

## **Uitgangsvraag (module) bij NVOG-richtlijn foetale bewaking (2013), versie 2019**

### **Hoofdstuk 2 'Aanvullende technieken'**

Uitgangsvraag 2.5: welke plaats hebben pH- en lactaatbepaling bij microbloedonderzoek bij de opsporing van foetale nood?

#### **Inleiding**

Het CTG is het meest gebruikte screeningsinstrument voor het detecteren van foetale nood tijdens de baring. Een CTG heeft echter een matige specificiteit voor het opsporen van foetale nood. Het verrichten van microbloedonderzoek (MBO) is een veel gebruikte aanvullende methode bij een abnormaal CTG. In foetaal bloed kan pH of lactaat bepaald worden.

Een lage pH weerspiegelt een combinatie van metabole en respiratoire acidose. Vooral metabole acidose kan leiden tot neurologische schade. Onvoldoende zuurstofvoorziening leidt tot anaerobe glycolyse en metabole acidose waarbij lactaat geproduceerd wordt. Lactaat is daardoor op theoretische gronden een specifiekere maat voor metabole acidose dan pH.

Voor lactaatbepaling is ongeveer 5 µL foetaal bloed nodig versus 30-50 µL bloed voor pH-analyse.

De pH en lactaat zijn dus parameters voor de evaluatie van intrapartum foetale nood.

Echter, welke van de twee heeft de beste voorspellende waarde?

In Nederland wordt tot op heden vaker de pH bepaald dan bepaling van lactaat.

#### **Zoeken en selecteren**

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

Welke parameter heeft een betere voorspellende waarde voor foetale nood: pH of lactaat, indien er - op basis van CTG-afwijkingen - een indicatie is voor microbloedonderzoek?

Patiënten	foetus met verdenking foetale nood durante partu en een indicatie MBO
Interventie	MBO met bepaling lactaat
Controle	MBO met bepaling pH
Outcome	foetale nood

#### *Relevante uitkomstmaten*

Foetale nood werd gedefinieerd als een Apgar-score <7 bij 5 minuten, een navelstreng pH <7.10 en/of base excess < 12 mmol/L.

## **Zoeken en selecteren (Methode)**

In de Pubmed en Cochrane databases is in juli 2014 met relevante zoektermen gezocht naar studies waarin de meting van pH vergeleken werd met de meting van lactaat in foetale scalpbloed in verband met verdenking op foetale nood. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1 'Verantwoording'.

De literatuurzoekactie leverde 102 referenties op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- van toepassing op de vraagstelling;
- taal (Engels of Nederlands).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden drie studies geëxcludeerd en zeven studies definitief geselecteerd. De evidencetabellen hiervan vindt u in Bijlage 2.

## *Resultaten*

Er zijn twee gerandomiseerde studies gevonden die de uitgangsvraag beantwoorden. Deze studies zijn ook geïnccludeerd in een meta-analyse.

De twee studies zijn gerandomiseerde studies waarin neonatale uitkomsten worden vergeleken tussen een groep waarbij bij foetale nood de pH in scalpbloed werd gemeten en een groep waarbij lactaat werd gemeten. Beide studies zijn ook de enige studies die geïnccludeerd zijn in de Cochrane review van East et al. over deze vraagstelling die in 2010 werd gepubliceerd. In onze search werden ook na 2010 geen relevante studies gevonden.

Ten tijde van de search was nog een lopende trial te vermelden: de FLAMINGO trial 2011 (Fetal lactate measurement to reduce caesarean sections during labour: a randomised trial. Prospectively registered trial: ACTRN12611000172909). Dit onderzoek werd niet meegenomen bij het beantwoorden van de uitgangsvraag.

## **Samenvatting literatuur**

### *Beschrijving studies*

Bij beide studies werd bij het afnemen van een MBO bij verdenking op foetale nood gerandomiseerd tussen bepaling van pH danwel lactaat (Wiberg-Itzel uit 2008 met 3007 patiënten en Westgren uit 1998 met 341 patiënten).

