

Størst er ikke alltid best – om validitet av den amerikanske randomiserte studien om STAN for Norge

Sammendrag:

Resultatene fra studien kan ikke overføres til norske/europeiske forhold på grunn av:

- Utvalg av en lav-risiko populasjon (detaljert informasjon se punkt 1 lenger ned i teksten)
- Andre retningslinjer både for CTG og ST analyse (punkt 2, 3 og 4)
- Retningslinjer med lengre intervensjons tid ved truende asfyksi (punkt 5)
- Langsom læringskurve/rekruttering (punkt 6)
- Manglende styrke (punkt 7)

Historie

Det har så langt vært gjennomført fem randomiserte studier i Europa med til sammen over 15000 deltakere, som ble randomisert til enten overvåkning med CTG alene eller CTG og ST-analyse (STAN) [1-5]. Fosterblodanalyse var tillatt og brukt i alle studier i begge armer. Bruk av STAN reduserte behov for fosterblodanalyse, reduserte forekomst av vaginal operativ forløsning og overflytting til nyfødtintensiv avdeling. De største randomiserte studiene har også vist en reduksjon i forekomst av metabolsk acidose ved bruk av STAN [6].

En rekke kliniske observasjonsstudier fra forskjellige land, deriblant Norge, har demonstrert en reduksjon i forekomst av metabolsk acidose etter innføring av STAN [7-9].

STAN har vært i bruk i Norge i over 20 år og de fleste risikosvangerskap i vårt land de siste 10 år har vært overvåket med STAN.

Det var i forbindelse med innføring av STAN at en strukturert opplæring og sertifisering i CTG holdt inntog på norske fødeavdelinger. Kliniske retningslinjer for STAN definerte for første gang en intervensjonstid ved truende asfyksi.

Rammen for bruk av STAN i Norge er:

- Svangerskap ≥ 36 uker
- Aktiv fødsel etter vannavgang eller amniotomi
- Indikasjon for kontinuerlig fosterovervåking pga. risiko
- Oppstart av STAN så tidlig som mulig og senest i slutten av åpningsfasen
- Definert intervensjons tid i fødselens 1. og 2. stadium

I 2005 ble STAN teknologien godkjent for klinisk bruk i USA av FDA.

Obstetrisk praksis i USA

Over 30% av alle fødsler skjer ved keisersnitt som blant annet skyldes et enormt medikolegalt press. Det fleste fødsler i USA overvåkes med CTG [10]. I Norge er tilsvarende tall anslagsvis 50%.

Blant førstegangsfødende i USA blir rundt 20% forløst med akutt keisersnitt. Kun 3.5% av fødslene ender med vaginal operativ forløsning.

Også fosterovervåkning i USA skiller seg vesentlig fra den i Europa, blant annet gjennom bruk av en annen CTG klassifikasjon. Fosterblodanalyse i fødsel er ikke brukt i USA.

Om den amerikanske randomiserte studien CTG vs. CTG + ST analyse [11]

Rekruttering til studien pågikk fra november 2010 til april 2014. Over 11000 kvinner ble randomisert.

Hovedinklusionskriterier var:

- foster i hodeleie,
- gestasjonsalder >36 uker
- mormunnsåpning mellom 2 og 7 cm.

Hovedutfallet var et ”composite outcome”, dvs. forekomst av en eller flere av følgende:

- Intrapartum/neonatal død,
- 5-min Apgar <3,
- Metabolsk acidose,
- Behov for intubasjon,
- Neonatale kramper eller encefalopati.

Man fant *ingen* forskjell i verken primærutfallet eller sekundærutfall (bl.a. forekomst av keisersnitt eller vaginal operativ forløsning) i forhold overvåkningsmetode.

