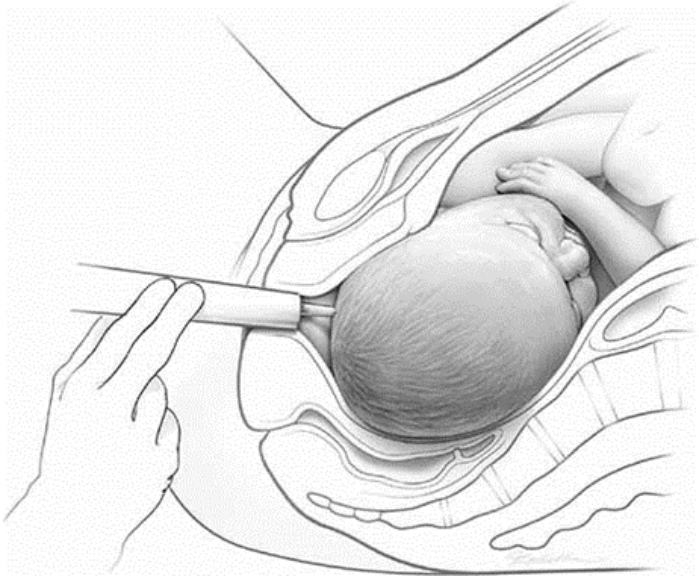
Proposed cut-off for fetal scalp blood lactate in intrapartum fetal surveillance based on neonatal outcomes

A large international prospective observational study

Linda Iorizzo, Ylva Carlsson, Christel Johansson, Rim Berggren, Andreas Herbst, Mandy Wang, Madeleine Leiding, Per-Erik Isberg, Karl Kristensen, Eva Wiberg-Itzel, Therese McGee, and Nana Wiberg



Linda Iorizzo
MD, PhD
Dept of Obstetrics and Gynecology,
Helsingborg Hospital, Sweden

LUND UNIVERSITY

- **Jäv:**

Inga jäv att deklarera

- **Anslag:**

Region Skåne, FOU, Sweden.

LÖF, Landstingens ömsesidiga försäkringsbolag.

Skånes Universitets sjukhus fonder.

Zoegas stiftelse, Helsingborg, Sweden.

Helsingborgs lasarett, FOU, Sweden.

- **Publikation:**

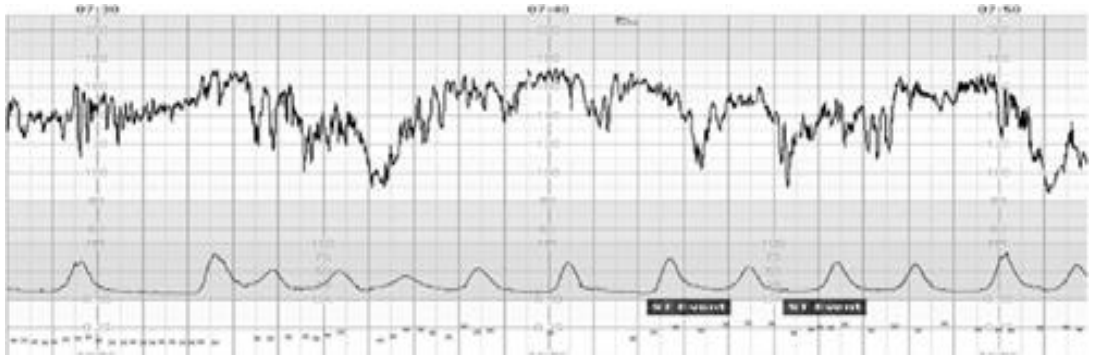
BJOG. 2022 Mar;129(4):636-646. doi: 10.1111/1471-0528.16924.

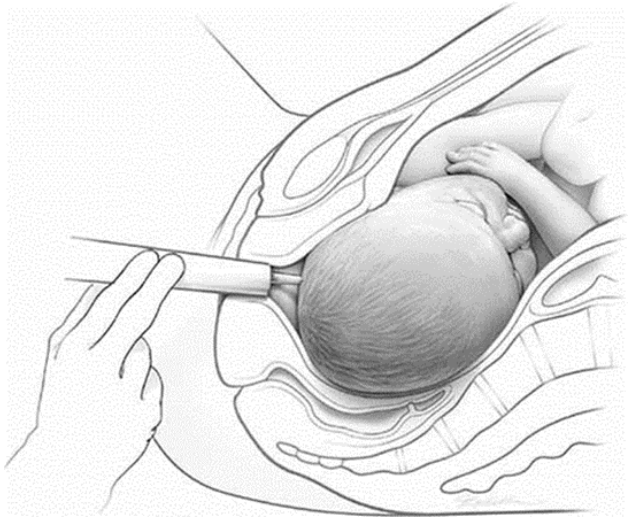
Epub 2021 Oct 4. PMID: 34555249.