Westgren gebruikte de Lactate card van KDK Corporation en hanteerde een afkapwaarde voor interventie van  $> 3.08$  mmol/L. Voor de pH-meting werd een bloedgasanalyse-apparaat van Radiometer gebruikt (ABL 510). De afkapwaarde voor pH was  $< 7.20$ . In de studie van Wiberg-Itzel werd de Lactate Pro meter van Arkray gebruikt. De afkapwaarde voor het termineren van de baring was  $> 4.8$  mmol/L. Voor pH werd een afkapwaarde  $< 7.21$  gehanteerd gemeten met verschillende apparaten die regelmatig gecheckt werden (multicenter-studie).

Uitkomstmaten in de studie van Westgren waren een arteriële navelstreng pH  $< 6.98$ , BE  $< -19.2$  mmol/L, lactaat  $> 4.68$  mmol/L, Apgar Score  $< 7$  bij 5 minuten en NICU-opname en kunstverlossingen. Primaire en secundaire uitkomstmaten werden niet gespecificeerd. Primaire uitkomstmaten in de studie van Wiberg-Itzel waren een arteriële navelstreng-pH  $< 7.05$  in combinatie met een BE  $< -12.0$  mmol/L, of een pH  $< 7.0$  onafhankelijk van base excess.

Secundaire uitkomstmaten waren Apgar-score < 7 na 5 minuten en NICU-opname en kunstverlossingen. Beide studies vergeleken het percentage succesvolle afnames voor lactaat en pH. In beide studies waren er geen verschillen in neonatale uitkomsten (Apgar-score, opname NICU, encefalopathie, lage navelstreng pH, base excess of metabole acidose) en het aantal kunstverlossingen tussen de beide studiearmen. Er werd geen lange-termijn-follow-up verricht van de neonaten.

In beide studies werd als additionele bevinding een significant groter aantal mislukte pH-bepalingen gezien dan lactaatbepalingen (Westgren: OR 16.1 95% CI 5.8-44.7, Wiberg-Itzel: mislukte bepaling in pH-groep 10,4% versus 1,2 % in de lactaatgroep). In de studie van Wiberg-Itzel was cross-over van de pH- naar de lactaat-meting mogelijk. Dit betekent dat er in het geval van een mislukte pH-bepaling lactaat bepaald mocht worden (dit werd bij 164 casus gedaan, 11% van totale aantal pH-metingen). Dit heeft mogelijk het aantal interventies in de pH-arm beïnvloed.

De systematic review van East et al. (Cochrane 2010) is gebaseerd op de twee bovenstaande randomized controlled trials en concludeert dat er geen significante verschillen zijn in neonatale uitkomsten (modus partus, neonatale bloedgas, Apgar-scores, encefalopathie, NICU-opname) bij het meten van lactaat danwel pH bij verdenking op foetale nood. Er was een hoger slagingspercentage voor de lactaatbepaling (97.7% versus 79.4% bij de pH-meting). Lange-termijn-uitkomsten zijn niet bekend. De afkapwaarde voor de lactaatbepaling was afhankelijk van het gebruikte meetinstrument.

#### *Resultaten per uitkomstmaat*

Er werd geen verschil gevonden in neonatale uitkomsten (Apgar-score, lage navelstreng pH, base excess of metabole acidose) tussen pH- danwel lactaatbepaling bij microbloedonderzoek in verband met verdenking op foetale nood.

#### *Bewijskracht van de literatuur*

Voor het opsporen van foetale nood kan op basis van twee studies van hoge kwaliteit geen voorkeur worden uitgesproken voor pH- danwel lactaatbepaling.

Voor het beantwoorden van de vraagstelling welke parameter een betere voorspellende waarde voor foetale nood heeft, zijn van boven beschreven studies er slechts twee relevant.

Dit zijn twee klinische gerandomiseerde studies (geïnccludeerd in een Cochrane review) van hoge tot matige kwaliteit. Deze studies laten zien dat het meten van lactaat in scalpbloed gelijkwaardig is ten opzichte van het meten van pH. Bij beide studies zijn geen lange-termijn-resultaten gemeten. In de studie van Wiberg-Itzel et al. werd crossover toegestaan van de ene naar de andere bepaling toe zodat mogelijk het aantal interventies in de pH-arm is beïnvloed. Een beperking van beide studies was dat het niet mogelijk was om klinici of deelnemers te blinderen (performance bias). De studie van Westgren was relatief klein (n=341). Derhalve werd de kwaliteit van bewijs van hoog naar matig afgewaardeerd voor beide uitkomstmaten.