Hva begrenser den eksterne validiteten

1. Populasjonen i US-studien er dominert av lavrisiko fødsler siden det eneste inklusionskravet utover gestasjonsalder og fosterleie var en mormunnsåpning mellom 2 og 7 cm. Kvinner med tidligere keisersnitt var ekskludert. Det er ikke gitt informasjon om hvilken type risiko de gravide hadde med seg. To av tre deltakere hadde født vaginalt tidligere (Robson gruppe 3 og 4a), gjennomsnittsalderen var 27 år og kvinnene hadde en gjennomsnittlig pre-gravid BMI på 27. Alt dette tyder på en *lavrisiko populasjon*, men likevel ble 58% av fødslene indusert.

Den potensielle nytteverdien til fosterovervåkning, måtte det være STAN eller en annen metode, vil derimot være størst i en populasjon med høy risiko for intervensjon og uønsket neonatal utfall. I motsetning til US-RCT rekrutterte majoriteten av de europeiske RCT om STAN risiko-gravide. Det er også på denne populasjonen STAN anbefales brukt i Norge.

2. US studien brukte et *annet fortolkningssystem for CTG*. Den største forskjellen består i at avvikende (gul, Tab. 2) og patologisk CTG (oransje, Tab.2) fra klassifikasjonen brukt i Norge ble slått sammen til en kategori - ”gul sone” (Tab.1)

	CTG variable		
	Basalfrekvens	Variabilitet	Deselerasjoner
Grønn sone	110-160 slag/min	Moderat (6-25 slag/min)	Tidlige; variable med varighet <60 sek og slagtap <60
Gul sone	Bradykardi <110 slag/min, takykardi >160 slag/min, takykardi >150 slag/min med minimal variabilitet	Minimal (<5) eller markert (>25 slag/min) i >40 min	Variable deselerasjoner med varighet >60 sec eller slagtap >60, gjentatte sene deselerasjoner, forlenget deselerasjon > 2min (uavhengig av varighet eller variabilitet)
Rød sone	Fravær av variabilitet, sinusoidalt mønster		

Tab. 1: CTG klassifikasjon brukt i den amerikanske studien

CTG klassifikasjon

Utarbeidet av dansk og norsk referansegruppe etter FIGO, desember 2007

	Basallinjefrekvens (mellom rier i 10 min.)	Variabilitet / Reaktivitet	Deselerasjoner
Normalt CTG	<ul style="list-style-type: none"> 110-150 slag/min 	<ul style="list-style-type: none"> 5-25 slag/min Akselerasjoner 	<ul style="list-style-type: none"> Tidlige uniforme desel. Ukompliserte variable desel. (slagtap <60)
Avvikende CTG	<ul style="list-style-type: none"> 100-110 slag/min 150-170 slag/min Kort bradykardi episode <100 slag/min i >3 min <80 slag/min i > 2 min 	<ul style="list-style-type: none"> > 25 slag/min (saltatorisk mønster) < 5 slag/min >40 min 	<ul style="list-style-type: none"> Ukompliserte variable desel. (slagtap > 60)
	<ul style="list-style-type: none"> En kombinasjon av 2 eller flere avvikende faktorer gir et patologisk CTG 		
Patologisk CTG	<ul style="list-style-type: none"> >170 slag/min Bestående bradykardi <100 slag/min i >10min <80 slag/min i >3 min uten stigende tendens 	<ul style="list-style-type: none"> < 5 slag/min i >60 min Sinusoidalt mønster 	<ul style="list-style-type: none"> Tilbakevendende sene uniforme desel. Kompliserte variable desel med varighet > 60 sek
Preterminalt CTG	<ul style="list-style-type: none"> Fravær av variabilitet (<2 slag/min) med eller uten deselerasjoner eller bradykardi 		

Tab. 2: CTG klassifikasjon brukt i Norge og Europa

3. Det ble brukt *andre guidelines for ST analyse*. Intervensjonsgrensene brukt i våre kliniske retningslinjer for patologisk CTG ble applisert på alle typer CTG endringer som faller i ”gul sone”. Det betyr at ST hendelser som etter vår fortolkning er uten betydning fordi CTG var avvikende (fortsatt observasjon), krevde tiltak/intervensjon i US-RCT. Eksempel: Tilkom en basislinjestigning på 0.06 ved en tachykardi på 165 slag/min ga dette i US RCT indikasjon for intervensjon, mens kliniske retningslinjer i Norge tillater videre observasjon.