LUND UNIVERSITY

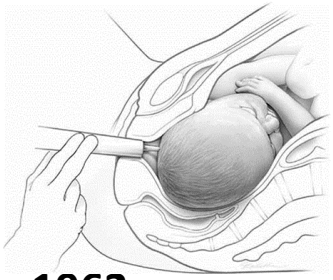
Bakgrund

- Kardiotocografi (CTG), screening test för hypoxi
- Hög sensitivitet men lågt prediktivt värde för intrapartal fetal hypoxi
- 15-50% CTG under förlossningen är avvikande eller patologiska
- Inter och intra-observer variation
- ~2% acidos
- Sekundär diagnostiska metoder behövs för att optimera interventions frekvensen
- Så att vi bättre kan identifiera vilka foster som har en fördel av intervention för att undvika acidos.





Fosterövervakning under förlossningen



1962
First scalp sampling (FBS) with pH
Saling et al.

1999
LactatePro™ cut-off >4.8mmol/L
Kruger et al.

2016
LactatePro™ Slutade produceras

1960s
First Doppler and CTG

1970s
FBS Lactate 150µL

2008
RCT FBS LactatePro™ vs pH
Ingen skillnad i fetalt utfall eller interventions frekvens.
Laktat hade bättre lyckande frekvens.
Wiberg-Itzel et al.

Skalpblodprov-Fetal blood sampling-FBS

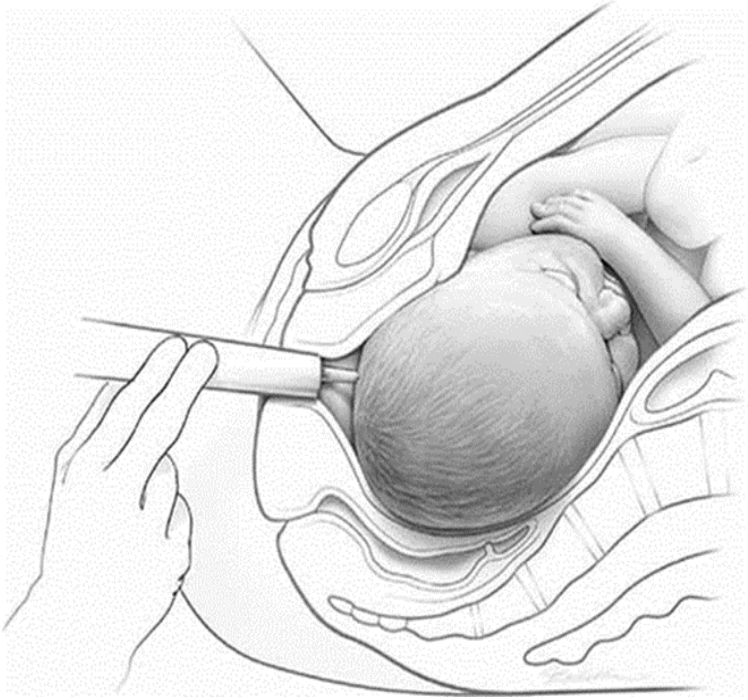
- **FBS laktat:** anaerob glykolys, metabol acidos
- **FBS pH:** acidos respiratorisk/metabol
- Två RCT jämförde FBS Laktat vs pH
  - Ingen skillnad i fetalt utfall eller interventions frekvens.
  - Laktat hade bättre lyckande frekvens.

(Westgren 1998, Wiberg-Itzel et al 2008)

- Observations studier och reviews för FBS
  - Minskade instrumentella förlossningar och kejsarsnitt.

(Van den Berg 1987, Stein 2006, Jorgensen 2013)

- Stora RCT jämförande CTG och CTG+FBS saknas



Referens värden FBS pH

FBS-pH

- FBS hos 77 oselekterade foster:

pH (mean±SD)	7.36 ± 0.06
pre-acidos	7.21-7.25
acidos	<7.20

(Saling et al 1962)

Omvärderades hos 306 vigorösa nyfödda

- Referens värde för FBS pH, mean -2SD:

pre-acidos	7.20-7.24
acidos	<7.20

(Bretcher et Saling 1967)

Referens värden för FBS laktat

Retrospektiv studie med 1709 födande kvinnor med FBS

1221 FBS med pH och 814 med laktat (LactatePro)

25:e percentilen pH:	**7.21**
75:e percentilen laktat:	**4.8**
10:e percentilen pH:	7.15
90:e percentilen laktat:	6.1

Kruger et al. 1999

Tid från FBS till förlossning?

Table III. Sensitivity and specificity for scalp blood lactate concentrations (75th percentile, >4.8 mmol/L) and scalp blood pH values (25th percentile, <7.21) in relation to outcome variables

	Sensitivity and 95% confidence interval		*Specificity and 95% confidence interval*	
Outcome variable	*Lactate*	*pH*	*Lactate*	*pH*
Umbilical artery				
pH <7.0	58.3 (36.7-77.9)	39.1 (19.7-61.4)	76.5 (73.3-79.4)	73.5 (70.9-76.0)
Base deficit >16.0 mmol/L	59.5 (42.1-75.2)	77.1 (74.0-80.0)	53.8 (37.2-69.9)	74.2 (71.6-76.7)
Apgar score				
<7 at 1 min	44.2 (35.1-53.5)	42.4 (33.3-51.8)	78.8 (75.6-81.8)	75.0 (72.3-77.5)
<7 at 5 min	46.9 (29.1-65.2)	46.4 (27.5-66.1)	76.3 (73.2-79.3)	73.8 (71.0-76.2)
<4 at 5 min	58.3 (27.8-84.7)	30.0 (7.0-65.2)	75.9 (72.8-78.9)	73.4 (70.8-75.8)
Hypoxic-ischemic encephalopathy				
Mild	50.0 (26.1-73.9)	30.8 (9.3-61.4)	76.0 (72.9-78.9)	73.4 (70.8-75.9)
Moderate to severe	66.7 (22.7-94.7)	50.0 (12.4-87.6)	75.7 (72.6-78.7)	73.4 (70.9-75.9)

