

NVOG-richtlijn
Intrapartum foetale bewaking à terme

IINHOUDSOPGAVE

Algemene inleiding	pag. 3
Samenvatting richtlijn; alle aanbevelingen	pag. 4
Hoofdstuk 1 Cardiotocografie	pag.5
1. Welke CTG-classificatie wordt aanbevolen om te gebruiken tijdens de bevalling van een à terme foetus?	pag. 5
2. Hoe vaak dient een intrapartum-CTG beoordeeld te worden en hoe dient dit gedocumenteerd te worden?	pag. 8
3. Voor welke vrouwen is continue CTG-bewaking durante partu geïndiceerd?	pag. 9
Hoofdstuk 2 Aanvullende technieken	pag. 13
1. Welke plaats heeft het MBO in combinatie met het CTG in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?	pag. 13
2. Welke plaats heeft ST-analyse in combinatie met het CTG in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?	pag. 16
3. Welke plaats heeft de intra-uteriene druklijn in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?	pag. 18
4. Welke waarde heeft foetale scalpstimulatie in de intrapartum bewaking van de à terme foetus? (juli 2019)	
5. Welke bepaling in scalp bloed heeft de voorkeur, lactaat of pH? (juli 2019)	
Hoofdstuk 3 Therapie	pag. 20
1. Is amnioinfusie zinvol bij vrouwen met een abnormaal CTG?	pag. 20
2. Welke plaats heeft tocolyse bij vrouwen met een abnormaal CTG?	pag. 23
<i>(deze uitgangsvraag is in de ALV d.d. 28-5-2015 geaccordeerd)</i>	
3. Is het geven van zuurstof zinvol bij vrouwen met een abnormaal CTG? (juli 2019)	
Hoofdstuk 4 Diagnostiek post partum	
1. Wanneer is het geïndiceerd navelstrengbloedgasen af te nemen en hoe moeten deze worden afgenomen? VOLGT	
Referenties	pag. 28
Colofon	pag. 35
Bijlagen	pag. 37

Algemene inleiding

Het doel van foetale bewaking tijdens de baring is de foetus op te sporen met (dreigend) zuurstofgebrek en daardoor sterfte of neurologische morbiditeit te voorkomen, zonder dat dit gepaard gaat met een stijging van onnodige interventies, zoals vaginale kunstverlossingen en sectio's.

De ideale methode van bewaking is nog niet gevonden, wat blijkt uit het feit dat het aantal obstetrische interventies voor vermeende foetale nood de afgelopen decennia enorm is toegenomen zonder dat de neonatale uitkomsten duidelijk verbeterd zijn.

In de tweede lijn past men tijdens de baring van hoog-risico zwangeren het cardiotocogram (CTG) toe om de foetale conditie te bewaken. Het CTG is in de jaren zeventig van de vorige eeuw geïntroduceerd zonder dat de diagnostische nauwkeurigheid en de effectiviteit op patiëntuitkomsten grondig werden geëvalueerd. Belangrijke nadelen van het CTG zijn de lage positief voorspellende waarde voor asfyxie en de grote inter- en intra-observervariatie. Daarnaast is in geval van een afwijkend CTG aanvullend onderzoek nodig.

Deze richtlijn geeft handvatten voor de beoordeling en interpretatie van het CTG en de mogelijkheden voor aanvullende diagnostiek en behandeling met betrekking tot de à terme eenling in hoofdligging durante partu.

Samenvatting richtlijn; alle aanbevelingen

Aanbevelingen hoofdstuk 1

Het verdient aanbeveling in de Nederlandse situatie de gemodificeerde FIGO-classificatie te gebruiken tijdens een klinische bevalling van een à terme foetus (zie Figuur 1).

Het verdient aanbeveling om het CTG tijdens ontsluiting tenminste elk uur en tijdens de uitdrijving tenminste elke 15 minuten te classificeren en vervolgens de hierop gebaseerde conclusie en het beleid te documenteren (in de uitdrijving documentatie achteraf).

Het verdient aanbeveling continue CTG-bewaking toe te passen bij zwangeren met een verhoogd risico op perinatale asfyxie.

Aanbevelingen Hoofdstuk 2

De werkgroep is van mening dat er in elke kliniek mogelijkheid moet zijn om aanvullende technieken ter foetale bewaking beschikbaar te hebben. Geschikte technieken zijn microbloedonderzoek en ST-analyse.

De werkgroep is van mening dat bij twijfel over de foetale conditie (abnormaal CTG zonder STAN of bepaalde situaties tijdens een STAN-registratie) het verrichten van een MBO aan te bevelen is.

Ondanks de bewezen voordelen van het gebruik van ST-analyse (daling van het aantal MBO's en kunstverlossingen) spreekt de werkgroep geen algemene aanbeveling uit voor het gebruik van ST-analyse omdat een positief effect op neonatale uitkomsten niet is aangetoond.

Het routinematig gebruiken van een intra-uteriene druklijn voor de registratie van uterus activiteit, ook bij het gebruik van weeënstimulerende middelen, wordt niet aanbevolen.

Als er met uitwendige drukmeting geen betrouwbare registratie wordt verkregen, is de werkgroep van mening dat er een aanvullende waarde kan zijn van een intra-uteriene druklijn.

Aanbevelingen hoofdstuk 3

3.1

De werkgroep is van mening dat er te weinig evidence is om amnioinfusie bij variabele deceleraties routinematig aan te bevelen. Het valt echter te overwegen om amnioinfusie toe te passen bij variabele deceleraties op het CTG, met name in situaties waar MBO's of STAN[®] niet beschikbaar zijn.

3.2 (geaccordeerd in 620^e ALV 28-5-2015)

De werkgroep is van mening dat het toedienen van acute tocolyse bij een abnormaal CTG durante partu overwogen kan worden. Dit geldt met name in het geval van een tachysystolie, en voorafgaand aan het verrichten van een sectio caesarea op de verdenking van foetale nood.

De werkgroep is van mening dat er geen voorkeur uitgesproken kan worden tussen Atosiban, beta-sympathicomimetica en nitroglycerine met betrekking tot het tocolytisch effect.

De werkgroep is van mening dat Atosiban heeft het meest gunstige bijwerkingsprofiel heeft vergeleken met beta-sympathomimetica en nitroglycerine.

Hoofdstuk 1 Cardiotocografie

Uitgangsvragen

1. Welke CTG-classificatie wordt aanbevolen om te gebruiken tijdens de bevalling van een à terme foetus?
2. Hoe vaak dient een intrapartum-CTG beoordeeld te worden en hoe dient dit gedocumenteerd te worden?
3. Voor welke vrouwen is continue CTG-bewaking durante partu geïndiceerd?

1.1. Welke CTG-classificatie wordt aanbevolen om te gebruiken tijdens een klinische bevalling van een à terme foetus?

Inleiding

Het cardiotocogram is de meest toegepaste vorm van foetale bewaking durante partu. Doel is het voorkomen van intrapartale sterfte en van hersenletsel ten gevolge van intrapartale hypoxie. De doelmatigheid van het CTG is niet onomstreden (1).

Redenen hiervoor zijn de grote inter- en intra-observervariabiliteit (2-5) en een ongunstig effect op het aantal kunstverlossingen (8, 9).

Meerdere studies hebben laten zien dat in audits van casus van kinderen met perinatale asfyxie de meeste substandaard factoren betrekking hadden op de beoordeling van het CTG en het niet adequaat handelen bij CTG-afwijkingen (6-9). In Nederland is tot nu toe niet gekozen voor een uniform classificatiesysteem. Eén van de belangrijkste aanbevelingen voortkomend uit de Perinatale Audit Nederland 2010 was het opstellen van een protocol voor classificatie van het CTG in gestandaardiseerde termen (10). In deze richtlijn wil de NVOG komen tot een keuze voor een uniform CTG-classificatiesysteem om zo een bijdrage te leveren aan het verder terugdringen van perinatale asfyxie en om mortaliteit te voorkomen.

Samenvatting van de literatuur

Er zijn talrijke CTG-classificatiesystemen. In 1987 werd een brede internationale consensus bereikt door het opstellen van de FIGO-classificatie (11). De meeste huidige richtlijnen voor elektronische foetale bewaking zijn hierop gebaseerd (ACOG-NICHHD (12,13), RCOG-NICE (14,15), Canada (16-18)). Alle richtlijnen beoordelen het CTG op een gestructureerde manier en betrekken hierbij de foetale hartfrequentie, de variabiliteit, acceleraties, deceleraties en uterine contracties. De richtlijnen verschillen onderling in lichte mate met betrekking tot nomenclatuur en definities, met als gevolg dat deze leiden tot niet-uniforme CTG-beoordelingen (19,20). Het is niet bekend welke classificatie de beste voorspellende waarde voor foetale hypoxie heeft.

Conclusie

Niveau 4	De werkgroep constateert dat er geen adequaat onderzoek is gedaan waaruit blijkt dat er een CTG- classificatiesysteem is dat superieur is in het voorspellen van foetale hypoxie.
----------	---

Overwegingen

De werkgroep heeft gekozen voor het gemodificeerde FIGO-classificatiesysteem volgens de STAN® klinische richtlijnen (21). Het belangrijkste verschil met de originele FIGO-classificatie is dat er een vierde categorie “preterminaal” is toegevoegd (zie figuur 1).

Het FIGO-classificatiesysteem is het enige systeem waarover internationaal consensus is bereikt. De werkgroep is van mening dat de toegevoegde waarde van het gemodificeerde systeem is dat er

strikte beoordelingscriteria zijn, die leiden tot een indeling in gestandaardiseerde categorieën.

Deze indeling vormt de basis voor vervolg van het beleid (zie tabel 1).

Dit sluit goed aan bij de aanbevelingen uit het rapport van de Perinatale Audit Nederland 2010.

Daarnaast gebruikt eenderde van de Nederlandse klinieken ST-analyse (STAN®) en is daardoor vertrouwd met dit classificatiesysteem. Geen ander classificatiesysteem wordt zoveel gebruikt in Nederland. De werkgroep is van mening dat het gemodificeerde FIGO-classificatiesysteem daarom de grootste kans heeft op een succesvolle implementatie.

Figuur 1

Classificatie van het CTG volgens gemodificeerde FIGO-richtlijn

CTG classificatie	Basis hart frequentie	Variabiliteit Activiteit	Deceleraties
Normaal CTG	• 110-150 bpm	• Acceleraties • 5-25 bpm	• Vroege deceleraties • Ongecompliceerde variabele deceleraties met een duur <60 sec en een slagenverlies <60 slagen
Suboptimaal CTG	• 100-110 bpm • 150-170 bpm • Korte periode bradycardie (<100 bpm ≤3 min)	• >25 bpm (saltatoir patroon) • <5 bpm >40 min met afwezigheid van acceleraties	• Ongecompliceerde variabele deceleraties met een duur <60 sec en een slagenverlies >60 slagen
	Combinatie van verschillende suboptimale kenmerken betekent een abnormaal CTG		
Abnormaal CTG	• 150-170 bpm en verminderde variabiliteit • >170 bpm • Persisterende bradycardie (<100 bpm >3 min)	• <5 bpm >60 min • Sinusoidaal patroon	• Gecomplieerde variabele deceleraties met een duur >60 sec • Herhaalde late deceleraties
Preterminaal CTG	• Totaal verlies aan variabiliteit (<2 bpm) en reactiviteit met of zonder deceleraties of bradycardie		

Tabel 1. CTG-classificatie en hieruit volgend beleid

CTG-classificatie	Beleid.
Normaal CTG	Expectatief, goede foetale conditie waarschijnlijk.
Suboptimaal CTG	Mogelijke oorzaak voor suboptimaal CTG opheffen, aanvullende diagnostiek overwegen.
Abnormaal CTG	Mogelijke oorzaak voor abnormaal CTG opheffen en aanvullende diagnostiek of termineren baring overwegen. Overweeg overleg met gynaecoloog*.
Preterminaal CTG	Baring termineren. Onmiddellijk medebeoordeling door gynaecoloog.