Forekomst av hypoksi og acidose ved avvikende CTG er i utgangspunktet svært lav, [12] men om man bruker en enda lavere intervensjonsterskel (slik det ble gjort i den amerikanske studien), må det resultere i et stort antall unødvendige inngrep.

4. Studieprotokollen til US-RCT *tillot intervensjon i STAN armen ved CTG forandringer alene*, hvis fødselshjelperen *mistenkte alvorlig fosterhypoksi* enten på bakgrunn av klinikk eller CTG forandringer, helt uavhengig av funn ved ST analyse. En generell åpning for denne muligheten er problematisk, fordi deltakere i STAN armen i praksis risikerer ikke å bli overvåket med den metoden de er randomisert til.

5. Det ble tillat et betydelig *lengre tidsintervall fra indikasjon for intervensjon til forløsning*. I motsetning til FDA godkjente retningslinjer skulle i US-RCT forløsning være fullført innen 60 minutter i åpningstiden og innen 30 minutter i utdrivningstiden. Tilsvarende intervall ligger på henholdsvis 20 min for åpningstiden og ”umiddelbar (så raskt som mulig)” for trykktiden i Norge. Det er vist at et intervensjonsintervall lengre enn 20 min øker risiko for uønsket neonatalt utfall. [13]

6. Styrkeberegningen til den amerikanske STAN RCT ble basert på en tidligere studie om pulsoximetri [14] der kun førstegangsfødende kvinner ble rekruttert. I denne studien forekom det primære kombinerte utfallet i 1.75% og 26% ble forløst med keisersnitt. I STAN RCT viste det seg at det primære utfallet forekom i 0.9% og kun 17% ble forløst med sectio.

Det betyr at studien *ikke har nok styrke* i forhold til forekomst av verken primærutfallet eller forekomst av keisersnitt.

7. Hver deltakende avdeling rekrutterte gjennomsnittlig 5 deltakere per måned til STAN armen i US-RCT (5532 deltakere/26 avdelinger/ 41 måneder) [11]. Det kunne altså gå mange uker mellom hver gang den enkelte fødselshjelper måtte håndtere en fødsel med STAN overvåkning. En så *lav rekrutteringshastighet må ha medført en svært langsom læringskurve*. Læringskurven har i tidligere RCT om STAN vist å ha effekt på utfallet [15]. Til sammenlikning lå rekrutteringshastigheten på 45 deltakere/måned/avdeling i den svenske RCT om STAN [2].

Andre kommentarer:

Dette var den første RCT som valgte en kombinert utfallsvariable i stedet for metabolsk acidose alene. Fosterovervåkning brukes til å oppdage hypoksi i fødsel med risiko for utvikling av acidose. Et samleutfall som utover metabolsk acidose også inkluderer lav Apgar score, behov for intubering og neonatale kramper vil inkludere en rekke tilstander, som ikke kan diagnostiseres ved hjelp av CTG og/eller STAN.

I denne sammenhengen er det interessant at frekvens av metabolsk acidose var 2.5 ganger større i CTG armen (3 vs 8, $p=0.13$), mens det var flere barn med større misdannelser i STAN armen (38 vs. 23, $p=0.05$) [11].

I den amerikanske RCT med en lav-risiko populasjon ble 5,2% (30 % av alle operative forløsninger) i STAN armen forløst med keisersnitt på indikasjon truende asfyksi [11]. Til sammenlikning var tilsvarende tall 3,2% (22,5 % av alle operative forløsninger) i den nederlandske RCT studien, som i motsetning til den amerikanske kun hadde rekruttert en høy-risiko populasjon [5]. Dette illustrerer en ekstrem lav intervensjonsterskel i den amerikanske studien.

