



# **NVOG-richtlijn**

## **‘Methoden van inductie van de baring’ 2.0**

*december 2020*

Datum goedkeuring: 30 december 2020  
Methodiek: Consensus Based  
Discipline: Monodisciplinair  
Verantwoording: NVOG

**Colofon**

NVOG-richtlijn 'Methoden van inductie van de baring' 2.0

© 2020 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)  
Postbus 20075  
3502 LB UTRECHT

Tel. 088-1344700  
E-mail: [kwaliteit@nvog.nl](mailto:kwaliteit@nvog.nl)  
Website: [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)

Utrecht, 30 december 2020

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen, e-mail: [kwaliteit@nvog.nl](mailto:kwaliteit@nvog.nl).

## Inhoudsopgave

Inleiding	Pag. 4
Doel	Pag. 4
Doelgroep	Pag. 4
Achtergrond	Pag. 4
Samenvatting van de aanbevelingen	Pag. 4
Hoofdstuk 1: Inductie van de baring bij onrijpe cervix	Pag. 7
1.1 Welke methode verdient de voorkeur bij inductie van de baring bij een onrijpe cervix	Pag. 7
1.1.1 Medicamenteus	Pag. 7
1.1.2 Mechanische methoden	Pag. 9
1.2 Welk beleid is aangewezen als 48 uur na de start van de inductie nog niet over gegaan kan worden tot amniotomie?	Pag. 13
1.3 Is er een plaats voor het poliklinisch plaatsen van een Foley-katheter?	Pag. 14
1.4 Welke methode verdient de voorkeur m.b.t. inductie van de baring bij gebroken vliezen à terme?	Pag. 15
Hoofdstuk 2: Inductie van de baring bij rijpe cervix	Pag. 16
2.1 Welke methode verdient de voorkeur bij inductie van de baring bij een rijpe cervix?	Pag. 16
2.2 Welk doseringsschema voor oxytocine bij inductie van de baring kan het beste gebruikt worden?	Pag. 18
Hoofdstuk 3: Inductie bij foetale sterfte	Pag. 20
3.1 Welke medicamenteuze methode verdient de voorkeur voor inductie van de baring bij intra-uteriene vruchtdood in het tweede trimester?	Pag. 20
Hoofdstuk 4: Alternatieve methoden van inductie van de baring	Pag. 21
4.1 Welke alternatieve methoden van inleiding zijn effectief en veilig ten behoeve van inductie van de baring?	Pag. 21
Kennishiaten	Pag. 24
Samenstelling werkgroep	Pag. 25
Referenties	Pag. 26

## **Inleiding**

Deze richtlijn is gebaseerd op de richtlijn Inductie van de baring van de NVOG uit 2006, de richtlijn "Induction of Labour" van de RCOG uit 2008 (1) en de WHO "recommendations for induction of labour" uit 2011. Aanvullende literatuursearches zijn uitgevoerd.

De aanbevelingen die worden gedaan in de richtlijn zijn zoveel mogelijk evidence based en zijn vaak gebaseerd op gepubliceerde (Cochrane) reviews.

## **Doel**

Deze richtlijn is ontwikkeld ten behoeve van veilige en efficiënte uitvoering van inductie van de baring. Deze richtlijn beschrijft de effectiviteit en risico's van de verschillende methoden van inductie van de baring, maar niet de specifieke indicaties. Hiervoor verwijzen we naar de verschillende specifieke richtlijnen en uitgangsvragen elders.

## **Doelgroep**

Zwangeren die gaan bevallen in de tweede lijn van zowel een levend als overleden kind. Voor de inductie van de baring bij zwangeren met een uteruslitteken wordt verwezen naar de NVOG-richtlijn "Zwangerschap na een voorafgaande keizersnede/Trial of labour/gebruik van weeën stimulerende middelen".

De aanbevelingen die zijn gedaan in deze richtlijn betreffen à terme zwangerschappen. Er werden nauwelijks studies gevonden die specifiek hebben gekeken naar de werkzaamheid van verschillende methoden voor inductie van de baring in de preterme periode. Wel werden in meerdere studies vrouwen vanaf een zwangerschapsduur van 28 of 34 weken geïnccludeerd, echter de vrouwen in de preterme periode werden niet apart geanalyseerd. Naar verwachting zullen de meeste aanbevelingen voor inductie van de baring ook gelden in de preterme periode.

## **Achtergrond**

De definitie van inductie van de baring is het proces van artificieel stimuleren van de uterus om de baring op gang te brengen. De laatste jaren is het aantal inleidingen toegenomen: ongeveer één op de vier bevallingen in de westerse wereld wordt ingeleid. In Nederland wordt inclusief de eerste lijn bij 22,6% van de partus de bevalling ingeleid (jaarverslag geboortezorg Perined 2016). De laatste jaren is er voor verschillende indicaties het advies gekomen om in te leiden, waarbij het risico op het wachten tot spontane weeën voor moeder en/of kind groter lijkt dan bij het inleiden van de baring. Om problemen tijdens de inleiding, met name hyperstimulatie, tijdig te erkennen wordt geadviseerd tijdens de inleiding de zwangere en de foetus zorgvuldig te bewaken. Inleiding van de baring is een onderwerp waar iedere gynaecoloog veelvuldig mee te maken heeft. Verschillende medicamenteuze en mechanische methoden zijn beschreven. In deze richtlijn worden de voor- en nadelen van deze methoden besproken en de verschillende methoden met elkaar vergeleken. Vanzelfsprekend is het van groot belang de voor- en nadelen van het inleiden van de baring, en de afweging van de verschillende methoden zorgvuldig met de patiënte en partner te bespreken.

## **Samenvatting van de aanbevelingen**

De werkgroep stelde de volgende uitgangsvragen vast die achtereenvolgens zullen worden besproken.

### **Hoofdstuk 1: Inductie van de baring bij onrijpe cervix**

1.1 Welke methode verdient de voorkeur bij inductie van de baring bij een onrijpe cervix

1.1.1 Medicamenteus

## **Aanbeveling**

Gebruik bij medicamenteuze inductie van de baring bij onrijpe cervix misoprostol oraal (capsule 25 microgram, elke 2 uur, of 50 microgram elke 4 uur). Bij bezwaar tegen orale inname, of indien de tijdsduur een belangrijke factor is, kan gekozen worden voor vaginale toediening van misoprostol (25-50 microgram elke 4 uur).

### 1.1.2 Mechanische methoden

#### Aanbeveling

Men dient het gebruik van mechanische methoden als veilig en effectief te beschouwen, waarbij de voorkeur uitgaat naar een Foley-katheter ingebracht door de cervix, gevuld met 30 ml. Men dient hierbij de mogelijke langere inductieduur af te wegen tegen het lagere risico op hyperstimulatie vergeleken met prostaglandines.

- 1.2 Welk beleid is aangewezen als 48 uur na de start van de inductie nog niet over gegaan kan worden tot amniotomie?

#### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat als twee dagen na start van de inductie de cervix nog niet voldoende gerijpt is om amniotomie te kunnen verrichten, het beleid heroverwogen dient te worden, waarbij de indicatie en de wens van de zwangere vrouw en haar partner nadrukkelijk dienen te worden betrokken in de besluitvorming. Opties op dat moment zijn: heroverwegen van de indicatie tot inductie, doorgaan met dezelfde methode van inductie, overgaan naar een ander soort methode (medicamenteus naar mechanisch of oraal naar vaginaal en vice versa), twee verschillende methoden combineren of een sectio te verrichten. Hierbij is adequate voorlichting vooraf over de mogelijke duur van de priming belangrijk.

- 1.3 Is er een plaats voor het poliklinisch plaatsen van een Foley-katheter?

#### Aanbeveling

Poliklinisch plaatsen van een Foley-katheter kan worden overwogen bij een laagrisicopopulatie.

- 1.4 Welke methode verdient de voorkeur m.b.t. inductie van de baring bij gebroken vliezen à terme?

#### Aanbeveling

Men kan bij inductie van de baring bij gebroken vliezen à terme gebruikmaken van zowel prostaglandines als oxytocine. Bij een keuze voor prostaglandines heeft het gebruik van misoprostol de voorkeur, waarbij de orale toediening van misoprostol het meest veilig lijkt gezien het infectierisico.

## Hoofdstuk 2: Inductie van de baring bij rijpe cervix

- 2.1 Welke methode verdient de voorkeur bij inductie van de baring bij een rijpe cervix?

## **Aanbeveling**

Voor inductie van de baring bij een rijpe cervix kunnen amniotomie gevolgd door oxytocine intraveneus, PGE2 vaginaal, misoprostol oraal of vaginaal gebruikt worden.

- 2.2 Welk doseringsschema voor oxytocine bij inductie van de baring kan het beste gebruikt worden?

## **Aanbeveling**

Gebruik geen hoge dosering oxytocine, maar één van de beschikbare lage doseringsprotocollen. Overweeg oxytocine in een zo laag mogelijke dosering te gebruiken. Overweeg discontinueren van de oxytocine vanaf 5 centimeter ontsluiting bij vrouwen die worden ingeleid met amniotomie en oxytocine.

## **Hoofdstuk 3: Inductie bij foetale sterfte**

- 3.1 Welke medicamenteuze methode verdient de voorkeur voor inductie van de baring bij intra-uteriene vruchtdood in het tweede trimester?

## **Aanbeveling**

Voor inductie van de baring bij foetale sterfte kan misoprostol vaginaal gebruikt worden, dosering volgens schema. Overweeg mifepristone voorafgaand aan inductie bij foetale sterfte om een korter inductie-tot-bevallingsinterval te bewerkstelligen.

## **Hoofdstuk 4: Alternatieve methoden van inductie van de baring**

- 4.1 Welke alternatieve methoden van inleiding zijn effectief en veilig ten behoeve van inductie van de baring?

## **Aanbeveling**

Overweeg strippen als alternatieve methode van inductie van de baring om het aantal formele inducties te verminderen. Beveel geen andere alternatieve methoden voor inductie van de baring aan.

## Hoofdstuk 1: Inductie van de baring bij onrijpe cervix

Een onrijpe cervix wordt verschillend gedefinieerd. Er is kozen voor de afkapwaarde een Bishop-score van 6 of minder, aangezien deze het meest wordt gebruikt en er geen evidence is dat een andere methode beter zou zijn (o.a. ACOG) (ref. Ezebialu).

**Tabel 1: De Bishop-score**

Score	0	1	2	3
toegankelijkheid (cm)	0 cm	1-2 cm	3-4 cm	>5 cm
verstrekenheid van de cervix (in percentages van de lengte)	0-30%	40-50%	60-70%	> 80%
consistentie van de cervix	stug	vrij week	week	
positie van de cervix	achter de bekkenas	in de bekkenas	voor de bekkenas	
indaling van het voorliggende deel	Hodge 1	Hodge 2	Hodge 3	Hodge 3-4

De effectiviteit van de inductie wordt meestal bepaald aan de hand van het inductie-bevallingsinterval. Dit wordt uitgedrukt als aantal uren of als het percentage waarbij dit interval kleiner was dan 24 uur. Overige uitkomstmaten zijn hyperstimulatie met of zonder CTG-afwijkingen, het aantal kunstverlossingen en het aantal sectio's. Soms worden neonatale uitkomstmaten gekozen, zoals opname op de neonatale intensive care.

### 1.1 Welke methode verdient de voorkeur bij inductie van de baring bij een onrijpe cervix?

Er wordt onderscheid gemaakt tussen medicamenteuze en mechanische methoden voor inductie van de baring bij een onrijpe cervix. In veel studies wordt er ook geen onderscheid gemaakt tussen rijpe en onrijpe cervix. Medicamenteuze inductie vindt voornamelijk plaats met prostaglandines, waarvan meerdere soorten beschikbaar zijn, verschillende toedieningsroutes en diverse doseringsschema's. De belangrijkste methoden zullen hieronder worden besproken en met elkaar worden vergeleken.

#### 1.1.1. Medicamenteus

**Prostaglandines intracervicaal** (dinoproston (Prepidil, endocervicale gel 0.5 mg/ 3 g) **versus intravaginaal** (dinoproston, Prostin vaginale gel 0,33mg/g of 0.67mg/g).

Prostaglandines intracervicaal zijn effectief vergeleken met placebo, maar blijken in een review van 29 trials minder effectief vergeleken met prostaglandines intravaginaal, met een relatief risico van 1,26 (95% CI 1,12-1,41) om niet binnen 24 uur te bevallen (Boulvain, Cochrane Database SystRev. 2008 Jan 23;(1)).

**Prostaglandine E2 vaginaal** (Dinoproston 10mg, Propess)

Er is minimale bewijsvoering van lage kwaliteit dat geen statistisch verschil laat zien in effectiviteit tussen prostaglandine E2 pessarium met gecontroleerde afgifte en andere prostaglandine E2 preparaten (8 studies, 929 deelnemers). Alleen voor het pessarium met gereguleerde afgifte wordt een reductie in instrumentele vaginale partus gerapporteerd (9,9 % versus 19,5%, RR 0,51, 95% CI 0,35 - 0,76) vergeleken met PGE2 gel of tablet (Cochrane 2009 Kelly AJ).

In een Cochrane review uit 2014 wordt geconcludeerd dat PGE2-tabletten vaginaal, vaginale gel en pessarium (inclusief gereguleerde afgifte) even effectief lijken te zijn (Thomas J Cochrane 2014).

## Vaginaal misoprostol versus andere prostaglandines

Vaginale misoprostol in een dosering hoger dan 25 microgram elke 4 uur blijkt effectiever dan andere prostaglandines, maar geeft vaker hyperstimulatie. Lagere doseringen waren gelijkwaardig aan andere prostaglandines qua effectiviteit en risico. De beschreven studies zijn niet groot genoeg om de mogelijkheid van verschil ten aanzien van zeldzame complicaties zoals uterusruptuur uit te sluiten, welke in case-reports bij vrouwen met of zonder sectiolitteken zijn beschreven (Cochrane 2010, Hofmeyer).

