

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In de jaren tachtig werden prostaglandine analogen geïntroduceerd voor het inleiden van de baring bij vrouwen met een onrijpe cervix. Dit echter zonder afdoende bewijs van superioriteit over oudere methoden, zoals de Foley katheter. Het doel van dit proefschrift was het gebruik van de Foley katheter als een methode voor inleiding bij vrouwen met een onrijpe cervix a terme te vergelijken met farmacologische methoden, met name prostaglandine (PG) E2 preparaten.

Hoofdstuk twee beschrijft de methoden die gebruikt werden voor het inleiden van de baring in 2010, voordat de PROBAAT studie afgerond werd. De methoden van inleiden bij vrouwen zonder en met een eerdere keizersnede werden geëvalueerd door middel van een schriftelijke enquête. Deze werd afgenomen in alle Nederlandse ziekenhuizen met een verloskunde afdeling. De vragenlijst bevatte vragen over inleiden van de baring en meer specifiek het rijpen van de cervix. We vergeleken dit onderzoek met een soortgelijke Nederlandse enquête uitgevoerd in 2006.

In 2010 was het gebruik van prostaglandines de methode van eerste keus voor rijping van de cervix bij vrouwen die in het verleden geen keizersnede hadden ondergaan. De Foley katheter werd in 2010 vaker gebruikt dan in 2006, maar alleen als een secundaire methode bij vrouwen zonder een eerdere keizersnede.

Bij vrouwen die in het verleden wel een keizersnede hadden ondergaan ging de voorkeur uit naar de Foley katheter. Het gebruik van een Foley katheter bij vrouwen met een eerdere keizersnede was sterk toegenomen tussen 2006 en 2010; bijna driekwart van de Nederlandse ziekenhuizen gebruikte in 2010 de Foley katheter als primaire methode voor inleiding bij deze vrouwen. Dit correspondeerde met een afname van primaire keizersnedes en het gebruik van prostaglandines bij vrouwen die in het verleden bevallen zijn via een keizersnede en in de huidige zwangerschap een indicatie hebben om ingeleid te worden.

Hoofdstuk drie beschrijft een systematische review en meta-analyse van onderzoeken die mechanische methoden voor de inleiding van de baring, waaronder Foley katheter, vergelijken met farmacologische methoden, placebo of geen interventie bij vrouwen met een onrijpe cervix. Deze review bevat 71 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (39-588 vrouwen), met een totaal van 9722 vrouwen. We vonden dat inleiding van de baring met behulp van mechanische methoden in vergelijkbare aantallen keizersnedes resulteerde als inleiding met prostaglandines. Er werd een lager risico op hyperstimulatie gevonden met mechanische methoden dan met prostaglandines. Ook was een vaginale kunstverlossing minder vaak nodig na inleiding met mechanische methoden in vergelijking met vaginale PGE2. Het totale aantal vrouwen dat niet binnen 24 uur bevalt is vergelijkbaar. Echter, bij vrouwen die eerder vaginaal waren bevallen was de kans op niet bevallen binnen 24 uur lager na inleiding met vaginale PGE2 preparaten vergeleken met mechanische methoden. Er werden zelden ernstige neonatale of maternale morbiditeit gemeld en deze verschilden niet tussen de groepen.

Vergeleken met oxytocine verminderen mechanische methoden het risico op keizersneden.

In **hoofdstuk vier** worden de resultaten van de PROBAAT studie gepresenteerd. Dit was een open-label multi-centrisch gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarin de Foley katheter vergeleken is met vaginale PGE2 gel als methode voor a terme inleiding bij vrouwen met een onrijpe cervix. Tussen februari 2009 en mei 2010 werden 824 vrouwen toegewezen aan de Foley katheter groep (n=412) of de groep die vaginale PGE2 gel kreeg toegediend (n=412). We observeerden vergelijkbare aantallen keizersneden bij beide methoden. Er was sprake van twee gevallen van ernstige maternale morbiditeit in de PGE2 gel groep; één perforatie van de baarmoeder door middel van een druklijn en één uterusruptuur. Na inleiding met een Foley katheter was het totale aantal kunstverlossingen wegens vermoeden op foetale nood lager, minder moeders werden tijdens de bevalling behandeld met antibiotica en aanzienlijk minder pasgeborenen werden opgenomen op de kinderafdeling. Inleiding met een Foley katheter leek minder hyperstimulatie van de baarmoeder en fluxus post partum te veroorzaken, maar deze associatie was niet statistisch significant. De tijd tussen het begin van de interventie tot de geboorte was langer bij het gebruik van een Foley katheter dan bij PGE2 gel.