Hva betyr den amerikanske RCT for våre anbefalinger om fosterovervåkning?

Den viser tydelig at STAN metoden ikke fungerer dersom man vesentlig modifierer viktige kliniske retningslinjer som metoden baserer seg på:

- graderte intervensjonsgrenser i forhold til alvorlighetsgrad av CTG forandringene
- hurtig intervensjon (20 min) der det er indikasjon på fosterhypoksi

Studien ble gjennomført i et obstetrisk miljø og i en populasjon som er vesentlig forskjellig fra forhold i Norge.

Nesten alle store og mellomstore fødeavdelinger i Norge har etter hvert samlet enorm klinisk erfaring i bruk av STAN metoden og kan vise til gode resultater.

Det er derfor ingen grunn til å endre praksis på bakgrunn av en studie som ikke på noen måte er valid for norske forhold.

Norsk referansegruppe for fødselsovervåkning

Branka Yli, Thomas Hahn, Jørg Kessler, Hilde Kristin Lie, Marit Martinussen

Referanser:

1. Westgate, J., et al., *Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1993. **169**(5): p. 1151-60.
2. Amer-Wählin, I., et al., *Swedish randomized controlled trial of cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram revisited: analysis of data according to standard versus modified intention-to-treat principle*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2011. **90**(9): p. 990-6.
3. Ojala, K., et al., *A comparison of intrapartum automated fetal electrocardiography and conventional cardiotocography - a randomised controlled study*. BJOG-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2006. **113**(4): p. 419-423.
4. Vayssière, C., et al., *A French randomized controlled trial of ST-segment analysis in a population with abnormal cardiotocograms during labor*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2007. **197**(3): p. 299.e1-6.
5. Westerhuis, M.E., et al., *Cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only for intrapartum monitoring: a randomized controlled trial*. Obstetrics and Gynecology, 2010. **115**(6): p. 1173-80.
6. Olofsson, P., et al., *A critical appraisal of the evidence for using cardiotocography plus ECG ST interval analysis for fetal surveillance in labor. Part II: the meta-analyses*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. **93**(6): p. 571-86.
7. Doret, M., et al., *Use of peripartum ST analysis of fetal electrocardiogram without blood sampling: a large prospective cohort study*. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 2011. **156**(1): p. 35-40.
8. Norén, H. and A. Carlsson, *Reduced prevalence of metabolic acidosis at birth: an analysis of established STAN usage in the total population of deliveries in a Swedish district hospital*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010. **202**: p. 546.e1-7.
9. Kessler, J., D. Moster, and S. Albrechtsen, *Intrapartum monitoring of high-risk deliveries with ST analysis of the fetal electrocardiogram: an observational study of 6010 deliveries*. Acta Obstet Gyn Scan, 2013. **92**(1): p. 57-84.
10. Chen, H.Y., et al., *Electronic fetal heart rate monitoring and its relationship to neonatal and infant mortality in the United States*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(6): p. 491 e1-10.
11. Belfort, M.A., et al., *A Randomized Trial of Intrapartum Fetal ECG ST-Segment Analysis*. N Engl J Med, 2015. **373**(7): p. 632-41.
12. Melin, M., et al., *Changes in the ST-interval segment of the fetal electrocardiogram in relation to acid-base status at birth*. BJOG, 2008. **115**(13): p. 1669-75.
13. Kessler, J., D. Moster, and S. Albrechtsen, *Delay in intervention increases neonatal morbidity in births monitored with cardiotocography and ST-waveform analysis*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2013.
14. Bloom, S.L., et al., *Fetal pulse oximetry and cesarean delivery*. N Engl J Med, 2006. **355**(21): p. 2195-202.
15. Amer-Wahlin, I., et al., *Implementation of new medical techniques: experience from the Swedish randomized controlled trial on fetal ECG during labor*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2005. **18**(2): p. 93-100.