## Conclusies

<b>Grade Matig</b>	Met betrekking tot neonatale uitkomsten zijn pH- en lactaatbepaling gelijkwaardig in het voorspellen van foetale nood tijdens de baring.  <i>Westgren et al. 1998, Wiberg-Itzel et al. 2008</i>
<b>Grade matig</b>	Bij bepaling van lactaat in scalpbloed is de kans op het verkrijgen van een uitslag groter dan bij bepaling van pH.  <i>Westgren et al. 1998, Wiberg-Itzel et al. 2008</i>

## Overwegingen

Bij een abnormaal CTG wordt als aanvullende diagnostiek vaak gebruikgemaakt van het MBO. Het is aangetoond dat er een associatie is tussen de scalp lactaatbepaling en de scalp-pH, de arteriële pH in de navelstreng en het arteriële lactaat in de navelstreng. De keuze voor lactaat of pH moet vooral bepaald worden door de neonatale uitkomsten. In twee gerandomiseerde studies wordt hierin geen verschil gevonden. Er werd geen lange-termijn-follow-up verricht van deze neonaten. Op grond van deze RCT's kan er geen voorkeur voor één van beide methoden uitgesproken worden.

Meerdere auteurs beschrijven dat bij het afnemen van bloed middels MBO de lactaatbepaling vaker slaagt dan de bepaling van pH omdat er voor lactaatbepaling minder bloed nodig is. Dit zou een reden kunnen zijn om aan lactaatbepaling de voorkeur te geven.

Een belangrijk nadeel van de lactaatbepaling, is dat er geen universele afkapwaarde voor lactaat in scalpbloed bestaat voor interventies voor foetale nood. De afkapwaarde van lactaat is afhankelijk van het gebruikte meetinstrument.

Indien in een kliniek besloten wordt tot gebruik van lactaatbepaling, dient een gevalideerde lactaatmeter gebruikt te worden met bekende afkapwaarden.

## Aanbevelingen

Lactaat en pH zijn in gelijke mate geschikt voor het voorspellen van foetale nood tijdens de baring. Bij de keuze dient met zich te realiseren dat lactaatbepaling een hogere kans van slagen heeft dan pH-bepaling.

Vóór implementatie van lactaatmeters dient een klinische validatie van het te gebruiken meetinstrument uitgevoerd te worden om de optimale afkapwaarde voor interventie voor foetale nood te bepalen.

## Implementatie van de aanbevelingen

### Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- per wanneer de aanbeveling overal geïmplementeerd moet kunnen zijn;
- de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
- randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijk barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
- mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.

Voor bovengenoemde aanbevelingen is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.

*Het implementatiehoofdstuk geeft een kort overzicht van de wijze waarop barrières geïnventariseerd zijn.*

<i>Aanbeveling</i>	<i>Tijdspad voor implementatie: &lt;1 jaar, 1-3 jaar of &gt;3 jaar</i>	<i>Verwacht effect op kosten</i>	<i>Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)</i>	<i>Mogelijke barrières voor implementatie<sup>1</sup></i>	<i>Te ondernemen acties voor implementatie<sup>2</sup></i>	<i>Verantwoordelijken voor acties<sup>3</sup></i>	<i>Overige opmerkingen</i>
Lactaat en pH zijn in gelijke mate geschikt voor het voorspellen van foetale nood tijdens de	<1 jaar	-	-	-	Disseminatie richtlijnmodule	NVOG	De keuze voor een van beide wordt hier over gelaten aan de lokale praktijk.

baring. Bij de keuze dient met zich te realiseren dat Lactaatbepaling een hogere kans van slagen heeft dan pH-bepaling.							
Vóór implementatie van lactaatmeters dient een klinische validatie van het te gebruiken meetinstrument uitgevoerd te worden om de optimale afkapwaarde voor interventie voor foetale nood te bepalen.	<i>1-3 jaar</i>	<i>Puur kosten tav validatie</i>	-	-	<i>Disseminatie richtlijnmodule</i>	<i>NVOG</i>	-

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

<sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

<sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich

*barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang. Echter, aangezien de richtlijn vaak enkel wordt geautoriseerd door de (participerende) wetenschappelijke verenigingen is het aan de wetenschappelijke verenigingen om deze problemen bij de andere partijen aan te kaarten.*