*De werkgroep beveelt aan om in concrete situaties afspraken vast te leggen over wanneer de gynaecoloog wordt gewaarschuwd bij een abnormaal CTG. De bekwaamheid van de verloskundig hulpverlener is hierbij een bepalende factor.

1.2 Hoe vaak dient een intrapartum-CTG beoordeeld te worden en hoe dient dit gedocumenteerd te worden?

Inleiding

Uit de Nederlandse perinatale audit van 2010 blijkt dat er afspraken ontbreken over hoe vaak een CTG durante partu beoordeeld dient te worden. Ook bleek het niet adequaat reageren op CTG-afwijkingen een veelvoorkomende substandaardfactor bij perinatale mortaliteit (1).

Samenvatting van de literatuur

Er zijn geen onderzoeken die de frequentie van beoordelen van CTG's en het documenteren hiervan hebben onderzocht in relatie tot de perinatale uitkomst. De ACOG adviseert om bij ongecompliceerde zwangerschappen elke 30 minuten in de ontsluitingsfase en elke 15 minuten in de uitdrijvingsfase het CTG te beoordelen. Voor gecompliceerde zwangerschappen adviseren zij respectievelijk 15 en 5 minuten (2,3). Daarnaast wordt geadviseerd dit regelmatig te documenteren (geen tijdsinterval genoemd). De Canadese richtlijn adviseert elke 15 minuten in de ontsluiting en elke 5 minuten in de uitdrijving het CTG te beoordelen (4,5). De RCOG geeft hierover geen aanbevelingen (6,7).

Conclusie

Geen bewijs	Er is geen adequaat onderzoek gedaan naar het verband tussen frequentie waarmee een CTG geclassificeerd en gedocumenteerd wordt en de perinatale uitkomst.
-------------	--

Overwegingen

Mede gezien de aanbeveling uit de Nederlandse perinatale audit 2010 is de werkgroep van mening dat een uniforme werkafspraken met betrekking tot de frequentie waarmee het CTG geclassificeerd en gedocumenteerd moet worden wenselijk is (1). Meerdere studies tonen aan dat het niet documenteren van CTG-classificatie, interpretatie en hieruit volgend beleid een vaak voorkomende substandaard factor is in casus met perinatale asfyxie en mortaliteit (8-11).

De aanbeveling is gebaseerd op consensus binnen de werkgroep, rekeninghoudend met haalbaarheid en pathofysiologische achtergronden. De werkgroep adviseert om tijdens de ontsluiting tenminste elk uur het CTG te classificeren en vervolgens de hierop gebaseerde conclusie en het beleid in het dossier te noteren. De werkgroep adviseert om tijdens de uitdrijving elke 15 minuten het CTG te classificeren. Omdat het tijdens de uitdrijving niet haalbaar is om ook direct te documenteren, wordt aanbevolen dit achteraf te doen, zodat de gedachtegang over het gevoerde beleid kan worden gevolgd. Indien het CTG niet normaal is, wordt geadviseerd om de frequentie van CTG-beoordeling aan te passen.

1.3 Voor welke vrouwen is continue CTG-bewaking durante partu geïndiceerd?

Inleiding

In Nederland bevallen vrouwen in de tweede of derde lijn onder verantwoordelijkheid van de gynaecoloog als er een verhoogd maternaal en/of perinataal risico is op slechte uitkomst. Het is dan gebruikelijk om intermitterende of continue CTG-bewaking toe te passen. De vraag is in welke situaties het geïndiceerd is om continu te bewaken.

Samenvatting van de literatuur

In de meeste trials, waarbij intermitterende auscultatie wordt vergeleken met continue cardiotocografie, wordt een onderscheid gemaakt tussen laag risico en hoog risico op perinatale asfyxie. Deze groepen worden echter niet duidelijk gedefinieerd en verschillen tussen de studies. Er worden voor de verschillende indicaties geen subgroepanalyses verricht. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken voor de verschillende indicaties.

Alleen voor meconiumhoudend vruchtwater wordt er een associatie gevonden tussen CTG-afwijkingen en perinatale uitkomsten. CTG-afwijkingen komen in aanwezigheid van meconiumhoudend vruchtwater vaker voor en zijn geassocieerd met perinatale morbiditeit (1-6).

In een retrospectieve cohort studie van 1975 vrouwen verhoogde de aanwezigheid van dik meconiumhoudend vruchtwater in combinatie met een abnormaal CTG de kans op perinatale mortaliteit en morbiditeit (OR 2,97, 95%-BI 1,88 tot 4,76). De volgende CTG-afwijkingen bleken risico verhogend: langdurige deceleraties, gecompliceerde variabele deceleraties, tachycardieën > 160 slagen per minuut en bradycardieën < 110 spm (6) (zie ook NVOG-richtlijn meconiumhoudend vruchtwater).

Uit een Cochrane review uit 2013 blijkt dat continue CTG-bewaking vergeleken met intermitterende auscultatie leidt tot een afname van neonatale convulsies en tot een toename van het aantal keizersnedes en kunstverlossingen. Deze effecten waren aantoonbaar in laag en hoog risico zwangerschappen. Er was geen significant effect op cerebraal palsy en perinatale mortaliteit waarbij data van goede kwaliteit met betrekking tot neuropsychologische langetermijntuitkomsten ontbreken (7).

Conclusie

Niveau 4	Behoudens voor meconiumhoudend vruchtwater is er geen adequaat onderzoek verricht welke voor een specifieke subgroep een voordeel laat zien van continue CTG-bewaking.
----------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat in geval van meconiumhoudend vruchtwater CTG-afwijkingen zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een slechte perinatale uitkomst.
----------	---

Overwegingen

Alhoewel er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om het gebruik van CTG in hoog risico zwangerschappen aan te bevelen, hoeft dit niet te betekenen dat het CTG geen voordelen heeft in zwangerschappen met een verhoogd risico op slechte perinatale uitkomsten.

De werkgroep is van mening dat een verhoogd risico op perinatale asfyxie of mortaliteit een indicatie is voor continue CTG-bewaking. Met continue CTG-bewaking wordt bedoeld dat de registratie tijdens de baring alleen kortdurend onderbroken mag worden in overleg met de behandelend arts of klinisch verloskundige. In de in tabel 2 opgenomen situaties kan er naar de mening van de werkgroep sprake zijn van een verhoogd risico op perinatale asfyxie of mortaliteit. De werkgroep is van mening dat continue CTG-bewaking voor de in tabel 2 opgenomen situaties op zijn minst overwogen moet worden.

Aangezien niet alle situaties hierin duidelijk omschreven kunnen worden (zoals bijvoorbeeld maternale of foetale ziekte) kan hiervan gefundeerd afgeweken worden. Het is aan te bevelen voor de bevalling met de zwangere af te stemmen hoe de foetus durante partu bewaakt zal worden (auscultatie, intermitterend CTG of continue CTG).

Tabel 2. Aandoeningen/situaties met verhoogd risico op perinatale asfyxie durante partu

(zwangerschapshypertensie)-preeclampsie
Medicamenteus behandelde diabetes (DM type 1, 2 en diabetes gravidarum)
Maternale ziekte, die gepaard gaat met verhoogd risico op asfyxie
Foetale ziekte, die gepaard gaat met verhoogd risico op asfyxie
Morbide obesitas (BMI > 40)
Intra-uteriene groeivertraging
Bloedgroepsensibilisatie
Overmatig vaginaal bloedverlies
Littekenuterus (bijv. na sectio caesarea)
Inleiding van de baring (vanaf moment dat patiënt in partu is)
Bijstimulatie met oxytocine
Pijnstilling (medicamenteus regionaal, bijv. epidurale analgesie of systemisch continu, bijv. Remifentanyl)
Koorts ($\geq 38^\circ\text{C}$)
Verdenking intra-uteriene infectie
Serotiniteit
Langdurig gebroken vliezen (≥ 24 uur à terme)
Vermoeden op overmatige uterusactiviteit
Meconiumhoudend vruchtwater
Afwijkend CTG bij intermitterende CTG-bewaking
Afwijkende cortonen bij auscultatie
Niet-vorderende uitdrijving
(N.B. stuitligging en meerlingzwangerschap vallen buiten het bestek van deze richtlijn)

Aanbevelingen hoofdstuk 1:

Het verdient aanbeveling in de Nederlandse situatie de gemodificeerde FIGO-classificatie te gebruiken tijdens een klinische bevalling van een à terme foetus (zie Figuur 1).

Het verdient aanbeveling om het CTG tijdens ontsluiting tenminste elk uur en tijdens de uitdrijving tenminste elke 15 minuten te classificeren en vervolgens de hierop gebaseerde conclusie en het beleid te documenteren (in de uitdrijving documentatie achteraf).

Het verdient aanbeveling continue CTG-bewaking toe te passen bij zwangeren met een verhoogd risico op perinatale asfyxie.

Hoofdstuk 2 Aanvullende technieken

Uitgangsvragen

1. Welke plaats heeft het MBO in combinatie met het CTG in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?
2. Welke plaats heeft ST-analyse in combinatie met het CTG in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?
3. Welke plaats heeft intra-uteriene druklijn in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?

2.1 *Welke plaats heeft het MBO in combinatie met het CTG in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?*

Inleiding

Microbloedonderzoek (MBO) is een techniek voor foetale bewaking durante partu die in combinatie met CTG-bewaking gebruikt wordt. De methode werd in de jaren '60 van de vorige eeuw in Berlijn geïntroduceerd om het aantal onnodige operatieve bevallingen in verband met foetale nood te reduceren vergeleken met CTG-bewaking alleen (1).

Als het CTG verdacht is voor foetale hypoxie wordt er een kleine hoeveelheid bloed uit de huid van het hoofd van de foetus afgenomen. In dit bloedmonster wordt de pH gemeten. Indien de pH-waarde hoger dan 7.25 is, wordt ervan uitgegaan dat er geen foetale nood is en CTG-bewaking wordt gecontinueerd. Als de pH tussen 7.20 en 7.25 is, wordt er gesproken van pre-acidose en

wordt er geadviseerd om het onderzoek na uiterlijk 30 minuten te herhalen. Een $\text{pH} \leq 7.20$ wordt geassocieerd met foetale hypoxie, waarna een spoedige bevalling nagestreefd dient te worden. Bij persisteren van de CTG-afwijkingen moet het microbloedonderzoek worden herhaald. Relatieve contra-indicaties voor microbloedonderzoek zijn maternale infecties (zoals met HIV en hepatitisvirus), (verhoogde kans op) foetale stollingsstoornissen en prematuriteit < 34 weken. Men moet zich realiseren dat er (pre-)analytische problemen kunnen zijn (vruchtwater-, maternaal bloed-, luchtbijmenging, problemen met apparatuur). Het meest voorkomende is luchtbijmenging, waardoor er CO_2 ontsnapt en de pH onterecht stijgt.

Het is ook mogelijk lactaat in het bloedmonster te bepalen (2). De afkapwaarden voor lactaat zijn afhankelijk van de gebruikte analyzer. De vraag of pH of lactaat de voorkeur heeft, wordt in een aparte uitgangsvraag beantwoord.

