(4):e298–322.

CTG VS CTG med VAS

PICO

Population: Fostre i hovedstilling med gestationsalder (GA) over 36+0 under fødsel ved ikke normal CTG.

Intervention: CTG og Føtal vibroakustisk stimulation (VAS)

Compare: CTG alene (og CTG med skalp-pH)

Outcome: Føtale: Acidose i navlesnorsblodprøver, Apgar < 7/1 minut, <7/5 minutter, indlæggelse på neonatal afdeling, indikation for køling, cerebral parese, død, hypoksisk-iskæmisk encephalopati

Maternelle: Akut sectio, instrumentel forløsning, Skalp blodprøver.

Metode:

I 1947 observerede Bernard og Sontag første gang, at den føtale hjertefrekvens accelererede efter akustisk stimulation (1).

Føtal vibroakustisk stimulation er en simpel, økonomisk fordelagtig, ikke-invasiv test, som kræver minimal erfaring at udføre. En akustisk stimulator anvendes til at sende foruddefineret lyd (frekvens, styrke og varighed) igennem den gravides mave, og på den måde påvirke fosteret (2).

Evidens:

Et Cochrane review fra 2013 konkluderede, at der ikke findes nogle RCTer om anvendelse af vibroakustisk stimulation intrapartum (3).

I et systematisk review baseret på observationelle studier af føtal VAS efterfulgt af føtal skalp pH, så man en likelihood ratio (LR) på 5,06 og et 95% confidence interval, (CI 2,69 til 9,50) for et positivt test resultat, dvs. ingen acceleration af den føtale hjertefrekvens efter føtal VAS, for at kunne forudsige tilstedeværelsen af føtal acidose. Et negativt testresultat, dvs. en acceleration i den føtale hjertefrekvens efter stimulus, forudsagde, at der ikke var føtal acidose med en LR på 0,32 (CI 0,19 til 0,55) (4). Dette review havde dog ikke fokus på de øvrige maternelle eller føtale outcomes, og heller ikke på sikkerheden af metoden.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke sufficient evidens for anvendelse af føtal VAS som supplement til CTG intrapartum.	1a
Føtal VAS kan muligvis anvendes til at stille indikation for at foretage føtal skalp pH måling	2b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Føtal VAS som adjuverende supplement til konventionel CTG er aktuelt ikke underbygget af sufficient evidens til at kunne anbefales intrapartum.	A
---	---

Referencer:

1. Bernard J, Sontag LW. Fetal reactivity to tonal stimulation: a preliminary report. J Genet Psychol. 1947 Jun;70(2):205–10.
2. Smith C V, Satt B, Phelan JP, Paul RH. Intrauterine sound levels: intrapartum assessment with an intrauterine microphone. Am J Perinatol. 1990 Oct 4;7(4):312–5.

3. East CE, Smyth RMD, Leader LR, Henshall NE, Colditz PB, Lau R, et al. Vibroacoustic stimulation for fetal assessment in labour in the presence of a nonreassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
4. Skupski DW, Rosenberg CR, Eglinton GS. Intrapartum fetal stimulation tests: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2002 Jan;99(1):129–34.

CTG versus CTG med føtal pulsoximetri (FPO)

PICO

Population: Fostre i hovedstilling med gestationsalder (GA) over 36+0 under fødsel ved patologisk CTG.

Intervention: Kontinuerlig CTG og føtal pulsoximetri

Compare: CTG og CTG + STAN

Outcome: Føtale: Acidose i navlesnorsblodprøver, Apgar < 7/1 minut, <7/5 minutter, indlæggelse på neonatal afdeling, indikation for køling, cerebral parese, død, hypoksisk-iskæmisk encephalopati
Maternelle: Akut sectio, instrumentel forløsning, Skalp blodprøver.

Metode

Med føtal pulsoximetri (FPO) kan iltmætningen, som den vigtigste fysiologiske indikator for hypoksi og dermed asfyksi, måles kontinuerligt og non-invasivt. Metoden anvender principperne for spektrofotometri og plethysmografi for at opnå information om procentdel af oxygen bundet til hæmoglobin.

Der er udviklet metoder til transmission via fosterskalpen enten som fritliggende mellem skalp og uterus, via transmitter- og modtager dioder monteret i skalp-elektrode og som non-invasiv transabdominal føtal puls oxymeter.

Særlige forhold

Metoden til måling af pulsoximetri, som er valideret i forbindelse med de studier, som gennemgås i den systematiske gennemgang nedenfor, er ikke længere kommercielt tilgængeligt, siden produktionen ophørte i 2006. Der er andre systemer under afprøvning, som endnu ikke er tilgængelige til klinisk anvendelse.

Søgning

Der foreligger et systematisk review (East, 2014), som baserer sig på syv RCT, hvoraf seks var med sammenligning imellem CTG og CTG plus FPO, og den sidste var med sammenligning imellem CTG plus STAN og CTG plus FPO. Ved systematisk litteratur gennemgang i forbindelse med aktuelle arbejde, er der ikke identificeret yderligere RCT.

Evidens

Samlet sectio rate

I de fem af syv studier, som var tilgængelig for metaanalyse, var der ingen forskel i sectionrate imellem fødende, som var monitoreret med PFO, og fødende som ikke var monitoreret med PFO, eller hvor måling var maskeret (n = 4008, risk ratio (RR) 0.99, 95% confidence interval (CI) 0.86 to 1.13). I et studie var der højere sectionrate i gruppen, som var monitoreret med CTG og PFO i sammenligning med en gruppe af fødende, som blev overvåget med CTG plus STAN (n = 180, RR 1.56, 95% CI 1.06 to 2.29, Valverde 2011).

Sectio på mistanke om føtal påvirkning

Hos fødende overvåget med CTG og FPO var risikoen for sectio på indikationen 'mistanke om føtal påvirkning' lavere sammenlignet med CTG alene. Dette var både tilfældet hos fødende >34 uger, hvor der ikke var målt pH ved inklusion (n = 4008, RR 0.65, 95% CI 0.46 to 0.90), og fødende, hvor skalp pH var målt (n = 146, average RR 0.03, 95% CI 0.00 to 0.44). Der var ingen forskel i neonatalt udkomme.

Føtalt udkomme

Dette blev rapporteret så sjældent, at der ikke er basis for konklusioner.

Overvejelser

Kvaliteten af evidens for de angivne parametre var god, men der var generel risiko for bias pga manglende blinding. Der vurderes at være anseelig heterogenitet i data. Umiddelbart ser det ud til, at man laver færre overflødige kejsersnit på føtal indikation ved adjuverende føtal pulsoximetri, men den samlede risiko for kejsersnit er uændret. Metoden kan ikke anbefales på baggrund af det foreliggende.

Konklusion

Adjuverende måling af føtal pulsoximetri reducerer ikke den samlede risiko for kejsersnit sammenlignet med CTG alene, men reducerer muligvis sectionraten pga mistanke om asfyksi. Det kan på det foreliggende grundlag ikke anbefales at anvende føtal pulsoximetri i stedet for STAN og/eller skalp pH måling som adjuverende fosterovervågningsmetode.

Resume af evidens

Evidensgrad

Adjuverende måling af føtal pulsoximetri reducerer ikke den samlede risiko for kejsersnit sammenlignet med CTG alene, men reducerer muligvis sectionraten pga mistanke om asfyksi.	1a
--	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det kan på det foreliggende grundlag ikke anbefales at anvende føtal pulsoximetri i stedet for STAN og/eller skalp pH måling som adjuverende fosterovervågningsmetode.	A
--	---

Referencer

1. East CE, Begg L, Colditz PB, Lau R. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 7;(10):CD004075.
2. Valverde M, Puertas AM, Lopez-Gallego MF, Carrillo MP, Aguilar MT, Montoya F. Effectiveness of pulse oximetry versus fetal electrocardiography for the intrapartum evaluation of nonreassuring fetal heart rate. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2011;159(2):333–7.

CTG versus CTG med skalp blodprøver:

Metode, fosterfysiologi og klinisk anvendelse

Ved hypoksi vil cellerne skifte fra aerobt til anaerobt stofskifte resulterende i produktion af laktat. Ophobning af laktat i blodet kan føre til acidose, hvis fosteret ikke er i stand til at kompensere via bikarbonatbuffer-reserven. Længerevarende hypoksi og dermed opbrugt bufferkapacitet vil føre til stigning i laktatniveauet og fald i blodets pH-værdi. Ved at måle pH og laktat i skalp-blodprøver fra fosteret fås et øjebliksbillede af graden af anaerob metabolisme, som grundlag for den videre håndtering af fødslen.

Fosterets pH ændres under fødslen som følge af påvirkning af blodgennemstrømningen i placenta og tryk på fosteret. Det er vist, at pH falder ca. 0,01-0,02/time i udvidelsesperioden og 0,1/time i uddrivelsesperioden. Ved akut ophør af blodtilførsel som ved total navlesnorskompresion og total placentalsløsning falder pH 0,04/min(2).

Prøveteknik er der forskel på den nødvendige blodprøvestørrelse, da en skalp-pH måling kræver ca. 15-50 µL blod (ca. 3-4 dråber blod), hvorimod en skalp-laktat analyse kan analyseres på et lille håndholdt apparat, som kun kræver ca. 5 µL blod.

Indikationer for skalp-blodprøve

- **Mistanke om hypoksi** på grund af patologisk CTG
- **Teknisk vanskelig registrering** af fosterets hjerteaktion

Absolutte kontraindikationer for skalp-blodprøve

- **Ansigtspresentation**
- **Akut forløsningsindikation** (såsom præterminal CTG, mistanke om uterusruptur, navlesnorsfremfald, andre forhold der kræver umiddelbar forløsning)

Relativ kontraindikation for skalp-blodprøve

- Fuldt supprimeret **HIV-positiv** og/eller **hepatitis antigen positiv** moder

Tolkning af skalp-blodprøver

Blodprøveresultater skal altid vurderes i forhold til det overordnede kliniske billede (bl.a. andre risikofaktorer, tidligere blodprøveværdier og fødselns progression). (1)

Skalp-pH	Skalp-laktat*	Handling
> 7,25	< 4,2 mmol/l	Normal. Fødslen kan fortsætte under fortsat CTG overvågning. Ved fortsat patologisk CTG skal prøven gentages.
$7,25 \geq \text{pH} \geq 7,20$	$4,2 \leq \text{laktat} \leq 4,8 \text{ mmol/l}$	Præpatologisk. Fødslen kan fortsætte under kontinuerlig CTG-overvågning. Fosterets ilttilbud kan forsøges bedret fx lejeændring, reduktion/seponering af S-drop/behandling med vehæmmende og evt. maske-ilt. Der skal foretages ny skalp-blodprøve, hvis barnet ikke er født indenfor 10 – 30 min.
< 7,20	>4,8 mmol/l	Begyndende acidose. Akut forløsningsindikation.

*Ved anvendelse af Lactate Pro

Kontinuerlig CTG med skalp-pH versus kontinuerlig CTG med skalp-laktat

PICO

Population: Fostre i hovedstilling med gestationsalder (GA) over 36+0 under fødsel med patologisk CTG.

Intervention: Skalp-pH

Compare: Skalp-laktat

Outcome: Acidose i navlesnorsblodprøver, Apgar < 7/1 minut, <7/5 minutter, indlæggelse på neonatal afdeling, indikation for køling, cerebral parese, død, hypoksisk-iskæmisk encephalopati

Evidens

Et Cochrane systematisk review fra 2015 (3) sammenligner brugen af intrapartum skalp-laktat med skalp-pH ved patologisk CTG. Der inkluderes data fra to publicerede RCT-studier, Westgren et al.(4) (n=341) og Wiberg-Itzel et al.(5) (multi-center studie, n=3007), med en samlet population på 3348 mor-baby par. I begge studier allokeres patienterne til enten en pH-gruppe eller laktat-gruppe.

Der var ingen signifikant forskel mellem pH- og laktat-gruppen ift. udvikling af HIE (risk ratio (RR) 1.00, 95% CI 0.32-3.09, (2992 nyfødte fra Wiberg-Itzel studiet) eller død.

Der blev heller ikke fundet en signifikant forskel mellem grupperne med hensyn til Apgar score <7/5 minutter (RR 1.13, 95% CI 0.76-1.68, 2 studier, 3319 nyfødte), indlæggelse på neonatal afdeling (RR 1.02, 95% CI 0.83-1.25, 2992 nyfødte fra Wiberg-Itzel studiet) eller metabolisk acidose (RR 0.91, 95% CI 0.60-1.36, 2675 nyfødte fra Wiberg-Itzel studiet) ved blodprøvetagning indenfor 60 minutter før forløsning.

Fødselsmåde eller operativ vaginalforløsning (kop-anlæggelser eller tang) pga. mistanke om føtal asfyksi var ens i pH- og laktat-grupperne; sectio (RR 1.09, 95% CI 0.97-1.22, begge studier, 3319 kvinder) og operativ vaginal forløsning (RR 1.02, 95% CI 0.93-1.11, Wiberg-Itzel studiet, 2992 kvinder).

Westgren et al. havde 79,4% vellykkede skalp-pH målinger, mens skalp-laktat måling lykkedes i 98,7% af tilfældene.

Ingen af studierne rapporterede bivirkninger af blodprøvetagningen i form af skalp-læsioner eller maternel angst.

Et prospektivt observationelt studiet fra 2010 (6) sammenlignede laktat og pH målt i 450 skalp-blodprøver. De konkluderede, at skalp-laktat var mere prædiktiv for neonatal acidose målt i navlesnorsblod end skalp pH-måling. De fandt desuden, at der var signifikant færre mislykkede blodprøver ved laktat-måling 1,3% mod 14,0% mislykkede pH målinger ($p < 0.001$).

I 2015 publicerede Rørbye et al.(7), et prospektivt kohorte studie fra Hvidovre, hvor man dels ønskede at validere en håndholdt laktatmåler, Lactate Scout, som måleapparat, og dels vurdere om skalp-laktat var et alternativ til skalp-pH i forbindelse med den intrapartale overvågning af fosteret. I 264 skalp blodprøver blev der både målt laktat på både Lactate Scout og ABL700, og man fandt en korrelation på $R^2=0.85$.

I 677 fødsler med påvirket CTG blev der både målt pH og laktat på alle – 1009 – skalp-blodprøver. Man fandt, at laktat på 4.8 mmol/l, som hyppigt anvendes som cut-off værdi, både havde lav sensitivitet og specificitet (hhv. 0,63 og 0,85) i forhold til at påvise $pH < 7.20$. Derimod var sensitiviteten høj (0.98) for at påvise en normal $pH \geq 7.20$ ved en laktat < 4.2 mmol/l, mens specificiteten fortsat var lav (0.82).

I studiet fandt man $pH < 7.20$ i 56 tilfælde, der alle blev forløst instrumentelt. Blandt disse var laktat ≥ 4.8 mmol/l i 17 tilfælde, mens de øvrige 39 havde normale laktat værdier. Til gengæld var skalp-laktat ≥ 4.8 mmol/l i 155 tilfælde, hvilket ville have medført yderligere 99 forløsninger, hvis man havde anvendt laktat i stedet for pH, uden at det ville have ført til en reduktion i antal nyfødte med svær metabolisk acidose ($pH < 7.0$ og SBE < -12 mmol/l). Det må bemærkes, at man i studiet har anvendt en øvre grænse for laktat på $\geq 4,8$ mmol/l i stedet for den hyppigst anvendte på $> 4,8$ mmol/l.

Et andet deskriptivt studie fra 2016(8) undersøgte diskrepans mellem laktat målt på Lactate Pro og pH målt på ABL800 Flex. Der blev enten målt laktat, pH eller både laktat og pH. I alt 153 fik taget skalp laktat og skalp pH. Cut off værdien for pH blev fastsat til ≤ 7.24 og laktat ≥ 4.2 mmol/l. I 55% af tilfældene var der en diskrepans mellem laktat og pH, idet laktatværdien oftere var over grænseværdien på ≥ 4.2 mmol/l (86%) sammenlignet med grænseværdien for pH på $\leq 7,24$ (64%). Det må bemærkes, at man i studiet anvendte andre grænseværdier end de, der anvendes i Danmark

Gennemgang af laktatapparater og referenceværdier

Laktat i kapillærblod kan måles på flere blodgas apparater (f.eks. Radiometer ABL800), som i forvejen kendes fra skalp-pH målinger på landets fødegange. Disse apparater måler laktat *amperometrisk*, dvs. ved at måle strømstyrken over prøvematerialet vha. en elektrode og en membran. Laktat kan i modsætning til pH desuden måles på håndholdte måleapparater, som anvendes inden for flere medicinske felter, for eksempel til sepsismonitorering, til vurdering af laktattærskel i idrætsmedicin og i nogen grad til intrapartum fosterovervågning. Der findes en række håndholdte apparater fra forskellige producenter. De fleste måler en laktatkonzentration ved at overføre laktat til en test-strip, hvorpå der sker en enzymatisk omdannelse af

laktat, som apparatet kan måle; denne metode kaldes *enzymatisk amperometrisk*. Da der ikke er defineret en standardiseret metode til laktatmåling, kan målingerne fra apparaterne ikke nødvendigvis sammenlignes 1:1, og cut-off værdien for obstetrisk intervention bør derfor bestemmes til hvert apparat(9). Det grundigst undersøgte håndholdte måleapparat er i obstetrisk regi Lactate Pro (Arkray), som er udgået af produktion. På dette apparat blev cut-off grænsen for obstetrisk intervention sat ved >4,8mmol/l, og ved målinger 4,2-4,8 mmol/L skulle der udvises ekstra opmærksomhed. Disse referencer er i et randomiseret multicenterstudie vist at være sammenlignelige med pH grænserne på <7,21 for acidose og 7,21 - 7,25 for præacidose. (5) Flere af de håndholdte laktat apparater kræver mindre blod og har hurtigere svartid end de stationære blodgasanalyseapparater. Desuden tyder det på, at måling med håndholdte apparater resulterer i færre mislykkede prøver, behov for færre skalp-incisioner og er hurtigere at tage. (4)

Tabel 1: Sammenligning af apparater til laktatmåling

Modelnavn	ABL800	Lactate Pro	Lactate Pro2	Lactate Scout+	StatStrip Xpress	Edge	i-STAT
Producent	Radiometer, Danmark	Arkray KDK, Japan	Arkray KDK, Japan	EKF Diagnostics, Tyskland	Nova Biomedical, USA	Woodley Equipment company, UK	Abott Laboratories, USA
Metode	Amperometrisk, kapillærrør	Enzymatiske teststrips	Enzymatiske teststrips	Enzymatiske teststrips	Enzymatiske teststrips	Enzymatiske teststrips	Amperometrisk, patron
Prøvevolumen, µL	65	5	0,3	0,5	0,7	3	95
Målingsinterval	0,1 - 31,0	0,8 - 23,3	0,5 - 25,0	0,5 - 25,0	0,3 - 20,0	0,7 - 22,2	0,3 - 20,0
Analysetid, s	65	60	15	10	13	45	280
Indkøbspris	Ukendt	Udgået	4000 DKK	2400 DKK	2175 DKK	1600 DKK	>15.000 DKK
Pris per test-strip	-	12 DKK	12 DKK	20 DKK	14 DKK	11 DKK	Ukendt
Vægt	30kg	Ukendt	45g	60g	75g	64g	520g
Præcision* <15mmol/l (9)	<0,5	<0,5	<1	<0,5	<0,5	<1	<0,5
Bias** <15mmol/l (9)	0 (per definition)	-3 til 0	-3 til 0	-4 til 0	0	-1 til 1	0
Korrelationskoeficient ift. blodgas apparat	-	0.95	-	-	0.98(10)	-	-
Between-device præcision*** ved 5.0-9.9mmol/l (9)	Ukendt	0,30	0,08	0,02	0,00	0,01	0,00
Korrigerer for andre stoffer i blodet?	Ukendt	Ukendt	Ukendt	Ukendt	Hæmatokrit, Acetaminophen, Urat og Ascorbinsyre	Ukendt	Ukendt
Foreslåede obstetrisk interventions cut-off	Ukendt	>4,8mmol/l (5)	>7,1mmol/l (11) >7.3mmol/l (12)	Ukendt	>4,9-5,0mmol/l(13) >5,1mmol/l(10) >5,6mmol/l(14) >7,0mmol/l (15)	Ukendt	Ukendt

* Præcision er et udtryk for standarddeviationen ved flere måling på samme prøve, lavere er bedre.
 Bias er et udtryk for målingen på apparatet minus måling på ABL maskinen foretaget på samme prøve, resultater omkring 0 er dermed bedst. *Between-device præcision er standarddeviationen ved forskellige apparater af samme mærke og model ved måling på samme prøve, lavere er bedre. De ovenforstående priser skal betragtes som et groft overslag. Kontakt producent for mere information. Alle apparaterne forhandles muligvis ikke i Danmark.