Olika laktatmätare = olika cut-offs

- Olika kalibrerade
- Cut-offs för laktatmätarna baserades på cut-offen för FBS pH.

(Saling 1967, Kruger 1990)

Behov av en ny säker laktat mätare med cut-offs baserade på neonatalt utfall.

	Lactate Pro 2	Statstrip
Tillverkare	Arkray, Japan	Nova Biomedical, US
	Idrottsmedicin	Prehospital och sjukhus
Volym	0.5µL hel blod	0.6µL hel blod
Mät tid	15 sec	13 sec
CV i navelsträngs blod	4.2-23%, 4-8%	3.8%, 2.6-5%
Interferens	Inga justeringar	Hematokrit, paracetamol, bilirubin mfl
Cut-off >4.8 =	>7.3, >5.9, >7.1	>5.6, >5.0, >7.0, >5.1, >5.1

Heinis 2011 & 2016 ,Orseneau 2013,Reif 2014, Van Horssen 2016, Birgisdottir 2018, Wang 2019, Iorizzo 2019

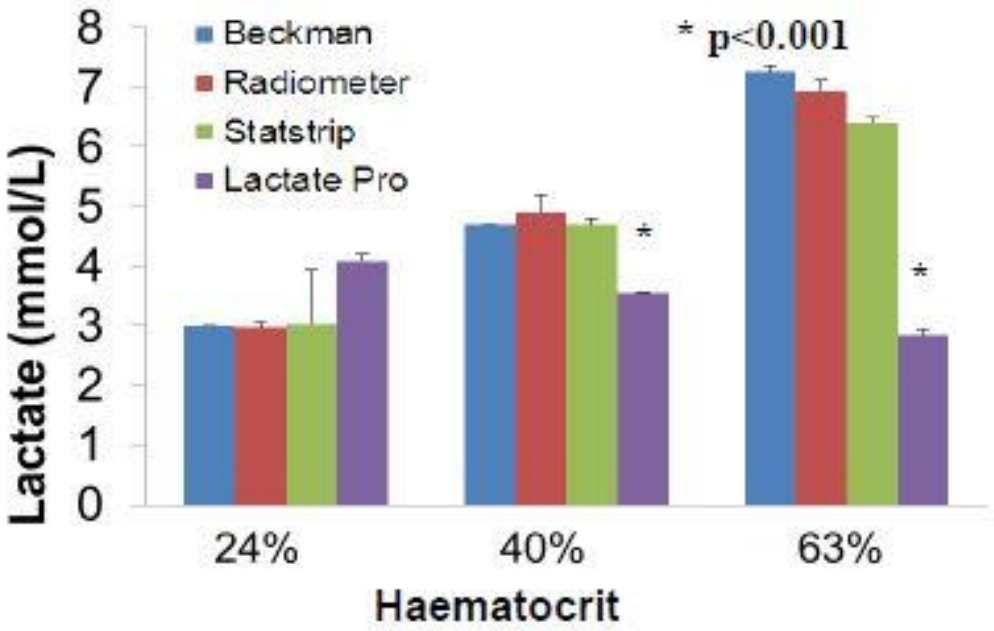


Figure 2: Laboratory Experiment: Effect of haematocrit on lactate levels by different methods

Hct >40%, LP mätte signifikant lägre värden av laktat

Hct ref värden;

Kvinnor	35-46%
Nyfödda	45-59%

Lab medicin Skåne

Stewart et al. 2014

- Navelsträngs blod laktat mätt med Statstrip och ABL800 visar god korrelation, r=0.95

(Heinis 2012, Reif 2014, Iorizzo 2019)

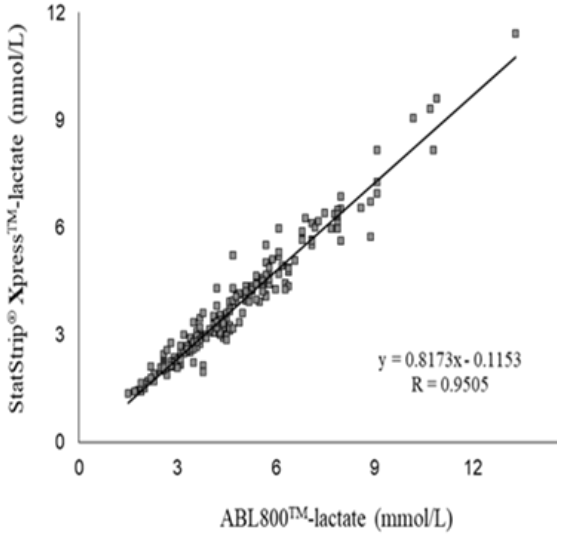
- Statstrip visar bra överensstämmelse med ABL800 i laktatmätningar