Samenvatting van de literatuur

In 2008 werden in een Cochrane meta-analyse de gegevens van 12 gerandomiseerde trials over de effectiviteit van het CTG verwerkt. Foetale bewaking werd door middel van het CTG, al dan niet in combinatie met het MBO, vergeleken met intermitterende auscultatie. Continue bewaking door middel van het CTG zonder MBO leidde tot een aanzienlijke stijging van het aantal keizersnedes (oddsratio (OR): 1,96; 95%-BI: 1,24-3,09), zonder een positief effect op de neonatale uitkomst. Indien echter de mogelijkheid bestond om naast het CTG een MBO te verrichten, werd een minder sterke stijging van het aantal keizersnedes gevonden (OR: 1,50; 95%-BI: 1,10-2,06) en daalde de frequentie van neonatale convulsies met 50% (OR: 0,49; 95%-BI: 0,29-0,84) (3).

De resultaten over de effectiviteit van bewaking door middel van het CTG gecombineerd met het MBO kwamen voort uit 6 van de 12 trials, die in de periode 1976-1989 verricht waren. Het gaat hier dus om resultaten van al oudere trials, waarin de frequentie van keizersnedes varieerde van 2,3-35%.

In 1979 werd een driearmige RCT verricht waarin 690 vrouwen voor het begin van een hoog risico bevalling gerandomiseerd werden voor intermitterende auscultatie, CTG-bewaking of CTG+MBO (4). Het sectiopercentage was 18% in de CTG-groep en 11% in de CTG+MBO-groep. Het verschil was niet statistisch significant. Er was geen verschil in neonatale uitkomsten. Hierbij valt op te merken dat het aantal inclusies laag was, waardoor verschillen niet aan te tonen zijn.

Lange termijn follow-up van deze trials beperkt zich tot 1 studie (5). Deze laat zien dat de lagere incidentie van neonatale convulsies niet gepaard ging met een betere uitkomst op termijn. Er zijn geen studies waarin continue CTG-bewaking alleen vergeleken wordt met die met CTG-bewaking mét MBO.

Een recente RCT naar de (kosten-)effectiviteit van het MBO om het aantal onnodige keizersnedes en vaginale kunstverlossingen te reduceren ontbreekt.

De methode is invasief. De kans op complicaties (bloeding en infectie) bij het afnemen van het foetale bloedmonster is 0.4 tot 6%. De complicaties zijn zelden ernstig (6).

Conclusie

Niveau 2	Er is indirect bewijs uit RCT's dat MBO met continue CTG-bewaking het aantal kunstverlossingen en keizersnedes verlaagt en de neonatale uitkomst verbetert in vergelijking met gebruik van CTG-bewaking alleen.
----------	---

Overwegingen

In Noord-Amerika wordt microbloedonderzoek vrijwel nooit gebruikt (7). Het beleid in Europa is niet uniform en staat ter discussie (8). De RCOG-richtlijn adviseert microbloedonderzoek (9). In Nederland werd het MBO in een eerdere richtlijn ook aanbevolen (NVOG 2003) maar is er een grote praktijkvariatie (10). Het MBO wordt niet in alle Nederlandse klinieken consequent gebruikt. Een nationale enquête uit 2009 laat zien dat het in 87% van alle Nederlandse klinieken het mogelijk is een MBO te verrichten. Het percentage à terme in opzet vaginale partus waarbij dit gebeurt wisselt echter van 10-15 % van deze partus in opleidingsziekenhuizen tot 2-3% in niet-opleidingsziekenhuizen. Een belangrijke reden hiervoor is mogelijk dat dit onderzoek slechts een momentopname geeft en bij een persisterend afwijkend CTG herhaald dient te worden. Verder is het MBO invasief, kan technisch lastig zijn en patiëntonvriendelijk. Bij tenminste 10-20% van de pogingen lukt het niet het MBO uit te voeren en daardoor kan het een tijdrovende procedure zijn (11). Bovendien vergt het uitvoeren van een MBO goede training en goede logistiek voor de bepaling van het monster.

Op grond van de beschreven literatuur is er indirect bewijs van RCT's dat MBO met continue CTG-bewaking het aantal kunstverlossingen voor foetale nood en het aantal sectio's kan doen verlagen. Het wetenschappelijk bewijs ondersteunt niet het gebruik van MBO in verband met gebrek aan directe vergelijking, maar klinische ervaring en bewijs van indirecte vergelijkingen suggereren dat MBO sommige kunstverlossingen en keizersnedes kan voorkomen. Gezien het gebrek aan direct bewijs omtrent de kosteneffectiviteit van het MBO, beveelt de werkgroep aan om een RCT hiernaar uit te voeren om de kennislacune op te vullen.

2.2 Welke plaats heeft ST-analyse in combinatie met het CTG in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?

Inleiding

Sinds 2000 wordt de STAN[®]-methode in de klinische praktijk toegepast. Op dit moment (2012) werkt 30% van alle Nederlandse verloskunde afdelingen met STAN[®].

Samenvatting van de literatuur

Inmiddels zijn vijf RCT's verricht, waarin het CTG werd vergeleken met CTG plus ST-analyse bij 15.352 vrouwen > 36 weken durante partu (1-5). De Cochrane-analyse is recent geactualiseerd (2012) en er zijn verschillende meta-analyses verschenen, waaronder een individual-patient-data meta-analyse, waarbij de data van de vier laatste RCT's zijn gebruikt (6,7,8,9). De resultaten van de meta-analyses komen overeen. In de IPD-meta-analyse met 12.987 geanalyseerde vrouwen ging het gebruik van ST-analyse samen met een niet-significante lagere incidentie van metabole acidose bij de geboorte (relatief risico (RR): 0.76, 95% CI 0.53-1.10). Het aantal MBO's was significant lager wanneer gebruik werd gemaakt van STAN (RR 0.49, 95% CI 0.44-0.75), evenals het aantal vaginale kunstverlossingen (RR 0.90, 95% CI 0.83-0.99). Het aantal sectio's was niet lager, evenals het aantal opnames op de NICU, lage Apgarscores, encephalopathieën en perinatale sterftes (zie tabel 1,2 en 3). In de subgroepanalyse van vrouwen met een zwangerschapsduur >41 weken was het aantal NICU-opnames lager in de STAN[®]-arm (RR 0.61, 95% CI 0.39-0.95). Er zijn geen studies met een lange termijn follow-up. Zie bijlage 2 voor de evidence-tabellen. Twee kosten-effectiviteitstudies hebben laten zien dat STAN[®] kosteneffectief is (10,11).

Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat het gebruik van ST-analyse leidt tot een significante daling van het aantal vaginale kunstverlossingen (RR 0.9) en het aantal MBO's (RR 0.5). Een significante daling in metabole acidose is niet aangetoond. (Let wel: in klinieken die MBO gebruiken.)
Niveau 1	Het is aangetoond dat het gebruik van ST-analyse kosteneffectief is ten opzichte van het gebruik van CTG + MBO.

Overwegingen

Het gebruik van STAN[®] als methode van foetale bewaking, in vergelijking met foetale bewaking met het conventionele CTG, leidt tot een reductie van het aantal vaginale kunstverlossingen en een reductie van het aantal benodigde microbloedonderzoeken. Een reductie in het optreden van metabole acidose en neonatale uitkomst zoals sterfte, cerebrale parese en encephalopathie is echter niet aangetoond. De vraag is dan ook of het minder doen van MBO's en een kleine afname in vaginale kunstverlossingen voldoende is om te adviseren STAN[®] overal te implementeren. Het is echter de enige methode die volgens de huidige standaard van evidence-based-medicine voldoende is onderzocht en waarvan voordelen zijn aangetoond ten opzichte van CTG-bewaking alleen of CTG plus MBO.

Wat zijn de andere voordelen en beperkingen in de dagelijks praktijk?

Training is een belangrijk aspect in het gebruik van STAN[®]. In de Zweedse trial bleek een verschil in effecten op metabole acidose en kunstverlossingen in de eerste helft van de trial vergeleken met de tweede helft (2). Na een intensieve trainingsperiode na interimanalyse waren de verschillen groter ten gunste van STAN[®]. Ook in cohort-studies wordt het effect op metabole acidose naarmate meer STAN-registraties worden gedaan groter (12,13). In een Zweedse kliniek daalde de incidentie van metabole acidose na implementatie van de STAN[®]-methodologie in 7 jaar van 0.7 % naar 0.06 % (13).

Op dit moment zijn er voldoende STAN[®]-cursussen in Nederland, maar blijft het effect ook afhankelijk van training en bespreking van casuïstiek in de kliniek.

Beperkingen van de STAN[®]-methode zijn dat de methode is gebaseerd op de visuele beoordeling van het CTG. De grote variatie in CTG-interpretatie tussen verschillende beoordelaars speelt dus logischerwijs ook een rol bij bewaking door STAN[®], alhoewel studies hebben laten zien dat de CTG-classificatie meer uniform werd door het gebruik van de STAN[®] klinische richtlijnen (14-16). Een tweede potentiële beperking van de STAN[®]-methode, deels veroorzaakt door de visuele (onbetrouwbare) beoordeling van het CTG, is het inconsistent volgen van de (STAN[®]) klinische richtlijnen. In een case-report waarin ondanks bewaking door ST-analyse van het foetale ECG, drie kinderen met ernstige acidose (arteriële navelstreng pH < 7.00) geboren werden, komen enkele beperkingen bij het gebruik van de STAN[®]-methode naar voren (17).

Slechte ECG-sigitaal kwaliteit, moeilijkheden bij de correcte interpretatie van het CTG, het consequent volgen van de STAN[®] klinische richtlijnen en de tot op heden incomplete kennis over de intrapartum foetale pathofysiologie (bijvoorbeeld in de situatie van maternale koorts), kunnen leiden tot onverwachte en ongunstige uitkomsten.

Mede naar aanleiding van deze casus leidde een consensusoverleg tussen Europese STAN[®]-experts in 2007 in Utrecht dan ook tot aanvulling op de richtlijnen (18).

Ook een secundaire analyse van de Nederlandse STAN[®]-trial liet zien dat in gevallen van een slechte perinatale uitkomst in de helft van de gevallen de STAN[®]-richtlijnen niet waren gevolgd (19).

Er zijn geen trials waarbij het CTG + MBO wordt vergeleken met STAN[®], zonder gebruik van MBO. Op dit moment kan het MBO dan ook niet vervangen worden door STAN[®], maar alleen in aantal worden verminderd. Op dit moment loopt in de USA een trial waarbij het CTG wordt vergeleken met CTG + ST-analyse zonder dat MBO's worden verricht (NCT01131260).

2.3. *Welke plaats heeft de intra-uteriene druklijn in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?*

Inleiding

De weeënactiviteit kan via een intra-uteriene drukkatheter geregistreerd worden. De drukkatheter wordt via vagina en cervix tot in de amnionholte gebracht. Dit zou vooral bij gebruik van oxytocine leiden tot betere maternale en foetale uitkomsten van de baring en werd daardoor in Nederland ook op grote schaal toegepast tijdens een inleiding of bijstimulatie van de baring.