Et studie af Bonaventura et. al fra 2015 sammenlignede 6 håndholdte laktatapparater med blodgas apparater fra Radiometer (ABL90 og ABL715). De viste, at de fleste håndholdte apparater har en vis grad af negativ bias, dvs. de måler mindre laktatværdi end referenceapparatet på samme prøvemateriale. Ved målinger på materiale med laktatværdie <15 mmol/l viste forsøget højest præcision og lavest bias på StatStrip Xpress og Edge apparaterne, se Tabel 1. De konkluderer, at StatStrip Xpress apparatet ville fungere godt i en klinisk setting, hvor laktatkoncentrationen oftest er mellem 0-10 mmol/l, f.eks. til at undersøge navlesnorsblod og skalp-blodprøver (9).

Overordnede konklusioner fra litteraturen er, at StatStrip Xpress er mere præcis og/eller har mindre bias (med et blodgasanalyseapparat som reference) end Lactate Pro, Lactate Pro2 og Lactate Scout+ ved laktatmålinger <15mmol/l. (9,13,14,16,17). I et studie var korrelationskoefficienten (R^2) mellem StatStrip Xpress og et blodgasanalyseapparat fra Radiometer 0,98 (10), dette kan sammenlignes med korrelationskoefficienten for Lactate Scout+ og et blodgas apparat fra Radiometer i studiet af Rørbye et al. var 0,85.(7)

Normalområdet for skalp-laktat:

Wiberg et al. 2017 har undersøgt skalp-laktat koncentrationer med Lactate Pro, når caput er på bækkenbunden og fundet en øget koncentration hos følgende grupper: nulliparae, kvinder med epidural, kvinder med syntocinondrop og jo længere presseperioden varede. Blandt patienter med normal CTG og Apgar score $\geq 5/5$ min var $\pm 2SD$ i laktatkoncentrationen 1,1 - 5,2 mmol/l. (18) Normalområdet for laktat er dermed ikke med sikkerhed fastlagt, og cut-off værdien skal muligvis justres.

Ud fra den nuværende litteratur vurderes det, at StatStrip Xpress er det bedste håndholdte laktatapparat til en obstetrisk setting. Det bemærkes dog, at der ikke foreligger randomiserede kliniske forsøg med dette apparat på nuværende tidspunkt.

Konklusion

Skalp-pH og skalp-laktat vurderes at være ligeværdige metoder til at detektere truende intrapartum acidose.

Laktatmåling kræver et mindre volumen blod og har færre mislykkede prøver, hvorfor metoden kan foretrækkes ved vanskelig prøvetagning.

Der findes få RCT-studier som sammenligner skalp-laktat med skalp-pH, og de fleste er mere end 10 år gamle.

Det er vigtigt at være opmærksom på den anvendte laktatmålers referenceområde, da dette varierer fra apparat til apparat.

Resume af evidens

Evidensgrad

To RCT har ikke fundet signifikant forskel på CTG + skalp-pH ift. CTG + skalp-laktat mht. metabolsk acidose, andel sectioer eller andel kop-forløsninger, men signifikant flere vellykkede prøver i laktat-armen.	1b
Et dansk kohortestudie fandt, at hvis man havde anvendt laktat måling med apparatet Lactate Scout og tærskelværdien ≥ 4.8 mmol/l, ville det have resulteret i en næsten tredobling i unødige instrumentelle forløsninger.	2b
Der er forskel på håndholdte laktatapparaters nøjagtighed, og tærskelværdien for indgreb er kun fastlagt for det udgåede apparat Lactate Pro.	2b

Et nyere laktat apparat, StatStrip Xpress, er fundet at være mere præcist end både Lactate Pro og Lactate Scout ift. en ”guld-standard” laktatmåler som en Radiometer ABL-maskine.	3b
--	----

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Skalp-laktat kan anvendes som et alternativ til skalp-pH.	B
Lactate Pro udgår og som alternativ anbefales StatStrip Xpress.	C
Tærskelværdi for indgreb er forskellig for forskellige laktatapparater. Til der foreligger flere studier bibeholdes laktattærsklen på >4,8 mmol/l som indikator for acidæmi og 4.2-4.8 som indikator for præacidæmi.	C
Håndholdte laktatmålere bør jævnligt valideres mod kendt ”guld-standard” f.eks Radiometer ABL.	D
Valg af laktat eller pH måling skal tilpasses lokale forhold.	D

Kontinuerlig CTG alene versus kontinuerlig CTG kombineret med skalp-pH

Der er ingen nyere studier, der belyser sammenhængen mellem fosterovervågning under fødsel med CTG alene eller CTG kombineret med måling af skalp-pH. Der er et RCT helt tilbage fra 1979(19), hvor man finder en signifikant nedsat sectiofrekvens, når CTG kombineres med skalp-pH i forhold til CTG alene. Der var ingen forskel i neonatalt outcome mellem grupperne; dog gjorde det begrænsede antal i hver gruppe (ca 230), at man ikke kunne se på alvorlige neonatale outcomes som svær metabolisk acidose eller hypoksisk iskæmisk encefalopati. Man må antage, vi er blevet mere systematiske i vores CTG-tolkning siden 1979, hvorfor dette studie nok ikke skal tillægges stor værdi.

Alfirevic et al.(20) har lavet et Cochrane review omhandlende CTG. Det er opdateret flere gange, sidst i 2017 – dog uden at ny litteratur er kommet til. En subgruppe-analyse sammenligner intermitterende auskultation med CTG alene og CTG kombineret med skalp-pH. Her findes ligeledes nedsat sectiofrekvens ved kombinationen af CTG og skalp-pH versus CTG alene (men dog øget i forhold til sectiofrekvensen ved intermitterende auskultation). Det tyder altså på, at kombinationen af CTG og skalp-pH nedsætter sectio frekvensen i forhold til brugen af CTG alene. Umiddelbart ingen forskel i neonatalt outcome fraset neonatale kramper, hvor CTG nedsætter forekomsten (ved sammenligning med intermitterende auskultation). I subgruppeanalysen ses en signifikant forskel ved CTG + skalp-pH vs intermitterende auskultation, mens forskellen er ikke-signifikant ved CTG alene vs intermitterende auskultation.

Gennemgang af eksisterende internationale guidelines

Gruppen har udvalgt fem internationale guidelines vedrørende intrapartum foster overvågning med føtal blodprøvetagning (skalp-pH og skalp-laktat). Appendix 3 indeholder oversigt over guidelines og rekommandationer. Overordnet er der bred overensstemmelse mellem de forskellige guidelines, dette da evidensen bag dem er den samme, og der refereres indbyrdes mellem guidelines.

Alle guidelines anbefaler samme reference værdier både for skalp-pH og skalp laktat. Ligeledes er der overensstemmelse mellem anbefalingerne i forhold til indikationer, kontraindikationer samt håndtering af den kliniske situation efter blodprøvesvar.

Referencer

1. Thacker SB, Stroup DF PH. Efficacy and safety of intrapartum electronic fetal monitoring: an update. *Obs Gynecol.* 1995;86:613–20
2. Weber T H-PS. Normal values for fetal scalp tissue pH during labour. *Br J Obs Gynaecol.*

- 1979;86:728–31.
3. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB, Lau R. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5).
 4. Westgren M, Kruger K, Ek S, Grunevald C, Kublickas M, Naka K, et al. Lactate compared with pH analysis at fetal scalp blood sampling: A prospective randomised study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1998;105(1):29–33.
 5. Wiberg-Itzel E, Lipponer C, Norman M, Herbst A, Prebensen D, Hansson A, et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: Randomised controlled multicentre trial. *Bmj.* 2008;336(7656):1284–7.
 6. Ramanah R, Martin A, Clement MC, Maillet R, Riethmuller D. Fetal scalp lactate microsampling for non-reassuring fetal status during labor: A prospective observational study. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):14–9.
 7. Rørbye C, Perslev A, Nickelsen C. Lactate versus pH levels in fetal scalp blood during labor – using the Lactate Scout System. *J Matern Neonatal Med.* 2016 Apr 17;29(8):1200–4.
 8. Liljeström L, Wikström A-K, Hanson U, Akerud H, Jonsson M. Evaluation of the discrepancy between pH and lactate in combined fetal scalp blood sampling. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Oct;90(10):1088–93.
 9. Bonaventura JM, Sharpe K, Knight E, Fuller KL, Tanner RK, Gore CJ. Reliability and accuracy of six hand-held blood lactate analysers. *J Sports Sci Med. Dept. of Sports Medicine, Medical Faculty of Uludag University;* 2015 Mar;14(1):203–14.
 10. Reif P, Lakovschek I, Tappauf C, Haas J, Lang U, Schöll W. Validation of a point-of-care (POC) lactate testing device for fetal scalp blood sampling during labor: Clinical considerations, practicalities and realities. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(6):825–33.
 11. Iorizzo L, Klausen TW, Wiberg-Itzel E, Ovin F, Wiberg N. Use of Lactate Pro (TM) 2 for measurement of fetal scalp blood lactate during labor – proposing new cutoffs for normality, preacidemia and acidemia: a cross-sectional study. *J Matern Neonatal Med.* 2018 Jan;1–7.
 12. Birgisdottir BT, Holzmann M, Varli IH, Graner S, Saltvedt S, Nordström L. Reference values for Lactate Pro 2™ in fetal blood sampling during labor: a cross-sectional study. *J Perinat Med.* 2017 Jan;45(3):321–5.
 13. Wang M, Chua SC, Bouhadir L, Treadwell EL, Gibbs E, McGee TM. Point-of-care measurement of fetal blood lactate - Time to trust a new device. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2018 Feb;58(1):72–8.
 14. Orsonneau J-L, Fraissinet F, Sébille-Rivain V, Dudouet D, Bigot-Corbel E. Suitability of POC lactate methods for fetal and perinatal lactate testing: considerations for accuracy, specificity and decision making criteria. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jan;51(2):397–404.
 15. Heinis A, van Dillen J, Oosting J, Rhöse S, Vandenbussche F, Van Drongelen J. Clinical evaluation of StatStrip® Lactate for use in fetal scalp blood sampling. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Mar;96(3):334–41.
 16. Tanner RK, Fuller KL, Ross MLR. Evaluation of three portable blood lactate analysers: Lactate Pro, Lactate Scout and Lactate Plus. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Jun;109(3):551–9.
 17. Heinis AMF, Dinnissen J, Spaanderman MEA, Lotgering FK, Gunnewiek JMTK. Comparison of two point-of-care testing (POCT) devices for fetal lactate during labor. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Sep 29;50(1):89–93.
 18. Wiberg N, Källén K. Fetal scalp blood lactate during second stage of labor: determination of reference values and impact of obstetrical interventions. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(5):612–7.
 19. Haverkamp AD, Orleans M, Langendoerfer S, McFee J, Murphy J, Thompson HE. A controlled trial of the differential effects of intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Jun 15;134(4):399–412.
 20. Alfirevic Z, Devane D, Gml G. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2013;(5).

CTG(+FBS) versus CTG(+FSB) + ST-analyse(STAN)

Metode og certificering

”STAN® S 21 og 31” er et computerbaseret foster overvågningssystem, som via en enkeltspiral skalpelektrode (dobbeltspiral kan ikke anvendes) kontinuerligt opfanger både CTG og den specifikke unipolare foster EKG afledning, som udgør grundlaget i STAN-systemet (står for ST-ANalyse). STAN er baseret på, at EKG’ets ST-interval hos fostre, ganske som hos voksne, afspejler hjertemuskulaturens funktion i forbindelse med belastning og evt. iltmangel. Betydende forandringer i ST-ANalysen (ST depression eller elevation af t-takken) udløser alarmer i form af ”EVENTS”(35). Det er afgørende, at de til metoden knyttede ”kliniske retningslinjer” (se bilag 1-4) altid overholdes.

STAN skal opfattes som et supplement til CTG, og den kliniske situation bør altid være med i overvejelserne ved vurdering af forløsningsstidspunkt og -måde.

EKG analysen kan afkobles, og apparatet fungerer da som almindeligt CTG apparat.

Metabolisk acidose (NS arterie) er i STAN sammenhæng defineret som $\text{pH} < 7,05$ og $\text{Bdecf} > 12 \text{ mmol/l}$

For danske forhold svarer dette til $\text{pH} < 7,05$ og $\text{Base excès} < -10 \text{ mmol/l}$.

For at opnå de kliniske fordele, som STAN -systemet kan tilbyde, kræves forståelse af den basale fosterfysiologi og nøje overholdelse af STAN retningslinjerne. For at sikre dette leveres STAN® med et tilhørende uddannelses- og træningsprogram og brugerne skal certificeres via multiple choice tentamen (gælder også nyansættelser). Afdelinger kan med fordel få uddannet superbrugere til at forestå uddannelse og certificering af afdelingens læger og jordemødre. Når en afdeling beslutter at indføre STAN, er det således en nødvendighed samtidig at afsætte økonomiske og tidsmæssige ressourcer til denne certificering.

Retningslinjer for klinisk anvendelse af STAN (Bilag 4)

Foster EKG som supplement til intern kontinuerlig CTG overvågning hos risiko gravide

Kontraindikationer

- Præterminal CTG
- "Evident asfyksi" - OBS v/ bratte CTG-forandringer, f.eks. persisterende svær bradycardi uden basislinje variabilitet, hvor placentalsløsning, uterusruptur og navlesnorsfremfald bør overvejes.
- Aktiv pressefase (pga. formodede små og hurtigt opbrugte ressourcer)
- Chorioamnionitis
- Hjerterytmier og fostermisdannelser
- Ved kontraindikationer for skalpelektrode
- $\text{GA} < 36+0$

Ved registreringens start (se checklister bilag 1-2):

- STAN kan med fordel opstartes tidligt i fødselsforløbet, hvor fostret kan formodes at have ressourcerne i behold
- Umiddelbar tilkobling af STAN ved normal CTG eller hvis der er nylig overgang fra normal til afvigende eller patologisk CTG.
- Overvej at indlede med skalp-pH $\geq 7,25$ såfremt der ikke er forudgående normal CTG, eller der har været patologisk/afvigende kurve i mindre end 10 min
- Kontrol skalp-pH indenfor 1 time ved fortsat patologisk CTG (med mindre der har været > 20 min normal CTG efter kalibrering)
- Der sikres
 - Normalt foster EKG (positiv p-tak)

- Minimum 10 min. til forventet pressefase (STAN skal nå at kalibrere) herunder kan man ikke forvente
- god signalkvalitet (10 x'er på 10 min, max 4 min mellem x'er)
- god ve-registrering

Ved dårlig signalkvalitet gælder:

- Man kan altid regne med eventuelle events, da en event altid er reel
- STAN apparatet skal bruge de første 5 min. til at finde ST-basislinjen (kalibrere) og man kan ikke forvente en event i form af basislinjestigning de første 10-15 min. (de første 5 min findes basislinjen, de næste 5-10 min. registreres om stigningen vender tilbage til basislinjen (= definitionen på en basislinjestigning))
- Man kan ikke stole på udeblevne events, og man må overveje skalp-pH

Ved event:

- CTG klassificeres
- event klassificeres signifikant eller ikke signifikant i forhold til CTG
- Ved signifikant event eller tvivl herom – kald hjælp
- Ved signifikant event i udvidelsesfasen:
 - Intrauterin genoplivning (sep. af S-drop, lejeændring, ilt)
 - Ved manglende bedring på CTG i løbet af 5-10 min: Akut sectio "grad 2"
- Ved signifikant event i pressefasen:
 - Umiddelbar forløsning. Skalp-pH er ikke indiceret.

Ved signifikant event i udvidelsesfasen kan der kontrolleres med skalp-pH, hvis der er tvivl om klassificeringen af CTG, eller såfremt CTG og den kliniske situation giver mistanke om falsk positiv event.

Hvis skalp-pH er normal, kan overvågningen fortsættes med

- CTG og STAN, eller
- CTG og skalp-pH

Ved gentagne "falsk positive events" kan af STAN overvågningen overvejes.

Ved "manglende/ udeblevne" event:

- Kontrollér at forholdsregler ved registreringens start er overholdt
- Ved tvivl om fostrets tilstand (mistænkt føtal hypoksi pga CTG forværring, dårlig ST-signalkvalitet) kan suppleres med skalp-pH
- Præterminalt CTG kræver umiddelbar forløsning

Ved patologisk CTG og udslettet orificium bør barnet være forløst inden 90 Minutter.

Ved patologisk CTG bør presseperioden bør ikke overstige 60 minutter.