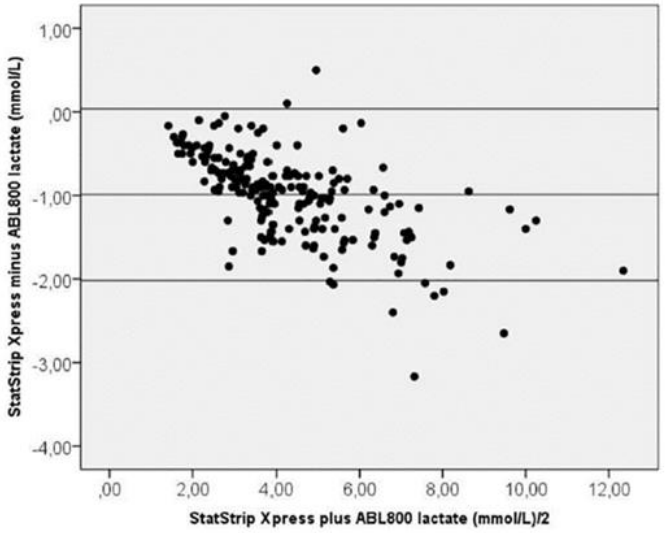
(*Stewart 2014, Wang 2019, Iorizzo 2019)*

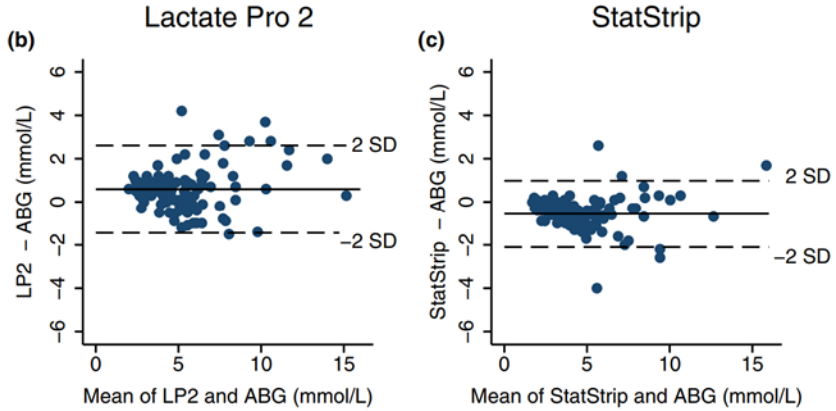
- Statstrip har mindre mätfel i navelsträngsblod än LP2 jämfört mot ABL800

(Wang 2019)

  - Statstrip connectivity överför data i realtid till journalsystem.







BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology
Royal College of Obstetricians & Gynaecologists

Research Article | Open Access

Proposed cutoff for fetal scalp blood lactate in intrapartum fetal surveillance based on neonatal outcomes: a large prospective observational study

L Iorizzo, Y Carlsson, C Johansson, R Berggren, A Herbst, M Wang, M Leiding, P-E Isberg, K Kristensen, E Wiberg-Itzel, T McGee, N Wiberg

First published: 23 September 2021 | https://doi.org/10.1111/1471-0528.16924

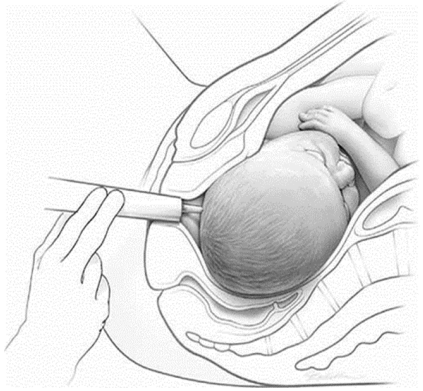
Målsättning:

Ta fram ett nytt cut-off för skalplaktat för Statstrip laktatmätare baserat på neonatalt utfall

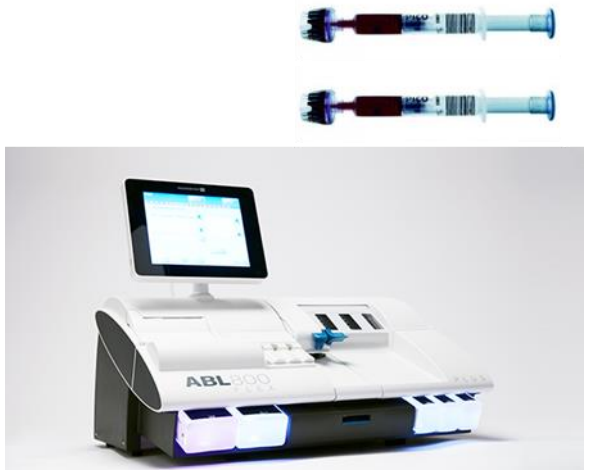
Metod

- Prospektiv observationsstudie
- Januari 2016- mars 2020, sex förlossningskliniker (Alla i Skåne, Östra och SÖS) i Sverige och en i Sydney, Australien.
- Inklusions kriterier:
  - indikation för skalp blodprovtagning pga avvikande eller patologiskt CTG under förlossningen
  - enkelbörd ≥35+0
  - huvudbjudning
  - inga kontraindikationer för FBS