## Referenties

1. RM Allen, FG Bowling, JN Oats, Determining the fetal scalp lactate level that indicates the need for intervention in labour. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2004;44:549–52
2. AMF Heinis, ME Spaanderman, JMT Klein Gunnewiek, FK Lotgering, Scalp blood lactate for intra-partum assessment of fetal metabolic acidosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2011;90:1107–14
3. K Kruger, B Hallberg, M Blennow, M Kublickas, M Westgren, Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *AJOG* 1999;181(5 Pt 2331):1072-8
4. R Ramanah, A Martin, MC Clement, R Maillet, D Riethmuller, Fetal Scalp Lactate Microsampling for Non-Reassuring Fetal Status during Labor: A Prospective Observational Study. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:14–19
5. M Westgren, K Kruger, S Ek, C Grunevald, M Kublickas, K Naka, K Wolff, B Persson. Lactate compared with pH analysis at fetal scalp blood sampling: a prospective randomised study. *BJOG* 1998;105(1):29-33
6. E Wiberg-Itzel, C Lipponer, M Norman, A Herbst, D Prebensen, A Hansson, AL Bryngelsson, M Christoffersson, M Sennstrom, UB Wennerholm, L Nordstrom, Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomized controlled 243 multicentre trial, *BMJ* 2008;336(7656): 1284-7
7. CE East, LR Leader, P Sheehan, NE Henshall, PB Coldit. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010



### **Samenstelling werkgroep**

Deze module is ontwikkeld vanuit de Otterlo werkgroep. Auteurs zijn M.S. Maassen, Medisch Centrum Haaglanden, M.M. Porath, gynaecoloog MMC, Veldhoven. Begeleid door dr. E.M.E. den Breejen, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

### **Belangenverklaringen**

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVOG. De belangenformulieren zijn besproken binnen de betreffende werkgroep en de NVOG die Kwaliteitsdocumenten, indien van toepassing. Geen van de belangen heeft tot een eventuele actie geleid.

*De conceptversie is ter beoordeling voorgelegd aan:*

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Patiëntenfederatie Nederland
- Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)

*Meelezers:*

- Leden van de Otterlo werkgroep

### **Colofon**

*@ 2019 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)*

De geldigheid van deze richtlijnmodule eindigt uiterlijk 2023.

Dagtekening, 18 juli 2019

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR OBSTETRIE & GYNAECOLOGIE

Postbus 20075

3502 LB UTRECHT

[www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)

**Disclaimer**

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de NVOG-voorlichtingsfolders, -standpunten, -richtlijn(modules) etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders, standpunten of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [kwaliteit@nvog.nl](mailto:kwaliteit@nvog.nl))

## Bijlage 1 Verantwoording

Search tot 21-07-2014 in Pubmed

("Fetal monitoring"[Mesh] OR fetal monitor\*[tiab] OR (("Blood Specimen Collection"[Mesh] OR blood sampl\*[tiab] OR blood specimen\*[tiab] OR scalp[tiab] OR microsAMPL\*[tiab]) AND ("Fetal Blood"[Mesh] OR fetal[tiab])))

AND

("Lactic Acid"[Mesh] OR lactate[tiab] OR lactic acid[tiab])

AND

(acidity[tiab] OR pH[tiab])

102 resultaten

- Taal (English/ Dutch) 100 resultaten

- Screenen op title/ abstract 10 resultaten

- Exclusie na lezen fulltext:

Exclusie	Reden
<b>Kruger et al, Lactate in Scalp and Cord Blood From Fetuses With Ominous Fetal Heart Rate Patterns, Obstetrics and Gynecology, 1998; 92 (6): 918-22</b>	Geen vergelijkend onderzoek naar pH en lactaat in scalpbloed. In deze studie wordt de correlatie tussen scalplactaat en zuur-base status in navelstrengbloed onderzocht.
<b>Nordstrom, Fetal scalp blood measurements during labour – lactate or pH? Clinical Biochemistry, 2011; 44: 456–457</b>	Exclusie, artikel is een persoonlijke reactie op artikel van Wiberg-Itzel et al. uit BMJ uit 2008
<b>Liljestrom et al, Evaluation of the discrepancy between pH and lactate in combined fetal scalp blood sampling, ACTA Obstetrica et Gynecologica 2011; 90: 1088-93</b>	In deze studie wordt geëvalueerd hoe vaak er een discrepantie was tussen pH en lactaat indien dit gecombineerd werd getest in relatie tot metabole acidose bij neonat.