Vergeleken met hogere doseringen waren lagere doses vaginaal misoprostol (25 microgram elke 6 uur) geassocieerd met een verlaagd risico van uteriene hyperstimulatie met CTG-veranderingen (16 studies, 2.540 deelnemers, RR 0,51, 95% CI 0,37–0,69). Het aantal partus dat niet binnen 24 uur plaatsvond, was gelijk tussen hogere en lagere doseringen (33,2% versus 35,5%) (WHO, guideline 2011).

In een netwerk meta-analyse uit 2015, waarin 280 gerandomiseerde klinische trials met betrekking tot inductie van de baring met prostaglandines werden geanalyseerd, bleek vaginale toediening van misoprostol ( $\geq 50\mu\text{g}$ ) het meest effectief om een vaginale baring binnen 24 uur te realiseren (Alfirevic BMJ 2015).

## Misoprostol oraal versus vaginale prostaglandines

De vergelijkende studies tussen orale misoprostol en vaginale prostaglandines zijn in het voordeel van de orale misoprostol: een lager risico op sectio caesarea (sectio) wordt aangetoond (12 trials, 4.350 deelnemers, RR 0,87, 95% CI 0,78–0,97) zonder een toegenomen risico in maternale en neonatale morbiditeit. De meeste studies die orale misoprostol vergeleken met vaginaal misoprostol gebruikten orale doseringen van 20–25  $\mu\text{g}$ , elke 2 uur (WHO). Orale misoprostol lijkt minstens zo effectief te zijn als vaginale toediening van dinoproston. Als misoprostol oraal wordt gegeven, is de aanbevolen dosering 20-25 microgram elke 2 uur (Hofmeyer, Cochrane 2014).

## Misoprostol oraal, tablet of oplossing, versus misoprostol vaginaal

Orale versus vaginale toediening van misoprostol werd direct vergeleken in 37 studies met in totaal 6.417 deelnemers. Er werden geen verschillen in maternale of neonatale morbiditeit en mortaliteit gezien. De resultaten ten aanzien van het aantal bevallingen binnen 24 uur, de hyperstimulatie en het aantal sectio's waren heterogeen, en afhankelijk van de gebruikte doseringen. Er waren minder kinderen met een lage Apgar-score bij het gebruik van orale misoprostol en minder fluxus postpartum, echter in de orale misoprostol-groep werd meer meconiumhoudend vruchtwater gezien (Alfirevic, Cochrane 2014).

In een meta-analyse uit 2015 naar het gebruik van prostaglandines bij inductie van de baring, waarin totaal 280 studies werden geïnccludeerd, wordt onderscheid gemaakt tussen misoprostol oraal tabletten en oraal misoprostol-oplossing. Er wordt geconcludeerd dat orale misoprostol-oplossing ( $<50\mu\text{g}$ ) de laagste kans op een sectio geeft, terwijl vaginale misoprostol ( $\geq 50\mu\text{g}$ ) de grootste kans gaf om binnen 24 uur vaginaal te bevallen. Gezien de lage incidentie kon geen uitspraak worden gedaan over neonatale en maternale mortaliteit (Alfirevic Z BMJ 2015 feb).

Equivalentente biologische activiteit wordt gezien wanneer de dosering van orale misoprostol het dubbele is van de vaginale dosis.

De orale misoprostol-oplossing kan gemaakt worden door een 200 $\mu\text{g}$  tablet op te lossen in 200 ml water, verkregen oplossing misoprostol 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Aanbevolen dosering 20-25 ml à 2 uur. Bioassays suggereren dat misoprostol in deze vorm actief blijft voor ten minste 24 uur.



## Misoprostol sublinguaal/buccaal versus misoprostol oraal of vaginaal

In studies waarin misoprostol sublinguaal werd vergeleken met misoprostol vaginaal, werden vergelijkbare resultaten gezien. Er zijn te weinig data om er conclusies uit te kunnen trekken met betrekking tot misoprostol sublinguaal/buccaal versus misoprostol oraal (Alfirevic, Cochrane 2006).

### Overig medicamenteus

#### Mifepristone

Er werden 10 studies gevonden naar het gebruik van mifepristone vergeleken met placebo of geen behandeling voor rijping van de cervix bij à terme vitale zwangerschappen, gevolgd door wisselende protocollen voor verdere inductie (Cochrane review uit 2009). De studies laten zien dat met mifepristone een groter aantal vrouwen een rijpe cervix had (RR 2,41 95% CI 1,70-3,42) en suggereren dat mifepristone beter is dan placebo in het verminderen van de kans op een sectio voor failed induction (RR 0,40, 95% CI 0,20-0,80). Er is echter weinig bekend over de effecten op de neonat (Hapangama, Cochrane 2009). Concluderend zijn er aanwijzingen dat mifepristone werkzaam is voor het rijpen van de cervix, echter er is onvoldoende informatie beschikbaar omtrent de veiligheid om het gebruik van mifepristone aan te raden voor reguliere inductie van de baring bij een vitale zwangerschap.

### Conclusie

Het is aangetoond dat zowel orale als vaginale toediening van misoprostol effectief en veilig is voor inductie van de baring.

### Overwegingen

Gezien het kostenaspect heeft misoprostol de voorkeur.

Misoprostol oraal is sinds september 2020 in Nederland geregistreerd voor gebruik bij inductie van de baring in dosering 25ug a 2 uur met een maximum van 200ug per 24 uur.

Vaginale misoprostol in een dosering van  $\geq 50$  mg per dosis geeft de grootste kans om binnen 24 uur vaginaal te bevallen, terwijl misoprostol oraal het laagste risico op een sectio geeft. Aangezien in de meeste gevallen het risico op een sectio zwaarder zal wegen dan de kans om binnen 24 uur te bevallen wordt in het algemeen de voorkeur gegeven aan orale toediening van misoprostol.

### Aanbeveling

Gebruik bij medicamenteuze inductie van de baring bij onrijpe cervix misoprostol oraal (capsule 25 microgram, elke 2 uur, of 50 microgram elke 4 uur). Bij bezwaar tegen orale inname, of indien de tijdsduur een belangrijke factor is, kan gekozen worden voor vaginale toediening van misoprostol (25-50 microgram elke 4 uur).

#### 1.1.2 Mechanische methoden

Diverse mechanische methoden voor het inleiden van de baring bij onrijpe cervix zijn beschikbaar, te weten het inbrengen van Dilapan-staafjes in het cervicale kanaal, het introduceren van een Foley-katheter door de cervix in de extra-amniotische ruimte (met of zonder tractie, na desinfecteren van de cervix) of het gebruik van een katheter om vocht in de extra-amniotische ruimte in te brengen.