LUND UNIVERSITY



+



- Skalpblodprovet analyserades: 1.) LactatePro och 2.) Statstrip
- LactatePro med laktat cut-off >4.8 användes för kliniskt beslutsfattande
- Om FBS upprepades, användes enbart det sista laktat värdet närmst förlossningen i analysen.
- Parade navelsträngsprover togs på alla nyfödda på oklampad navelsträng direkt efter förlossningen och analyserades.

LUND UNIVERSITY

- Primärt utfall:

  Metabol acidos i navelsträngsblod:

  pH < 7.05 och BD_{ecf} > 10mmol/L och/eller laktat > 10mmol/L (FIGO 2015)

- Sekundära utfall:

  Olika fördefinierade kombinationer av blodgas parametrar

  Apgar poäng

  Neonatal återupplivning

  Neonatal vård inläggning

Resultat

Födande kvinnor med indikation för FBS Laktat
3606

Saknade Statstrip värden
272

Komplett data
3334

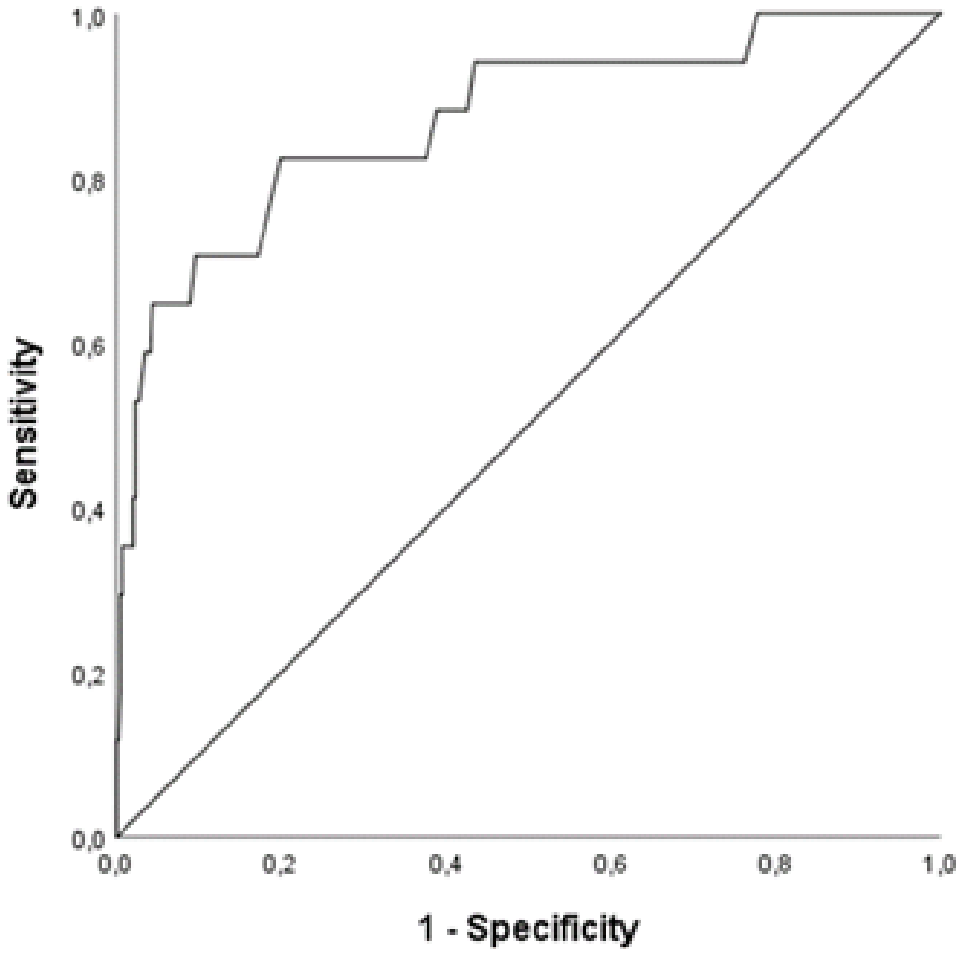
FBS provtagning tid till förlossning >25 min
2535

Skalp laktat → Cord pH/laktat

FBS provtagning tid till förlossning ≤ 25 min
N=799

R-pH = -0.30 (95% CI: -0.38 - (-0.22)) and R-lactate = 0.57 (95% CI: 0.51-0.64).