Bilag 1 - STAN CHECK LISTE:

Før starten af ST analysen: 1. GA \geq 36 uger	Ved starten af ST analysen: 1. Klassificer CTG
--	--

<p>2. Vandafgang 3. Indikation for skalpelektrode 4. Ingen kontraindikation mod skalpelektrode 5. Påbegynd STAN registreringen så tidligt som muligt i udvidelsesfasen, det er for sent at påsætte STAN i aktiv presseperiode, da barnets ressourcer kan være opbrugt</p>	<p>2. Check for reaktivitet i forbindelse med påsætning af skalpelektrode, overvej indikation for skalp-pH 3. Kontroller at foster Ekg er normalt, ikke maternelt eller abnormt 4. Kontroller at signalkvaliteten er i orden 5. Check i loggen at basislinie T/QRS bliver fastsat 6. Sørg for god registrering</p>
--	--

Bilag 2 - Skærpede omstændigheder:

<p>1. <u>Hvis STAN sættes på patologisk CTG, og der er tvivl om fosterets ressourcer tages udgangs Skalp-pH</u> 2. <u>Hvis der er tvivl om CTG tolkningen, skal tvivlen komme fosteret til gode evt. tages skalp-pH</u> 3. <u>Forværring fra et patologisk CTG mønster til et andet patologisk mønster men normal ST kan være et faresignal, og ekstra opmærksomhed er påkrævet</u> 4. Manglende accelerationer er ikke nødvendigvis et akut asfyksitegn, men kan skyldes neurologisk skade hos fosteret 5. Klinikken er altid det vigtigste. Ved infektion øges fosterets følsomhed for iltmangel, fosteret kan gå ”i hi”, og vi ser ingen event. Det anbefales, at tærskelen for intervention sænkes i sådanne situationer 6. Vær altid opmærksom på signalkvaliteten 10 krydser på 10 min og max 4 min uden krydser</p>
--

Bilag 3 – Indikationer for skalp-pH/ skalp-laktat supplement

<p>1. <u>Hvis STAN sættes på patologisk CTG, og der er tvivl om fosterets ressourcer tages udgangs Skalp-pH eller skalp-laktat</u> 2. <u>Hvis der er tvivl om fostrets tilstand/ CTG tolkningen, skal tvivlen komme fosteret til gode evt. tages skalp-pH/ skalp-laktat</u> 3. <u>Hvis der er dårlig signalkvalitet og eventuelle ”Events” kan mistænkes at udeblive, evt. tages skalp-pH/ skalp-laktat</u> 4. Ved signifikant event i udvidelsesfasen kan der kontrolleres med skalp-pH/ skalp-laktat, hvis der er tvivl om klassificeringen af CTG eller såfremt CTG og den kliniske situation giver mistanke om falsk positiv event. Hvis skalp blodprøven er normal kan overvågningen fortsættes med:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ CTG og STAN, eller ○ CTG og skalp-pH/ skalp-laktat <p>Skalp-pH/ skalp-laktat er <u>ikke indiceret</u> ved signifikant event i pressefasen.</p>
--

Forenklede kliniske retningslinier for STAN

Udarbejdet af den norske og danske referencegruppe december 2007 (tilpasset Sikre fødsler 2018)

Retningslinierne gælder fra gestationsalder 36+0

Fund som taler for handling:

I udvidelsesfasen: Forløsning indenfor 20 min eller behandling af årsagen til fosterpåvirkningen (f.eks. undgå hyperstimulation, korrektion af lavt BT hos mater, behandling af mors feber)

I aktiv pressefase: Der forløses straks

CTG \ EVENT	Normal	Afvigende	Patologisk	Præterminal
Episodisk T/QRS - stigning	Afvæntende under fortsat observation	> 0,15	> 0,10	Umiddelbar forløsning
Basislinje T/QRS - stigning		> 0,10	> 0,05	
Bifasisk ST		3 Bifasiske events	2 Bifasiske events	

Ved patologisk CTG og normalt ST ved udslettet orificium bør barnet være forløst inden 90 min, og den aktive presseperiode må ikke overstige 60 min

Tidsintervallet mellem de bifasiske events skal sættes i relation til CTG mønstret og den kliniske situation

Krav til signalkvalitet er: 10 krydsler på 10 min og max 4 min uden krydsler

PICO

Population: Fødende gestationsalder (GA) over 36+0 under fødsel med kontinuerlig CTG.

Intervention: Kontinuerlig CTG + skalp-pH + STAN

Compare: CTG + skalp-pH

Outcome: Føtale: Acidose i navlesnorsblodprøver, Apgar < 7/1 minut, < 7/5 minutter, indlæggelse på neonatal afdeling, indikation for køling, cerebral parese, død, hypoksisk-iskæmisk encephalopati

Maternelle: Akut sectio, instrumentel forløsning, Skalp blodprøver.

Evidens

Foster EKG-analyse har været undersøgt i dyreeksperimentelle studier siden 1960'erne med forhåbningen om at kunne anvende foster ST-analyse til at belyse føtal kardiel iskæmi. I 1980-90'erne gennemførtes kliniske studier på humane fostre, og første RCT på ST-analyse blev publiceret i 1992 (1). Siden er metoden videreudviklet, og udvikles løbende, og der er til dato publiceret 6 RCT på mere end 26.000 fødende (2-9). Seneste, og det største RCT, er fra USA, hvor man anvendte en 3-strengt CTG klassifikation og anvendte FSS i stedet for FBS (9). De øvrige 4 studier er europæiske og har anvendt nyere ST-analyse teknologi og 4-strengt CTG klassifikation. Der er publiceret adskillelige metaanalyser og reviews (10-15) på ovennævnte RCT med vekslende enighed om, hvorvidt man bør ekskludere det tidlige Plymouth studie pga. anvendelse af en tidlig version af teknologien og det amerikanske studie, idet de ikke har anvendt etablerede anbefalinger for CTG og STAN. Herunder har der været omfattende debat om, hvorvidt den anbefalede certificering i fosterfysiologi og CTG har været primær årsag til resultaterne.

Der er 2 australske RCT (16-17) undervejs, som startede inklusion i 2015 og forventes afsluttet efter 3 år. Primære outcomes er hhv. perinatalt outcome, operative interventioner og akut kejsersnit.

I flg. nyeste Cochrane review (11) finder de 5 europæiske RCT en 40 % reduktion i brug af skalp-pH og marginalt færre instrumentelle vaginale forløsninger ved brug af STAN.

Overall findes ingen samlede signifikante forskelle i neonatale outcomes, men en tendens til færre børn med neonatal metabolisk acidose.

Flere lokale europæiske fødeafdelinger har, efter etablering af STAN i deres afdeling, publiceret observationelle studier, som viser faldende incidens af neonatal metabolisk acidose og nogle også fald i operative interventioner (18-21).

Forudsætninger

Implementering af STAN som supplement til CTG kræver (løbende) certificering af personalet på fødegangen. Der er flere studier, som understreger vigtighed i overholdelse af guidelines (22-23) og indikerer længerevarende learning curves (24-26).

Det er en forudsætning, at fostret ikke er hypoksisk ved etableringen af STAN, hvorfor der kan være behov for yderligere supplerende overvågning i form af FBS. Signifikant ST-analyse (STAN EVENT) er rapporteret falsk positive i op til 16 % af alle fødsler med afvigende/ patologisk CTG. Falsk negative i ca. 0,5 % (27-28).

Generelt fandtes lav grad af bias fraset heterogeniciteten, og kvaliteten skønnes moderat til god.

Internationale guidelines (29-35)

STAN anbefales af FIGO og NGF. Anbefales ikke af SOGC og ACOG med baggrund i Belfort's RCT(9), RANZCOG afventer resultatet af deres egne RCT(16,17).

Resume af evidens

Evidensgrad

40 % reduktion i brug af skalp-pH	1a
Marginalt færre instrumentelle vaginale forløsninger ved brug af STAN	1a
Overall findes ingen samlede signifikante forskelle i neonatale outcomes men en tendens til færre børn med neonatal metabolisk acidose	1a

Kliniske rekommandationer

Styrke

ST-analyse kan anbefales som supplement til CTG intrapartum	A
---	---

Referencer

1. Westgate J, Harris M, Curnow JS, Greene KR. Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1151-60.
2. Amer-Wahlin I, Hellsten C, Noren H, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I, et al. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358(9281):534-8.
3. Amer-Wåhlin I, Kjellmer I, Marsál K, Olofsson P, Rosén KG. Swedish randomized controlled trial of cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram revisited: analysis of data according to standard versus modified intention-to-treat principle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 990-6.
4. Ojala K, Värasmäki M, Mäkilallio K, Valkama M, Tekay A. A comparison of intrapartum automated fetal electrocardiography and conventional cardiotocography - a randomised controlled study. *BJOG* 2006; 113: 419-23.
5. Vayssière C, David E, Meyer N, Haberstick R, Sebahoun V, Roth E, et al. A French randomized controlled trial of ST-segment analysis in a population with abnormal cardiotocograms during labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 299.
6. Westerhuis ME, Visser GH, Moons KG, van Beek E, Benders MJ, Bijvoet SM, van Dessel HJHM, Droptrop AP, van Geijn HP, Graziosi GCM, Groenendaal F, van Lith JMM, Nijhuis JG, Oei SG, Oosterbaan HP, Porath MM, Rijnders RJP, Schuitemaker NWE, Sopacua LM, van der Tweel I, Wijnberger LDE, Willeks C, Zuithoff PA, Mol BWJ, Kwee A. Cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only for intrapartum monitoring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1173-80.

7. Westerhuis ME, Visser GH, Moons KG, Zuithoff N, Mol BW, Kwee A. Cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only for intrapartum monitoring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 406-7.
8. Saade G. Fetal ECG analysis of the ST segment as an adjunct to intrapartum fetal heart rate monitoring: a randomized clinical trial (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: S2.
9. Belfort MA, Saade GR, Thom E, Blackwell SC, Reddy UM, Thorp JM, et al. For the Eunice Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized trial of intrapartum fetal ECG ST-segment analysis. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 632-41.
10. Becker JH, Bax L, Amer-Wählin I, Ojala K, Vayssière C, Westerhuis ME, Mol BW, Visser GHA, Maršál K, Kwee A, Moons KG. ST analysis of the fetal electrocardiogram in intrapartum fetal monitoring: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2012; 119(1): 145-54.
11. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4: CD000116.
12. Schuit E, Amer-Wahlin I, Ojala K, Vayssière C, Westerhuis ME, Maršál K, Tekay A, Saade GR, Visser GHA, Groenwold RH, Moons KG, Mol BW, Kwee A. Effectiveness of electronic fetal monitoring with additional ST analysis in vertex singleton pregnancies at >36 weeks of gestation: an individual participant data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(3): 187.
13. Salmelin A, Wiklund I, Bottinga R, Brorsson B, Ekman-Ordeberg G, Grimfors EE, et al. Fetal monitoring with computerized ST analysis during labor: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(1): 28-39.
14. Blix E, Brurberg KG, Reierth E, Reinart LM, Øian P. ST waveform analysis versus cardiotocography alone for intrapartum fetal monitoring: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Jan;95(1):16-27.
15. Olofsson P, Ayres-de-Campos D, Kessler J, Tendal B, Yli BM, Devoe L. A critical appraisal of the evidence for using cardiotocography plus ECG ST interval analysis for fetal surveillance in labor. Part II: the meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(6): 571-86.
16. Simpson B, Wilkinson C. Effect of electronic fetal monitoring method used during labour on emergency caesarean section rates: START (STAN Australian Randomised Trial). <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12618000086268.aspx>.
17. Kuah S, Wilkinson C. A randomised controlled trial of pregnant women being monitored during labour with ST analysis monitoring and cardiotocography, compared to being monitored with cardiotocography alone, in order to reduce caesarean section whilst still having comparable outcomes for the baby. <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12615001308583.aspx>.
18. Colov NS. Need for extensive education when implementing new foetal monitoring technology. *Ugeskr Laeger*. 2007 Sep 24;169(39):3294-7.
19. Norén H, Carlsson A. Reduced prevalence of metabolic acidosis at birth: an analysis of established STAN usage in the total population of deliveries in a Swedish district hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:546.
20. Kessler J, Moster D, Albrechtsen S. Intrapartum monitoring of high-risk deliveries with ST analysis of the fetal electrocardiogram: an observational study of 6010 deliveries. *Acta Obstet Gyn Scand* 2013;92(1):57-84.
21. Chandrachan E, Lowe V, Ugwumadu A, Arulkumaran S. Impact of fetal ECG (STAN) and competency based training on intrapartum interventions and perinatal outcomes at a teaching hospital in London: 5 year analysis. *BJOG* 2013; 120:428-9.
22. Kessler J, Moster D, Albrechtsen S. Delay in intervention increases neonatal morbidity in births monitored with cardiotocography and ST-waveform analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Feb;93(2):175-81.
23. Massoud M, Bloc F, Gaucherand P, Doret M. How deviations from STAN guidelines contribute to operative delivery for suspected fetal distress. *Obstet Gynecol*. 2012 Jan;119(1):145-54.

24. Timonen, S. Email Author, Holmberg, K. The importance of the learning process in ST analysis interpretation and its impact in improving clinical and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Volume 218, Issue 6, June 2018, Pages 620.
25. Norén H, Blad S, Carlsson A, Flisberg A, Gustavsson A, Lilja H, Wennergren M, Hagberg H. STAN in clinical practice--the outcome of 2 years of regular use in the city of Gothenburg. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul;195(1):7-15.
26. Doria V, Papageorghiou AT, Gustafsson A, Ugwumadu A, Farrer K, Arulkumaran S. Review of the first 1502 cases of ECG-ST waveform analysis during labour in a teaching hospital. *BJOG* 2007 Oct; 114(10): 1202-7.
27. Melin M, Bonnevier A, Cardell M, Hogan L, Herbst A. Changes in ST-interval segment of the fetal electrocardiogram in relation to acid-base status at birth. *BJOG* 2008; 115: 1669-75.
28. Kwee A, Dekkers AHS, van Wijk HPJ, van der Hoorn-van den Beld CW, Visser GHA. Occurrence of ST-changes recorded with the STAN[®] S21-monitor during normal and abnormal fetal heart rate patterns during labour. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* Volume 135, Issue 1, November 2007, Pages 28-34.
29. Holzman M, Jonsson M, Weichelbaum M, Herbst A, Ladfors L, Nordström L. Nya svenska riktlinjer för CTG tolkning under förlossning. *Swedish Soc Obstet Gynecol. Medlemsbladet.* 2016;4:33-4.
30. Jørg Kessler, Marit Martinussen, Thomas Hahn, Hilde Christin Lie, Kristin Holanger, Branka Yli, Referansegruppen i Fosterovervåking i Norsk Gynekologisk Forening. Kommentarer til FIGO konsensus guidelines om intrapartum overvåkning. Marts 2017.
[NFhttps://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/stan/Nyheter/Uendret-CTG-klassefiksasjon-i-Norge/](https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/stan/Nyheter/Uendret-CTG-klassefiksasjon-i-Norge/)
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 116: Management of Intrapartum Fetal Heart Rate Tracings. *Obstet Gynecol.* 2010 Nov;116(5):1232-40.
32. Delgado Nunes V, Gholitabar M, Sims JM, Bewley S, Guideline Development Group. Intrapartum care of healthy women and their babies: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2014 Dec 3;349(dec03 6):g6886.
33. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrapartum fetal surveillance: clinical guideline. 2014.
34. Visser GH, Ayres-de-Campos D, FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. *Int J Gynecol Obstet.* 2015 Oct;131(1):25-9.
35. Liston R, Sawchuck D, Young D. No. 197b-Fetal Health Surveillance: Intrapartum Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2018 Apr;40(4):e298-322.
36. <https://www.neovanta.com/st-analysis/>

I appendix om søgestrategi CTG + STAN findes fuld reference-liste over samtlige publicerede STAN studier.

Fremtidens overvågning:

Gennem de senere år er CTG optaget via elektriske impulser på den gravide/fødendes mave, elektromyografi, i rivende udvikling, og nogle eksperimentelle studier har desuden kunne udlede ST-analyse via abdominale elektroder. Metoden (MONICA AN24) er implementeret, primært til hjemmemonitorering af svangre, på flere danske fødeafdelinger. Imidlertid er der endnu ikke publiceret nogen komparative studier i forhold til udkomme ved brug intrapartum.

Intrapartal acidose - Asfyksi:

Formål:

- At opstille kriterier for hypoksi/acidose, samt belyse begrebet 'asfyksi'.
- At beskrive teknikken for udtagning af navlesnorsprøver
- At opstille referenceværdier for navlesnorsprøver.
- At belyse prognosen for barnet ved forskellige grader af acidose og lav Apgar score
- At undersøge hvilke markører (neonatale kramper og hypoksisk iscæmisk encephalopati (HIE) i neonatalperioden, der er prognostiske for barnets mortalitet og senere udvikling.

Definition af begreber

Asphyxia stammer fra græsk og betyder "uden puls".

I diagnoseklassifikationen baseres **Asfyksi** alene på **Apgar score** ved 1 minut i henhold til ICD 10 og er således IKKE ensbetydende med, at barnet har været udsat for iltmangel under fødslen. Lav Apgar score kan være betinget af intrapartal hypoksi, men kan også skyldes andre sygelige tilstande hos barnet.

Acidose betyder syreophobning. Acidose kan inddeles i respiratorisk og metabolisk acidose.

Acidose i navlesnorsblod baseres på værdier af pH, base excess (BE) og/eller laktat. Respiratorisk acidose skyldes ophobning af CO₂, mens metabolisk acidose skyldes ophobning af laktat pga. anaerobt stofskifte ved længerevarende føtal hypoksi.

Base excess (BE) eller base deficit (BDecf) anvendes til at kvantificere graden af metabolisk acidose. BE algoritmen vurderer fordelingen af buffere i blodet. Base deficit (BDecf) algoritme, der blev introduceret af Siggaard-Andersen i 1971¹, vurderer fordelingen af buffere i hele den ekstracellulære væske. Vurdering af blodprøverne tager udgangspunkt i prøver taget fra arterien. For at vurdere om prøverne er taget fra arterien, er det nødvendigt at analysere blod fra både arterie og vene.

SBE: Standard Base Excess målt i extracellulær væsken

BDecf: Base deficit målt i extracellulærvæsken

ABE: Aktuel base excess i fuldblod

Kriterier for intrapartal acidose

- **Acidose:** pH i navlearterien < 7,10
- **Respiratorisk acidose:** pH < 7,10 og pCO₂>10 KPa og SBE ≥ -10mmol/l
- **Metabolisk acidose - moderat:** pH < 7,10 og SBE < -10 mmol/l
- **Metabolisk acidose - svær:** pH < 7,0 og SBE < -16 mmol/l

Kliniske rekommandationer

Prøvetagning:

Det anbefales at tage navlesnorsprøver fra både arterie og vene til bestemmelse af pH og SBE og/eller laktat på *alle* nyfødte.

- Prøverne tages direkte fra karrene hurtigst muligt og indenfor det første minut uden at afnavle, herefter kan afnavling foretages i henhold til DSOG guideline "Afnavling".
- Såfremt det skønnes nødvendigt at foretage hurtig dobbelt afnavling, tages prøverne indenfor 30 minutter, værdien af laktat kan dog kun anvendes såfremt prøven er taget indenfor 20 minutter.

- Der tages prøve fra arterien før venen.
- Blodprøver til blodgas- og syrebasebestemmelse bør udtages anaerobt i præhepariniseret prøvesprøjte, dvs. uden tilblanding af luft i prøven.

Anbefaling for analysetidspunkt:

- pH og BE analyseres indenfor 30 min efter prøvetagning
- Laktat analyseres indenfor 20 min efter prøvetagning

Anbefaling for validering af korrekt prøvetagning

- pH i venen skal være mindst 0,02 højere end i arterien²
- PCO₂ i arterien skal være mindst 0,7 KPa højere end i venen²
- Foreligger der kun én prøve, opfattes den som stammende fra venen

Anbefaling for håndtering af det asfyktiske barn:

Se retningslinjer fra Dansk Pædiatrisk Selskab

http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/retningslinjer_2016/Koeling_af_nyfoedte.pdf

Køleterapi af nyfødte med HIE reducerer såvel mortaliteten som risikoen for senfølger efter HIE.

Såfremt barnet er kølekandidat initieres følgende:

- Kontakt til neonatolog
- Passiv køling (sluk varmekilde, fjern varme klæder inkl. hue)

Prognose for barnet

- Ved navlesnorsanalyser er pH den bedste prædikator for neonatalt outcome. Særligt ved pH<7,00 ses en øget sammenhæng mellem pH og neonatale komplikationer og dårligt neonatal outcome.
- Det anbefales at supplere med enten SBE eller laktat for at kunne vurdere graden af metabolisk komponent, idet metabolisk acidose er en stærkere prædikator for dårligt neonatal outcome.