## Mechanische methoden versus prostaglandines of oxytocine

Mechanische methoden (vooral ballonkatheter) vergeleken met willekeurig elk prostaglandine of met intraveneus oxytocine, resulteerde in gelijke aantallen sectio's bij een lager risico op hyperstimulatie. Bij mechanische methoden is het totaal aantal vrouwen dat niet binnen 24 uur bevallen is, niet toegenomen. Echter, het aantal multipara dat niet vaginaal bevallen is na 24 uur was hoger vergeleken met vaginaal PGE2. Vergeleken met oxytocine is het aantal sectio's bij gebruik van mechanische methoden lager. Bij mechanische methoden was er een verlaagd risico op hyperstimulatie met CTG-veranderingen vergeleken met vaginaal PGE2 (acht studies; 1.203 vrouwen RR 0,16; 95% CI 0,06 – 0,39) en misoprostol (3% versus 9%) (negen studies; 1.615 vrouwen, RR 0,37; 95% CI 0,25 – 0,54). Het risico op een sectio was vergelijkbaar tussen mechanische methoden en prostaglandines, terwijl vergeleken met oxytocine mechanische methoden het risico op een sectio verkleinden (RR 0,62, 95% CI 0,42-0,90). Ernstige neonatale en maternale morbiditeit waren zeldzaam en verschilden niet tussen de groepen (Cochrane, Jozwiak 2012).

## Foley-katheter versus vaginaal prostaglandine E2-gel

In een Nederlandse multicenterstudie (PROBAAT) werden 824 vrouwen gerandomiseerd voor inductie van de baring met 30mL Foley-katheter (n=412) of vaginaal prostaglandine E2-gel (n=412). Het inductie-tot-bevallingsinterval was significant langer in de Foley-kathetergroep, namelijk mediaan 29 uur versus 18 uur in de PGE2-groep. Het sectiopercentage was gelijkwaardig tussen de twee groepen (23% Foley versus 20% PGE2, risk ratio [RR] 1.13, 95% CI 0.87-1.47). In de Foley-groep vond significant vaker een sectio plaats op indicatie niet-vorderende ontsluiting vergeleken met de PGE2-groep (12% versus 8%, (RR 1,63 (1,07-2,50)). In de Foley-kathetergroep vond wel minder vaak een operatieve bevalling plaats op indicatie foetale nood (7% versus 9% (RR 0,73 (0,46-1,17)). Er werden in de Foley-kathetergroep minder neonaten opgenomen op de neonatologie afdeling (12% versus 20% (RR 0,6 (0,43-0,83)), echter er was geen verschil in opname op de neonatale intensive care (beide 1%). Ernstige maternale bijwerkingen werden gerapporteerd in twee gevallen, beide in de prostaglandine-groep: een uterusperforatie en een uterusruptuur. Het percentage fluxus postpartum was niet significant verschillend in de Foley-katheter- versus de PGE2-groep (6% versus 9% (RR 0,68 (0,42-1,10)) (Jozwiak, 2011 Lancet).

In een Cochrane review zijn de resultaten van de Probaat-I-studie met twee andere studies opgenomen in een meta-analyse. Hierbij werd bevestigd dat een Foley-katheter het aantal sectio's niet vermindert. Wel was er significant minder hyperstimulatie (1% versus 3%, OR 0,44 (CI 0,21-0,91). Tevens werd in de Foley-kathetergroep minder fluxus postpartum gezien (6% versus 10%, OR 0,60 (CI 0,37-0,95) (Jozwiak Lancet 2011).

Een studie waarin de efficiëntie van 12 uur inductie met een Foley-katheter werd vergeleken met 24 uur Foley-katheter en met PGE2, bij in totaal 397 vrouwen, liet zien dat het korter in situ laten van de Foley-katheter geen invloed had op het aantal sectio's, maar dat het wel de inductie-tot-bevallingsinterval verkort. Het aantal vrouwen dat binnen 24 uur beviel, was 21% in de 24 uur Foley-kathetergroep, 60% in de 12 uur-groep en 49% in de PGE2-groep ( $p < .0001$ ). Concluderend lijkt amniotomie eerder dan na 24 uur na het plaatsen van de Foley-katheter het inductie-tot-bevallingsinterval te verkorten (Cromy).

## Foley-katheter versus vaginaal misoprostol

In de Nederlandse Probaat-M-studie werden patiënten gerandomiseerd tussen Foley-katheter (N=56) en vaginaal misoprostol (25ug, N= 64). Het aantal sectio's verschilde niet significant (25% Foley versus 17% misoprostol; relatief risico [RR] 1,46, 95% confidence interval [CI] 0,72 – 2,94), met meer sectio's door het niet-vorderen in de Foley-kathetergroep (14% versus 3%; RR 4,57, 95% CI 1,01 – 20,64). De maternale en neonatale uitkomsten waren vergelijkbaar. Het interval van inductie tot geboorte was langer in de Foley-kathetergroep (36 uur versus 25 uur;  $p < 0,001$ ). Een meta-analyse liet geen verschil zien in sectiopercentage, en een kleiner aantal instrumentele bevallingen en minder hyperstimulatie in de Foley-kathetergroep (Jozwiak M, Am J Perinatol 2014).

In een meta-analyse uit 2011 waarin negen studies werden geïnccludeerd (1.603 patiënten) werden geen verschillen gevonden in de gemiddelde inductie-tot-bevallingsinterval (verschil gemiddelde 1.08

± 2.19 uren korter voor misoprostol,  $P = 0.2348$ ), aantal sectio's (RR 0.991; 95% CI 0.768, 1.278) of in het aantal casus met chorioamnionitis (RR 1.130; 95% CI 0.611, 2.089) tussen vrouwen die misoprostol kregen vergeleken met een transcervicaal Foley-katheter. Patiënten die misoprostol kregen, hadden een significant hogere kans op hyperstimulatie zonder verschillen in uitkomst vergeleken met vrouwen die een transcervicale Foley-katheter kregen (RR 2.84; 95% CI 1.392, 5.812) (Fox 2011).

### **Oraal misoprostol versus Foley-katheter**

In de Probaat-II-studie, werd oraal misoprostol 50mg elke 4 uur vergeleken met een Foley-katheter (gevuld met 30 ml). Er werden in totaal 1.859 vrouwen gerandomiseerd. De samengestelde primaire uitkomst, asfyxie ( $pH \leq 7.05$  of 5-min Apgar-score  $< 7$ ) of fluxus postpartum ( $\geq 1000$  ml) vond plaats bij 113 (12.2%) van de 924 deelnemers in de misoprostol-groep versus 106 (11.5%) van 921 in de Foley-kathetergroep. Een sectio werd verricht bij 155 (16.8%) vrouwen in de misoprostol-groep versus 185 (20.1%; relatieve risico 0.84, 95% CI 0.69-1.02,  $p=0.067$ ) in de Foley-kathetergroep. Er werden 27 adverse events gerapporteerd in de misoprostol-groep versus 25 in de Foley-kathetergroep. Het aantal hyperstimulaties was gelijk in beide groepen. Een bevalling binnen 24 uur kwam vaker voor in de misoprostol-groep (39,7% versus 30,2%; RR 1.32 (1.16–1.49)  $< 0.0001$ ), terwijl bevalling binnen 48 uur vaker gebeurde in de Foley-kathetergroep (74,7% versus 80,3%). Concluderend heeft bij vrouwen met een onrijpe cervix inductie met oraal misoprostol en een Foley-katheter vergelijkbare veiligheid en effectiviteit.