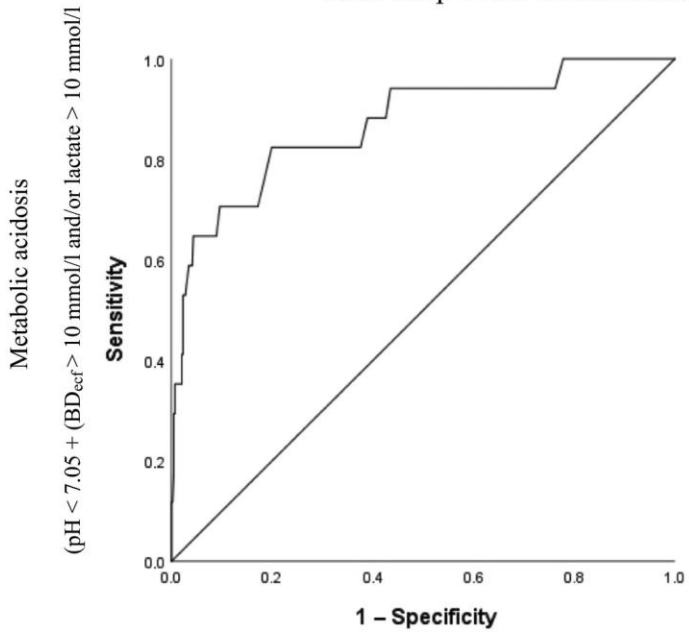
Skalplaktat mätt med SSLX, visade ett mycket högt prediktivt värde att diagnostisera metabol acidos i navelsträngsblod. (Inom 25 minuter före förlossningen, N=799)

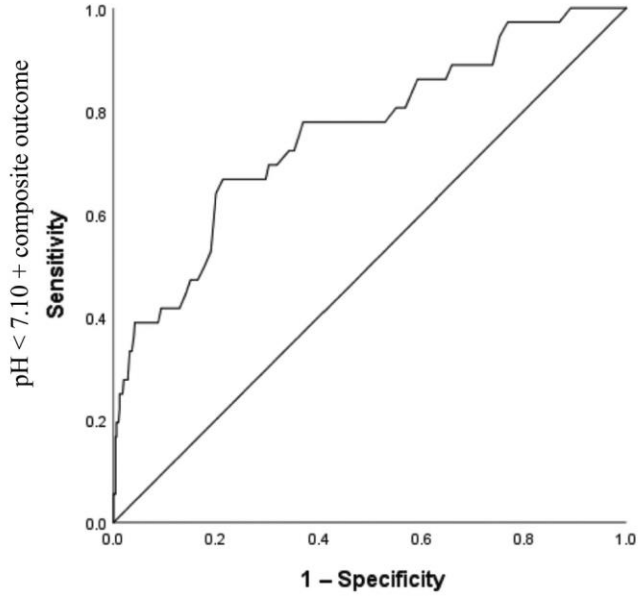


Optimal cut-off 5.7mmol/L	(95% CI:)	
AUC	0.87	(0.77-0.97)
Sensitivitet	82 %	(57-96)
Specificitet	80 %	(76-84)
LR+	4.1	(3.1-5.5)
LR-	0.2	(0.1-0.6)

Fetal scalp blood lactate measured by StatstripLactate®/StatstripXpress®

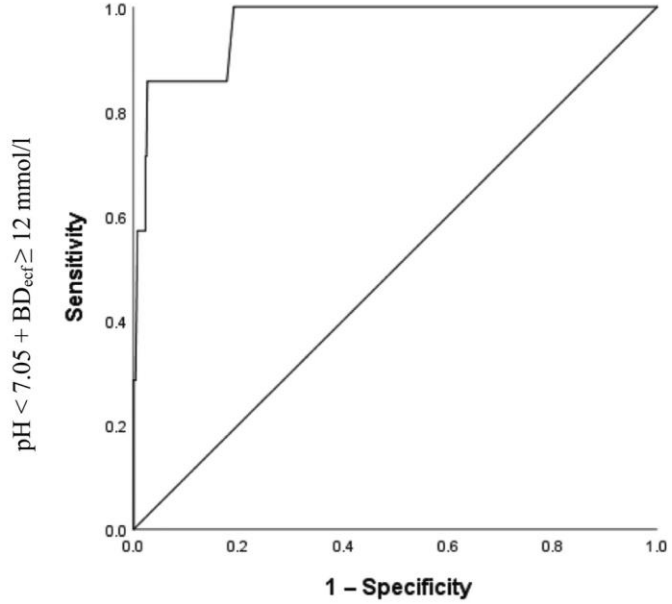
AUC 0.87 (0.77-0.97)

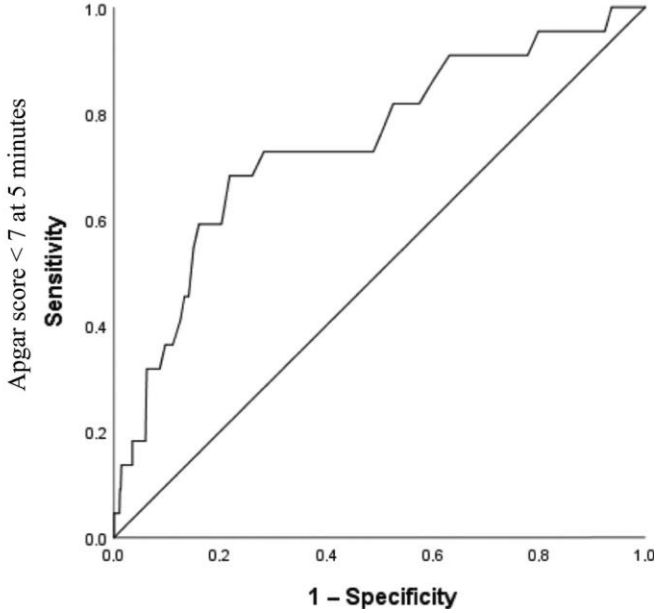




AUC 0.76 (0.67-0.85)