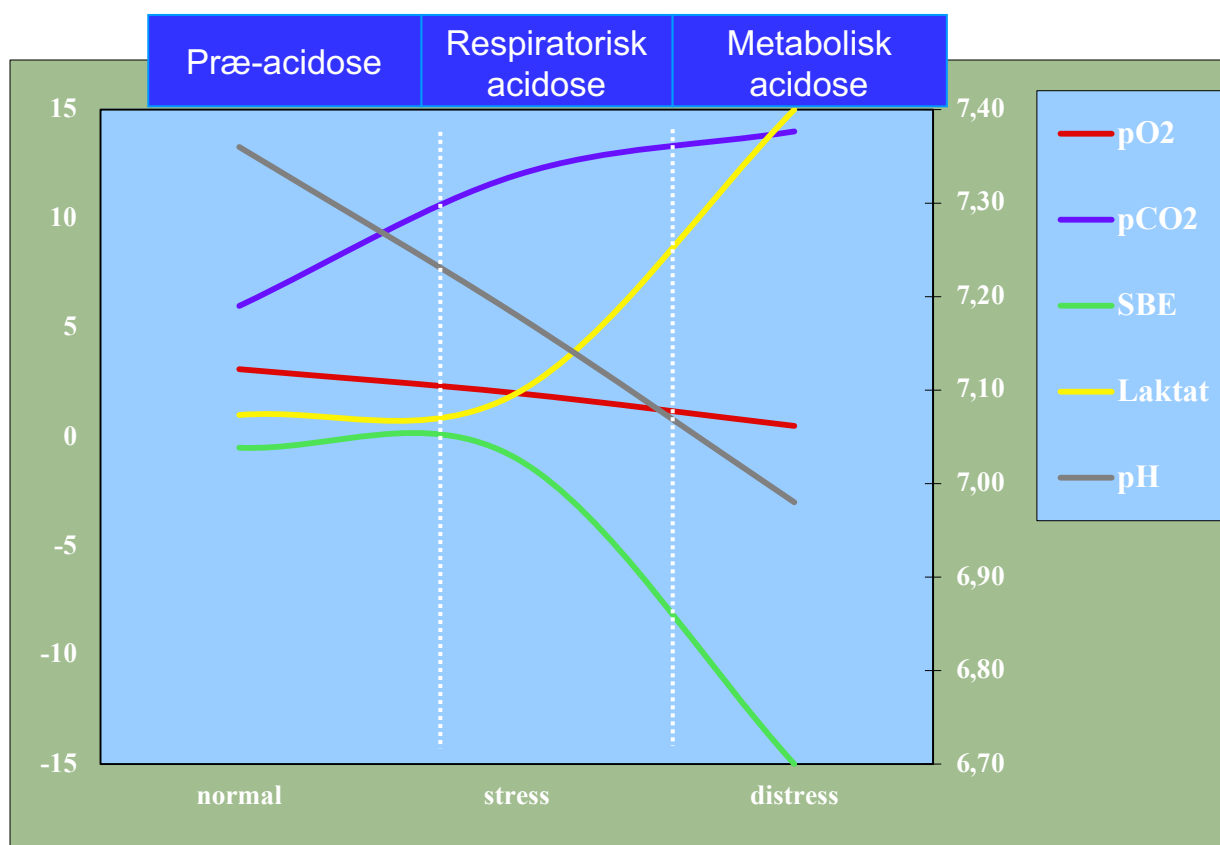
Kvalitetssikring

- Fødestederne indberetter resultatet af navlesnorsblodprøver (arterie og vene) til Landspatientregisteret (LPR)
- Resultaterne fordelt på sygehuse fremgår af den årlige rapport fra Dansk Kvalitetsdatabase for Fødsler (indikator 7): Lav pH eller lav Apgar score (svær hypoksi).
Defineres som andelen af børn med GA > 24+0 uger, der neonatalt har svær hypoksi (hvor målte navlesnors pH er <7,0, eller kun én pH værdi er målt og denne er <7,0, eller hvis der ikke er målt pH, da Apgar score <7 efter 5 minutter. Standarden er 1%)
- Ved incidens af svær hypoksi $\geq 1\%$, bør afdelingen gennemgå deres procedurer og arbejdsgange.

Baggrund

Patofysiologi

De fysiologiske ændringer i fosterets blod ved nedsat diffusion i placenta er velbeskrevne³. Under den normale fødsel kan barnet kompensere for den periodevise stress udløst af veer under ve-pauserne og bibeholde normale syre-base værdier. Ved intermitterende navlesnorsafklemning under fødslen falder iltindholdet i barnets blod, og der ophobes CO₂. Der opstår derved respiratorisk (eller hypercapnisk) acidose, der primært skyldes CO₂ ophobning. Hvis barnet under fødslen udsættes for vedvarende ”stress” i form af f.eks. hyppige veer- og dermed afkortede vepauser, hyppige langvarige navlesnorsafklemninger eller grader af placentainsufficiens, falder ilttensionen. Fosteret kompenserer ved centralisering af kredsløbet. Ved centraliseringen nedsættes cirkulationen i de perifere væv, hvor der efterhånden opstår anaerobt stofskifte med begyndende laktat ophobning medførende faldende pH. Hvis ilttilførslen yderligere falder eller afbrydes, er der ikke længere tilstrækkeligt ilt tilstede i de centrale organer til aerobt stofskifte. Der vil derfor opstå en metabolisk acidose med fortsat faldende pH og hurtigt stigende laktat i det føtale blod. Fosteret tåler kun denne tilstand i en kort periode. Ophører tilstanden ikke, indtræder kredsløbskollaps og irreversible skader på hjernevæv og hjertemuskelatur. Ultimativt indtræder intrauterin fosterdød.



Syre-base balance

Arteriel navlesnors pH kan bruges til at vurdere, om der er acidose og buffersystemerne Base Deficit/Base Excess bruges til at skelne mellem respiratorisk eller metabolisk acidose. Respiratorisk acidose er normalt ikke associeret til komplikationer hos den nyfødte⁴. Metabolisk acidose i navlesnoren anses for at være en prædikator for dårligt neonatalt outcome med øget risiko for neonatal morbiditet og mortalitet^{4,5}.

Syre-base værdier i navlesnors arterie og vene

Mens blodet i arteria umbilicalis repræsenterer det blandede blod fra fostret, repræsenterer blodet i vena umbilicalis blodet fra placenta. Der er derfor forskel på syrebase værdier og ilttension i de to kar. Forskellen afhænger af flow i karrene og placentas funktion. Mens middelværdierne for pH i de to kar afviger med ca. 0,08 pH-værdi, kan forskellen specielt ved lav pH og ved en hurtigt udviklet acidose være mere end 0,20 pH-enheder, og i tilfælde af en længerevarende placentainsufficiens med langvarig acidose mindre end 0,03 pH-enheder. Forskellen i pCO₂ værdier mellem de to kar er tilsvarende med en øvre grænse i arterien på ca. 10 Kpa⁶, mens forskellen mellem SBE i arterie og vene er mindre^{2,7}.

Hvis man ønsker én parameter, som påviser acidose påvirkning i et tidligt stadium, før den anaerobe metabolisme er manifesteret, bør pH-værdien i a.umbilicalis anvendes, og pH=7,10 foreslås som grænseværdi⁸.

Middelværdi og spredning for pH i navlesnors arterie er undersøgt i mange materialer:

	Antal Målinger N	Middelværdi Ns-a PH	Mean - 2SD
Saling (1964)	77	7,25	7,09
Kubli et al (1972)	3317		7,10
Romer et al (1976)	3804	7,27	7,10
Huisjes and Arnoudse (1979)	852	7,20	7,02
Sykes et al (1982)	899	7,20	7,04
Eskes et al (1983)	4667	7,23	7,09
Lauener et al (1983)	1911		7,10
Suidan et al (1984)	61	7,26	7,10
Yeoman et al (1985)	146	7,28	7,18
Yudkin et al(1987)	885	7,20	7,04
Nickelsen and Weber (1987)	300	7,24	7,10
Ruth and Raivio (1988)	106	7,29	7,15
Low (1988)	4500	7,26	7,13
Thorp et al (1989)	1694	7,24	7,10
Ramin et al (1989)	1292	7,28	7,14
Fee et al (1990)	13601	7,27	
Miller et al (1990)	147	7,27	7,15
Romer and Wesseler (1991)	2549	7,27	7,13
Vintzileos et al (1992)	243	7,28	7,14
Westgate (1993)	1716	7,26	7,04
Nagel et al (1995)(25)	1614	7,21	7,03
Westgren et al (1995)	3301	7,27	7,10
Helwig et al (1996)	15073	7,27	7,10
Herbst (1997)	23016	7,28	7,10
Kitlinski et al (2003)	24390	GA afhængigt	7,07 v/GA 40
Victory et al (2004)	20456	7,24	7,10

Sammenlagt og vægtet efter materialernes størrelse findes middelværdien 7,26 og nedre normalværdi til 7,10.

pH's association til neonatal morbiditet og langtidssequelae.

Hvorvidt pH kan forudsige neonatal morbiditet og langtidssequelae er forsøgt besvaret ud fra 12 studier⁹⁻²⁰, hvoraf et af studierne er et systematisk review¹⁷. Her har vi kigget nærmere på 8 studier²¹⁻²⁸ ud af 51, idet flere studier havde præterme børn inkluderet eller ikke havde undersøgt for relevante outcomes.

Sammenhæng mellem pH og udviklingen af kramper

Tre studier^{24,25,27} fandt en signifikant sammenhæng mellem pH<7 og udvikling af kramper (N=73), OR 42,2. N=96, OR 50,3. N=2738, OR 169,9). Lavrijsen et al¹⁶ (n=185) fandt, at 12% af de nyfødte med pH<7 udviklede kramper sammenlignet med 1% hos de nyfødte med pH>7,15. Casey et al²² (n=1691) fandt en sammenhæng ved pH < 7.20 (OR 3.1). Blackwell et al²¹ (n=48) fandt ingen sammenhæng mellem pH < 7.20 og udviklingen af kramper (OR 1).

Sammenhæng mellem pH og indlæggelse på neonatal afsnit

Yeh et al¹² (n=51519) fandt en øget risiko for indlæggelse på neonatal afsnit ved pH<7 (RR 6,4), ved pH<7,01-7,10 (RR 2,0) og ved pH 7,11-7,20 (RR 1,9). Sabol et al¹⁸ (n=26669) fandt en signifikant sammenhæng mellem pH=<7 og neonatal indlæggelse (OR 10,8). Victory et al²⁰ (n=20456) fandt en stigning i antallet af neonatale indlæggelser ved lav pH allerede ved SD -1.

Sammenhæng mellem pH og udviklingen af HIE

Goodwin et al¹⁰ (n=109) fandt en signifikant sammenhæng mellem pH og risikoen for HIE. Jo lavere pH, des større var risikoen for udvikling af HIE, dvs. ved pH<7 udviklede 12% HIE, ved pH<6,9 var det 33%, ved pH<6,8 60%, ved pH<6,7 80% og ved pH<6,6 var der ingen levendefødte børn. Yeh et al¹² (n=51519) fandt en signifikant sammenhæng mellem pH<7,0 og HIE med kramper og/eller neonatal mortalitet (RR 18,2). Ved pH 7,01-7,10 var der også en signifikant øget risiko for HIE med kramper og/eller neonatal mortalitet (RR 2,7) samt ved pH 7,11-7,20 (RR 1,4). Wiberg et al¹¹ (n=12929) fandt en signifikant sammenhæng mellem pH<7,05 og HIE (OR 50,4) samt ved pH<7,10 (OR 22). Ingemarsson et al.¹⁴ (n=154) fandt, at 6,5% med pH<7,05 udviklede HIE. Engle et al²⁴ og Gonzalez et al²⁶ fandt en signifikant sammenhæng mellem pH<7,10 og udviklingen af hypoksisk-iskæmisk encefalopati (HIE) (N=73, OR 42.2. N=180, OR 9.2).

Sammenhæng mellem pH og neonatal mortalitet

Goldaber et al⁹ (n=3506) fandt en signifikant sammenhæng mellem pH<7 og neonatal mortalitet (P=0,03). Lavrijsen et al¹⁶ (n=185) fandt en neonatal mortalitet på 2,1% ved pH<7 sammenlignet med ingen neonatal mortalitet ved pH>7,15. Yudkin et al²⁸ (n=184) fandt en signifikant sammenhæng mellem pH<7,10 og neonatal mortalitet (OR 25,9), mens Casey et al²² (n=1691) fandt en sammenhæng ved pH<7,20 (OR 1,9).

Sammenhæng mellem pH og langtidssequelae

4 ud af 5 studier fandt ingen sammenhæng mellem pH og langtidssequelae:

Dennis et al²³ (n=203) undersøgte for langtidssequelae hos nyfødte med pH<7,10 og fandt ingen sammenhæng mellem pH og neurologisk udvikling ved 4,5 års alderen. Der blev her undersøgt for både sprogfærdigheder, motorisk, kognitiv og adfærdsmæssig udvikling samt neurologisk status.

Keski et al¹⁵ (n=222) fandt ingen sammenhæng mellem pH<7,19 eller udvikling af astma, allergisk rhinit eller atopisk eksem ved 5-6 års-alderen (OR 1,1, CI 0,76-1,6). Dog var der en sammenhæng mellem pH<7,19 og astma, når man kiggede på dette særskilt (OR 3,22).

Ingemarsson et al¹⁴ (n=154) fandt, at børn med pH<7,05 havde sprogvanskeligheder i større grad ved 4 års alderen (P=0,03).

Svirko et al¹⁹ (n=302) undersøgte kun nyfødte med pH>7,0. De fandt, at jo lavere pH var, des bedre var testresultaterne i forhold til at læse enkeltord, læse korte afsnit og stave samt non-verbal intelligens. De fandt ingen sammenhæng mellem pH>7,0 og grammatisk kunnen. Konklusionen var, at asymptomatisk acidose med pH>7 ikke i sig selv gav anledning til dårlige testresultater, tværtimod.

Hafström et al¹³ (n=223) fandt ingen sammenhæng mellem pH<7,05 og neurologiske eller adfærdsmæssige udfordringer ved 6,5 års alderen, *såfremt* de nyfødte børn var velbefindende og ikke havde brug for interventioner efter fødslen.

Når konfidensintervallet ikke er medtaget skyldes dette, at der har været en signifikant sammenhæng.

Base deficit/base excess's association til neonatal morbiditet og langtidssæquælae:

Definitioner

Den metaboliske komponent kan beskrives som BE (Base Excess) eller BD (Base Deficit) og er enslydende værdier med modsat fortegn. Afhængig af væskekompartiment underopdeles værdierne i; BE i fuldblod = ABE (Aktuel Base Excess) = BD_{blod} (Base Deficit i blod) eller BE i ekstracellulærvæsken = SBE (Standard Base Excess) og BD_{efc} (Base Deficit i ekstracellulærvæsken). Ved SBE værdier under -10 mmol/l vil ABE værdien almindeligvis ligge nogle mmol lavere, således at grænseværdien -10 mmol/l er i overensstemmelse med James Lows definition af asfyksi^{2,5}.

Base Deficit (BD), Aktuel Base Exces (ABE) og Standard Base Exces (SBE) er brugbare til at fortolke navlesnors pH, idet bufferværdierne adskiller acidose med en metabolisk komponent fra respiratorisk acidose. BD, ABE og SBE udregnes ud fra pH og PCO₂ uden universel standard algoritme. Studier har vist, at værdierne er påvirket af valg af algoritme og det enkelte analyse apparat, og studier påpeger de metodologiske confoundere og sætter dermed spørgsmålstegn ved evnen til at prædiktere neonatal morbiditet og sammenlignelighed imellem studier^{29,30}. Problemstillingen vanskeliggøres yderligere af, at mange studier ikke eksplicit gør rede for om der er anvendt ABE eller SBE. Et studie har vist, at BD desuden er påvirket af gestationsalder og væske kompartments, med højeste værdier i blod med mean BD ved gestationsalder 40 + 0 på 6,13 mmol/L og på 6,81 mmol/L ved gestationsalder 42+²⁹. En retrospektiv opgørelse har fundet at mean BE var -4,5 mmol/L i navlesnors venen og -5,6 mmol/L i navlesnors arterien ved børn født til termin²⁰.

Sammenhæng mellem BD og neonatal morbiditet og mortalitet

En BD i navlesnors arterien ≥ 12 mmol/L, hvilket er >2 standard deviationer over mean²⁰, er generelt accepteret som grænseværdien for øget risiko for moderat-svær grad af neonatale komplikationer^{29,31-33}. Neonatale komplikationer er i nedenstående afsnit defineret ved: Apgar ≤ 3 ved 5 min, respiratorisk distress syndrom, behov for genoplivning, behov for indlæggelse på neonatal afsnit, kramper indenfor 24 timer, encephalopati eller intrakraniell blødning. Neurologiske senfølger er defineret ved: abnorm motorisk eller kognitiv udvikling. Studier har vist, at metabolisk acidose, defineret ved pH $< 7,00$ og BD > 12 mmol/L, er signifikant associeret til neonatale komplikationer, neonatal død^{4,5,32,34} og neurologiske senfølger³⁵. Sværhedsgraden af metabolisk acidose og risikoen for neonatale komplikationer viser et dosis-respons lignende sammenhæng, og demonstrerer progressionen af neonatale komplikationer^{5,20,32,36}, mortalitet³⁶ og neurologiske senfølger³⁶ med øget sværhedsgrad af metabolisk acidose. Der blev fundet en incidens af moderat-svær grad af neonatale komplikationer på 10 % af nyfødte med BD 12-16 mmol/L og på 40 % af nyfødte med BD > 16 mmol/L³². Derudover blev fundet en incidens af cerebral parese på 8 % ved BD 12-15,9 mmol/L, 14 % ved BD 16-19,9 mmol/L og 59 % ved BD ≥ 20 mmol/L³⁶.

BD og prognose

Selvom studier viser, at nyfødte med metabolisk acidose er i større risiko for neonatale komplikationer, vil de fleste have en god prognose^{5,13,32,34,35}. Studier har vist, at nyfødte med metabolisk acidose med BD over grænseværdien på 12 mmol/L kan forekomme uden neonatale komplikationer^{5,32} og uden neurologiske senfølger^{13,35,37}. I et studie med 165 nyfødte med metabolisk acidose (navlesnors arterie pH $< 7,0$ og base

deficit ≥ 12 mmol/L), var 98% uden intrakraniell blødning, 94% var uden kramper inden for de første 24 timer efter fødslen, og 86% var uden respiratorisk distress syndrom³⁴.

BD som selvstændig markør for morbiditet og mortalitet

Det har været overvejet, om BD kunne bruges som selvstændig markør for neonatal morbiditet og mortalitet. Studier har fundet, at både pH, BD og laktat er signifikant korreleret til dårligt neonatalt outcome (neonatale komplikationer, mortalitet og neurologiske senfølger) og er sammenlignelige, hvad angår den prædiktive værdi^{33,38,39}, både for arterielle og venøse navlesnorsprøver²⁰. Studierne viser dog, at det ikke øger hverken sensitiviteten eller specificiteten yderligere at tilføje BD eller laktat til pH^{20,33,38,39}. Dette kunne tyde på, at dårligt neonatalt outcome associeret med forhøjet BD alene afspejler sværhedsgraden af acidosen.

Laktat's association til neonatal morbiditet og langtidssequelae:

Definitioner

Laktat værdien i navlesnoren anvendes ligeledes i vurderingen af intrapartum acidose og måles direkte i blodet, og er således et direkte mål for graden af metabolisk acidose. Laktatværdien varierer i forskellige væskekompartments med højst koncentration i plasma, lavere i hæmolyseret blod og lavest i fuldblod⁴⁰. Mean arteriell navlesnors laktat ved en normal fødsel har været rapporteret til at ligge imellem 2,96-4,63 mmol/L⁴¹⁻⁴⁶. Apparaterne til måling af laktat er kalibreret forskelligt, hvilket kan være en forklaring på variationen i mean laktat imellem de forskellige studier⁴². For hvert laktat apparattype skal der således sættes et normalområde.