Samenvatting van de literatuur

In de Cochrane-analyse van december 2012, waarin 3 gerandomiseerde studies zijn geïnccludeerd, waarbij uitwendige tocodynamometrie werd vergeleken met intra-uteriene drukmeting bij vrouwen die werden bijgestimuleerd met oxytocine of werden ingeleid, werden geen voordelen gezien van het gebruik van een intra-uteriene druklijn (1). De grootste studie binnen de meta-analyse is de in 2010 gepubliceerde RCT uit eigen land (2). Hierin werden 1456 barende vrouwen geïnccludeerd met een amenorroeduur van meer dan 36 weken. Vrouwen met een sectiolitteken werden geëxcludeerd. De vrouwen werden gerandomiseerd naar uitwendige of inwendige weeënregistratie. De primaire uitkomstmaat was het aantal kunstverlossingen. Er werden geen aanwijzingen gevonden dat het gebruik van een intra-uteriene drukkatheter het aantal kunstverlossingen verlaagt. Het percentage kunstverlossingen was 29.6% bij uitwendige registratie en 31.3% bij inwendige registratie, (RR bij inwendige registratie 1.1, 95% BI 0.91 tot 1.2). Er werden ook geen significante verschillen gezien met betrekking tot het gebruik van pijnbestrijding en antibiotica of de duur van de baring (secundaire uitkomstmaten).

Het aantal inclusies was echter te klein om een verschil in neonatale uitkomsten aan te tonen. Het is niet bekend of het gebruik van een intra-uteriene drukkatheter in bepaalde subgroepen (bijv. obesitas, baring na sectio, slechte uitwendige weeënregistratie) wel of niet zinvol is.

Het gebruik van een drukkatheter is niet zonder risico's. Er zijn casus van beschadiging van placentaire en foetale vaten, perforatie van de uterus en anafylactische reacties beschreven (3-5).

Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat het standaard gebruik van een intra-uteriene drukkatheter in vergelijking met uitwendige tocodynamometrie het aantal kunstverlossingen niet verlaagt.
----------	---

Overwegingen

Op basis van de meta-analyse blijkt dat het routinematig gebruik van een intra-uteriene druklijn bij gebruik van oxytocine geen effect heeft op het aantal kunstverlossingen. Gezien deze resultaten, kans op complicaties (weliswaar zeldzaam, maar dan wel ernstig) en de hogere kosten van een intra-uteriene druklijn wordt het routinematig gebruik van een druklijn afgeraden. Uit verschillende onderzoeken blijkt echter wel dat er meer signaalverlies is bij externe tocodynamometrie vergeleken met een intra-uteriene drukkatheter, met name bij obese patiënten (6-7). Daarnaast was een sectio in de anamnese een exclusie criterium in de Nederlandse trial. Over deze subgroepen kan de werkgroep geen aanbevelingen doen. Als er geen goede weeënregistratie verkregen wordt, valt te overwegen een intra-uteriene druklijn te gebruiken.

Electrohysterographie, waarbij met een uitwendige electrode de elektrische activiteit van het myometrium wordt gemeten, is een nieuwe techniek, waarvan de waarde voor de klinische praktijk op dit moment wordt onderzocht.

Aanbevelingen Hoofdstuk 2

De werkgroep is van mening dat er in elke kliniek mogelijkheid moet zijn om aanvullende technieken ter foetale bewaking beschikbaar te hebben. Geschikte technieken zijn microbloedonderzoek en ST-analyse.

De werkgroep is van mening dat bij twijfel over de foetale conditie (abnormaal CTG zonder STAN of bepaalde situaties tijdens een STAN-registratie) het verrichten van een MBO is aan te bevelen.

Ondanks de bewezen voordelen van het gebruik van ST-analyse (daling van het aantal MBO's en kunstverlossingen) spreekt de werkgroep geen algemene aanbeveling uit voor het gebruik van ST-analyse omdat een positief effect op neonatale uitkomsten niet is aangetoond.

Het routinematig gebruiken van een intra-uteriene druklijn voor de registratie van uterus activiteit, ook bij het gebruik van weeënstimulerende middelen, wordt niet aanbevolen.

Als er met uitwendige drukmeting geen betrouwbare registratie wordt verkregen, is de werkgroep van mening dat er een aanvullende waarde kan zijn van een intra-uteriene druklijn.

Hoofdstuk 3 Therapie

Uitgangsvragen

1. Is amnioinfusie zinvol bij vrouwen met een abnormaal CTG?
2. Welke plaats heeft tocolyse bij vrouwen met een abnormaal CTG?

3.1 *Is amnioinfusie zinvol bij vrouwen met een abnormaal CTG?*

Inleiding

Amnioinfusie is het via de cervix in de amnionholte laten lopen van fysiologisch zout. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een intra-uteriene drukkatheter met een extra lumen. Van amnioinfusie werd verondersteld dat het risico op perinatale mortaliteit en morbiditeit afneemt bij een aantal complicaties die tijdens de baring kunnen optreden zoals meconiumhoudend vruchtwater, oligohydramnion en variabele deceleraties.

Potentiële mechanismen zouden zijn verdunning van meconium, waardoor de kans op optreden van meconiumaspiratie zou afnemen en vermindering van de druk op de navelstreng, waardoor minder kans op foetale acidose zou ontstaan. Amnioinfusie is mogelijk niet zonder risico. Complicaties die in verband worden gebracht met amnioinfusie zijn chorio-amnionitis, abruptio placentae, navelstrengprolaps, vruchtwaterembolie, uterusruptuur en maternale sterfte.^{1,2,3} Over de toepassing van amnioinfusie bij meconiumhoudend vruchtwater wordt verwezen naar desbetreffende NVOG-richtlijn.^{6,7}

Samenvatting van de literatuur

In 2012 is een Cochrane-review verschenen over de effectiviteit van amnioinfusie bij verdenking op navelstrengcompressie tijdens de baring (1). Hierin wordt onderscheid gemaakt tussen transcervicale amnioinfusie en transabdominale amnioinfusie. Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag worden alleen de studies met transcervicale amnioinfusie meegenomen. Verder wordt onderscheid gemaakt tussen studies op basis van inclusiecriteria. Er werden 15 studies geïnccludeerd waarvan drie studies als inclusie criterium het aanwezig zijn van variabele deceleraties (therapeutische amnioinfusie), negen studies een oligohydramnion (profylactische amnioinfusie) en drie een gemengde of andere indicatie (langdurig gebroken vliezen met oligohydramnion etc.) hadden. Om de uitgangsvraag te beantwoorden is alleen gekeken naar de trials waarbij het inclusie criterium variabele deceleraties was (2, 3, 4). Er worden de volgende effecten gevonden: overall sectio's (1 trial, n=150, RR 1.04 95%CI 0.69-1.56), sectio voor foetale nood (3 trials, n=683, RR 0.70, 95% CI 0.60-0.82), vaginale kunstverlossing overall (1 trial, n=150, RR 0.95, 95% CI 0.55-1.63), vaginale kunstverlossing foetale nood niet vermeld, persisterende variabele deceleraties (3 trials, n=682, RR 0.44, 95% CI 0.24-0.80), Apgar score <7 na 5 minuten (3 trials, n=382, RR 0.47, 95% CI 0.16-1.38), opname op neonatologie (IC/HC) (2 trials, n=586, RR 0.65, 95% CI 0.32-1.31).

De methodologische kwaliteit van de onderzoeken is echter beperkt en het aantal patiënten per onderzoek was relatief klein met maar twee studies met meer dan 200 patiënten. Bovendien wordt in geen van de studies melding gemaakt of aanvullende technieken, in het geval van een abnormaal CTG, werden gebruikt. Aangezien de diagnose foetale nood dan op basis van het CTG zal zijn gesteld, is het de vraag of de resultaten generaliseerbaar zijn naar een situatie waarbij wel STAN[®] en/of MBO's worden verricht. De afname in post partum endometritis kan mogelijk ook worden verklaard door een lager aantal sectio's in de amnioinfusiegroep. De studies zijn te klein om

zeldzame mogelijk ernstige maternale complicaties als vruchtwaterembolie of complicatie als gevolg van het inbrengen van de katheter te onderzoeken.

Conclusie

Niveau 1	In een meta-analyse had amnioinfusie bij aanwezigheid van variabele deceleraties geen effect op het totaal aantal sectio's en neonatale uitkomsten zoals Apgarscore en opname op een IC/HC. Amnioinfusie gaf wel een afname van persisterende variabele deceleraties en het aantal sectio's voor foetale nood.
----------	--

Overwegingen

Deze recente Cochrane-analyse laat een voordeel zien van het toepassen van amnioinfusie op zowel maternale als neonatale uitkomsten als gekeken wordt naar de combinatie van vrouwen met oligohydramnion, variabele deceleraties en gemengde indicaties. Er zijn echter een aantal belangrijke methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies. Er is nogal wat variatie in het stellen van de diagnose oligohydramnion en het beoordelen van de ernst van de variabele deceleraties en classificatie van het CTG. Verder waren er maar twee studies met meer dan 200 deelnemers en in geen van de studies wordt duidelijk besproken of er mogelijkheid tot het doen van een MBO was en of er MBO's zijn gedaan. Hierdoor is het de vraag of de afname van het aantal sectio's in de amnioinfusiegroep er ook zou zijn als consequent STAN[®] of MBO's zouden zijn gebruikt bij persisterende variabele deceleraties. Hiermee is de vraag of de studieresultaten generaliseerbaar zijn naar de Nederlandse situatie waar in de meeste klinieken STAN[®] of MBO's worden gebruikt. Daarnaast waren er maar drie studies met in totaal 686 inclusies als gekeken wordt naar de variabele deceleraties als inclusiecriterium. Aan de andere kant zijn weinig complicaties beschreven en lijken er dus wel voordelen te zijn aan het gebruik van amnioinfusie bij variabele deceleraties.

De werkgroep is van mening dat er te weinig evidence is om amnioinfusie bij variabele deceleraties routinematig aan te bevelen. Het valt echter te overwegen om amnioinfusie toe te passen bij variabele deceleraties op het CTG, met name in situaties waar MBO's of STAN[®] niet beschikbaar zijn.

3.2 Welke plaats heeft tocolyse bij vrouwen met een abnormaal CTG?

Inleiding

Een abnormaal CTG durante partu (gecompliceerde variabele deceleraties, bradycardie e.a.) kan ontstaan op het moment dat foetale compensatiemechanismen tekort schieten tijdens de uteriene contracties. Het kan foetale hypoxemie, en zowel metabole als respiratoire acidose betekenen. Verschillende maatregelen zijn bedoeld om de utero-placentaire perfusie durante partu te bevorderen. Linkerzij ligging of oxytocine stimulatie stoppen zijn daar voorbeelden van. De theorie achter acute tocolyse durante partu is dat contracties tijdelijk uitblijven, zodat de utero-placentaire perfusie, en hiermee de foetale conditie, kan herstellen. Echter, welke bewijsvoering is hier voor?

Wetenschappelijke vraagstelling/ PICO

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en):

- P Vrouwen durante partu met een abnormaal CTG
- I Tocolyse
- C Geen tocolyse
- O
 - Perinatale uitkomst (composite outcome)
 - Normalisering van CTG

1. Geeft tocolyse in vergelijking met geen tocolyse een verbetering van perinatale uitkomst wanneer dit gegeven wordt bij een abnormaal CTG durante partu?
2. (Is er een voorkeur voor tocolytisch middel ten aanzien van de effectiviteit?)

Zoekstrategie

In de databases Medline (OVID) en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar studies waarin gekeken is naar perinatale uitkomst wanneer acute tocolyse durante partu werd gegeven vanwege een abnormaal CTG. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1. De literatuurzoekactie leverde 6 relevante artikelen op, welke zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan zijn in bijlage 2 te vinden.

Samenvatting literatuur

Beschrijving/ resultaten studies

Van de 6 gevonden relevante studies zijn er slechts twee waarin tocolyse vergeleken wordt met geen tocolyse, in relatie tot perinatale uitkomst en effect op het CTG.