7 relevante artikelen

(inclusief 1 systematic review van Cochrane Database)

**Bijlage 2 Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)/ Study protocol	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Westgren et al. 1998	<p><u>Type of study:</u> Randomised trial</p> <p><u>Setting:</u> Department of Obstetrics and Gynaecology, Huddinge University Hospital</p> <p><u>Country:</u> Sweden</p> <p><u>Source of funding:</u> technical support from manufacturers of lactate meter</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> abnormal fetal heart rate during labour and FBS considered necessary by attending clinician</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 172 Control: 169 Groups comparable at baseline.</p>	<p>Lactate measurement in fetal scalp blood with Lactate card (KDK Corp, Kyoto, Japan) requiring 5 µL of blood</p> <p><u>Definition academia:</u> lactate &gt;3.08 mmol/L</p>	<p>pH measurement in fetal scalp blood with an ABL 510 acid-base analyser requiring 35 µL of blood</p> <p><u>Definition academia:</u> pH &lt; 7.20</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until shortly after birth</p> <p><u>Protocol violation:</u> Intervention: 1 Control: 13</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Those with protocol violations were excluded from final analysis</p>	<p><u>Apgar &lt; 7 at 5 min:</u> Intervention: 4/171 Control: 4/156 NS</p> <p><u>NICU admission:</u> Intervention: 18/171 Control: 16/156 NS</p> <p><u>pH &lt; 6.98:</u> Intervention: 4/171 Control: 8/156 NS</p> <p><u>BD &lt; 19.2 mmol/L:</u> Intervention: 1/171 Control: 3/156 NS</p> <p><u>Lactate &gt; 4.68 mmol/L:</u> Intervention: 20/171 Control: 29/156 NS</p> <p><u>Ventouse/caesarean delivery:</u> Intervention: 65/171 Control: 56/156 NS</p> <p><u>Failure of sampling and analysis:</u> Intervention: 4 Control: 66 OR 16.1 (5.8-44.7)</p>	Subgroups with adverse outcomes very small.
Wiberg-Itzell et al. 2008	<p><u>Type of study:</u> randomised controlled multi-centre trial</p> <p><u>Setting:</u> 10 labour wards Between December 2002 and December 2005</p> <p><u>Country:</u> Sweden</p> <p><u>Source of funding:</u> regional research foundation, regional medical committee,</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - Singleton pregnancy - Cephalic presentation - ≥34 weeks gestation - Nonreassuring fetal heart rate trace considered an indication for FBS</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Multiple pregnancies - Patient too distressed to be asked for consent</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 1496 Control: 1496 Authors could not record the number of eligible women. Groups comparable at baseline.</p> <p>Internet based system for randomization and data entry.</p>	<p>Lactate measurement in fetal scalp blood with Lactate Pro device (Arkray, Kyoto, Japan)</p> <p><u>Definition academia:</u> lactate &gt; 4.8 mmol/L</p>	<p>pH measurement in fetal scalp blood (many different analyses were used, they were regularly checked)</p> <p><u>Definition academia:</u> pH &lt; 7.21</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until shortly after birth</p> <p><u>Protocol violation:</u> Intervention: 22 Control: 164</p> <p><u>Incomplete outcome data (cord artery blood):</u> Intervention: 136, missing samples cord artery blood Control: 181, missing samples cord artery blood</p>	<p><u>Metabolic acidaemia (pH &lt; 7.05 and BD &gt; 12 mmol/L):</u> Intervention: 3.2% Control: 3.6% RR 0.91 (0.61-1.36) p = 0.63</p> <p><u>pH &lt; 7.00:</u> Intervention: 1.5% Control: 1.8% RR 0.84 (0.47-1.50), p = 0.56</p> <p><u>Operative delivery fetal distress:</u> Intervention: 38.8% Control: 38.2% RR 1.02 (0.93-1.11), p = 0.77</p> <p><u>Apgar &lt; 7 at 5 min:</u> Intervention: 3.1% Control: 2.7% RR 1.15 (0.76-1.75), p = 0.51</p>	<p>Well-documented end points.</p> <p>Guidelines for interpretation of the blood analysis were used from Kruger et al., 1999</p> <p>There was a large amount of sampling failure in the control group. Cross-over was allowed.</p>