Sammenhæng mellem laktat og neonatal morbiditet og mortalitet

Forskellige grænseværdier har været foreslået til at prædikere neonatal morbiditet og mortalitet. Bl.a. laktat $> 8,0-10,0$ mmol/L er vist at være stærkt associeret til neonatale komplikationer (lav Apgar score ved 5 min, encephalopati, kramper, behov for køleterapi, respiratoriske komplikationer, indlæggelse på intensiv afsnit, mortalitet)^{11,33}. Men også lavere laktatværdier har været foreslået som grænseværdi^{41,47}. Et stort prospektivt studie viste en næsten dobbelt så høj mean laktat værdi hos nyfødte med neonatale komplikationer (neonatal intubation, mekanisk ventilation, mekonium aspirations syndrom, encephalopati, behov for køleterapi eller død) sammenlignet med nyfødte uden neonatale komplikationer (6,49 vs 3,26 mmol/L, $p < 0.001$) og man fandt, at den optimale grænseværdi til at prædikere neonatal morbiditet var laktat $\geq 3,90$ mmol/L, med en sensitivitet og en specificitet på hhv 84 og 74 procent⁴¹. Den prædiktive værdi af laktat for udviklingen af neurologiske senfølger (abnorm motorisk og kognitiv udvikling) er dog endnu ikke klarlagt³⁷, og data er begrænsede indenfor dette område.

Laktat som selvstændig markør for morbiditet og mortalitet

Det har været overvejet, om laktat kunne bruges som selvstændig markør for neonatal morbiditet og mortalitet. Studier har vist, at laktat $> 8,0$ mmol/L er signifikant korreleret til både pH, SBE og ABE^{42,46,47}, og at værdierne er sammenlignelige, hvad angår den prædiktive værdi for neonatal morbiditet (lav Apgar score, encephalopati, behov for køleterapi, kramper, respiratoriske komplikationer) og mortalitet^{11,33,41}. Dog fandt man, at det ikke gav yderligere information at tilføje hverken laktat eller BD til pH³³.

Anvendeligheden af venøs laktatkoncentration

Venøs laktatkoncentration fra navlesnoren har været undersøgt som markør for føtal metabolisk acidose, idet den venøse er mere tilgængelig end den arterielle. I et stort prospektivt studie fandt man, at den venøse navlesnors laktat koncentration var prædiktiv for den arterielle ved værdier $> 3,4$ mmol/L. Man fandt, at den venøse og arterielle værdi var sammenlignelig, hvad angår den prædiktive værdi for neonatale

komplikationer (respiratoriske komplikationer, encephalopaty, køleterapi eller død)⁴¹. Venøs laktat koncentrationen fra navlesnoren kan derfor bruges som en prædikator for neonatal morbiditet i tilfælde, hvor arterielt blod ikke er tilgængeligt.

a-v pH-differencen = forskellen mellem pH i a. umbilicalis og v. umbilicalis

Differencen er afhængig af 1: fosterets metabolisme, 2: placentas funktion og 3: flow i a umbilicalis.

- Såfremt der er anaerob metabolisme hos fosteret, vil man forvente en højere laktatkoncentration i a. umbilicalis end i v. umbilicalis – medførende øget pH-difference
- Ved nedsat placentafunktion både kronisk og akut vil luftskiftet mellem føtalt blod og maternelt blod være mindsket, dvs afgivelsen af CO₂ fra det føtale blod mindskes, og pH-differencen mindskes.
- Ved nedsat flow i a. umbilicalis opstået på grund af ns-komplikation og med normal placentafunktion vil der være normale syrebase værdier i v. umbilicalis, men der er ophobning af CO₂ og evt. laktat i a. umbilicalis, - dvs en øgning af differencen.

Tolkningen er derfor:

- Lavt pH i a. umbilicalis med stor a-v pH-difference tyder på hurtigt udviklet acidose – ofte på grund af NS-komplikation
- Lavt pH i a. umbilicalis med lille a-v pH-difference tyder på længerevarende acidose - ofte på grund af placentainsufficiens.

Der opnås således relevant information ved at bestemme pH i både arterie og vene. Yderligere er cut-off værdierne for påvirket nyfødt og prognose baseret på værdierne i a. umbilicalis, og man kan være sikker på rent faktisk at have taget prøve fra arterien ved dobbelt prøvetagning med påvisning af forskel mellem værdierne i arterie og vene (pH > 0,02 (lavest i art.) og for PCO₂ ≥ 0,7 Kpa (højest i art.)².

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at der tages prøve fra såvel arterie og vene ved alle fødsler.

Metode/prøvetagning.

Prøvetagning - navlesnorsprøver ved tidlig afnavling (early cord clamping, ECC) versus sen afnavling (delayed cord clamping, DCC):

ECC:

Ved ECC er der flere ældre studier, som tyder på, at PH og PCO₂ er stabile, såfremt prøven tages inden 30-60 minutter efter fødslen⁴⁸⁻⁵⁰. Hepariniserede prøver opbevaret ved rumtemperatur blev undersøgt. Et studie fra 2006⁵¹ fandt, at laktat steg signifikant, når navlesnorsprøverne blev taget 20 min efter fødslen (mean SD 1.2 mmol/l). BE faldt også, men først signifikant efter 40 min (mean SD -2.65 mmol/l) (ref.) Ved prøvetagning efter 20 min. er laktat derfor upålidelig.

DCC:

De Paco et al⁵² undersøgte navlesnorsprøver taget ved ECC og DCC efter 2 minutter og fandt ingen signifikant forskel i pH, PCO₂ og HCO₃⁻ men højere PO₂ i DCC gruppen.

Sidenhen har flere studier vist, at navlesnorsprøver taget ved DCC er afhængig af hvor lang tid, der går inden prøven tages. Mokarami et al³⁰ undersøgte navlesnorsprøver taget umiddelbart efter fødslen og 45 sek. efter fødslen på pulserende navlesnor. De opdelte studiet i prøver taget ved vaginale fødsler og ved sectio. De fandt at pH, PCO₂ (undtagen ved sectio), PO₂, laktat, hæmatokrit og hæmoglobin ændrede sig signifikant

allerede 45 sekunder efter fødslen. pH faldt, de andre parametre steg. Wiberg et al, fandt samme tendens ved vaginale fødsler til termin, herunder også et fald i BE¹¹.

Et svensk studie inkluderede 382 vaginale fødsler til termin og randomiserede til enten ECC eller DCC, hvor navlesnorsprøven blev taget umiddelbart efter fødslen på pulserende navlesnor. De fandt, at andelen af valide prøver var ens i de 2 grupper. Ligeledes fandt de ingen forskel i pH, BE eller laktat, men højere PO₂ i DCC gruppen⁵³.

Således vurderes det, at samme referenceværdier for navlesnorsblodprøver kan benyttes ved ECC og *hurtig prøvetagning efter fødslen* ved DCC. Det er vigtigt, at navlesnorsprøverne tages umiddelbart efter forløsning ved DCC, da en forsinkelse vil kunne resultere i en falsk øgning i antal af nyfødte med acidose³⁰.

Anbefaling prøvetagning:

Det anbefales at tage navlesnorsprøve fra arterie og vene til bestemmelse af pH, BE og evt. laktat på *alle* nyfødte.

- Prøverne tages direkte fra karrene hurtigst muligt og indenfor det første minut uden at afnavle, herefter kan afnavling foretages i henhold til DSOG guideline ”Afnavling.
- Såfremt det skønnes nødvendigt med hurtig dobbeltafnavling, tages prøverne indenfor 30 minutter, dog kan laktat kun anvendes, såfremt prøven er taget indenfor 20 minutter.
- Der tages prøve fra arterien før venen
- Blodprøver til blodgas- og syrebasesbestemmelse bør udtages anaerobt i præhepariniseret prøvesprøjte, dvs. uden tilblanding af luft i prøven.

Analysetidspunkt

Strickland et al⁵⁰ tog prøver fra navlesnoren umiddelbart efter ECC og lavede flere analyser på samme prøve. De fandt, at PCO₂ og pH var stabil over den time, de undersøgte. Prøverne blev hepariniseret (tilført heparin) og opbevaret ved rumtemperatur.

Ud fra vores viden er der ikke studier på stabiliteten af laktat og BE i navlesnorsprøver taget umiddelbart efter fødslen.

Anbefaling for analysetidspunkt:

- pH og BE analyseres indenfor 30 min efter prøvetagning
- Laktat analyseres indenfor 20 min efter prøvetagning

Validering af korrekt prøvetagning:

I 1994 publicerede Westgate et al² resultater fra 1815 navlesnorsprøver fra arterie og vene. Differencen mellem vene- og arterieblod blev plottet ind i et histogram, som viste sig at have en normalfordeling. Prøver med en pH-difference under 5-percentilen (mindre end 0,02) blev ekskluderet. De konkluderede, at pH i arterieblod skal være mindst 0,02 lavere end i veneblod – samt at pCO₂ i arterieblod skal være 0,7 kPa højere end i veneblod.

Anbefaling for validering af korrekt prøvetagning

- pH v. umbilicalis mindst 0,02 højere end i a. umbilicalis
- PCO₂ i a. umbilicalis mindst 0,7 KPa højere end i v. umbilicalis

- Foreligger kun én prøve, opfattes den som stammende fra v. umbilicalis

Lav Apgar

Klinisk billede

- Et nyfødt barn med respiratorisk acidose kan have lav Apgar score ved fødslen, men vil oftest rette sig hurtigt
- Et nyfødt barn med metabolisk acidose vil oftest have lav Apgar score og således være klinisk påvirket f.eks. i form af
 - Neurologisk påvirkning - nedsat/fraværende respiration, tonus og reflekser
 - Cirkulatorisk påvirkning - nedsat/fraværende puls, perifer cirkulation og iltning
- Et nyfødt barn med lav Apgar og normale navlesnorsprøver vil have anden årsag end intrapartal hypoksi til påvirkningen.

Apgar score blev etableret med henblik på identifikation af børn, der havde brug for assistance ved fødslen og ikke til at udsige noget om prognosen (Apgar 1953). De nedenfor refererede undersøgelser bekræfter, at Apgar score kun bør anvendes på denne måde.

Apgar er udtryk for barnets neurologiske tilstand ved fødslen - ikke nødvendigvis et mål for graden af hypoksi.

Lav Apgar score kan skyldes:

- Kroniske skader (f.eks. infektioner & malformationer)
- Kortere eller længere svær iltmangel - overstået **før fødslen**
- Svær iltmangel af en vis varighed **under fødslen**

Lav Apgar ses således også ved normal pH.

Der er ringe korrelation mellem svær acidose og lave Apgar scores: Kun 21% af børn født med Apgar < 7/1, og 19% med Apgar < 7/5 minutter havde svær acidose, dvs. NS a-pH < 7.10 og SBE < -13 (Sykes GS 1982).

NCCP (The National Collaborative Perinatal Projekt) fulgte 41.018 af 51.285 født mellem 1959 og 1966 og korrelerede Apgar score ved 1/5/10/15 og 20 minutter med efterfølgende udkomme (Nelson & Ellenberg 1981)

- Apgar 0-3 ved 20 minutter var signifikant relateret til mortalitet indenfor det første leveår: Mortaliteten var 96% ved børn under 2500 g og 59% ved børn over 2500g.
- 55% af børn, der udviklede Cerebral Parese, havde Apgar > 7 ved 1 min. 73% havde Apgar > 7 ved 5 min.

Ruth and Raivo (1988) fandt ved at bruge Apgar < 7 ved 5 minutter - en sensitivitet på 12% og en positiv prædiktiv værdi på 19% - for abnorm neurologisk udvikling ved 12 mdr.'s alderen.

Levene et al (1986) fandt, at Apgar under 5 ved 10 minutter var den mest sensitive af de forskellige scoringstidspunkter og værdier til at forudsige dårligt udkomme ved 2½ års alderen. Specificiteten var 95%, men sensitiviteten kun 43%.

Endelig fandt Casey et al²² blandt 132.228 børn til terminen en mortalitetsrate på 24% ved Apgar på 3 eller mindre efter 5 minutter (øget en faktor 8 ved pH under 7,0), mod 0,2 promille ved Apgar 7-10.

Hvordan håndteres det asfyktiske barn

Stillingtagen til om barnet er kølekandidat:

Indikation for køleterapi:

GA > 36+0 uger og < 6 timer gammel – med MINDST et af følgende:

- Apgar < 6/10
- pH < 7,0 eller arteriel BE < -16 indenfor de første 60 leveminutter
- Behov for ventilation > 10 minutter post partum

OG

- Moderat encefalopati

Encephalopati kriteriet for køling er opfyldt, hvis et eller flere kliniske tegn er til stede i mindst 3 af de 6 kategorier. Antallet af krydser under henholdsvis moderat og svær encephalopati definerer encephalopati graden. Hvis antallet af krydser er ens, defineres graden ud fra bevidsthedsniveauet.

	Moderat encephalopati	Svær encephalopati
1. Bevidsthedsniveau	Letargisk (sløv) <input type="checkbox"/>	Letargisk (sløv) <input type="checkbox"/>
2. Spontan aktivitet	Nedsat <input type="checkbox"/>	Ingen <input type="checkbox"/>
3. Kropsholdning	Distal fleksion, ekstension af alle ekstremiteter <input type="checkbox"/>	Kraftig hypertonicitet af alle ekstremiteter (Decerebreret) <input type="checkbox"/>
4. Tonus	Hypoton (fokalt / generelt) <input type="checkbox"/>	Slap <input type="checkbox"/>
5. Primitive reflekser		
- Sutterefleks	Svag <input type="checkbox"/>	Ikke tilstede <input type="checkbox"/>
- Mororefleks	Ufuldstændig <input type="checkbox"/>	Ikke tilstede <input type="checkbox"/>
6. Autonome nervesystem		
- Pupiller	Sammentrukne <input type="checkbox"/>	Devierende, dilaterede el. uden respons på lys <input type="checkbox"/>
- Puls	Bradycardi <input type="checkbox"/>	Uregelmæssig <input type="checkbox"/>
- Respiration	Uregelmæssig <input type="checkbox"/>	Apnø <input type="checkbox"/>

DPS nationale guideline: Køling af nyfødte med hypoxisk iskæmisk encephalopati

http://www.paediatrici.dk/images/dokumenter/retningslinjer_2016/Koeling_af_nyfoedte.pdf

0,5-1% af alle nyfødte rammes af moderat til svær HIE. Af disse vil 25% dø og 25% overleve med handicap. Neurondød finder sted i to faser: den første fase i umiddelbar relation til det hypoksiske event, anden fase med en latenstid på 6 eller flere timer. Anden fase er årsag til en væsentlig del af det samlede celletab. Køleterapi af nyfødte med HIE reducerer såvel mortaliteten som risikoen for senfølger efter HIE.

Såfremt barnet er kølekandidat initieres følgende:

- Kontakt til neonatolog
- Passiv køling (sluk varmekilde, fjern varme klæder inkl. hue)
- Overvej dåb

Prognostiske redskaber

Svær hypoksi viser sig neonatalt som hypoksisk iskæmisk encefalopati (HIE) og kan føre til multiorganpåvirkning samt varig hjerneskade i form af cerebral parese med forskellige grader af spastisk lammelse (tetra- eller diplegi), mental retardering og evt epilepsi.

Barnets langtidsprognose vurderes dårligt ud fra Apgar score og syre base værdier, og man kan med fordel anvende et score-system for hypoksisk ischæmisk encephalopati (HIE) –Thompson score..

THOMPSON SCORE *Scoringen kan ikke anvendes på et paralyseret barn*

<i>Tegn</i>	<i>Score 0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>Dag 1</i>	<i>Dag 2</i>	<i>Dag 3</i>	<i>Dag 4</i>	<i>Dag 5</i>	<i>Dag 6</i>	<i>Dag 7</i>
<i>Tonus</i>	<i>Normal</i>	<i>Hyperton</i>	<i>Hypoton</i>	<i>Helt slap</i>							
<i>Bevidsthed</i>	<i>Normal</i>	<i>Irritabel, stirrende</i>	<i>Sløv</i>	<i>Reaktionsløs</i>							
<i>Kramper</i>	<i>Ingen</i>	<i>< 3 / dag</i>	<i>≥ 3 / dag</i>								
<i>Kropsstilling</i>	<i>Normal</i>	<i>Knyttede hænder med flekterede, adducerede, opponerede tommel-fingre. Cyklende arme og ben</i>	<i>Udtalt flektion af tæer, fingre og håndled</i>	<i>Anfald med opistotonus, extendede albuer og pronation af hænderne (decerebreret)</i>							
<i>Mororeflex</i>	<i>Normal</i>	<i>Delvis</i>	<i>Fraværende</i>								
<i>Gribereflex</i>	<i>Normal</i>	<i>Svag</i>	<i>Fraværende</i>								
<i>Suttereflex</i>	<i>Normal</i>	<i>Svag, bider eventuelt</i>	<i>Fraværende</i>								
<i>Respiration</i>	<i>Normal</i>	<i>Hyperventilerer</i>	<i>Korte apnøer</i>	<i>Apnø (respirator-krævende)</i>							
<i>Fontanelle-tonus</i>	<i>Normal</i>	<i>Fyldig</i>	<i>Spændt</i>								
	Total antal point										

Thompson (HIE score)

Abnormt outcome ved 1 år (40 børn)

	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)
Max score > 10	65	100	100	61
Max score > 15	92	82	71	96
Abnorm score dag 7	63	100	100	57

Abnorm dag 7 og max score > 15	92	100	100	93
--------------------------------	----	-----	-----	----

Ud over Thomsons score er følgende faktorer relevante for langtidsprognosen:

- Hastigheden hvormed laktatacidosen clears
- Sutte evne uge 1-2
- EEG, specielt baggrundsaktivitet
- MR-spektroskopi med måling af laktatophobning i hjernen, dag 3-5
- Abnormt signal i capsula interna på MR-scanning

Det er dog ikke umiddelbart klart, at faktorer associeret med lavt NS-arterie pH også indebærer en forhøjet risiko for klinisk signifikant asfyksi (Herbst 1997).