De eerste hiervan betreft de Cochrane systematic review, met een update uit 2009 (echter literatuur tot mei 2006), van Kulier et al. Zij beschrijven de perinatale uitkomsten wanneer tocolyse gegeven wordt bij verdenking op foetale nood, vergeleken met geen tocolyse. In deze Cochrane worden slechts drie studies geïnccludeerd met kleine patiëntenpopulaties. Twee studies hiervan vergelijken een beta-sympathicomimeticum met geen behandeling, de derde gebruikt magnesiumsulfaat in de vergelijkende arm. De systematic review toont een significante verbetering van het CTG na toediening van tocolytica. De auteurs suggereren op basis hiervan dat tocolytica gebruikt kunnen worden voor tijdwinst bij een verdenking op foetale nood.

De tweede studie is van Briozzo et al. uit 2007, waarin tocolyse met Fenoterol (beta sympathicomimeticum) en uitgestelde sectio vergeleken wordt met een spoed sectio in het geval van verdenking op foetale nood. 390 patiënten, gelijk verdeeld over de twee groepen, zijn geïnccludeerd, waarbij als primaire uitkomst NICU- opname en neonatale metabole acidose (arterieel navelstrenggas pH <7,10) wordt beschreven. Zij tonen aan dat in de groep waarin een spoed sectio caesarea werd verricht, het aantal NICU- opnames significant groter is (RR 2,14, 95% CI 1,23 – 3,74), de base excess groter is (RR 1,48, 95% CI 1,00 – 2,20), maar er geen verschil is in neonatale acidose (RR 1,47, 95% CI 0,95 – 2,27). Dit onderzoek is niet geïnccludeerd in de Cochrane review uit 2009.

Palomäki et al. uit 2004 is een observationele cohort studie, zonder controle groep, waarin verbetering van het CTG beschreven wordt na het geven van acute tocolyse (zowel ritodrine als buphenine worden gebruikt). Aangezien dit een observationele studie is, en een aantal methodologische problemen kent, nemen wij deze studie niet mee voor de uiteindelijke conclusie. De overige drie gevonden artikelen hebben een andere studie-opzet, waarin 2 verschillende tocolytische middelen met elkaar vergeleken worden. Pullen et al. uit 2007 beschrijft het verschil in effectiviteit van terbutaline (beta-sympathicomimeticum) met nitroglycerine als tocolyticum. De primaire uitkomst is een succesvolle intra-uteriene resuscitatie, wat normalisatie van het CTG en afzien van een kunstverlossing inhoudt. Het betreft relatief kleine groepen, met 57 vrouwen in de terbutaline groep, en 53 vrouwen in de groep met nitroglycerine. In de primaire uitkomst worden geen verschillen gezien tussen Terbutaline en nitroglycerine. Het verschil in tocolytisch vermogen van beide middelen is echter duidelijk: Terbutaline gaf een significante vermindering van

contracties ($p = 0,002$). Het is opvallend dat na nitroglycerine het mediaan aantal contracties per 10 minuten nauwelijks afneemt (5 naar 4).

De Heus et al. toont in 2008 de verschillen in maternale cardiovasculaire parameters van Ritodrine en Atosiban bij acute tocolyse. Daarnaast beschrijven zij perinatale uitkomsten in het gebruik van deze middelen. Uit deze studie blijkt dat Ritodrine leidt tot een significante stijging van de maternale hartslag ($p < 0,001$), evenals een stijging in foetale hartslag op het CTG ($p < 0,001$). Ritodrine en Atosiban zijn niet verschillend in tocolytisch vermogen, ook worden geen verschillen in neonatale acidose waargenomen.

Afschar et al. uit 2004 beschrijft een pilot studie, waarin Hexoprenaline en Atosiban worden vergeleken ten aanzien van de perinatale uitkomst. Het betreft een kleine studie, waarin in beide groepen slechts 13 patiënten geïnccludeerd zijn. Zij stellen dat de middelen beide effectief zijn in tocolytisch vermogen, en dat het de foetale hartslag op het CTG laat herstellen.

Bewijskracht van de literatuur

Perinatale uitkomst

Aangezien de deelvraag zich richt op de mogelijk toegevoegde waarde van acute tocolyse, is slechts de RCT van Briozzo et al. met de Cochrane systematic review van belang voor het beantwoorden van de vraag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'NICU-opnames' is met 1 niveau verlaagd vanwege het feit dat in de RCT de randomisatie niet geblindeerd was, bovendien was geen tijdspad postpartum/ follow-up gerapporteerd.

Conclusie literatuur

Matig GRADE	Er is matig bewijs dat het geven van acute tocolyse bij vrouwen met een abnormaal CTG durante partu de perinatale uitkomst en het CTG verbetert. <i>Kulier et al. 2009, Briozzo et al. 2007</i>
------------------------	--

Overwegingen

De literatuur over acute tocolyse durante partu in relatie tot perinatale uitkomsten is schaars. Meer onderzoek op dit gebied is wenselijk.

Pathofysiologisch kan gesteld worden dat bij uteriene contracties de utero-placentaire perfusie afneemt: bij een foetus met verminderde compensatiemechanismen kan dit leiden tot foetale

hypoxemie en metabole en respiratoire acidose. Met deze rationale lijkt het geven van acute tocolyse bij een abnormaal CTG, waarmee beoogd wordt de utero-placentaire perfusie te bevorderen, een goede manier van intra-uteriene resuscitatie. Alhoewel geen duidelijk bewijs werd gevonden dat de perinatale uitkomst verbetert, waren de studies wel consequent in hun conclusie dat het aantal contracties afneemt na tocolyse, en het CTG verbetert. Om deze reden lijkt het dan ook logisch acute tocolyse toe te passen bij een abnormaal CTG: enerzijds om een eventuele tachysystolie op te heffen, en anderzijds om tijd te winnen voor het verrichten van een sectio. Of dit eveneens geldt bij een normaal weeënpatroon zinvol is, is niet duidelijk.

De meest gevonden literatuur beschrijft acute tocolyse middels het gebruik van een beta-sympathomimeticum. Een review van De Heus et al. uit 2008⁷ beschrijft de effectiviteit van de verscheidene tocolytische middelen. Hij stelt dat beta-sympathicomimetica effectief zijn voor acute tocolyse, maar dat geen voorkeur uitgesproken kan worden voor welk type, of dosering. Atosiban vergeleken met Ritodrine toont een zelfde mate van tocolytische activiteit² en lijkt een aantrekkelijk alternatief voor acute tocolyse, met name omdat hiermee nauwelijks maternaal systemische bijwerkingen optreden^{2,6}. Indien contracties spontaan op gang zijn gekomen zou Atosiban mogelijk minder effectief zijn in het verminderen van de intra-uteriene druk vergeleken met Ritodrine. Dit is echter gebaseerd op verschillen in zeer kleine groepen². Wanneer er gebruik wordt gemaakt van oxytocine ter stimulatie, zijn Atosiban en Ritodrine gelijk in acuut tocolytisch vermogen. Gezien het bijwerkingsprofiel van beta-sympathicomimetica bestaat er bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis een voorkeur voor Atosiban.

Er is geen bewijs is over de meest optimale dosering van tocolytica. Voor Atosiban is een intraveneuze injectie van 7,5 mg gebruikelijk. Voor Ritodrine is een injectie van 10 mg intramusculair of 5 mg intraveneus gebruikelijk, eventueel gevolgd door een tweede bolus van 5 mg intraveneus.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat het toedienen van acute tocolyse bij een abnormaal CTG durante partu overwogen kan worden. Dit geldt met name in het geval van een tachysystolie, en voorafgaand aan het verrichten van een sectio caesarea op de verdenking van foetale nood.

De werkgroep is van mening dat er geen voorkeur uitgesproken kan worden tussen Atosiban, beta-sympathicomimetica en nitroglycerine met betrekking tot het tocolytisch effect.

De werkgroep is van mening dat Atosiban heeft het meest gunstige bijwerkingsprofiel heeft vergeleken met beta-sympathomimetica en nitroglycerine.

Referenties

Hoofdstuk 1.

Vraag 1.1

1. Alfirevic Z, Devane G, Gyte ML. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3. Art.No.: CD006066. DOI:10.1002/14651858.CD006066.
2. Bernardes J, Costa-Pereira A, Ayres-de-Campos D, van Geijn HP, Pereira-Leite L. Evaluation of interobserver agreement of cardiotocograms. *Int J Gynecol Obstet* 1997;57(1):33–7.
3. Donker DK, van Geijn HP, Hasman A. Interobserver variation in the assessment of fetal heart rate recordings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;52(1):21–8.
4. Paneth N, Bommarito M, Stricker J. Electronic fetal monitoring and later outcome. *Clin Invest Med* 1993;16(2):159–65.
5. Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Costa-Pereira A, Pereira-Leite L. Inconsistencies in classification by experts of cardiotocograms and subsequent clinical decision. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(12):1307–10.
6. Berglund S, Pettersson H, Cnattingius S, Grunewald C. How often is a low Apgar score the result of substandard care during labour? *BJOG* 2010;117:968-78.
7. Berglund S, Grunewald C, Pettersson H, Cnattingius S. Severe asphyxia due to delivery-related malpractice in Sweden 1990-2005. *BJOG* 2008;115:316-23.
8. Knijfde A, Pattinson RC. Confidential enquiries into quality of care of women in labour using Hypoxic Ischemic Encephalopathy as a marker. *F, V&V in ObGyn* 2010;2:219-25.
9. Evers ACC, Brouwers HAA, Nikkels PGJ, Boon J, van Egmond-Linden A, Hart C, Hillegersberg, Snuif Y, Sterken-Hooisma S, Steins Bisschop LN, Westerhuis MEMH, Bruinse HW, Kwee A.
Substandard care in delivery-related asphyxia among term infants: prospective cohort study *Acta Obstet Gynecol Skand*, 2012.
10. Stichting Perinatale Audit Nederland. Aterme sterfte 201 Perinatale audit: eerste verkenningen. Utrecht 2011.
11. FIGO subcommittee on Standards in Perinatal Medicine. Guidelines for the use of fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet* 1987;25(3):159–67.
12. ACOG Practice Bulletin 106. Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009;114:192-202.

13. Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *JOGNN* 2008;37:510–5.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of electronic fetal monitoring. Evidence-based clinical guideline, number 8. London: RCOG Press; 2001.
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Intrapartum care. London: RCOG Press; 2007.
16. Liston R, Crane J, Hamilton E, Hughes O, Kuling S, MacKinnon C, McNamara H, Milne K, Richardson B, Trépanie MJ; Working Group on Fetal Health Surveillance in Labor, Executive and Council, Maternal-Fetal Medicine Committee, Clinical Practice Guideline Committee, and ALARM Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists Canada; Canadian Medical Protection Association. Fetal health surveillance in labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24:250-76.
17. Liston R, Crane J, Hughes O, Kuling S, MacKinnon C, Milne K, Richardson B, Trépanier MJ; Fetal Health Surveillance Working Group. Fetal health surveillance in labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24:342-55;
18. Liston R, Sawchuck D, Young D; Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada; British Columbia Perinatal Health Program. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29:S3-56.
19. Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Twenty-five years after the FIGO guidelines for the use of fetal monitoring: Time for a simplified approach? *Int J Gynecol Obstet* 2010;110:1-6.
20. Hill JB, Chauhan SP, Magann EF, Morrison JC, Abuhamad AZ. Intrapartum Fetal Surveillance: Review of Three National Guidelines. *Am J Perinat* 2012; april, epub.