### **Foley-katheter versus dubbele ballon katheter**

De dubbele ballon zou van additionele waarde zijn bij een inleiding vanwege mechanische druk op zowel het ostium internum als externum. Bij de dubbele ballon worden doorgaans beide ballonnen elk aan één kant van de cervix gevuld met 80ml steriel fysiologisch zout.

Een studie waarin de dubbele ballon werd vergeleken met een enkele ballon en PGE2 liet zien dat bij de dubbele ballon er een langer inductie-tot-bevallingsinterval was en er vaker een pijnscore van  $\geq 4$  werd gerapporteerd (55% versus 36%) (Pennell CE, BJOG 2009). Een andere kleine studie liet tevens een korter insertie-tot-bevallingsinterval zien van de Foley (met extra-amniotisch infusie) vergeleken met de dubbele ballon (Cook ballon) (Mei-Dan E J Mat Neon med 2012).

Concluderend zijn er geen aanwijzingen voor een gunstigere werking van de dubbele ballon vergeleken met de Foley-katheter, er zijn wel aanwijzingen voor een hogere pijnscore in de dubbele ballongroep. Mede ook vanwege het ongunstige kostenaspect van de dubbele ballon, heeft de Foley-katheter de voorkeur.

### **Foley-katheter 30ml versus hogere vulling**

In een studie met in totaal 192 vrouwen van Delaney et al., werd de Foley-katheter gevuld met 30 ml vergeleken met 60 ml. Bij inductie met de ballon gevuld met 60 ml was de kans groter op een bevalling binnen 12 uur vergeleken met vulling met 30 ml. Er was geen verschil in het bevallen binnen 24 uur, het aantal sectio's, de bevallingscomplicaties of neonatale uitkomst (ref. Delaney). In een andere studie werd een vulling van 30 ml vergeleken met 80 ml steriel fysiologisch zout in de Foley-katheter. In de 80 ml-groep was het aantal bevallingen binnen 24 uur hoger vergeleken met de 30 ml-groep (71,4% versus 49%), en was er minder vaak oxytocine nodig. (Levy R, AJOG 2004) Gu et al. (PLoSOne 2015) vergelijkt een vulling van 30 ml met 80 ml bij in totaal 504 vrouwen, waarbij geen korter inductie-tot-bevallingsinterval wordt gezien (vaginale partus  $< 24$  uur bij 24 uur rijpen met ballon 33% bij 30 ml en 24% bij 80 ml vulling) en ook het aantal sectio's niet afneemt bij hogere vullingen.

Concluderend is de meest gebruikelijke vulling van de Foley-katheter 30 ml. Vulling met een hoger volume (80 ml) biedt geen evidente voordelen.

## Extra-amniotische fysiologische zoutinfusie

Een extra-amniotische infusie lijkt de kans om niet binnen 24 uur te bevallen en tevens het risico op een sectio te doen toenemen. Tevens lijkt er geen afname te zijn in hyperstimulatie ten opzichte van prostaglandines. De beschikbare informatie ondersteunt dan ook niet het gebruik van deze methode (Cochrane Jozwiak).

## Combinatie prostaglandines PGE1 en Foley-katheter

In een meta-analyse uit 2015 (Chen W Int J Gynaecol Obstet. 2016 Jun;129(3):193-8) naar het gebruik van een Foley-katheter in combinatie met misoprostol versus misoprostol alleen, konden zeven studies met hoge kwaliteit worden geïnccludeerd. Het toevoegen van een ballonkatheter aan misoprostol deed de kans op een vaginale partus binnen 24 uur toenemen, (mean difference -2.36 uur) het aantal uteriene hyperstimulatie met CTG-veranderingen afnemen (RR 0.58) en het risico van chorioamnionitis toenemen RR 2.07). Het aantal sectio's was gelijk.

## Combinatie oxytocine en Foley-katheter

In een Randomized Controlled Trial (RCT) waarin de start van oxytocine na de uitdrijving van de ballon werd vergeleken met de start van oxytocine direct na het inbrengen van de ballon, werden 166 patiënten geïnccludeerd. Patiënten die meteen met oxytocine startten bevielden significant eerder (15.92 versus 18.87 uren,  $P = .004$ ) dan vrouwen in de sequentiële groep. Er was geen verschil in het aantal sectio's (46% (gelijktijdig) versus 38 % (sequentieel, met respectievelijk 29% versus 3% van de sectio's indicatie verdenking foetale nood), bloedverlies, chorioamnionitis of een samengestelde neonatale uitkomst (ref. Connolly).

## Netwerkanalyse

Chen deed een netwerkanalyse waarbij naast prostaglandines ook de Foley-katheter werd geïnccludeerd. Daaruit werd geconcludeerd dat oraal misoprostol voor het inleiden van de baring veiliger is dan vaginaal misoprostol en dat oraal misoprostol tot het laagste aantal sectio's leidt. Vaginaal misoprostol was het meest effectief om een vaginale bevalling te bereiken binnen 24 uur, maar met de hoogste incidentie van hyperstimulatie met CTG-veranderingen. Het gebruik van een Foley-katheter was geassocieerd met het laagste aantal hyperstimulaties met CTG-veranderingen (Chen, 2015).

## Conclusies

Het is aangetoond dat inductie van de baring bij een onrijpe cervix met mechanische methoden resulteert in een gelijk aantal sectio's, minder hyperstimulatie en minder kunstverlossingen vergeleken met prostaglandines.

Het is aannemelijk dat van de mechanische methoden de Foley-katheter het meest effectief en veilig is.

Het is aannemelijk dat het inductie-tot-bevallingsinterval langer is bij het gebruik van de Foley-katheter vergeleken met prostaglandines.

## Overwegingen

Bij het gebruik van Foley-katheter werd minder hyperstimulatie met CTG-afwijkingen gezien, en werden minder kunstverlossingen gedaan vergeleken met het gebruik van prostaglandines. Andere mechanische methoden dan de Foley-katheter zijn niet effectiever, en hebben meer nadelige effecten zoals een hogere pijnscore. Het inductie-tot-bevallingsinterval lijkt bij gebruik van de Foley-katheter langer te zijn vergeleken met het gebruik van prostaglandines. Dit dient in de afweging over de keuze van de inductiemethode te worden meegenomen.