REFERENCER

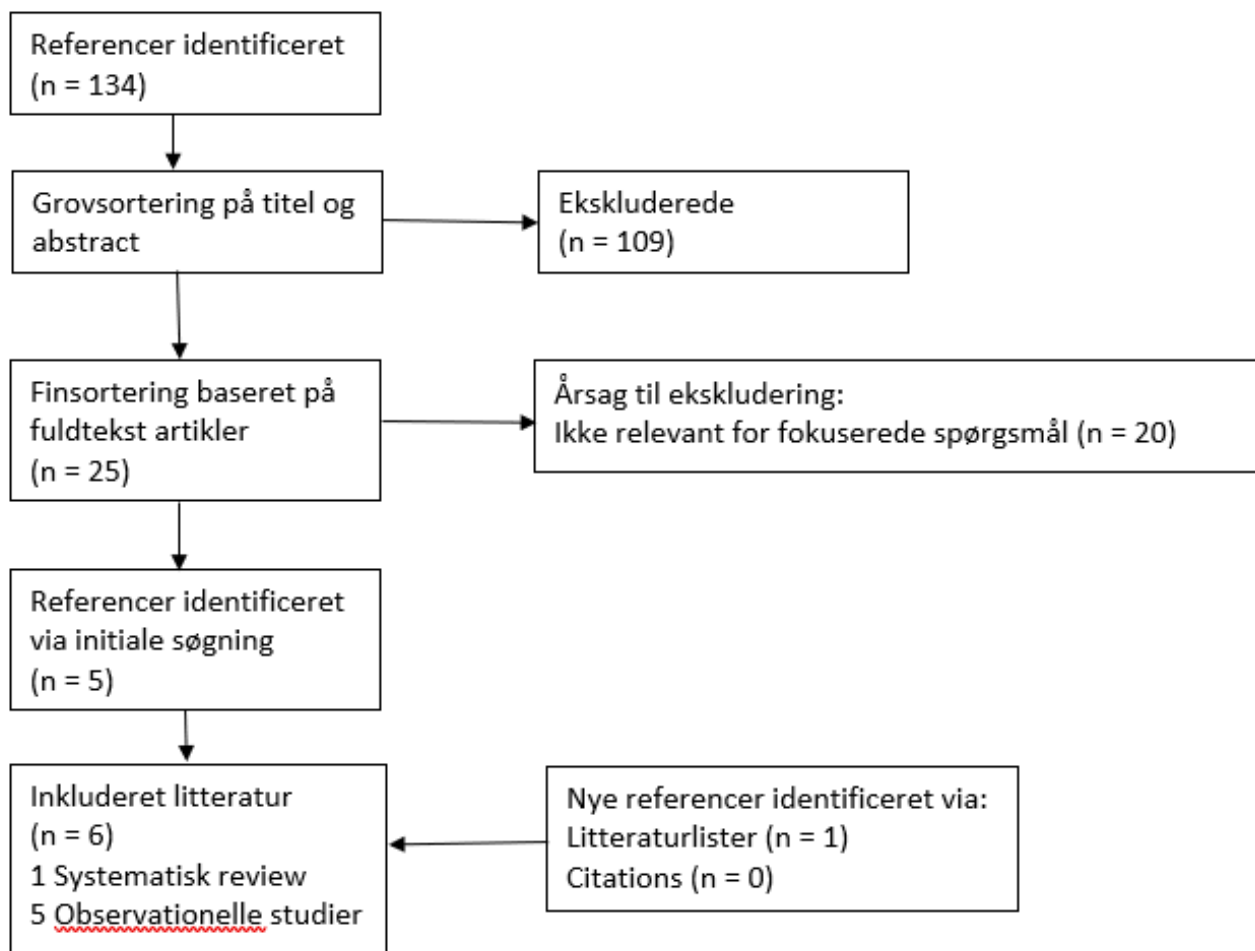
1. Siggaard-Andersen O. An acid-base chart for arterial blood with normal and pathophysiological reference areas. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971;27(3):239-245.
2. Westgate J, Garibaldi J, Greene K. Umbilical Cord Blood Gas Analysis at Delivery: A time for Quality Data. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;(101):1054-1063. <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3219825>.
3. Saling E. *Das Kind in Beriech de Geburtshilfe.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1966.
4. Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):867-871.
5. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick EJ. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(4):1081-1087.
6. Wiberg N, Kallen K, Olofsson P. Physiological development of a mixed metabolic and respiratory umbilical cord blood acidemia with advancing gestational age. *Early Hum Dev.* 2006;82(9):583-589. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.12.005
7. Nickelsen C, Weber T. Acid-base evaluation of umbilical cord blood: relation to delivery mode and Apgar scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987;24(3):153-165.
8. Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1999;26(4):695-709.
9. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1103-1107.
10. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1506-1512.
11. Wiberg N, Kallen K, Herbst A, Olofsson P. Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(10):1263-1269. doi:10.3109/00016349.2010.513426
12. Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(7):824-831. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x
13. Hafstrom M, Ehnberg S, Blad S, et al. Developmental Outcome at 6.5 Years After Acidosis in Term Newborns: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1501-e1507. doi:10.1542/peds.2011-2831
14. Ingemarsson I, Herbst A, Thorngren-Jerneck K. Long term outcome after umbilical artery acidemia at term birth: influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(10):1123-1127.

15. Keski-Nisula L, Putus T, Pekkanen J. Umbilical artery pH values at birth and risk of asthma at 5 to 6 years of age. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):48-54.
16. Lavrijsen SW, Uiterwaal CSPM, Stigter RH, de Vries LS, Visser GHA, Groenendaal F. Severe umbilical cord acidemia and neurological outcome in preterm and full-term neonates. *Biol Neonate*. 2005;88(1):27-34. doi:10.1159/000084096
17. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340(7756):1121. doi:10.1136/bmj.c1471
18. Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater – What are the outcomes? *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):486.e1-486.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.05.035
19. Svirko E, Mellanby J, Impey L. The association between cord pH at birth and intellectual function in childhood. *Early Hum Dev*. 2008;84(1):37-41. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.02.002
20. Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):2021-2028. doi:10.1016/j.ajog.2004.04.026
21. Blackwell SC, Moldenhauer J, Hassan SS, et al. Meconium aspiration syndrome in term neonates with normal acid-base status at delivery: is it different? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1422-1426.
22. Casey BM, Goldaber KG, McIntire DD, Leveno KJ. Outcomes among term infants when two-hour postnatal pH is compared with pH at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(3):447-450. doi:10.1067/mob.2001.109394
23. Dennis J, Johnson A, Mutch L, Yudkin P, Johnson P. Acid-base status at birth and neurodevelopmental outcome at four and one-half years. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(1):213-220.
24. Engle WD, Lupton AR, Perlman JM. Acute changes in arterial carbon dioxide tension and acid-base status and early neurologic characteristics in term infants following perinatal asphyxia. *Resuscitation*. 1999;42(1):11-17.
25. Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(3):825-830.
26. Gonzalez de Dios J, Moya M, Carratala F. Neurological evolution of asphyctic full-term newborns with severe umbilical acidosis (pHUA <7.00). *Rev Neurol*. 2000;31(2):107-113.
27. Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics*. 1996;97(4):456-462.
28. Yudkin PL, Johnson A, Clover LM, Murphy KW. Clustering of perinatal markers of birth asphyxia and outcome at age five years. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101(9):774-781.
29. Wiberg N, Kallen K, Olofsson P. Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(6):1651-1656. doi:10.1016/j.ajog.2006.05.043
30. Mokarami P, Wiberg N, Olofsson P. An overlooked aspect on metabolic acidosis at birth: blood gas analyzers calculate base deficit differently. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(5):574-579. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01364.x
31. Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: algorithm for the timing of hypoxic injury. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(1):1-9.
32. Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(6):1391-1394.
33. Marti Gamboa S, Pascual Mancho J, Rodrigo Rodriguez M, Ruiz Sada J, Castan Mateo S. pH, base deficit or lactate. Which is better for predicting neonatal morbidity? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(19):2367-2371. doi:10.1080/14767058.2016.1248936
34. Morgan JL, Casey BM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Metabolic Acidemia in Live Births at 35 Weeks of Gestation or Greater. *Obstet Gynecol*. 2015;126(2):279-283. doi:10.1097/AOG.0000000000000923
35. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Motor and cognitive deficits

- after intrapartum asphyxia in the mature fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(2):356-361.
36. Kelly R, Ramaiah SM, Sheridan H, et al. Dose-dependent relationship between acidosis at birth and likelihood of death or cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(6):F567-F572. doi:10.1136/archdischild-2017-314034
 37. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ.* 1988;297(6640):24-27.
 38. Knutzen L, Svirko E, Impey L. The significance of base deficit in academic term neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):373.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.051
 39. Knutzen L, Anderson-Knight H, Svirko E, Impey L. Umbilical cord arterial base deficit and arterial pH as predictors of adverse outcomes among term neonates. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;142(1):66-70. doi:10.1002/ijgo.12502
 40. Foxdal P, Sjodin A, Ostman B, Sjodin B. The effect of different blood sampling sites and analyses on the relationship between exercise intensity and 4.0 mmol.l-1 blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;63(1):52-54.
 41. Tuuli MG, Stout MJ, Shanks A, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Umbilical cord arterial lactate compared with pH for predicting neonatal morbidity at term. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):756-761. doi:10.1097/AOG.0000000000000466
 42. Gjerris AC, Staer-Jensen J, Jorgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(1):16-20. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.10.004
 43. Einikyte R, Snieckuviene V, Ramasauskaite D, et al. The comparison of umbilical cord arterial blood lactate and pH values for predicting short-term neonatal outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(6):745-749. doi:10.1016/j.tjog.2017.10.007
 44. Chanrachakul B, Chua S, Nordstrom L, Yam J, Arulkumaran S. Umbilical artery blood gas and lactate in healthy newborns. *J Med Assoc Thai.* 1999;82(4):388-393.
 45. Shirey T, St Pierre J, Winkelman J. Cord lactate, pH, and blood gases from healthy neonates. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;41(1):15-19. doi:10.1159/000292027
 46. Labrecque L, Provencal M, Caqueret A, et al. Correlation of cord blood pH, base excess, and lactate concentration measured with a portable device for identifying fetal acidosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(7):598-604. doi:10.1016/S1701-2163(15)30539-9
 47. Allanson ER, Waqar T, White C, Tuncalp O, Dickinson JE. Umbilical lactate as a measure of acidosis and predictor of neonatal risk: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(4):584-594. doi:10.1111/1471-0528.14306
 48. Duerbeck NB, Chaffin DG, Seeds JW. A practical approach to umbilical artery pH and blood gas determinations. *Obstet Gynecol.* 1992;79(6):959-962.
 49. Hilger JS, Holzman IR, Brown DR. Sequential changes in placental blood gases and pH during the hour following delivery. *J Reprod Med.* 1981;26(6):305-307.
 50. Strickland DM, Gilstrap LC 3rd, Hauth JC, Widmer K. Umbilical cord pH and PCO₂: effect of interval from delivery to determination. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(2):191-194.
 51. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;(92):430-434.
 52. De Paco C, Florido J, Garrido MC, Prados S, Navarrete L. Umbilical cord blood acid-base and gas analysis after early versus delayed cord clamping in neonates at term. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(5):1011-1014. doi:10.1007/s00404-010-1516-z
 53. Andersson O, Hellstrom-Westas L, Andersson D, Clausen J, Domellof M. Effects of delayed compared with early umbilical cord clamping on maternal postpartum hemorrhage and cord blood gas sampling: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(5):567-574. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01530.x

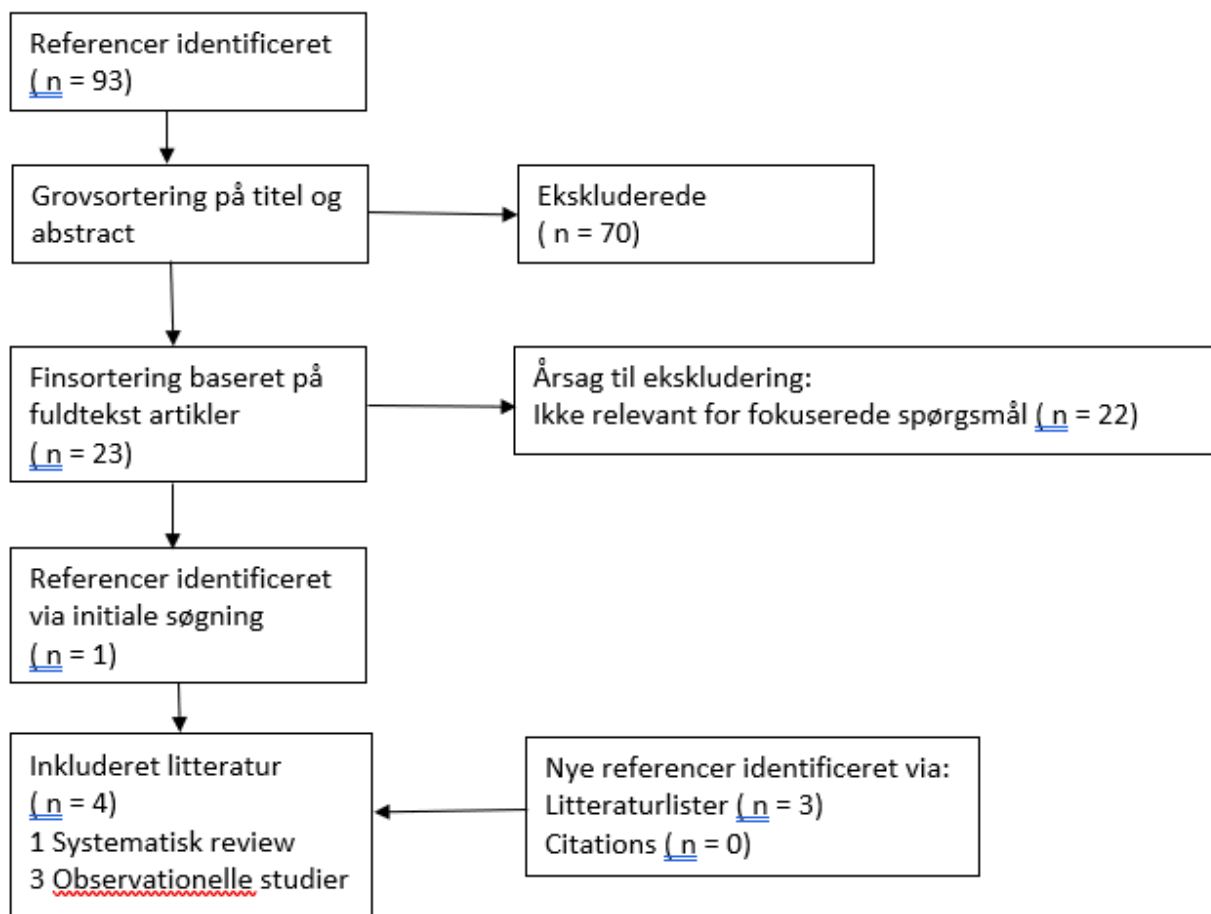
Appendix 1 Søgestrategier

Søgestrategi for FSS



Der er søgt i pubmed, embase, cochrane samt web of science med MeSH termer hvor disse kan anvendes:
((((("Fetal Monitoring"[Mesh]) AND "Physical Stimulation"[Mesh])) OR (((Fetal heart rate[Text Word] OR FHR[Text Word] OR Fetal heart rate patterns[Text Word] OR External fetal monitoring[Text Word] OR Intrapartum fetal monitoring[Text Word] OR Fetal monitoring[Text Word] OR Intrapartum fetal surveillance[Text Word] OR fetal surveillance[Text Word] OR Fetal heart rate patterns[Text Word]) AND ("Physical stimulation"[Mesh] OR Fetal scalp stimulation[Text Word]))) AND (((("Parturition"[Mesh]) OR "Labor, Obstetric"[Mesh]) OR "Term Birth"[Mesh])) OR ((parturition[Text Word] OR laboring women[Text Word] OR pregnant[Text Word] OR birth[Text Word] OR fullterm birth[Text Word] OR term birth[Text Word] OR obstetric labor)))

Søgestrategi for VAS



Der er søgt i pubmed, embase, cochrane samt web of science med MeSH termer hvor disse kan anvendes:

```
(((((("Fetal Monitoring"[Mesh]) AND "Acoustic Stimulation"[Mesh])) OR (((Fetal heart rate[Text Word] OR FHR[Text Word] OR Fetal heart rate patterns[Text Word] OR External fetal monitoring[Text Word] OR Intrapartum fetal monitoring[Text Word] OR Fetal monitoring[Text Word] OR Intrapartum fetal surveillance[Text Word] OR fetal surveillance[Text Word] OR Fetal heart rate patterns[Text Word]) AND ("Acoustic stimulation"[Mesh] OR Vibroacoustic Stimulation[Text Word]))) AND (((("Parturition"[Mesh]) OR "Labor, Obstetric"[Mesh]) OR "Term Birth"[Mesh])) OR ((parturition[Text Word] OR laboring women[Text Word] OR pregnant[Text Word] OR birth[Text Word] OR fullterm birth[Text Word] OR term birth[Text Word] OR obstetric labor)))
```


Søgestrategi skalp-pH/ -laktat

Søgningen er foretaget på Pubmed og Embase medio september 2018.

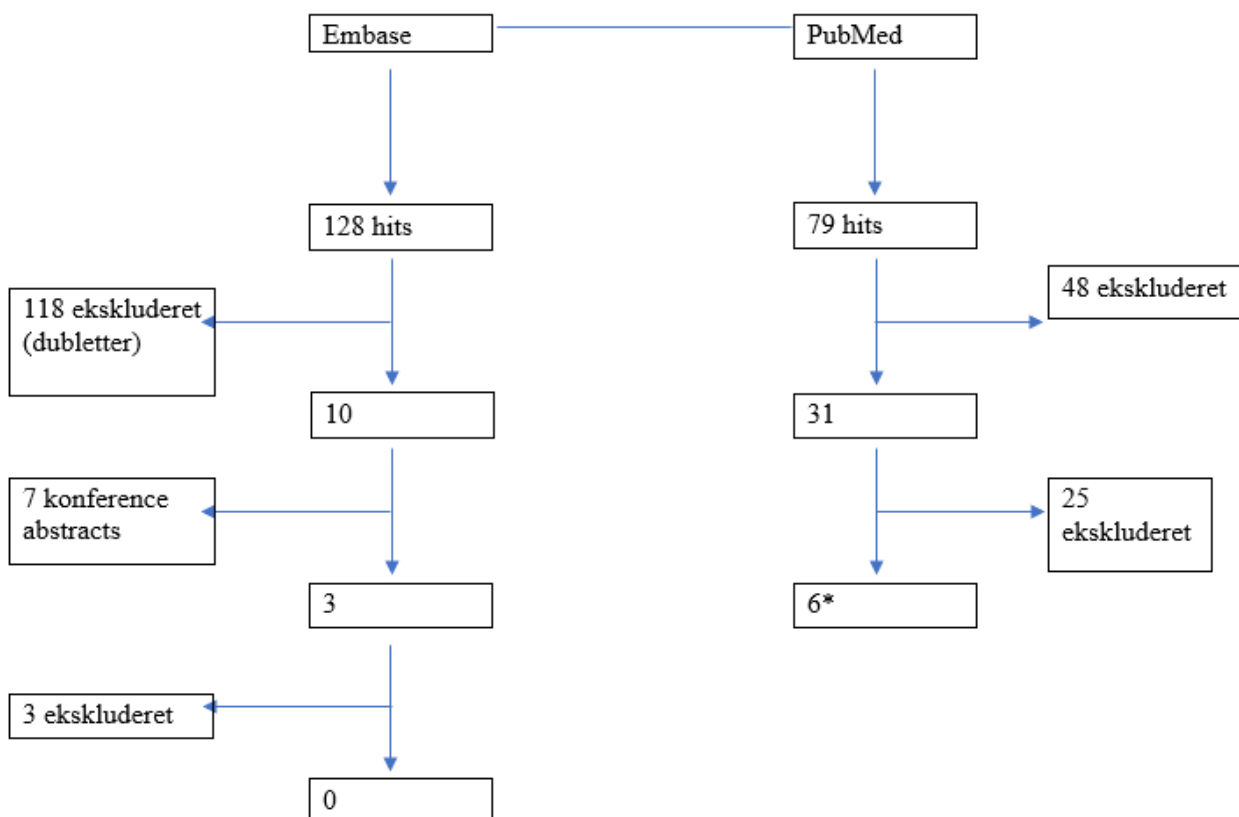
Vi valgte at søge bredt, da der var en formodning om, at der ikke er publiceret ret mange relevante artikler. Søgningen gav initialt 28950 referencer, men endte ud med 79 mulige relevante artikler. Se evidens tabel.

PubMed søgningen: (((('Fetal Blood' [Mesh]) OR ((((((fetal[Text Word])OR fetus[Text Word]OR foetus[Text Word]) OR foetal [Text Word]))) AND blood [Text Word]))) AND (((('scalp'[Mesh]) OR scalp[Text Word]OR scalps[Text Word])) AND ((('Lactic Acid'[Mesh]) OR lactic[Text Word]) OR lactate[Text Word]))

Embase søgningen resulterede i 128 mulige relevante artikler.