AUC 0.97 (0.92-1)





AUC 0.74 (0.63-0.86)

Table 5. Area under the ROC curve (AUC) for lactate measured by the StatstripLactate®/StatstripXpress® Lactate system within 25 minutes from scalp blood sampling to delivery (N=799). The optimal cut-off lactate value with highest accuracy (maximal sensitivity and specificity) and the likelihood ratios are presented for different neonatal outcome variables.

Outcome	Cases	Non-cases	AUC (95% CI)	Optimal cut-off lactate value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive LR (95%CI)	Negative LR (95%CI)
Metabolic acidosis (MA)	17	437	0.87 (0.77-0.97)	5.7	82.4 (56.6-96.2)	80.1 (76.0-83.7)	4.1 (3.1-5.5)	0.2 (0.1-0.6)
pH < 7.0	7	534	0.83 (0.68-0.97)	4.6	85.7 (42.1-99.6)	60.9 (56.6-65)	2.2 (1.6-3)	0.2 (0-1.4)
pH < 7.10	83	459	0.72 (0.66-0.78)	4	75.9 (65.3-84.6)	53.2 (48.5-57.8)	1.6 (1.4-1.9)	0.5 (0.3-0.7)
pH < 7.15	205	353	0.67 (0.62-0.71)	3.6	73.7 (67.0-79.6)	49.9 (44.5-55.2)	1.5 (1.3-1.7)	0.5 (0.4-0.7)
pH < 7.05 + BD_{ecf} ≥ 12mmol/L	7	528	0.97 (0.92-1)	5.8	100 (59.0-100)	81.0 (77.3-84.1)	5.2 (4.4-6.2)	0.0 (-)
pH < 7.05 + Lactate > 10mmol/L	16	455	0.87 (0.76-0.97)	5.6	81.3 (54.4-96)	78.9 (74.9-82.6)	3.9 (2.9-5.2)	0.2 (0.1-0.7)
pH < 7.10 + Lactate > 8mmol/L	59	412	0.78 (0.72-0.84)	4.5	78.0 (65.3-87.7)	63.1 (58.3-67.8)	2.1 (1.8-2.5)	0.4 (0.2-0.6)
pH < 7.15 + Lactate ≥ 7mmol/L	152	313	0.72 (0.67-0.77)	4.2	69.1 (61.1-76.3)	62.6 (57-68)	1.9 (1.6-2.2)	0.5 (0.4-0.6)
pH < 7.10 + composite outcome	36	505	0.76 (0.67-0.85)	4.8	72.2 (54.8-85.8)	65.7 (61.4-69.9)	2.1 (1.7-2.7)	0.4 (0.3-0.7)
AS < 4 at 1-minutes	37	761	0.76 (0.68-0.84)	4.5	78.4 (61.8-90.2)	60.1 (56.5-63.6)	2 (1.6-2.4)	0.4 (0.2-0.7)
AS < 7 at 5-minutes	22	776	0.74 (0.63-0.86)	5.2	72.7 (49.8-89.3)	71.8 (68.5-74.9)	2.6 (2-3.4)	0.4 (0.2-0.8)