Bij een harde inleidingsindicatie waarbij verkorting van het inductie-tot-bevallingsinterval klinisch relevant is, lijkt het gebruik van prostaglandines aangewezen. Het vullen van de ballon met meer dan 30 ml geeft geen duidelijke betere uitkomsten, hoewel het mogelijk tot een korter inductie-tot-bevallingsinterval leidt. Het meest effectieve tijdsinterval om de Foley-katheter te beoordelen en te verwijderen, is niet bekend, waarbij een kortere tijdsduur van in situ laten van de Foley-katheter (meestal 12 uur) mogelijk tot een korter inductie-tot-bevallingsinterval leidt.

### Aanbeveling

Men dient het gebruik van mechanische methoden als veilig en effectief te beschouwen, waarbij de voorkeur uitgaat naar een Foley-katheter ingebracht door de cervix, gevuld met 30 ml. Men dient hierbij de mogelijke langere inductieduur af te wegen tegen het lagere risico op hyperstimulatie vergeleken met prostaglandines.

**Tabel 1. Overzicht van te gebruiken middelen ter inductie van de baring bij onrijpe cervix**

	<i>Dosering</i>	<i>Positieve kenmerken</i>	<i>Negatieve kenmerken</i>	<i>Opmerkingen</i>
<i>Misoprostol oraal</i>	<i>25ug elke 2 uur, of 50ug elke 4 uur</i>	<i>Lage kosten</i>  <i>Makkelijke toediening/ geen vaginale interventie noodzakelijk</i>  <i>Minder hyperstimulatie vergeleken met vaginaal misoprostol</i>  <i>Laag percentage sectio's</i>	<i>Langere inductie tot geboorte interval vergeleken met vaginaal misoprostol</i>	
<i>Misoprostol vaginaal</i>	<i>25-50ug elke 4-6 uur</i>	<i>Relatief kort inductie- tot- bevallingsinterval</i>  <i>Lage kosten</i>	<i>Relatief grote kans op hyperstimulatie</i>  <i>Niet geregistreerd</i>	
<i>Foley-katheter</i>	<i>Gevuld met 30 ml</i>	<i>Laag risico op hyperstimulatie</i>  <i>Weinig bijwerkingen</i>	<i>Relatief lang inductie-tot- bevallingsinterval</i>	
<i>PGE2 vaginaal</i>	<i>1-4mg elke 4 tot 6 uur</i>	<i>Relatief kort inductie- tot- bevallingsinterval</i>	<i>Hoge kosten</i>  <i>Grote kans op hyperstimulatie</i>	

### 1.2 Welk beleid is aangewezen als 48 uur na start inductie nog niet over kan worden gegaan tot amniotomie?

Er werden geen onderzoeken gevonden waarin na twee dagen inductie een rustdag werd vergeleken met een andere methoden.

Wel werd gevonden dat na 24 uur inductie met misoprostol vaginaal à 6 uur, het gebruik van een Foley-katheter bij 83% resulteerde in een vaginale partus (Caliskan E).

## Conclusie

Er is onvoldoende literatuur beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen over het aangewezen beleid na onvoldoende rijping na 48 uur.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat als twee dagen na start van de inductie de cervix nog niet voldoende gerijpt is om amniotomie te kunnen verrichten, het beleid heroverwogen dient te worden, waarbij de indicatie en de wens van de zwangere vrouw en haar partner nadrukkelijk dienen te worden betrokken in de besluitvorming. Opties op dat moment zijn: heroverwegen van de indicatie tot inductie, doorgaan met dezelfde methode van inductie, overgaan naar een ander soort methode (medicamenteus naar mechanisch of oraal naar vaginaal en vice versa), twee verschillende methoden combineren of een sectio te verrichten. Hierbij is adequate voorlichting vooraf over de mogelijke duur van de priming belangrijk.

### 1.3 Is er een plaats voor poliklinisch plaatsen van een Foley-katheter?

In een Cochrane review, waarin 1 studie met 111 vrouwen met Foley-katheter, werd geconcludeerd dat de beschikbare data om de veiligheid en effectiviteit te evalueren beperkt zijn en het daarom (nog) niet mogelijk is om te bepalen of inductie van de bevalling effectief en veilig is in een poliklinische setting (Cochrane 2013, Kelly AJ). In die ene RCT, waarbij in een relatieve laag-risicogroep poliklinisch een Foley-katheter (N=50) werd vergeleken met in het ziekenhuis prostaglandines (N=51), werd geconcludeerd dat de Foley-groep uiteindelijk niet significant korter in het ziekenhuis verbleef (ref. Henry). In een retrospectieve studie werden 1.905 vrouwen met laag risico geanalyseerd of er in de periode van priming zich complicaties voorgedaan zouden hebben indien zij in die periode thuis zouden zijn geweest. Hierin werden geen complicaties beschreven (Scissione, Am J perinat, 2014). Een Finse studie laat geen verhoogd risico zien in een retrospectieve studie waarin 204 vrouwen met een Foley-katheter naar huis gingen. In een kleine Randomized Controlled Trial (RCT) met in totaal 130 vrouwen werd geen verschil gezien in percentage vaginale partus tussen de groep die met een Foley naar huis ging versus de opgenomen groep (72% buiten versus 62% in het ziekenhuis). Er was een significant kortere opnameduur in de groep die naar huis ging (23,4 uur versus 35,5 uur) en er werd geen verschil gevonden in het aantal overige complicaties (ref Policiano). In een systematische review in 2017 werden in totaal 26 studies geïnccludeerd met in totaal 8.292 vrouwen. Deze studie concludeert dat priming met een Foley-katheter voldoende veilig lijkt om verder te evalueren (Ref Diederer 2017).

## Conclusie

Inductie van de baring met Foley-katheter in de poliklinische setting lijkt voldoende veilig om verder te evalueren.

### **Overwegingen:**

De beschikbare data ten aanzien van het gebruik van een Foley-katheter in de poliklinische setting laten zien dat dit bij laagrisicozwangeren zeer waarschijnlijk veilig is. Twee studies beschrijven een niet-significant verlaagde duur van verblijf in het ziekenhuis. In de beschreven studies werden slechts laagrisico-inducties geïnccludeerd voor poliklinische behandeling, over vrouwen met een hoger risico is het nog niet mogelijk om een uitspraak te doen.

### **Aanbeveling**

Poliklinisch plaatsen van een Foley-katheter kan worden overwogen bij een laagrisicopopulatie.

#### **1.4 Welke methode verdient de voorkeur bij inductie van de baring bij gebroken vliezen à terme?**

In een Cochrane review (Alfirevic Cochrane 2014) werd oraal misoprostol vergeleken met placebo, vaginaal misoprostol, intraveneus oxytocine en vaginaal dinoprostone. Hierbij werden 76 trials geïnccludeerd waarbij er bij een subgroep sprake was van gebroken vliezen zonder weeënactiviteit. Primaire uitkomstmaten waren vaginale baring binnen 24 uur, hyperstimulatie met CTG-afwijkingen, een sectio, neonatale mortaliteit en morbiditeit, maternale morbiditeit en mortaliteit.

Oraal misoprostol versus placebo: significante toename in vrouwen met een partus binnen 24 uur bij het gebruik van oraal misoprostol (RR 0,16, 95% CI 0,05 – 0,49). Geen verschil in primaire en secundaire uitkomstmaten.