Vraag 1.2

1. Stichting Perinatale Audit Nederland. Aterme sterfte 201 Perinatale audit: eerste verkenningen. Utrecht 2011.
2. ACOG Practice Bulletin 106. Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009;114:192-202.
3. Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *JOGNN* 2008;37:510–5.
4. Liston R, Crane J, Hamilton E, Hughes O, Kuling S, MacKinnon C, McNamara H, Milne K, Richardson B, Trépanie MJ; Working Group on Fetal Health Surveillance in Labor, Executive and Council, Maternal-Fetal Medicine Committee, Clinical Practice Guideline Committee, and ALARM

- Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists Canada; Canadian Medical Protection Association. Fetal health surveillance in labour. J Obstet Gynaecol Can. 2002;24:250-76.
5. Liston R, Sawchuck D, Young D; Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada; British Columbia Perinatal Health Program. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. J Obstet Gynaecol Can. 2007;29:S3-56.
 6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of electronic fetal monitoring. Evidence-based clinical guideline, number 8. London: RCOG Press; 2001.
 7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Intrapartum care. London: RCOG Press; 2007.
 8. Berglund S, Pettersson H, Cnattingius S, Grunewald C. How often is a low Apgar score the result of substandard care during labour? BJOG 2010;117:968-78.
 9. Berglund S, Grunewald C, Pettersson H, Cnattingius S. Severe asphyxia due to delivery-related malpractice in Sweden 1990-2005. BJOG 2008;115:316-23.
 10. Knijfde A, Pattinson RC. Confidential enquiries into quality of care of women in labour using Hypoxic Ischemic Encephalopathy as a marker. F, V&V in ObGyn 2010;2:219-25.
 11. Evers ACC, Brouwers HAA, Nikkels PGJ, Boon J, van Egmond-Linden A, Hart C, Hillegersberg, Snuif Y, Sterken-Hooisma S, Steins Bisschop LN, Westerhuis MEMH, Bruinse HW, Kwee A. Substandard care in delivery-related asphyxia among term infants: prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012.

Vraag 1.3

1. Starks GC. Correlation of meconium-stained amniotic fluid, early intrapartum fetal pH, and Apgar Score as predictors of neonatal outcome. Obstet Gynecol 1980;56:604-9.
2. Miller FC, Sacks DA, Yeh S-Y. Significance of meconium during labour. Am J Obstet Gynecol 1975;122:573-80.
3. Baker N, Kilby MD, Murray H. An assessment of the use of meconium alone as an indication for fetal blood sampling. Obstet Gynecol 1992;80:792-96.
4. Steer PJ, Eigbe F, Lissauer TJ et al. Interrelationships among abnormal cardiotocograms in labor, meconium staining of the amniotic fluid, arterial cord blood pH, Apgar Scores. Obstetrics and gynecology 1989;74:715-21.
5. Meis PJ, Hobel CJ, Ureda JR. Late meconium passage in labor-a sign of fetal distress. Obstetrics and Gynecology 1982;59:332-5.
6. Xu H, Mas-Calvet M, Wei SQ, Luo ZC, Fraser WD. Abnormal fetal heart rate tracing patterns in patients with thick meconium staining of the amniotic fluid: association with perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2009;200:283.e1-7.

7. Alfirevic Z, Devane G, Gyte ML. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3. Art.No.: CD006066. DOI:10.1002/14651858.CD006066.

Hoofdstuk 2

Vraag 2.1

1. Bretscher J, Saling E: pH values in the human fetus during labor. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1967, 97(7):906-911.
2. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB: Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. CochraneDatabaseSystRev 2010, 3:CD006174.
3. Alfirevic Z, Devane G, Gyte ML. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3. Art.No.: CD006066. DOI:10.1002/14651858.CD006066
4. Haverkamp AD, Orleans M, Langendoerfer S, McFee J, Murphy J, Thompson HE: A controlled trial of the differential effects of intrapartum fetal monitoring. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1979, 134(4):399-412.
5. Grant A, O'Brien N, Joy MT, Hennessy E, MacDonald D. Cerebral palsy among children born during the Dublin randomized trial of intrapartum monitoring. Lancet 1989;8674:1233–6.
6. Schaap TP, Moormann KA, Becker JH, Westerhuis ME, Evers A, Brouwers HA, Schuitemaker NW, Visser GH, Kwee A: Cerebrospinal fluid leakage, an uncommon complication of fetal blood sampling: a case report and review of the literature. Obstetrical and Gynecological Survey 2011, 66(1):42-46.
7. Goodwin TM, Milner-Masterson L, Paul RH: Elimination of fetal scalp blood sampling on a large clinical service. Obstetrics and Gynecology 1994, 83(6):971-974.
8. Mahendru AA, Lees CC: Is intrapartum fetal blood sampling a gold standard diagnostic tool for fetal distress? European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology 2011
9. National Collaborating Center for Women's and Children's Health commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence.: Intrapartum care. Londen: RCOG Press 2007.
10. Westerhuis ME, Strasser SM, Moons KG, Mol BW, Visser GH, Kwee A. [Intrapartum foetal monitoring: from stethoscope to ST analysis of the ECG]. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153. pii: Ned Tijdschr geneesk. 2009;153:B259.
11. Tuffnell D, Haw WL, Wilkinson K: How long does a fetal scalp blood sample take? BJOG 2006, 113(3):332-334.

Vraag 2.2

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(5): 1151-60.
2. Amer-Wahlin I, Hellsten C, Noren H, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I, Lilja H, Lindoff C, Mansson M, Martensson L, Olofsson P, Sundstrom A, Marsal K. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):534-8.
3. Vayssiere 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(3): 299.e1,299.e6.
4. Ojala K, Vaarasmaki M, Makikallio K, Valkama M, Tekay A. A comparison of intrapartum automated fetal electrocardiography and conventional cardiotocography--a randomised controlled study. *BJOG* 2006; 113(4): 419-23.
5. 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(2 Pt 1): 406-7.
6. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Apr 18;4:CD000116.
7. Becker JH, Bax, L, Amer-Wahlin I, Ojala K, Vayssi re C, Westerhuis MEMH, Mol BW, Visser GHA, Marsal K, Kwee A, Moons KGM ST-analysis in intrapartum fetal monitoring: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2012;119:145-54.
8. Potti S, Berghella V. ST waveform analysis versus cardiotocography alone for intrapartum fetal monitoring: a metaanalysis of randomized trials. *Am J Perinat* 2012;29:657-64.
9. Schuit E, Amer Wahlin I, Ojala K, Vayssiere C, Westerhuis MEMH, Marsal K et al. Effectiveness of cardiotocography with additional ST-analysis in intrapartum fetal monitoring of vertex singleton pregnancies beyond 36 weeks of gestation: an individual participant data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013.
10. Vijgen SM, Westerhuis ME, Opmeer BC et al. Cost-effectiveness of cardiotocography plus ST-analysis of the fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(7):772-8.
11. Heintz E, Brodtkorb TH, Nelson N, Levin LA. The long-term cost-effectiveness of fetal monitoring during labour: a comparison of cardiotocography complemented with ST analysis versus cardiotocography alone. *BJOG*. 2008 Dec;115(13):1676-87.

12. Norén H, Blad S, Carlsson A et al. STAN in clinical practice--the outcome of 2 years of regular use in the city of Gothenburg. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(1): 7–15.
13. 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(6): 546.e1–7
14. Ross MG, Devoe LD, Rosen KG. ST-segment analysis of the fetal electrocardiogram improves fetal heart rate tracing interpretation and clinical decision making. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 181-85.
15. Westerhuis ME, van Horen E, Kwee A, van der Tweel I, Visser GH, Moons KG. Inter- and intra-observer agreement of intrapartum ST analysis of the fetal electrocardiogram in women monitored by STAN. *BJOG*. 2009 Mar;116(4):545-51.
16. Vayssière C, Tsatsaris V, Pirrello O, Cristini C, Arnaud C, Goffinet F. Inter-observer agreement in clinical decision-making for abnormal cardiotocogram (CTG) during labour: a comparison between CTG and CTG plus STAN. *BJOG* 2009;116:1081-7.
17. Westerhuis ME, Kwee A, van Ginkel AA, Drogtop AP, Gyselaers WJ, Visser GH. Limitations of ST analysis in clinical practice: three cases of intrapartum metabolic acidosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2007; 114(10): 1194–201.
18. Amer-Wahlin I, Arulkumaran S, Hagberg H, Marsal K, Visser GH. Fetal electrocardiogram: ST waveform analysis in intrapartum surveillance. *BJOG* 2007; 114(10): 1191-3.
19. Westerhuis ME, Porath MM, Becker JH, van den Akker ES, VAN Beek E, Van Dessel HJ, Drogtop AP, VAN Geijn HP, Graziosi GC, Groenendaal F, Van Lith JM, Mol BW, Moons KG, Nijhuis JG, Oei SG, Oosterbaan HP, Rijnders RJ, Schuitemaker NW, Wijnberger LD, Willekes C, Wouters MG, Visser GH, Kwee A. Identification of cases with adverse neonatal outcome monitored by cardiotocography versus ST-analysis: secondary analysis of a randomised trial. *Acta Obstet Skand* 2012; April, epub.

Vraag 2.3

1. Bakker JJH, Verhoeven CJM, Janssen PF, van Lith JM, van Oudgaarden ED, Bloemenkamp KWM et al. Outcomes after Internal versus External Tocodynamometry for Monitoring Labor, *N Engl J Med* 2010; 362:306-13.
2. Bakker JJH, Janssen PF, van Halem K, van der Goes BY, Papatsonis DN.M., van der Post JAM, Mol BWJ. Internal versus external registration of contractions during induced or augmented labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD006947.

3. Wilmink FA, Wilms FF, Heydanus R, Mol BW, Papatsonis DN. Fetal complications after placement of an intrauterine pressure catheter: a report of two cases and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:880-3.
4. Madanes AE, David D, Cetrulo C. Major complications associated with intra-uterine pressure monitoring. *Obstet Gynecol* 1982;59:389-91.
5. Matsuo K, Lynch MA, Kopelman JN, Atlas RO. Anaphylactoid syndrome of pregnancy immediately after intrauterine pressure catheter placement. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e8-9.
6. Bakker PC, Zikkenheimer M, van Geijn HP. The quality of intrapartum uterine activity monitoring. *J Perinat Med* 2008;36:197-201.
7. Euliano TY, Nguyen MT, Darmanjian S, McGorray SP, Eulina N, Onkala A, Gregg AR. Monitoring uterine activity during labor; a comparison of 3 methods. *AJOG* 2013;208:66.

Hoofdstuk 3

Vraag 3.1

1. Hofmeyr GJ, Lawis TA. Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compression in labour. *Cochrane Databases of Systematic Reviews* 2012, Issue 1, Art. No.; CD000013. DOI:10.1002/14651858.
2. Regi A, Alexander N, Jose R, Lionel J, Varghese L, Peediscayl A. Amnioninfusion for relief of recurrent severe and moderate variable decelerations in labor. *Journal of Reprod Med* 2009;54:295-302.
3. Miyazaki FS, Nevarez F. Saline amnioinfusion for relief of repetitive decelerations: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:301-6.
4. Abdel-Aleem H, Amin AF, Shokry M, Radwan RA. Therapeutic amnioinfusion for intrapartum fetal distress using a pediatric feeding tube. *Int J Gynecol Obstet* 2005;90:94-8.