	Obstecare, Medexa					<p><u>HIE:</u> Intervention: 6/1496 Control: 6/1496</p> <p><u>NICU admission:</u> Intervention: 11.2% Control: 11.0% RR 1.02 (0.83-1.25), p = 0.86</p> <p><u>Failure of sampling and analysis</u> Intervention: 1.2% Control: 10,4% This led to protocol violations.</p>	
Kruger et al. 1999	<p><u>Type of study:</u> Retrospective study</p> <p><u>Setting:</u> Huddinge University Hospital Between October 1993 and October 1998</p> <p><u>Country:</u> Sweden</p> <p><u>Source of funding:</u> not known</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - women in labour with ominous heart rate patterns</p> <p><u>N total at baseline:</u> 1709 Lactate: 814 pH: 1221 Groups comparable at baseline: not mentioned</p>	<p>Retrospective comparison of lactate and pH in scalp blood.</p> <p>In 326 patients, both pH and lactate were measured.</p>	<p>Lactate measurement with Lactate Pro, KDK Corp, Kyoto, Japan)</p> <p>pH measurement: acid-base meter (ABL 510, Radiometer, Copenhagen, Denmark)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until shortly after birth</p> <p><u>Protocol violation:</u> -</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> -</p>	<p><u>Sensitivity scalp pH &lt; 7.10 (10<sup>th</sup> percentile) versus scalp lactate &gt; 6.1 mmol/L (90<sup>th</sup> percentile) (%):</u> - UAph &lt; 7.0: 41.7 vs 21.7 - Apgar &lt;4 at 5 min: 41.7 vs 0 - mild-moderate HIE: 66.7 vs 16.7</p> <p><u>Specificity scalp pH &lt; 7.10 (10<sup>th</sup> percentile) versus scalp lactate &gt; 6.1 mmol/L (90<sup>th</sup> percentile):</u> - UAph &lt; 7.0: 91.5 vs 89.7 - Apgar &lt;4 at 5 min: 91.0 vs 89.4 - mild-moderate HIE: 91.0 vs 89.9</p> <p>There was a significant correlation between pH and lactate: r = -0.532</p> <p><u>ROC curves scalp lactate and scalp pH:</u> - Apgar score &lt;4 at 5 min: 0.79 (CI 0.74-0.84) vs 0.55 (0.49-0.60), p = 0.33 - moderate-severe HIE: 0.95 (0.92-0.97) vs 0.64 (0.58-0.69), p = 0.015</p> <p>Proposed cutoff limit for lactate as an indicator of fetal asphyxia: 4.8 mmol/L.</p>	
Allen et al. 2004	<p><u>Type of study:</u> Prospective study</p> <p><u>Setting:</u> Mater Mothers' Hospital, Brisbane, Australia, a tertiary</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - suspicious or pathological CTG during labour - verbal informed consent</p> <p><u>N total at baseline:</u> 140</p>	<p>When FBS was performed, lactate was measured. (pH was not measured)</p> <p><u>Definition academia:</u> lactate &gt;3.0</p>	<p>Lactate measurement was performed by an Accusport lactate meter (Boeringer, Mannheim, East Sussex, UK)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until shortly after birth</p> <p><u>Protocol violation:</u> -</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	<p><u>Apgar &lt; 7 at 1 min:</u> 25/140</p> <p><u>pH &lt; 7.20:</u> 23/140</p> <p><u>Meconium stained liquor:</u> 51/140</p> <p><u>NICU admission:</u> 9/140</p>	No comparison between scalp lactate and scalp pH.