Oraal misoprostol versus vaginaal dinoprostone: significant meer vrouwen binnen 24 uur vaginaal bevallen (RR 0.60, 95% CI 0.37 to 0.97). Geen significante verschillen in primaire uitkomstmaten.

Oraal misoprostol versus intraveneus oxytocine: meer meconiumhoudend vruchtwater in de misoprostol-groep zonder toename van neonatale morbiditeit of mortaliteit (RR 1.65, 95% CI 1.04 to 2.60). Geen verschillen in primaire uitkomstmaten.

Oraal misoprostol versus vaginaal misoprostol: slechts twee studies, waarbij er geen verschil werd gezien in de primaire uitkomstmaten sectio en hyperstimulatie met CTG-afwijkingen.

Er zijn enkele studies verricht waarbij een mechanische inleiding wordt vergeleken met medicamenteuze inleiding.

Een retrospectieve studie uit 2014 (155 vrouwen) laat een halvering zien van het interval tot bevalling in de Foley-kathetergroep vergeleken met de prostaglandine-groep zonder toename van sectiopercentage danwel chorioamnionitis (Mackeen, J Am Osteopath Assoc. 2014).

Een RCT uit 2016 laat zien dat een Foley-katheter en oraal misoprostol even veilig en effectief zijn (Kruit H, Am J Perinatol 2016).

Een RCT uit 2017 laat geen toegevoegde waarde zien in het interval tot bevalling bij nullipara bij het toevoegen van een Foley-katheter aan oxytocine versus alleen oxytocine (Amorosa Am J Obstet Gynecol. 2017).

In een RCT uit 2018 werd gevonden dat toevoeging van Foley-katheter aan gebruik van alleen oxytocine bij een nullipara geen verbetering van de uitkomst danwel verkorting van het interval tot bevalling laat zien. Wel is er mogelijk sprake van een toename van de incidentie van intra-uteriene infectie.

## Conclusies

Het is aangetoond dat zowel prostaglandines als oxytocine veilig en effectief zijn voor inductie van de baring bij vrouwen met gebroken vliezen à terme. Er is geen significant verschil in maternale en neonatale uitkomst, interval tot bevalling en bijwerkingen.

Studies over het gebruik van een Foley-katheter bij inductie van gebroken vliezen zonder weeënactiviteit, zijn nog beperkt.

## Overwegingen

Gezien de vergelijkbare effectiviteit van orale en vaginale toediening van misoprostol en het verwachte lagere risico van opstijgende infectie, lijkt misoprostol oraal een goede optie bij inductie in geval van gebroken vliezen voor het op gang komen van de baring. Gezien de beperkte hoeveelheid studies naar het gebruik van een Foley-katheter bij de inductie en mogelijk een hoger risico op intra-uteriene infectie, wordt een Foley-katheter voor inleiding bij gebroken vliezen vooralsnog niet aanbevolen.

## Aanbeveling

Men kan bij inductie van de baring bij gebroken vliezen à terme gebruikmaken van zowel prostaglandines als oxytocine. Bij een keuze voor prostaglandines heeft het gebruik van misoprostol de voorkeur, waarbij de orale toediening van misoprostol het meest veilig lijkt gezien het infectierisico.

## Hoofdstuk 2: inductie van de baring bij rijpe cervix

Een rijpe cervix wordt gedefinieerd als een Bishop-score van meer dan zes, zie ook hoofdstuk 1.

### 2.1 Welke methode verdient de voorkeur bij inductie van de baring bij een rijpe cervix?

Bij inductie van de baring d.m.v. prostaglandine-E<sub>1</sub>- en -E<sub>2</sub>-analogen wordt in de literatuur weinig onderscheid gemaakt m.b.t. de rijpheid van de cervix. De vergelijkingen zoals hierboven gemaakt bij onrijpe cervix lijken ook voor het inleiden bij een rijpe cervix op te gaan. Bij een rijpe cervix kan aanvullend gebruik worden gemaakt van amniotomie al dan niet in combinatie met oxytocine intraveneus, middelen die bij onrijpe cervix niet of onvoldoende werkzaam zijn. Studies waarbij laatstgenoemde methoden werden onderzocht, zullen hieronder worden beschreven.

### Amniotomie plus oxytocine versus prostaglandines

Intraveneus oxytocine na amniotomie werd vergeleken met vaginaal toegediende prostaglandines in 10 studies. Deze studies lieten zien dat het aantal sectio's gelijk was in beide groepen. Andere kritische uitkomsten zoals perinatale sterfte, vaginale partus, vaginale geboorte bereikt binnen 24 uur, maternale mortaliteit en ernstige morbiditeit en opname op een neonatale intensive care unit, werden in een klein aantal onderzoeken genoemd, met een zeer laag tot laag niveau van bewijs (WHO, tabel 2.2).

De inclusiecriteria en mate van rijp zijn van de cervix werden niet eenduidig aangegeven. Amniotomie plus oxytocine was geassocieerd met meer fluxus postpartum vergeleken met vaginale prostaglandines (twee studies, 160 vrouwen, 11/80 versus 2/80, CI 1.26-24.07).



In een studie met 100 vrouwen waren meer vrouwen ontevreden met amniotomie en intraveneus oxytocine vergeleken met vaginaal prostaglandines (26/50 versus 0/50)(Mozurkewich). In de Cochrane over amniotomie en intravenous oxytocine wordt vermeld dat amniotomie en intraveneus oxytocine resulteerden in meer fluxus postpartum dan vaginale prostaglandines (RR 5.5, CI 1.26-24.07). Significant meer vrouwen waren ontevreden met amniotomie en oxytocine vergeleken met vaginale prostaglandines (Howarth 2001).

### **Oxytocine alleen versus prostaglandines**

De vergelijking van oxytocine alleen met intravaginale of intracervicale PGE2-toediening laat zien dat de prostaglandines waarschijnlijk de kans op vaginale partus binnen 24 uur vergroten. Inductie met oxytocine vergroot mogelijk het aantal interventies. Ook patiënten met gebroken vliezen werden in deze studies geïnculdeerd, echter er werd niet eenduidig melding gemaakt van de mate van PROM en de Bishop-score (Ref. Alfirevic Z, Cochrane 2009). Er is onvoldoende informatie om een aanbeveling te doen. Mogelijk is er een voordeel ten aanzien van prostaglandines.

### **Amniotomie alleen versus amniotomie en oxytocine**

Het gecombineerde gebruik van amniotomie plus intraveneus oxytocine werd ook vergeleken met amniotomie alleen in twee studies met in totaal 296 deelnemers. Het risico om niet te bevallen binnen 24 uur was verminderd in de groep die oxytocine kreeg (3/148 versus 24/148 RR 0,12, 95% CI 0,04–0,41). Amniotomie plus oxytocine resulteerde ook in minder kunstverlossingen vergeleken met amniotomie alleen (twee studies, 510 deelnemers, 57/255 versus 88/255; RR 0,65 CI 0,49-0,85) (Ref. Cochrane 2001, Mozurkewich 2011).