Embase søgningen: fetus blood(1), fetal OR fetus OR foetus(2), blood(3) søgning på 2 AND 3, 1 OR 4. Scalp(6) OR scalp (7) scalps(8) søgning på 6 OR 7 OR 8. Lactic acid(10) lactic(11) lactate(12) søgning på 10 OR 11 OR 12 for til sidste at kombinere 5 AND 9 AND 13

Efter screening for dubletter forelå 207 mulige artikler. Efter gennemgang af abstracts resterede 41 muligt relevante artikler, der blev bedømt af to uafhængige bedømmere. Seks af disse artikler var baseret på original data med direkte sammenligning af skalp pH og skalp laktat og er anvendt som grundlag for vores PICO spørgsmål.



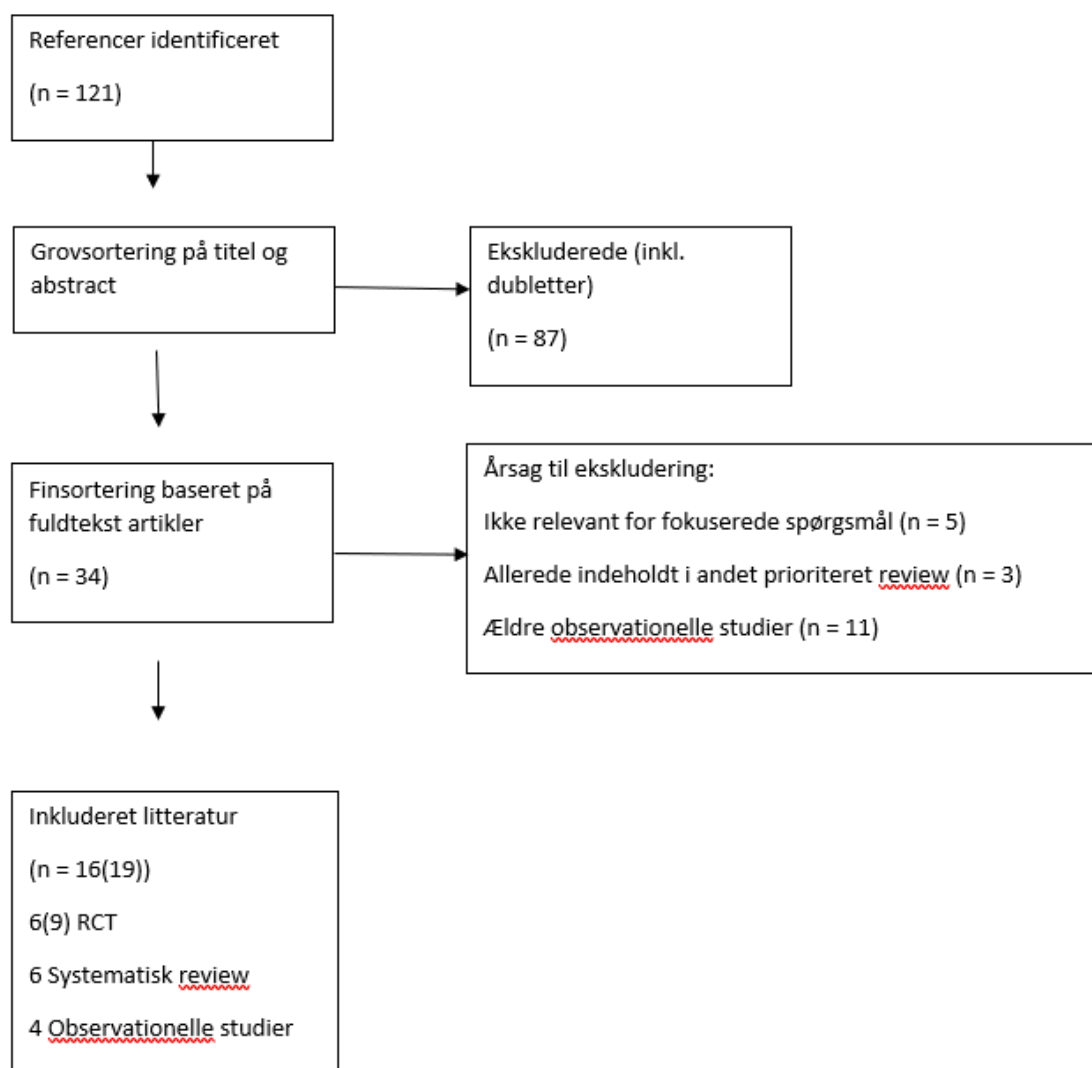
*2 RCT-studier, 1 cochrane systematisk review, 1 prospektivt observationelt studie, 1 prospektivt kohorte studie og et deskriptivt studie blev udvalgt, mens de øvrige artikler blev ekskluderet for manglende originaldata eller hvis der ikke var sammenligning mellem skalp-laktat og -pH i artiklen.

Søgestrategi CTG+STAN (+ref)

Der er søgt med følgende søgestreng:

((parturition[MeSH Terms]) OR deliveries, obstetric[MeSH Terms]) AND (((((((STAN[Title/Abstract]) AND fetal[Title/Abstract])) OR ((ST segment analysis[Title/Abstract]) AND fetal[Title/Abstract])) OR Computerized analysis of the ST interval of the fetal electrocardiogram[Title/Abstract]) OR STAN fetal heart monitor[Title/Abstract]) OR ST waveform analysis[Title/Abstract])
((parturition) OR (deliveries obstetric)) AND ((STAN fetal) OR (ST segment analysis fetal) OR (Computerized analysis of the ST interval of the fetal electrocardiogram) OR (STAN fetal heart monitor) OR (ST waveform analysis))

I følgende databaser: Pubmed, Scopus, Web of science, Embase, TRIP database, SUMsearch, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) og ClinicalTrials.



Artikler ekskluderet efter finsortering:

Reviews/ metaanalyser:

Amer-Wahlin I, Kwee A. Combined cardiocographic and ST event analysis: A review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jan;30:48-61. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.05.007. Epub 2015 Jun 23.

Saccone G, Schuit E, Amer-Wahlin I, Xodo S, Berghella V. Electrocardiogram st analysis during labor: A systematic review and meta-Analysis of randomized controlled trials. Obstetrics and Gynecology Volume 127, Issue 1, 2016, Pages 127-135.

Turnbull TL, Mol BWJ, Matthews G, Wilkinson C, Chandrarahan E, Kuah S. Does ST analysis have a place in electronic fetal monitoring? Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine Volume 30, Issue 5, 4 March 2017, Pages 520-524.

Observationelle studier:

Becker JH, van Rijswijk J, Versteijnen B, Evers AC, van den Akker ES, van Beek E, Bolte AC, Rijnders RJ, Mol BW, Moons Kg, Porath MM, Drogdrop AP, Schuitemaker NW, Willekes C, Westerhuis ME, Visser GH, Kwee A. Is intrapartum fever associated with ST-waveform changes of the fetal electrocardiogram? A retrospective cohort study. BJOG 2012 Oct;119(11):1410-6.

Doria V, Papageorgiou AT, Gustafsson A, Ugwumadu A, Farrer K, Arulkumaran S. Review of the first 1502 cases of ECG-ST waveform analysis during labour in a teaching hospital. *BJOG* Volume 114, Issue 10, October 2007, Pages 1202-1207.

Jacquemyn Y, Martens E, Martens G. Foetal monitoring during labour: Practice versus theory in a region-wide analysis. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* Volume 39, Issue 3, 2012, Pages 307-309.

Kale A, Chong YS, Biswas A. Effect of availability of fetal ECG monitoring on operative deliveries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(11):1189-93.

Kessler J, Moster D, Albrechtsen S. Intrapartum monitoring with cardiotocography and ST-waveform analysis in breech presentation: an observational study. *BJOG.* 2015 Mar;122(4):528-35.

Kwee A, Van Der Hoorn-Van Den Beld CW, Veerman J, Dekkers AHS, Visser GHA. STAN® S21 fetal heart monitor for fetal surveillance during labor: An observational study in 637 patients. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* Volume 15, Issue 6, June 2004, Pages 400-407.

Luttikus AK, Norén H, Stupin JH, Blad S, Arulkumaran S, Erkkola R, Hagberg H, Lenstrup C, Visser GHA, Tamazian O, Yli B, Rosén KG, Dudenhausen JW. Fetal scalp pH and ST analysis of the fetal ECG as an adjunct to CTG. A multi-center, observational study. *Journal of Perinatal Medicine* Volume 32, Issue 6, 2004, Pages 486-494.

Luzietti R, Erkkola R, Hasbargen U, Mattsson LA, Thoulon JM, Rosén KG. European Community multi-Center Trial "Fetal ECG Analysis During Labor": ST plus CTG analysis. *J Perinat Med.* 1999;27(6):431-40.

Massoud M, Giannesi A, Amabile N, Manevy M, Geron G, Gaucherand P. Fetal electrocardiography in labor and neonatal outcome: an observational study in 1889 patients in the French center of Edouard Herriot, Lyon. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Nov;20(11):819-24.

Norén H, Luttikus AK, Stupin JH, Blad S, Arulkumaran S, Erkkola R, Luzietti R, Visser GHA, Yli B, Rosén KG. Fetal scalp pH and ST analysis of the fetal ECG as an adjunct to cardiotocography to predict fetal acidosis in labor: A multi-center, case controlled study. *Journal of Perinatal Medicine* Volume 35, Issue 5, 1 October 2007, Pages 408-414.

Ragupathy K, Ismail F, Nicoll AE. The use of STAN monitoring in the labour ward. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* Volume 30, Issue 5, July 2010, Pages 465-469.

Straface G, Scambia G, Zanardo V. Does ST analysis of fetal ECG reduce cesarean section rate for fetal distress? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug;30(15):1799-1802.

Udvikling:

Becker JH, Westerhuis MEMH, Sterrenburg K, Van Den Akker ESA, Van Beek E, Bolte AC, Van Dessel TJHM, Drogtop AP, Van Geijn HP, Graziosi GCM, Van Lith JMM, Mol BWJ, Moons KGM, Nijhuis JG, Oei SG¹, Oosterbaan P, Porath MM, Rijnders RJP, Schuitemaker NWE, Wijnberger LDE, Willekes C, Visser GHA, Kwee A. Fetal blood sampling in addition to intrapartum ST-analysis of the fetal electrocardiogram: Evaluation of the recommendations in the Dutch STAN® trial. *BJOG* 118, Issue 10, September 2011, Pages 1239-1246.

Melin M, Bonnevier A, Cardell M, Hogan L, Herbst A. Changes in the ST-interval segment of the fetal electrocardiogram in relation to acid-base status at birth. *BJOG* Volume 115, Issue 13, December 2008, Pages 1669-1675.

Sletten J, Kessler J. QRS abnormalities of the fetal electrocardiogram, and their implications for ST-interval analysis during labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* Volume 94, Issue 10, 1 October 2015, Pages 1128-1135.

Vullings R, Verdurmen KMJ, Hulsenboom ADJ, Scheffer S, De Lau H, Kwee A, Wijn PFF, Amer-Wählin I, Van Laar JOEH, Oei SG. The electrical heart axis and ST events in fetal monitoring: A post-hoc analysis following a multicentre randomised controlled trial. *PLoS ONE* Open Access Volume 12, Issue 4, April 2017, Article number e0175823.

Evidenstabel Fetal Scalp Stimulation						
Forfatter/år	studiedesign	Intervention	Outcome	Bias	Risiko estimat / P	Quality
Elimian et al. (1997)	Prospektivt kohorte studie 108 fostre (103 til terminen)	Korrelation mellem skalp pH og CTG reaktivitet, ikke-reaktivitet eller variabilitet efter FSS	Alle 51 tilfælde med FSS medførende reaktivitet på CTG havde skalp pH => 7,20. Alle 15 tilfælde uden reaktion på FSS havde skalp pH < 7,20	Ikke RCT.		Moderate Low
Clark et al. (1984)	Prospektivt kohorte studie (100 fostre)	Korrelation mellem skalp pH og CTG reaktivitet eller ikke-reaktivitet efter FSS	FSS og acceleration på CTG gav i alle tilfælde skalp pH => 7,19. FSS 51 (51%) acceleration. 19 uden reaktion på FSS havde skalp pH < 7,19 30 uden reaktion på FSS havde skalp pH => 7,19	Ikke RCT		Moderate Low
Skupski et al. (2002)	Meta-analyse af 11 inkluderede studier.	FSS, VAS, skalp pH og allis clamp stimulation	Likelihood ratio for at forudsige føtal acidose på FSS 15,68 (CI 3,22, 76,24), VAS 5,06 (CI 2,69, 9,50), Skalp pH 8,54 (CI 1,28, 59,96)			Moderate
Tahir et al. (2018)	Prospektivt kohorte studie af 298 fostre	Korrelation mellem skalp pH og CTG reaktivitet, ikke-reaktivitet eller variabilitet efter FSS	Korrelation mellem FSS og skalp pH var fair (kappa 0,28).	Ikke RCT		Moderate
Rathore et al. (2011)	Prospektivt kohorte studie af 750 fostre	Korrelation mellem navlesnors pH og CTG reaktivitet eller ikke-reaktivitet	Positiv og negativ prædiktiv værdi på hhv. 44% og 83% for at forudsige pH < 7,20.			

		efter FSS				
--	--	-----------	--	--	--	--

Evidenstabel Vibro Acoustic Stimulation (VAS)

Forfatter/år	studiedesign	Intervention	Outcome	Bias	Risiko estimat / P	Quality
Skupski et al. (2002)	Meta-analyse af 11 inkluderede studier.	FSS, VAS, skalp pH og allis clamp stimulation	Likelihood ratio for at forudsige føtal acidose på FSS 15,68 (CI 3,22, 76,24), VAS 5,06 (CI 2,69, 9,50), Skalp pH 8,54 (CI 1,28, 59,96)	Ikke RCT		Moderate
East et al. (2013)	Cochrane review	Effektivitet og sikkerhed af VAS	Ingen RCTer inkluderet.	Ingen inkl. RCT		

Evidenstabel skalp pH / laktat

Forfatter	Årstal	Studietype	Antal inkluderede patienter (n)	Primære outcome	Sekundære outcome
Cummins et al.	2018	Review		Ej primære fund. Omhandler fremtidig laktat-sensorer	
Wiberg et al	2018	Retrospektivt kohorte studie	307	Børn født med høj laktat har en øget risiko for fin- motorisk og kognitiv dysfunktion ved 4 års alderen	Ved patologisk CTG men normal Lactate Pro værdi fortsætter man fødslen
Wiberg et al.	2017	Deskriptiv studie	253	Fastsættelse af normalværdier for skalp laktat i fødselens 2. stadium, hos fostre uden tegn til acidose (normal CTG og Apgar \geq 9/5 Normalområde: 1.1 - 5.2 mmol/L (\pm 2SD) dvs ændrer ikke på de nuværende grænser (øvre grænse 4,8mmol/l) Middel værdi: 2,5 mmol/l	
Carbonne et al.	2016	Best practice –		Ej primære fund/resultater	

Rørbye et al.	2015	Prospektivt kohorte studie	1009	Flere Instrumentelle interventioner ved laktat vs. pH	Ingen forskel i asfyksi
East et al.	2015	Cochrane systematisk review. Inkluderer 2 RCTs (Westgren, 1998 og Wiberg-Itzel, 2008)	3348	Ingen signifikant forskel mellem laktat og pH ift Encephalopati eller død, lav apgar/5 min, indlæggelse på NICU, metabolisk acidæmi. Ingen forskel mellem grupperne på fødselmåde eller operativ intervention.	Succesfuld prøve: 98,7% for laktat og 79,4% for pH
Pascual et a.	2014	Retrospektivt kohorte studie	243	Optimale cut off værdi for skalp laktat er 4.8 mmol/L	Skalp pH havde en højere falsk negativ rate primært ift. metabolisk acidosis
Bowler et al.	2014	Retrospektiv kohorte studie	Blandt 661 med målt skalp laktat: 229 med syre-base status	Ingen sammenligning med skalp pH Skalp laktat ≥ 4.8 mmol/L: positiv prædiktiv værdi (PPV) på 1% og negativ prædiktiv værdi (NPV) på 100% i forhold til pH AUmb ≤ 7.00 , og PPV på 5% og NPV på 98% i forhold til pH AUmb ≤ 7.10	
Reif et al.	2014	Prospektiv kohorte studie. Smlgn StatStrip med ABL800	57 FBS 310 NS prøver	God korrelation mellem laktat målt med de to metoder	Cut off for StatStrip Laktat 5,1 mmol/l svt pH $<7,20$
Heinis et al	2011	Retrospektivt observationelt studie	486	Korrelation mellem skalp laktat og skalp pH og BD. Laktat korrelerer bedre til acidose eller ikke-acidose end pH og BD	
Heinis et al.	2011	Sammenligner blod fra skalp og navlestreng StatStrip og LactatePro med kontrol pH målt på RapidLab 860	33 kvinder i fødsel og 145 blodprøver fra placenta (1 venøs og 1 arteriel)	Opmærksom på forskel i værdi alt efter om blodprøver kommer fra skalpen eller umbilicus kar samt om det er fra StatStrip eller LactatePro StatStrip var mest præcis	
Holzmann et al.	2011	Randomiseret kontrolleret studie	2992	Interventionsraten var ens i de to grupper men pH analyses havde en seks gange så høj prøve teknisk eller analysefejl rate	Tendens til flere cup forløsninger i pH gruppen og sectio i laktat gruppen
Liljestrom et al	2011	Deskriptiv studie	241	Forskel i obstetrisk håndtering ved brug af begge tests (ph og laktat) eller kun en af testene (ph eller laktat): lavere rate af operative forløsning ved brug af begge tests. (66% vs 95% P $<0,05$) Tid fra sidste skalp prøve til operative forløsning: tid til forløsning significant højere ved 1 abnormt testsvar end ved 2 abnorme svar (75 vs. 37 min, P $<0,05$)	
Ramanah et al.	2010	Prospektivt kohorte studie	450 FBS -heraf 387 pH & laktat (14% mislykkede pH, 1,3% mislykkede laktat)	God korrelation mellem skalp laktat og skalp pH.	Ingen korrelation med apgar score
East et al.	2010	Cochrane systematisk review		Laktat og pH ligeværdige, dog ingen def af grænser for laktat.	
Wiberg-Itzel et al.	2008	RCT	1496 x 2	Metabolisk acidose (pH $<7,05$ & BDE >12 mmol/l eller pH $<7,00$) a.umb. Ingen signifikant forskel (skalp	Ingen forskel Apgar 5 <7 eller instrumentel forløsning (11% mislykkede pH, 1,2%

					pH 3,6%, skalp laktat 3,2%)	mislykkede laktat)
Nordström L.	2001	Opsummering også af nyere dyreforsøg			Skalp laktat er en bedre prediktor for neonatal outcome end pH Lactate Pro cut off 4.8mmol/l korrelerer til 7.21	Ønsker nyere forsøg hvor man måler på neonatal outcome med cut-off 4.8
Kruger et al.	1999	Retrospektiv kohorte studie			Laktat højere sensitivitet og specificitet ift. Apgar<4/5min	
Westgren et al	1998	Prospektivt, randomiseret studie	341 Samme population som Kruger et al, 1998		Primær outcome: -rate af mislykket prøver skalp pH vs. skalp laktat -n=66 vs n=4, OR 16,1 (95% CI 5,8 -44,7)	Forløsningsmåde Neonatale outcomes (GA, vægt, Apgar ved 1 min og 5 min og NICU) Ingen signifikant forskel
Kruger et al	1998	Deskriptiv studie	250 103		-Korrelation mellem NS arterie laktat med NS vene laktat, NS arterie-vene forskel i laktat, NS pH og NS BE (n=250) -Korrelation mellem NS arterie laktat og NS pH: R -0,55 (P<0,001)	-Korrelation mellem skalp laktat (taget 60 min inden fødsel) med NS arterie laktat og med NS vene laktat (n=103) -skalp laktat og NS arterie laktat: R 0,65 (P<0,001) -skalp laktat og NS vene laktat: R 0,62 (P<0,001)