	<p>referral centre Between 1999-2000</p> <p><u>Country:</u> Australia</p> <p><u>Source of funding:</u> none</p>		mmol/L		<p>- 4/140 cases unsatisfactory sample of FBS</p> <p>- missing cord arterial pH: 29%</p> <p>- missing cord lactate: 51% (because of technical failure)</p>	<p><u>Cut-off level lactate to predict (TG-ROC analysis):</u></p> <p>- Apgar &lt; 7 at 1 min: 4.1 mmol/L</p> <p>- pH &lt; 7.20: 4.2 mmol/L</p> <p>- meconium stained liquor: 4.1 mmol/L</p> <p>- NICU admission: 4.2 mmol/L</p>	
Ramaiah et al. 2010	<p><u>Type of study:</u> Prospective observational study</p> <p><u>Setting:</u> Labor ward of Besançon University Medical Center between January 2003 and December 2007</p> <p><u>Country:</u> France</p> <p><u>Source of funding:</u> Not mentioned</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Singleton pregnancy</li> <li>- Cephalic presentation</li> <li>- &gt; 37 weeks of gestation</li> <li>- abnormal fetal heart rate pattern</li> </ul> <p><u>N total at baseline:</u> 450</p> <p>Lactate and pH determined in all patients.</p>	When FBS was performed, lactate and pH were determined simultaneously	Blood analysis was performed by the RapidLab 860 analyzer from Bayer.	<p><u>Length of follow-up:</u> Until shortly after birth</p> <p><u>Protocol violation:</u> -</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> 387 FBS paired for lactate and pH, 63 missing because of sampling failure</p>	<p><u>Correlation scalp lactate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-scalp pH: <math>r = -0.56</math>, <math>p = 0.001</math></li> <li>-umbilical artery pH: <math>r = -0.39</math>, <math>p = 0.03</math></li> <li>-umbilical artery lactate: <math>r = 0.48</math>, <math>p = 0.01</math></li> <li>-umbilical artery BD <math>r = 0.51</math>, <math>p = 0.01</math></li> </ul> <p>Scalp lactate had a stronger relation to neonatal cord gas parameters than scalp pH.</p> <p><u>Failure of sampling:</u> scalp pH: 14% scalp lactate: 1.3%, <math>p &lt; 0.001</math></p> <p><u>Cut-off values:</u> scalp lactate of 5 mmol/l was the most predictive for pH &lt; 7.10</p>	
Heinis et al. 2011	<p><u>Type of study:</u> Retrospective trial</p> <p><u>Setting:</u> Labor ward at a university medical center, Nijmegen Between 2004-2007</p> <p><u>Country:</u> The Netherlands</p> <p><u>Source of funding:</u> None</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 34 wk gestation</li> <li>- Singleton pregnancy</li> <li>- Cephalic presentation</li> <li>- Indication for FBS</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- incomplete obstetric record</li> <li>- incomplete set of laboratory data</li> </ul> <p><u>N total at baseline:</u> 486</p>	When FBS was performed, blood was collected for full blood gas and lactate measurement.	<p><u>Analysis:</u> Full blood gas and lactate analysis on a blood gas analyzer (Rapidlab 860, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA).</p> <p>Definition acidemia: pH &lt; 7.20</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Until shortly after birth</p> <p><u>Protocol violation:</u> -</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> 127/613 exclusions</p>	<p><u>Metabolic acidosis (pH&lt;7.05 and BD&gt;12.0mmol/l):</u> 17/486 (3%)</p> <p><u>Apgar &lt; 7 at 5 min:</u> 15/486 (3%)</p> <p><u>NICU admission:</u> 5/486</p> <p><u>Correlation scalp lactate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pH: <math>r = -0.50</math>, <math>p &lt; 0.01</math></li> <li>- BD: <math>r = 0.48</math>, <math>p &lt; 0.001</math></li> </ul> <p>Lactate &lt;5.4mmol/L:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sensitivity of 77%</li> <li>- specificity of 88%</li> <li>- PPV 99%</li> <li>- NPV 12%</li> </ul> <p>For reassuring fetal status.</p> <p>Lactate ≥6.6mmol/L:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sensitivity of 71%</li> <li>- specificity of 87%</li> <li>- PPV 16%</li> <li>- NPV 99%</li> </ul> <p>For immediate intervention</p>	

**Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies**

**Research question: What parameter is a better indicator for fetal asphyxia: pH or lactate?**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
East et al. 2010	<p>SR and meta-analysis of 2 RCTs</p> <p><i>Literature search up to November 2009</i></p> <p><b>A:</b> Westgren 1998 <b>B:</b> Wiberg 2008</p> <p><u>Study design:</u> A and B: RCT with parallel groups</p> <p><u>Country:</u> <b>A:</b> Sweden <b>B:</b> Sweden</p>	<p>Inclusion criteria: All published and unpublished randomised and quasi-randomised trials that compared fetal scalp lactate testing with no testing or alternative additional tests</p> <p><i>2 studies included</i></p> <p><u>N</u> <b>A:</b> 341, abnormal fetal heart rate during labour and FBS considered necessary <b>B:</b> 3007, nonreassuring fetal heart rate trace considered an indication for FBS</p>	<p><b>A:</b> lactate measurement with Lactate Card <b>B:</b> lactate measurement with Lactate Pro</p> <p><u>Cut-off action values</u> lactate : - Westgren: &gt; 3.08 mmol/L - Wiberg: &gt; 4.8 mmol/L</p>	<p><b>A:</b> pH measurement with ABL 510 <b>B:</b> pH measurement with different analysers</p> <p><u>Cut-off action values pH :</u> - Westgren: &lt; 7.20 - Wiberg: &lt; 7.21</p>	Until shortly after birth	<p><u>Neonatal encephalopathy:</u> RR 1.00 (CI 0.32 - 3.09)</p> <p><u>Neonatal death:</u> RR 0.14 (CI 0.01 - 2.76)</p> <p><u>Apgar &lt; 7 at 5 min:</u> RR 1.13 (CI 0.76 - 1.68)</p> <p><u>NICU admission:</u> RR 1.02, 95% CI 0.83 to 1.25)</p> <p><u>Ua pH &lt; 7.00:</u> RR 0.84 (CI 0.47 - 1.50)</p> <p><u>Metabolic acidaemia (pH &lt; 7.05, BD &gt; 12 mmol/L):</u> RR 0.91 (CI 0.60 - 1.36)</p> <p><u>Failure of sampling:</u> - Intervention: 1.3% - Control: 20.6%</p>	<p>Authors conclude that when FBS is indicated, fetal scalp blood lactate estimation is more likely to be successfully undertaken than pH estimation.</p> <p>Action cut-off lactate values need to consider the lactate meter used.</p>



Study reference  (first author, publication year)	Describe method of randomisation <sup>1</sup>	Bias due to inadequate concealment of allocation? <sup>2</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? <sup>4</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? <sup>5</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? <sup>6</sup>  (unlikely/likely/unclear)
Westgren et al. 1998	Allocation was decided by drawing an opaque, sealed. The envelopes were taken in random order and the order was unknown for all investigators.	Unlikely	Blinding not possible	Blinding not possible	Blinding not possible	Unlikely	Not applicable	Unlikely
Wiberg et al. 2008	Internet based system for randomisation and data entry	Unlikely	Blinding not possible	Blinding not possible	Blinding not possible	Unlikely	Not applicable	Likely

#### Table of quality assessment – diagnostic test accuracy studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2003). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

#### Research question: What parameter is a better indicator for fetal asphyxia: pH or lactate?

Study reference  (first author, year of publication)	Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?  yes/no/unclear	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?  yes/no/unclear	Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?  yes/no/unclear	Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard?  yes/no/unclear	Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result?  yes/no/unclear	Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)?  yes/no/unclear	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard and vice versa?  yes/no/unclear	Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?  yes/no/unclear	Were uninterpretable/intermediate (unclear) test results reported?  yes/no/unclear	Were withdrawals from the study explained?  yes/no/unclear	Level of evidence
East et al 2010	yes	yes	Only one test was	no	yes	yes	Only one test was	yes	yes	yes	A1?

			performed in each patient: index OR reference test, not both				performed in each patient: index OR reference test, not both				
Westgren et al 1998	yes	yes	Only one test was performed in each patient: index OR reference test, not both	no	yes	yes	Only one test was performed in each patient: index OR reference test, not both	yes	yes	yes	A2?
Wiberg et al 2008	yes	yes	Only one test was performed in each patient: index OR reference test, not both	no	yes	yes	Only one test was performed in each patient: index OR reference test, not both	yes	yes	yes	A2?

**A1:** Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2.

**A2:** Index test compared to reference test (reference standard); cut-offs were defined a priori; independent interpretation of test results; an adequate number of patients were enrolled consecutively; all patients received both tests.

**B:** Index test compared to reference test, but without all the features mentioned for level A2.

**C:** Non-comparative studies