Vraag 3.2

1. Kulier R, Hofmeyr GJ. Tocolytics for suspected intrapartum fetal distress (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009
2. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Kurver PH, van Wolfswinkel L, Visser GH. A prospective randomized trial of acute tocolysis in term labour with atosiban or ritodrine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Aug;139(2):139-45

3. Pullen KM, Riley ET, Waller SA, Taylor L, Caughey AB, Druzin ML, El-Sayed YY. Randomized comparison of intravenous terbutaline vs nitroglycerin for acute intrapartum fetal resuscitation. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):414.e1-6.
4. Briozzo L, Martinez A, Nozar M, Fiol V, Pons J, Alonso J. Tocolysis and delayed delivery versus emergency delivery in cases of non-reassuring fetal status during labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007 Jun;33(3):266-73.
5. Palomäki O, Jansson M, Huhtala H, Kirkinen P. Severe cardiotocographic pathology at labor: effect of acute intravenous tocolysis. *Am J Perinatol*. 2004 Aug;21(6):347-53.
6. Afschar P, Schöll W, Bader A, Bauer M, Winter R. A prospective randomised trial of atosiban versus hexoprenaline for acute tocolysis and intrauterine resuscitation. *BJOG*. 2004 Apr;111(4):316-8.
7. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Acute tocolysis for uterine activity reduction in term labor: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2008 Jun;63(6):383-8

Colofon

© 2013-2015. *Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie*

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Activiteit Kwaliteitsdocumenten NVOG, is vastgesteld in de 615e ledenvergadering d.d. 14 november 2013 te Papendal.

Met een update van de uitgangsvraag ‘Welke plaats heeft tocolyse bij vrouwen met een abnormaal CTG?’, geacordeerd in de 620^e ledenvergadering d.d. 28 mei 2015, te Amersfoort.

De richtlijn werd opgesteld door dr. A. Kwee en dr. M.M. Porath van de Otterlo Werkgroep.

Deze richtlijn vervangt de richtlijn Foetale bewaking van 2003.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt.

Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 19 mei 2014

Update: 28 mei 2015 aangaande uitgangsvraag ‘Welke plaats heeft tocolyse bij vrouwen met een abnormaal CTG?’

NEDERLANDSE VERENIGING
VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Postbus 20075

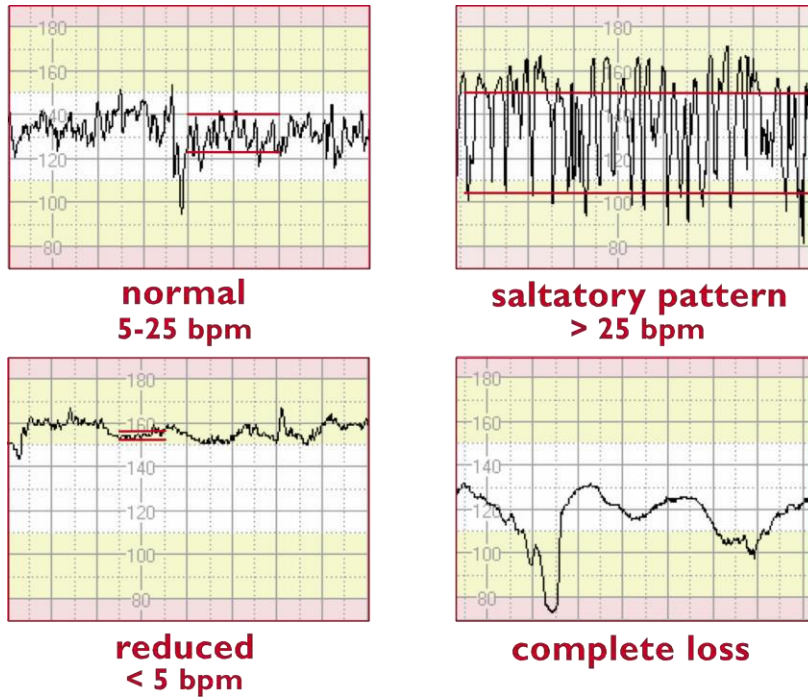
3502 LB Utrecht

<http://www.nvog.nl>

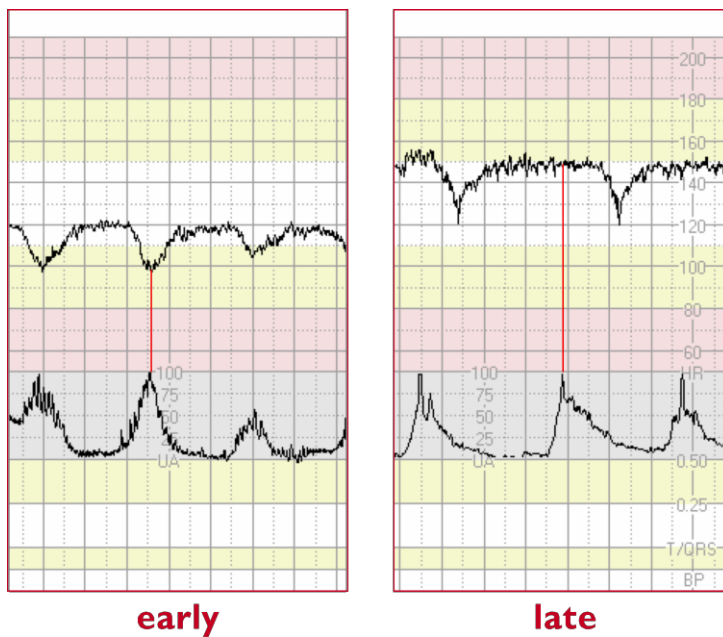
Bijlagen

1. Definitie variabiliteit en deceleraties (NB 1 cm/min)

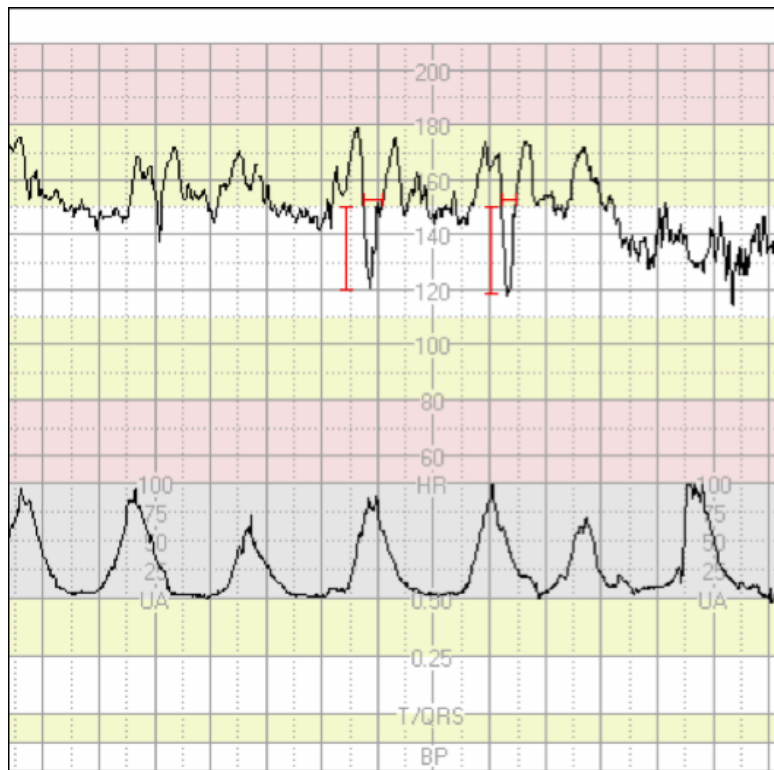
Figuur 1 a. definities variabiliteit



Figuur 1 b, uniforme deceleraties, vroeg en laat



Figuur 1 c, ongecompliceerde variabele deceleraties

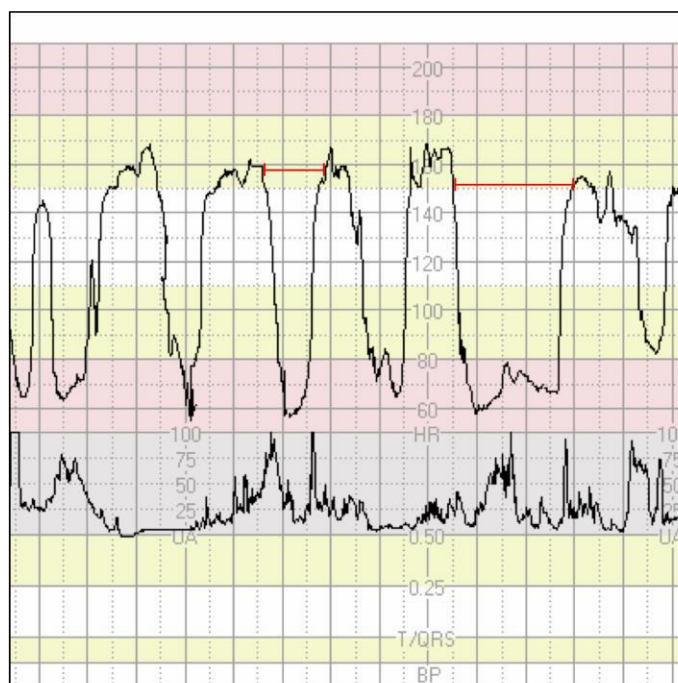


loss
< 60 beats

duration
< 60 seconds

uncomplicated variable

Figuur 1 d, gecompliceerde variabele deceleratie



duration
> 60 seconds

complicated variable

2. Evidence tabel Foetale bewaking

Uitgangsvraag: 2.1 Welke plaats heeft ST-analyse in combinatie met het CTG in de intrapartum bewaking van de à terme foetus?

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
1 ^{ste} auteur en jaartal publicatie	Design N total =	Inclusion and exclusion criteria	Aim of the study Intervention Controls		Primary outcomes: Secondary outcomes: Follow up:	Primary outcomes: Secondary outcomes:	(criteria afh van design) Clearly defined groups: Selection bias: Method of assessing the outcome appropriately: Impact assessor blinded: Selective loss to follow up: Identification confounders and correction in analysis: Funding:

Becker, 2012	Meta-analysis 5 RCT's Total N = 15,352	Aim of the study: To compare the effects of ST-waveform analysis (STAN) in combination with cardiotocography (CTG) with conventional CTG for intrapartum fetal monitoring. Inclusion criteria: RCTs that evaluated singleton pregnancies in cephalic presentation of at least 34 weeks of gestation, assignment of participants to intrapartum fetal monitoring using either STAN in combination with conventional CTG or conventional CTG alone, and clearly documented outcome data. Selected trials assessed at least one of the outcomes Shown in the next columns.	STAN in combination with CTG	Conventional CTG alone.	They searched MEDLINE, Embase, and PubMed for randomized controlled trials (RCTs) evaluating STAN for intrapartum fetal monitoring. Outcomes: - metabolic acidosis - umbilical cord pH less than 7.15, 7.10, 7.05, 7.00 - Apgar scores less than 7 at 5 minutes - admittance to the neonatal intensive care unit - need for intubation - presence of hypoxic ischemic encephalopathy - perinatal death - operative delivery - number of fetal blood samplings. Random-effects models were used to estimate the combined relative risks (RRs) of STAN compared with conventional CTG.	<table><caption>Table 1. Details of Included Studies</caption><thead><tr><th></th><th>Westgate 1993, United Kingdom</th><th>Amer-Wahlin 2001, Sweden</th><th>Ojala 2006, Finland</th><th>Vayssiere 2007, France</th><th>Westerhuis 2010, The Netherlands</th></tr></thead><tbody><tr><td>Type of study</td><td>RCT (N = 2,334)</td><td>RCT (N = 4,966)</td><td>RCT (N = 1,483)</td><td>RCT (N = 799)</td><td>RCT (N = 5,681)</td></tr><tr><td>Inclusion criteria</td><td>Single center Laboring women who are at more than 34 wk of gestation</td><td>Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position</td><td>Single center Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position</td><td>Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position</td><td>Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position Age older than 18</td></tr><tr><td>Exclusion criteria</td><td>Gross fetal abnormality</td><td></td><td>Admittance during second stage of labor</td><td>Maternal infection Cardiac malformation</td><td></td></tr><tr><td>Intervention</td><td>ST waveform plus cardiotocography (S8001) Intervention based on absolute T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern</td><td>ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern</td><td>ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern</td><td>ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern</td><td>ST waveform plus cardiotocography (S21 or S31) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern</td></tr><tr><td>Control</td><td>Cardiotocography</td><td>Cardiotocography</td><td>Cardiotocography</td><td>Cardiotocography</td><td>Cardiotocography</td></tr><tr><td>Neonatal outcomes</td><td>Cord artery pH less than 7.15 Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Birth asphyxia</td><td>1-min Apgar score less than 4 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Neonatal encephalopathy Perinatal death</td><td>Cord artery pH less than 7.10 Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis 5-min Apgar score less than 7 Need for intubation NICU admission Seizures</td><td>Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis Abnormal neonatal outcome BD more than 12 mmol/L 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Seizures</td><td>Cord artery pH less than 7.05 Cord artery pH less than 7.00 Metabolic acidosis 1-min Apgar score less than 4 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Neonatal encephalopathy Perinatal death</td></tr><tr><td>Maternal outcomes</td><td>Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate</td><td>Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate</td><td>Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate</td><td>Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate</td><td>Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate</td></tr><tr><td>Allocation concealment</td><td></td><td></td><td>Encephalopathy</td><td>Neonatal death</td><td>Neonatal death</td></tr></tbody></table> RCT, randomized controlled trial; T/QRS, T-wave in relation to the QRS complex; NICU, neonatal intensive care unit; BD, base deficit; FBS, fetal blood sampling. Compared with conventional cardiotocography, ST analysis showed a nonsignificant reduction in: - metabolic acidosis (RR 0.72, 95% CI 0.43–1.19, NNT 357). STAN significantly reduced the incidence of: - additional fetal blood sampling (RR 0.59, 95% CI 0.44–0.79, NNT 11) - operative vaginal deliveries (RR 0.88, 95% confidence interval 0.80–0.97, NNT 64) and total operative deliveries (RR 0.94, 95% confidence interval 0.89–0.99, NNT 64). For other outcomes, no differences in effect were seen between STAN and conventional CTG, or data were not suitable for meta-analysis. <table><caption>Table 2. Neonatal Outcomes</caption><thead><tr><th>Fetal Outcome</th><th>No. of Analyzed Studies</th><th>No. of Analyzed Participants</th><th>Statistical Method</th><th>Effect Size (95% CI)</th><th>Control Group Risk</th><th>Number Needed to Treat or Harm</th></tr></thead><tbody><tr><td>Metabolic acidosis</td><td>5</td><td>15,338</td><td>Risk ratio (PM, random, 95% CI)</td><td>0.72 (0.43–1.2)</td><td>0.01</td><td>NNT: 357</td></tr><tr><td>Cord artery pH less than 7.05</td><td>5</td><td>15,338</td><td>Risk ratio (PM, random, 95% CI)</td><td>0.97 (0.64–1.5)</td><td>0.22</td><td>NNT: 152</td></tr><tr><td>Apgar score lower than 7</td><td>5</td><td>15,338</td><td>Risk ratio (PM, random, 95% CI)*</td><td>0.95 (0.73–1.2)</td><td>0.01</td><td>NNT: 2,000</td></tr><tr><td>NICU admittance</td><td>5</td><td>15,338</td><td>Risk ratio (PM, random, 95% CI)*</td><td>0.90 (0.76–1.1)</td><td>0.03</td><td>NNT: 333</td></tr><tr><td>Neonatal encephalopathy</td><td>3</td><td>12,100</td><td>Risk ratio (PM, random, 95% CI)*</td><td>0.66 (0.19–2.3)</td><td>0.001</td><td>NNT: 2,941</td></tr><tr><td>Perinatal death</td><td>3</td><td>11,432</td><td>Risk ratio (PM, random, 95% CI)*</td><td>1.17 (0.38–3.6)</td><td>0.001</td><td>NNT: 420</td></tr></tbody></table> CI, confidence interval; PM, Paule-Mandel among-study variance estimate; NNT, number needed to treat; NICU, neonatal intensive care unit; NNT, number needed to harm. * Random-effects analysis yielded the same results as fixed-effect analysis because of the low among-study variance.		Westgate 1993, United Kingdom	Amer-Wahlin 2001, Sweden	Ojala 2006, Finland	Vayssiere 2007, France	Westerhuis 2010, The Netherlands	Type of study	RCT (N = 2,334)	RCT (N = 4,966)	RCT (N = 1,483)	RCT (N = 799)	RCT (N = 5,681)	Inclusion criteria	Single center Laboring women who are at more than 34 wk of gestation	Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position	Single center Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position	Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position	Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position Age older than 18	Exclusion criteria	Gross fetal abnormality		Admittance during second stage of labor	Maternal infection Cardiac malformation		Intervention	ST waveform plus cardiotocography (S8001) Intervention based on absolute T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	ST waveform plus cardiotocography (S21 or S31) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	Control	Cardiotocography	Cardiotocography	Cardiotocography	Cardiotocography	Cardiotocography	Neonatal outcomes	Cord artery pH less than 7.15 Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Birth asphyxia	1-min Apgar score less than 4 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Neonatal encephalopathy Perinatal death	Cord artery pH less than 7.10 Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis 5-min Apgar score less than 7 Need for intubation NICU admission Seizures	Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis Abnormal neonatal outcome BD more than 12 mmol/L 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Seizures	Cord artery pH less than 7.05 Cord artery pH less than 7.00 Metabolic acidosis 1-min Apgar score less than 4 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Neonatal encephalopathy Perinatal death	Maternal outcomes	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Allocation concealment			Encephalopathy	Neonatal death	Neonatal death	Fetal Outcome	No. of Analyzed Studies	No. of Analyzed Participants	Statistical Method	Effect Size (95% CI)	Control Group Risk	Number Needed to Treat or Harm	Metabolic acidosis	5	15,338	Risk ratio (PM, random, 95% CI)	0.72 (0.43–1.2)	0.01	NNT: 357	Cord artery pH less than 7.05	5	15,338	Risk ratio (PM, random, 95% CI)	0.97 (0.64–1.5)	0.22	NNT: 152	Apgar score lower than 7	5	15,338	Risk ratio (PM, random, 95% CI)*	0.95 (0.73–1.2)	0.01	NNT: 2,000	NICU admittance	5	15,338	Risk ratio (PM, random, 95% CI)*	0.90 (0.76–1.1)	0.03	NNT: 333	Neonatal encephalopathy	3	12,100	Risk ratio (PM, random, 95% CI)*	0.66 (0.19–2.3)	0.001	NNT: 2,941	Perinatal death	3	11,432	Risk ratio (PM, random, 95% CI)*	1.17 (0.38–3.6)	0.001	NNT: 420	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. Method of assessing the outcome appropriately: One reviewer performed the search and two reviewers independently inspected the search results and reviewed citations for potentially eligible trials. Disagreements regarding inclusion of potentially eligible trials were resolved by discussion and, if necessary, arbitration by a third reviewer. Three reviewers independently assessed the risk of bias of all included trials using a risk of bias tool developed by the Cochrane collaboration. Identification of confounders and correction in analysis: The presence of inconsistency of outcomes across trials was assessed using the I² measure and the Paule-Mandel among-study variance estimate t². This inconsistency or heterogeneity was graphically studied using forest plots and Galbraith plots. Missing data: The total number of reported missing umbilical cord blood gasses was 764 of 15,338 (5.0%). Limitations of the study: Because of the low number of studies in this meta-analysis, the CIs for the pooled effects are still considerably wide. All of the included studies were performed in countries where fetal blood sampling is part of standard obstetric care. It was not possible to perform subgroup analysis or a proper meta-regression with the data provided by the individual trials Funding/publication bias: Dr. Amer-Wahlin is as a consultant for
		Westgate 1993, United Kingdom	Amer-Wahlin 2001, Sweden	Ojala 2006, Finland	Vayssiere 2007, France	Westerhuis 2010, The Netherlands																																																																																																								
Type of study	RCT (N = 2,334)	RCT (N = 4,966)	RCT (N = 1,483)	RCT (N = 799)	RCT (N = 5,681)																																																																																																									
Inclusion criteria	Single center Laboring women who are at more than 34 wk of gestation	Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position	Single center Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position	Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position	Multicenter Laboring women who are at more than 36 wk of gestation Singleton fetus Cephalic position Age older than 18																																																																																																									
Exclusion criteria	Gross fetal abnormality		Admittance during second stage of labor	Maternal infection Cardiac malformation																																																																																																										
Intervention	ST waveform plus cardiotocography (S8001) Intervention based on absolute T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	ST waveform plus cardiotocography (S21) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern	ST waveform plus cardiotocography (S21 or S31) Intervention based on change in T/ QRS value in relation to cardiotocography pattern																																																																																																									
Control	Cardiotocography	Cardiotocography	Cardiotocography	Cardiotocography	Cardiotocography																																																																																																									
Neonatal outcomes	Cord artery pH less than 7.15 Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Birth asphyxia	1-min Apgar score less than 4 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Neonatal encephalopathy Perinatal death	Cord artery pH less than 7.10 Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis 5-min Apgar score less than 7 Need for intubation NICU admission Seizures	Cord artery pH less than 7.05 Metabolic acidosis Abnormal neonatal outcome BD more than 12 mmol/L 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Seizures	Cord artery pH less than 7.05 Cord artery pH less than 7.00 Metabolic acidosis 1-min Apgar score less than 4 5-min Apgar score less than 7 NICU admission Neonatal encephalopathy Perinatal death																																																																																																									
Maternal outcomes	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate	Number of FBS Number of operative deliveries Yes; adequate																																																																																																									
Allocation concealment			Encephalopathy	Neonatal death	Neonatal death																																																																																																									
Fetal Outcome	No. of Analyzed Studies	No. of Analyzed Participants	Statistical Method	Effect Size (95% CI)	Control Group Risk	Number Needed to Treat or Harm																																																																																																								
Metabolic acidosis	5	15,338	Risk ratio (PM, random, 95% CI)	0.72 (0.43–1.2)	0.01	NNT: 357																																																																																																								
Cord artery pH less than 7.05	5	15,338	Risk ratio (PM, random, 95% CI)	0.97 (0.64–1.5)	0.22	NNT: 152																																																																																																								
Apgar score lower than 7	5	15,338	Risk ratio (PM, random, 95% CI)*	0.95 (0.73–1.2)	0.01	NNT: 2,000																																																																																																								
NICU admittance	5	15,338	Risk ratio (PM, random, 95% CI)*	0.90 (0.76–1.1)	0.03	NNT: 333																																																																																																								
Neonatal encephalopathy	3	12,100	Risk ratio (PM, random, 95% CI)*	0.66 (0.19–2.3)	0.001	NNT: 2,941																																																																																																								
Perinatal death	3	11,432	Risk ratio (PM, random, 95% CI)*	1.17 (0.38–3.6)	0.001	NNT: 420																																																																																																								

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----