Detaljeret EVIDENSTABEL STAN								
Forfatter/ år	studiedesign	Population	Intervention	Control	Outcome	Risiko estimat / P	Bias	Quality
Westgate 1992 (UK)	RCT jun 1990 – dec 1991 No 2434	> GA 34 Indikation for skalp-elektrode (High og moderate risk)	STAN 8801 recorder + CTG (RCOG klassifikation) No 1212	CTG No 1188	FBS Operativ forløsning på indikationerne fetal distress i alt: Sectio Kop Tang Rotationstang Andre årsager i alt Føtaltd udkomme: NS pHa < 7,05 Metabolisk acidose (pH < 7,05+BDefc > 12) APGAR <	OR 1.28 [0.65 – 2.52] / 0.6 OR 1.96 [1.42 – 2.71] / 0.001 OR 2.03 [1.09 – 3.38] / 0.03 OR 2.01 [0.68 – 5.91] / 0.3 OR 1.86 [1.20 – 2.88] / 0.007 OR 1.45 [0.62 – 3.41] / 0.52 OR 0.96 [0.96 – 1.16] / 0.69 OR 1.09 [0.62 – 1.94] / 0.86 OR 2.63 [0.93 – 7.39] / 0.09 OR 1.62 [0.92 – 2.85]	Low risk Uklarhed vedr. performance- og detections bias	High

					7/ 5 min NICU	/ 0.12 OR 1.30 [0.76 – 2.23] / 0.41		
Amer-Wåhlin 2001 (Sverige)	RCT 3 centre Dec 1998 – jun 2000 No 4966	≥ GA 36 Singleton Hovedpræs. Indikation for skalp- elektrode (High- og moderate risk)	STAN S21 + CTG(FIG O 1987 klassifikation) No 2519	CTG No 2477	FBS Sectio på indikationen fetal distress Sectio af anden årsag Vacuum ekstraktion/ tang på indikationen fetal distress Vacuum ekstraktion/ tang af anden årsag <u>Føtal</u> <u>udkomme:</u> Metabolisk acidose (pH < 7,05+BDefc > 12) APGAR < 7/ 5 min NICU Neonatal encephalopa thy	Hhv. 9 og 11 % OR 0.87 [0.65 – 1.16] / 0.38 OR 0.96 [0.75 – 1.22] / 0.76 OR 0.79 [0.62 – 1.02] / 0.08 OR 0.91 [0.72 – 1.13] / 0.29 OR 0.47 [0.25 – 0.86] / 0.02 OR 0.90 [0.53 – 1.53] / 0.81 OR 0.91 [0.74 – 1.11] / 0.21 OR 0.36 [0.10 – 1.37] / 0.21	Low risk Uklarhed vedr. detections bias Neoventa del- finansierer projektet	High

Ojala 2006 (Finland)	RCT 2003-2004 No 1483	≥ GA 36 Singleton Hovedpræs. Indikation for amniotomi (High- og low risk)	STAN S21 + CTG(FIG O 1987 klassifikation) No 733	CTG No 739	FBS Sectio i alt Sectio på indikationen fetal distress Vacuum ekstraktion i alt Vacuum ekstraktion på indikationen fetal distress <u>Føtalt udkomme:</u> NS pHa < 7,05 Metabolisk acidose (pH < 7,05+BDefc > 12) APGAR < 7/ 5 min NICU Intubering	OR 0.45 [0.33 – 0.61] / <0.001 OR 1.35 [0.86 – 2.07] / 0.124 OR 1.01 [0.50 – 2.05] / 0.26 OR 0.89 [0.66 – 1.21] / 0.53 OR 0.76 [0.50 – 1.15] / 0.21 OR 2.53 [1.12 – 5.70] / 0.022 OR 2.43 [0.86 – 6.85] / 0.09 OR 1.14 [0.44 – 2.93] / 0.77 OR 1.01 [0.59 – 1.72] / 0.71 OR 0.79 [0.29 – 2.10] / 0.97	Low risk Uklarhed vedr. performan- ce- og detections bias	High
Vayssiere 2007 (Frankrig)	RCT 2 centre Feb 2004 – maj 2006 No 799	≥ GA 36 Singleton Hovedpræs. Afvigende / patologisk CTG og/ eller meconium (High risk)	STAN S21 + CTG(FIG O 1987 klassifikation) No 399	CTG No 400	≥ 1 FBS Operativ forløsning på indikationen fetal distress: Operativ forløsning i alt Føtalt udkomme Følgende udkomme anført i absolutte tal; Metabolisk acidose (pH < 7,05+BDefc > 12), APGAR < 7/ 5 min, NICU, Kramper, død	RR 0.44 [0.36 – 0.52] / S RR 0.91 [0.75 - 1.10] /NS RR 0.98 [0.86 - 1.11] /NS RR 1.10 [0.64 - 1.88] /NS	Low risk Uklarhed vedr. randomiser- ingsproced- ure og performan- ce bias	High

Westerhuis 2010 (Holland)	RCT 9 centre Jan 2006 – jul 2008 No 5681	≥ GA 36 Singleton Hovedpræs Indikation for kontinuerlig overvågning (High og moderate risk)	STAN S21/S31 + CTG(STAN 2007 klassifikation) No 2832	CTG No 2849	FBS Operativ forløsning på indikationen fetal distress: Sectio Kop/tang Operativ forløsning i alt Sectio Kop/tang Føtalt udkomme: Metabolisk acidose (pH < 7,05+BDefc > 12) pH < 7,05 +BDblood > 12) APGAR < 7/ 5 min NICU Neonatal encephalopathy + død	RR 0,52 [0.46 – 0.59] S RR 1.10 [0.93 - 1.31] / NS RR 1.31 [0.96 - 1.79] / NS RR 1.02 [0.83 - 1.27] / NS RR 0.96 [0.87 - 1.06] / NS RR 1.02 [0.89 - 1.17] / NS RR 0.90 [0.79 - 1.03] / NS RR 0.70 [0.38 - 1.28] / NS RR 0.63 [0.42 – 0.94] / S RR 1.24 [0.79 - 1.95] / NS RR 0.89 [0.58 - 1.35] / NS Hhv. 6 og 3	Low risk	High
Belfort 2015 (USA)	RCT 26 centre Nov 2010- marts 2014 No 11.108	≥ GA 36 Singleton Hovedpræs Orificium 2-7 cm (High og low risk)	STAN S31 + CTG(ACOG 3-strengt klassifikation) Ingen FBS men FSS No 5532	CTG No 5576	På indikationen fetal distress: Sectio Kop/ Tang Andre årsager i alt Føtalt composite udkomme Metabolisk acidose (pH < 7,05+BDefc > 12) APGAR < 3/ 5 min Intubering Intrapartum død Neonatale kramper Neonatal encephalopathy	OR 2.03 [1.09 – 3.38] / 0.03 - / 0.45 - / 0.94 - OR 1.31 [0.87 – 1.98] / 0.2 OR 0.37 [0.10 – 1.41] / 0.13 OR 2.86 [1.13 – 7.24] / 0.02 OR 1.57 [0.97 – 2.54] / 0.07 0 OR 0.76 [0.17 – 3.38] / 1.0 OR 0.81 [0.22 – 3.00] / 0.07 OR 3.02 [0.31 – 29.1] /	Low risk fraset uklarhed vedr. randomiseringsprocedurer og high risk for performance- og detections bias da der ingen blinding var	High

					Neonatal død	0.37		
--	--	--	--	--	--------------	------	--	--

Evidenstabel fra PP præsentationen:

Metaanalyser på alle 6 STAN RCT				
Forfatter/ar	design	Outcome	Risiko estimat / P	Quality
Neilson 2015	Cochrane, Grade Kritik for metodologi pga ligestilling mellem metabolisk acidose målt i blod og ekstracellulær væske	neonatal metabolic acidosis	RR 0.72, 95% CI 0.43 -1.20	Moderate - High
		cesarean section	RR 1.02, 95% CI 0.96 -1.08	
		<u>operative vaginal delivery (all)</u>	<u>RR 0.92, 95% CI 0.86 - 0.99</u>	
		FBS	RR 0.61, 95% CI 0.41-0.91	
Blix 2016	Grade Trial sequential analysis for at vurdere risiko for falsk positive og dermed behovet yderligere studier	neonatal metabolic acidosis	petoOR 0.64, 95% CI 0.46-088 (NNT 401)	Moderate - High
		cesarean section	RR 1.02, 95% CI 0.96-1.08	
		<u>operative vaginal delivery (all)</u>	<u>RR 0.92, 95% CI 0.86-0.99</u>	
		FBS	RR 0.59, 95% CI 0.45-0.79	
Saccone 2016	Grade Kritik for metodologi pga ligestilling mellem metabolisk acidose målt i blod og ekstracellulær væske	neonatal metabolic acidosis	RR 0.74, 95% CI 0.54-1.02	Moderate - High
		cesarean section	RR 0.96, 95% CI 0.85-1.08	
		<u>operative vaginal delivery (all)</u>	<u>RR 0.91, 95% CI 0.85-0.98</u>	
		FBS	RR 0.59, 95% CI 0.45-0.79	

Appendix 3 Internationale guidelines skalp-pH_laktat

Gennemgang af eksisterende internationale guidelines om skalp-pH/ -laktat

Gruppen har udvalgt fem internationale guidelines vedrørende intrapartum foster overvågning med føtal blodprøvetagning (skalp-pH og skalp-laktat). Tabel 1 indeholder oversigt over guidelines og rekommandationer. Overordnet er der bred overensstemmelse mellem de forskellige guidelines, dette da evidensen bag dem er den samme og der refereres indbyrdes mellem guidelines.

De inkluderede guidelines er fra Canada(1), Storbritannien(2), New Zealand og Australien(3,4) samt FIGOs konsensus panel(5), som alle vurderes at være af høj kvalitet. NICE er den eneste arbejdsgruppe, som anvender GRADE system, og afsnittene omhandlende føtal blodprøvetagning er opdateret i 2017. NICE guideline er også den eneste, som anbefaler inddragelse af mors og pårørendes ønsker og overvejelser i den

kliniske beslutningstagningsproces. Den nyeste guideline er den canadiske, som er en revision af en tidligere guideline fra 2007(1).

Alle guidelines anbefaler samme reference værdier både for skalp-pH og skalp laktat. Ligeledes er der overensstemmelse mellem anbefalingerne i forhold til indikationer, kontraindikationer samt håndtering af den kliniske situation efter blodprøvesvar.

Skalp-pH vs. skalp-laktat

Tre ud af de 5 guidelines angiver fordele ved brug af skalp-laktat frem for skalp-pH (QGC, RANZCOG, FIGO). NICE guidelines angiver skalp-pH og skalp-laktat ligeværdige, mens SOGC ikke giver nogen rekommandationer vedrørende pH versus laktat. Fordelene ved laktat er relateret til den lavere rate af mislykkede prøver samt kortere tid til svar. Alle fire guidelines angiver ingen forskel i føtale eller maternelle outcomes ved anvendelse af laktat vs. pH. Eksempler på outcomes i hht PICO inkluderet i NICE rekommandationer vedrørende skalp-pH vs. skalp-laktat er spontan vaginal fødsel, instrumentel vaginal forløsning, sectio, neonatal død, neonatal encefalopati, indlæggelse på neonatal afdeling, Apgar <7 ved 5 min, metabolisk acidose (arterial pH <7,05 og base deficit (BD) > 12 mmol/l) samt forskellige umbilical arterie blodprøveværdier.

Føtal skalp stimulation (FSS) ved skalp blodprøver

NICE guideline (2014 update) anbefaler brug af FSS som supplement til vurdering af det kliniske billede i situationer, hvor man alligevel vil lave skalp stimulation (ved vaginal eksploration eller føtal blodprøvetagning). Tilstedeværelse af accelerationer bør tolkes som positiv indikator for barnets tilstand. Dette kan være brugbart, eksempelvis i situationer, hvor det ikke er muligt at opnå en skalp-blodprøve.

Tabel 1. Internationale guidelines – intrapartum blodprøvetagning

	QCG, Australien, 2015	NICE, UK, FBS del opdateret 2017	SOGC, Canada, opdateret 2018	RANZCOG, Australien og NZ, 2014	FIGO, international, 2015
Evidens gradering	NHMRC	GRADE	Canadian task force grading	NHMRC	Ingen angivet, consensus panel
Indikationer	- ved afvigende CTG i 1. eller 2. stadium	-ved patologisk CTG, efter konservative tiltag er afprøvede	-ved afvigende eller patologisk CTG -ved manglende acceleration ved føtal skalp stimulation	-ved tvivlsom CTG	-ved afvigende eller patologisk CTG
Kontra-indikationer	-GA <34 -evident asfyksi (e.g. præterminal)	- akut event (NS fremfald, abruptio, uterus ruptur)	- GA <34 -familie anamnese med	- GA <34 -evident føtal asfyksi -føtale	-akut event -maternel infektion (e.g. HIV,

	CTG, bradykardi > 5 min) -føtale blødningsfors tyrrelser -UK, pande- eller ansigtspræsen tation -maternel infektion (e.g. HIV, hepatitis, herpes)	-anden indikation for umiddelbar forløsning - føtale blødningsfors tyrrelser - maternel infektion - forsigtighed ved maternel sepsis eller betydelig mekonium (falsk normal pH/laktat)	trombofili -føtale blødningsfors tyrrelser - ansigtspræsen tation -maternel infektion (e.g. HIV, hepatitis, herpes, intrauterin sepsis)	blødningsfors tyrrelser -pande- eller ansigtspræsen tation -maternel infektion (e.g. HIV, hepatitis, herpes, intrauterin sepsis) -ved mistanke om asfyksi ved UK fødsel bør foretages sectio i stedet for bloodprøveta gning	hepatitis, herpes) -føtale blødningsfors tyrrelser -usikker præsentation -ved kontraindikati on til hindspringni ng
Risici	- øjenlågsskade -skalp abscess/ulcer ation - subarachnoid al penetration -akut meningoencef alit	- lille risiko for infektion	-trauma og blødning fra skalp	%	%
Håndtering	- vurdering af prøve i forhold til tidligere prøver, fødsels progression, andet relevant klinik - <u>normal</u> svar: gentag efter 30 min kun ved fortsat indikation/uæ ndret CTG -hvis 2. prøve er uændret kan man undvære flere	- vurdering af prøve i forhold til tidligere prøver, fødsels progression, andet relevant klinik - <u>normal</u> værdi og ingen acc ved føtal skalp stimulation: overvej at gentag prøve efter 60 min ved fortsat indikation - <u>grænse</u>	- vurdering af prøve i forhold til tidligere prøver, fødsels progression, andet relevant klinik - <u>normal</u> svar: gentag ved fortsat indikation/uæ ndret CTG - <u>grænse</u> : gentag efter 30 min, overvej forløsning	- vurdering af prøve i forhold til tidligere prøver, fødsels progression, andet relevant klinik	- <u>normal</u> svar: gentag efter 60 min ved fortsat indikation/uæ ndret CTG - <u>grænse</u> : forsøg at forbedre oxygenering, gentag efter 20-30 min ved fortsat indikation eller forværring i CTG - <u>patologisk</u> : forsøg på at normalisere

	<p>prøver ved uændret CTG</p> <p><u>-grænse:</u> gentag efter 30 min</p> <p><u>-patologisk:</u> forløs</p>	<p>værdi og ingen acc ved føtal skalp stimulation: overvej at gentag prøve efter 30 min ved fortsat indikation</p> <p>-ingen maternel iltbehandling ved påvirket CTG grundet risiko for barnet</p> <p>-ved behov for 3. prøve kontakt obstetriker</p> <p><u>-patologisk værdi:</u> kontakt obstetriker og neonatolog, informere mor under hensyntagen til mors præferencer, forløs</p>	<p>hvis stort fald i pH</p> <p><u>-patologisk:</u> forløs</p> <p>-ingen øvre grænse for antal prøver</p>		<p>CTG eller forløs</p> <p>-ved 3 normale værdier, anbefales ikke flere prøver</p>
Referenceværdier	<p><u>pH</u> Normal: $\geq 7,25$ Grænse: 7,21 – 7,24 Patologisk: $\leq 7,20$</p> <p><u>Laktat</u> Normal: $< 4,2$ mmol/L Grænse: 4,2 til 4,8 mmol/L Patologisk: $> 4,8$ mmol/L</p> <p>-lokale grænseværdier skal fastsættes</p>	<p><u>pH</u> Normal: $\geq 7,25$ Grænse: 7,21 – 7,24 Patologisk: $\leq 7,20$</p> <p><u>Laktat</u> Normal: $\leq 4,1$ mmol/L Grænse: 4,2 til 4,8 mmol/L Patologisk: $\geq 4,9$ mmol/L</p>	<p><u>pH</u> Normal: $\geq 7,25$ Grænse: 7,21 – 7,24 Patologisk: $\leq 7,20$</p> <p>Intet for laktat</p>	Der bør foreligge lokale referenceværdier for skalp laktat	<p><u>pH</u> Normal: $> 7,25$ Præpatologisk: 7,20 – 7,25 Patologisk: $< 7,20$</p> <p><u>Laktat</u> Normal: $< 4,2$ mmol/L Grænse: 4,2 til 4,8 mmol/L Patologisk: $> 4,8$ mmol/L</p>

pH vs. laktat	- laktat er nemmere og billigere end pH -laktat er ligeså effektiv som pH til at prædiktere føtale outcomes -laktat har en høj NPV for føtal acidose ved fødslen -kræver skærpet vedligeholdelse i forhold til kalibrering og resultatanalyse	- brug enten pH eller laktat	intet	- skalp laktat er nemmere og billigere end skalp pH måling level of evidence: 1 grad af rekommandation: A	-lavere rate af mislykket prøver ved laktat end pH (ca 1.5% vs. 10%), grundet behov for 5 µL blod kontra 50 µL for pH.
---------------	--	------------------------------	-------	--	--

QGC, Queens College Guidelines; NICE, National Health Intitute Care Excellence; FBS, fetal blood sampling, SOGC, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; RANZCOG, The Royal Australian and New Zealand College og Obstetricians and Gynaecologists; FIGO, International Federation of Gynaecology and Obstetrics; NHMRC, National Health and Medical Research Council; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; CTG, cardiotocografi; GA, gestationsalder; UK, underkrop; NS, navlesnor; NPV, negativ prædiktiv værdi

Referencer

1. Liston R, Sawchuck D, Young D. No. 197b-Fetal Health Surveillance: Intrapartum Consensus Guideline. J Obstet Gynaecol Can. 2018 Apr;40(4):e298–322.
2. National Institute of Health and Care Excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth | key-priorities-for-implementation | Guidance and guidelines | NICE. 2014.
3. Guidelines QC, Health Q. Maternity and Neonatal Clinical Guideline Intrapartum fetal surveillance (IFS). Queensl Clin Guidel. 2015;
4. Australian TR. RANZCOG Intrapartum Fetal Surveillance Clinical Guideline. 2014.
5. Visser GH, Ayres-De-Campos D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. Int J Gynecol Obstet. Elsevier B.V.; 2015;131(1):25–9.