11

Een meta-analyse van soortgelijke studies met vergelijkbare doseringsregimes van PGE2 gel, toonde geen verschil in aantallen keizersneden en minder hyperstimulatie en fluxus post partum in de Foley katheter groep. We vonden geen statistische verschillen in de arteriële navelstreng pH tussen de twee groepen wanneer onze resultaten werden samengevoegd met die van voorgaande studies. De conclusie was dat de Foley katheter het risico op een keizersnede niet vermindert, maar dat secundaire uitkomsten in het voordeel van de Foley katheter zijn.

In **hoofdstuk vijf** worden de resultaten beschreven van een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (PROBAAT-M) en een meta-analyse van onderzoeken die een Foley katheter vergeleken met het gebruik van vaginale misoprostol. In dezelfde periode als de PROBAAT studie randomiseerden wij vrouwen tussen Foley katheter (n=56) vaginale misoprostol tabletten van 25 microgram à 4 uur (n=64). Onze bevindingen waren dat de aantallen keizersneden en vaginale kunstverlossingen niet van elkaar verschilden, maar er meer keizersneden werden uitgevoerd wegens niet vorderende ontsluiting na inleiding met een Foley katheter. Bij het gebruik van een Foley katheter was de tijd tussen het begin van inleiding tot de geboorte aanzienlijk langer en was vaker oxytocine nodig ter weeënstimulatie. Secundaire uitkomsten van moeder en pasgeborenen, inclusief fluxus post partum en een pH < 7.10, lieten geen significante verschillen zien tussen de groepen. Uit een meta-analyse bleek dat de Foley katheter in vergelijking met 4-uurlijkse vaginale toediening van 25 microgram misoprostol resulteerde in een vergelijkbaar aantal keizersneden, minder kunstverlossingen

en minder gevallen van hyperstimulatie. Op basis hiervan concluderen wij dat, ondanks het langere interval tot aan geboorte, de Foley katheter een aantal voordelen heeft ten opzichte van vaginale misoprostol.

Hoofdstuk zes behandelt de vergelijking van de Foley katheter met pessaria met vertraagde afgifte van 10 mg PGE2. Dit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek (PROBAAT-P) en meta-analyse van eerder uitgevoerde onderzoeken werd eveneens parallel uitgevoerd aan de PROBAAT studie. Er werden 226 vrouwen geanalyseerd waarvan er 107 een Foley katheter ontvingen en 119 de PGE2 pessaria. Het aantal keizersneden was vergelijkbaar. De secundaire resultaten waaronder de tijd vanaf het begin van inleiding tot aan de geboorte lieten geen verschillen zien. Er werd geen ernstige maternale of neonatale morbiditeit vastgesteld. Een meta-analyse met twee vergelijkbare studies bevestigde een gelijk aantal keizersneden, en toonde minder gevallen van hyperstimulatie tijdens de rijpingsfase bij het gebruik van een Foley katheter.

Hoofdstuk zeven geeft de data weer van een economische analyse en kosteneffectiviteitsonderzoek van de Foley katheter en PGE2 gel. Deze kosteneffectiviteitsanalyse werd uitgevoerd naast de PROBAAT studie en behandelde naast de belangrijkste kosteneffectiviteit vraag ook verschillende scenario's waarbij vrouwen worden opgenomen op de verloskunde afdeling of ambulante worden gecontroleerd tijdens de rijpingsfase van de inleiding. Het inleiden met een Foley katheter of PGE2 gel bleek vergelijkbare kosten te genereren. Inleiding met een Foley katheter resulteerde echter in minder neonatale ziekenhuisopnames en neonatale asfyxie/fluxus post partum ten opzichte van inleiding met PGE2 gel, dit tegen aanvaardbare kosten. In een scenario waar de Foley katheter in een ambulante setting wordt gebruikt wordt voor rijping, kunnen de kosten aanzienlijk worden verlaagd ten gunste van de Foley katheter door het terugbrengen van de tijd die doorgebracht wordt op de verloskamers.