Predictive ability: 0.72-0.97

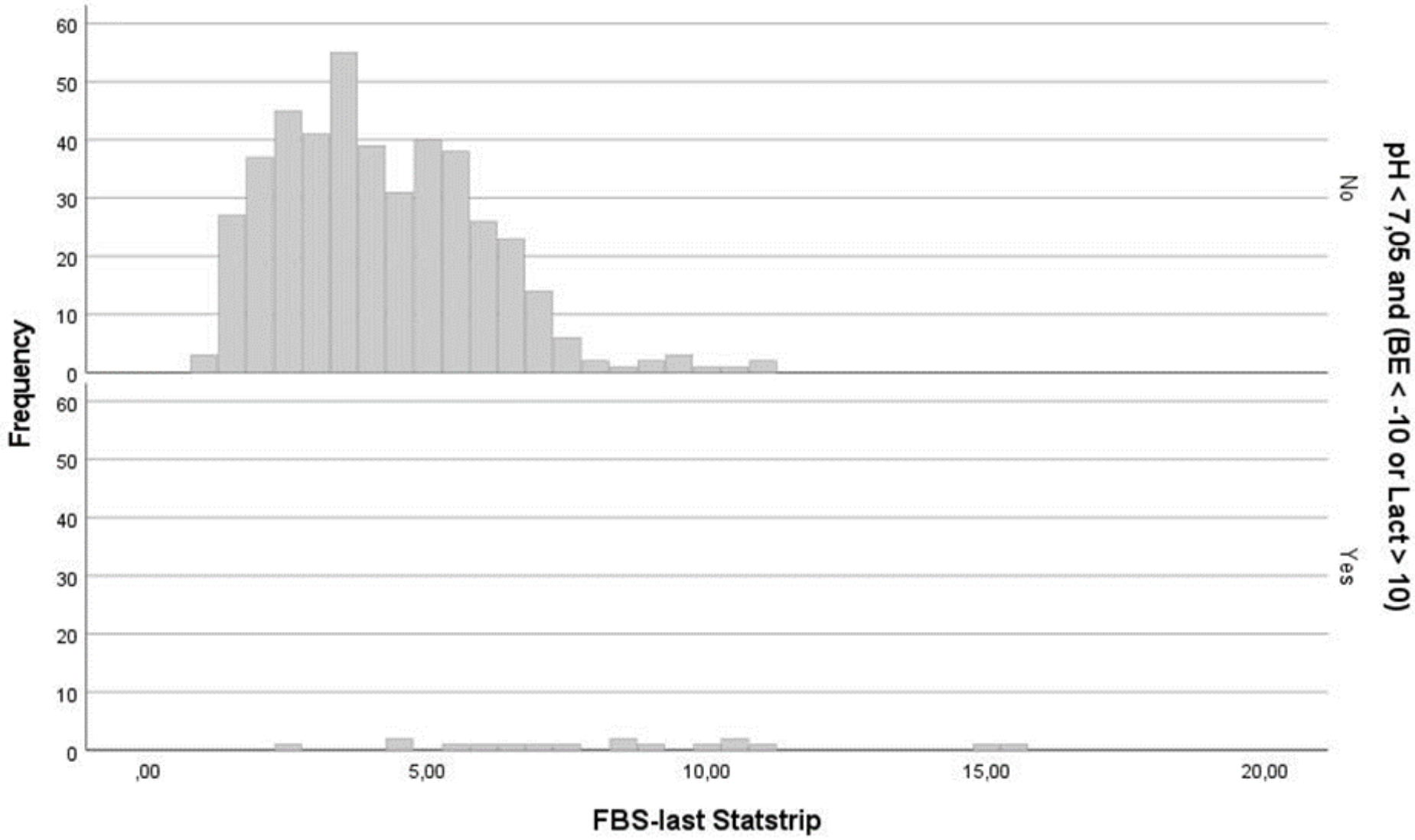
Optimalt cut-off: 3.6-5.8

LR neg 0.0-0.2
Rule out MA

Composite outcome: one or more of the following:

- NICU admission
- CPAP/BiPAP/manual ventilation
- Apgar < 7 at 5 mins

Proposed cut-off	Outcome variables	Sensitivitet % (95% CI)	Specificitet % (95% CI)
>4.8	Metabol acidos (FIGO)	82 (57-96)	66 (62-71)
	pH < 7.05 + BD_{ecf} ≥ 12 mmol/L	100 (59-100)	67 (62-71)
	APGAR < 7 vid 5 min	73 (50-89)	67 (64-70)
5.2	Metabol acidos (FIGO)	82 (57-96)	71 (66-75)
	pH < 7.05 + BD_{ecf} ≥ 12 mmol/L	100 (59-100)	71 (66-75)
	APGAR < 7 vid 5 min	73 (50-89)	72 (69-75)
5.6	Metabol acidos (FIGO)	82 (57-96)	79 (75-83)
	pH < 7.05 + BD_{ecf} ≥ 12 mmol/L	100 (59-100)	78 (74-81)
	APGAR < 7 vid 5 min	68 (45-86)	78 (75-81)


pH < 7,05 and (BE < -10 or Lact > 10)
No
Yes
Frequency
60
50
40
30
20
10
0
,00
5,00
10,00
15,00
20,00
FBS-last Statstrip

Följder av olika cut-offs på interventions frekvens

Lactate cut-off	Expected Intervention rate
>4.8	16 %
5.2	14 %
5.6	10 %

LUND UNIVERSITY

Interventions cut-off för att förebygga intrapartal acidos

1. Tidigt kunna **identifiera** tecken på hypoxi för att kunna intervenera före syrebristskada uppstår

2. Försäkra sig på att fostret har en adekvat fetal syresättning för att undvika onödiga obstetriska interventioner

5.2

Bäst **sensitivitet** för acidos

Bäst **specificitet** för acidos

LUND UNIVERSITY

Slutsatser

- Skalpblod laktat mätt med SSLX, visade ett mycket högt prediktivt värde att diagnostisera metabol acidos i navelsträngsblod.
- FBS laktat kan *rule-out* acidos för att tillåta förlossningen att säkert fortsätta.
- Skalpblod laktat cut-off för intervention **≥ 5.2** mmol/L, för StatstripLactate®, är baserat på neonatalt utfall.

Kom ihåg!

Skalplaktat är en ögonblicksbild av fostrets metabola status och behöver upprepas om fortsatt avvikande CTG!!

Framtiden:

- Stora RCTs behövs för att utvärdera metoden

LUND UNIVERSITY

Tack!

linda.iorizzo@med.lu.se

LUND UNIVERSITY