In **hoofdstuk acht** wordt een model gepresenteerd voor het voorspellen van geboorte via een secundaire keizersnede bij nullipara die ingeleid zijn met een onrijpe cervix. Dit model was een secundaire analyse van de drie PROBAAT studies (PROBAAT, PROBAAT-M en PROBAAT-P). We hebben prospectief beoordeeld welke combinatie van prenatale maternale- en zwangerschapskarakteristieken het risico op een bevalling via een secundaire keizersnede het beste voorspelt. Nadat voorspellers geassocieerd bleken met een keizersnede in een univariate analyse ($p < 0.50$), werden de voorspellers van het multivariate logistische regressiemodel geïdentificeerd met behulp van achterwaartse selectieprocedure. BMI, lengte en leeftijd van de moeder en zwangerschapsduur bleken onafhankelijke voorspellers voor een geboorte via keizersnede. Het model bleek goed gekalibreerd en vertoonde een redelijk onderscheidingsvermogen. Na externe validatie zou het model nuttig kunnen zijn in het informeren van individuele patiënten over hun risico op een secundaire keizersnede na het inleiden van de baring.

Hoofdstuk negen is een systematische review en meta-analyse van studies die de verschillende methoden van cervicale rijping en inleiding van de baring vergelijken bij vrouwen die voorheen zijn bevallen via een keizersnede. Bij deze vrouwen draagt het inleiden grotere risico's dan bij spontane bevalling of een herhaalde keizersnede. Voornamelijk het risico op uterusruptuur is een gevreesde complicatie. Voor vrouwen die eerder een bevalling via keizersnede hebben gehad en die ingeleid moeten worden in een daaropvolgende zwangerschap, is het onduidelijk welke methode van cervicale rijping en inleiding de voorkeur heeft. Twee kleine gerandomiseerde trials werden opgenomen in de review, waarvan er één vroegtijdig werd beëindigd omdat er meerdere gevallen van uterusruptuur hadden plaatsgevonden. De beschikbare onderzoeksdata van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met betrekking tot de methoden van inleiden bij vrouwen met een voorgaande keizersnede is onvoldoende om een gedegen advies ten aanzien van de beste methode te kunnen geven.

11 Hoewel gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken beperkt zijn, zijn data van mindere kwaliteit wel voorhanden van prospectieve observationele onderzoeken. Het risico op uterusruptuur en daaropvolgende maternale en neonatale morbiditeit blijkt significant hoger na inleiding met PGE2 in vergelijking met spontane bevallingen. De risico's die verbonden zijn met misoprostol zijn minder goed gedocumenteerd, maar diverse case reports laten een verhoogd risico op uterusruptuur zien. Inleiding met behulp van een Foley katheter brengt een lager risico met zich mee dan prostaglandines, een risico vergelijkbaar met dat van inleiding bij een rijpe cervix, of zelfs spontane bevalling.

Op basis van de informatie in de review, concluderen wij dat er onvoldoende informatie uit gerandomiseerde onderzoeken is om onze klinische beslissing op te baseren. Gezien de resultaten van eerdere gerandomiseerde trials, is het niet waarschijnlijk is dat gerandomiseerde onderzoeken worden opgezet. Daarom stellen wij voor om een grote prospectieve cohort studies op te zetten om ons te helpen het antwoord te vinden op de vraag hoe vrouwen die in het verleden een keizersnede hebben ondergaan en die cervicale rijping nodig hebben, ingeleid moeten worden.

De onderzoeken in deze dissertatie tonen aan dat de Foley katheter vergelijkbare aantallen keizersneden oplevert in vergelijking met vaginaal toegediende prostaglandines, waardoor beide methoden even effectief zijn. Bevindingen van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en meta-analyses in dit proefschrift laten zien dat er met een Foley katheter minder bijwerkingen zijn dan met prostaglandines bij vergelijkbare kosten, die verder teruggedrongen kunnen worden ten gunste van Foley katheter wanneer deze gebruikt wordt in een poliklinische setting. Dit leidt ertoe dat de Foley katheter een superieure methode is, met potentieel voor ambulante cervicale rijping, cervicale rijping in derdewereldlanden en bij vrouwen die in het verleden bevallen zijn via een keizersnede.