### **Vroeg versus laat start oxytocine na amniotomie**

Een RCT waarin amniotomie met meteen start oxytocine werd vergeleken met uitgesteld oxytocine gebruik (4 uur na amniotomie) voor inleiding in de à terme periode liet zien dat er significant meer vrouwen na 4 uur in partu waren, er een korter amniotomie-bevallingsinterval was en een grotere tevredenheid bij vroeg starten met oxytocine na amniotomie (Selo-Ojeme 2009).

### **Misoprostol oraal versus oxytocine**

Vergelijkingen tussen toediening van orale misoprostol en intraveneuze oxytocine (negen studies, 1.282 vrouwen) lieten zien dat het aantal sectio's significant lager was bij de vrouwen die oraal misoprostol kregen (RR 0,77, 95% CI 0,60-0,98), maar er werd meer meconiumhoudend vruchtwater gezien (Cochrane Alfirevic 2014).

### **Conclusies**

Het is aangetoond dat veilige en effectieve methoden voor inductie van de baring bij rijpe cervix zijn; amniotomie gevolgd door oxytocine intraveneus, PGE2 vaginaal en misoprostol oraal of vaginaal. Mogelijk is de kans op een sectio bij inleiding met misoprostol oraal geringer dan bij i.v. oxytocine, ondanks het vaker voorkomen van meconiumhoudend vruchtwater.

Het is aannemelijk dat er geen voordelen bestaan van een verlengd interval tussen amniotomie en start van oxytocine.

### **Overwegingen**

In Nederland wordt bij een rijpe cervix in het algemeen amniotomie gevolgd door oxytocine toegepast. Het uitstellen van de start van oxytocine na amniotomie leidt tot een langer inductie-tot-bevallingsinterval en tevens tot minder patiënttevredenheid (Selo-Ojeme 2009).

Amniotomie alleen is ongunstig ten aanzien van het inductie-tot-bevallingsinterval en leidt tot meer kunstverlossingen. Het gebruik van prostaglandines is ook bij rijpe cervix veilig en effectief. Aangezien in de verschillende studies niet altijd duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen rijpe of onrijpe cervix gelden bij rijpe cervix ten aanzien van prostaglandinegebruik dezelfde overwegingen als bij de onrijpe cervix.

## Aanbeveling

Voor inductie van de baring bij een rijpe cervix kunnen amniotomie gevolgd door oxytocine intraveneus, PGE2 vaginaal, misoprostol oraal of vaginaal gebruikt worden.

## 2.2 Welk doseringsschema voor oxytocine bij inductie van de baring kan het beste gebruikt worden?

Het ideale doseringsschema voor oxytocine indien gebruikt voor inleiding na amniotomie is niet bekend. Diverse schema's worden gehanteerd met verschillende definities voor laag en hoog. Startdoses variërend van 1 tot 6 mU/min, verhoogd met 1 tot 6 mU elke 15 tot 30 minuten. In een recente Cochrane over dit onderwerp werden negen studies met in totaal 2.391 vrouwen geïncludeerd die alle een matig tot hoog risico op bias hadden. De lage dosering was gedefinieerd als minder dan 100uU in de eerste 40 minuten en in totaal minder dan 600 uU in de eerste 2 uur. Er waren geen significante verschillen in het aantal vaginale bevallingen binnen 24 uur, aantal sectio's, maternale en neonatale morbiditeit en mortaliteit, noch in diverse beoordeelde secundaire uitkomsten. Na exclusie van hoog-bias-ricicostudies was er een korter inductie-tot-bevallingsinterval in de hoge-dosisgroep (MD -1,94 uur 95% CI -0,99 tot -2,89 uur). Er was meer hyperstimulatie in de hoge-dosisgroep (RR 1.86)(Cochrane 2014, Budden A).

Enkele studies hebben gekeken naar het stoppen van oxytocine in de actieve fase, gedefinieerd als ontsluiting van rond de 5 cm, waarvan een meta-analyse in 2017 (Saccone G), waarin negen studies met in totaal 1538 vrouwen geïncludeerd konden worden. Alle negen onderzoeken includeerden alleen vrouwen die inductie van de baring ondergingen. In de discontinueren-groep, werd als de ontsluiting niet vorderde, gewoonlijk gedefinieerd als geen verdere ontsluiting in 2 uur of inadequate contracties gedurende 2 uur, de oxytocine herstart. Bij vrouwen in de controlegroep werd de oxytocine gecontinueerd, gewoonlijk op dezelfde dosering als op het moment dat de actieve fase werd bereikt. Vrouwen die werden gerandomiseerd in de discontinueren-groep hadden een significant lager risico op een sectio (9,3% vergelijken met 14,7%; RR 0,64, 95% CI 0,48-0,87) en op hyperstimulatie (6,2% vergeleken met 13,1%; RR 0,53, 95% CI 0,33-0,84) vergeleken met de vrouwen die gerandomiseerd waren om de oxytocine te continueren tot aan de geboorte. Discontinueren van de oxytocine was geassocieerd met een toename van de duur van de actieve fase (gemiddeld verschil 27,65 minuten, 95% CI 3.94-51.36).

## Conclusies

Het is aangetoond dat hoge doseringen oxytocine resulteren in meer hyperstimulatie. Mogelijk is bij de hogere dosering het inductie-tot-bevallingsinterval korter.

Bij zwangeren met een eenling in hoofdligging à terme die een inleiding met amniotomie en oxytocine ondergaan, reduceert het discontinueren van de oxytocine vanaf 5 cm ontsluiting het risico op een sectio en het risico op hyperstimulatie vergeleken met het continueren van de oxytocine.

## Overwegingen

Hogere doseringen oxytocine leiden niet evident tot een korter inductie-tot-bevallingsinterval, wel tot meer hyperstimulatie. Er is dan ook geen reden om een hoge dosering te gebruiken. De optimale doserings- en ophoogschema's voor oxytocine zijn niet duidelijk. Ook binnen het lage doseringsschema is aanzienlijke variatie aanwezig.

Het discontinueren van oxytocine, gestart in het kader van de inductie van de baring, vanaf 5 centimeter ontsluiting lijkt een gunstig effect te hebben op het aantal sectio's en hyperstimulaties. Ondanks het hoge percentage herstart van oxytocine in de discontinueren-groep kan het stoppen van de oxytocine bij inductie van de baring zeker overwogen worden. Van belang is het dan alert te zijn of de oxytocine herstart moet worden.

## Aanbeveling

Gebruik geen hoge dosering oxytocine, maar één van de beschikbare lage doseringsprotocollen. Overweeg oxytocine in een zo laag mogelijke dosering te gebruiken. Overweeg discontinueren van de oxytocine vanaf 5 centimeter ontsluiting bij vrouwen die worden ingeleid met amniotomie en oxytocine.

**Tabel 2. Methoden van inductie bij rijpe cervix**

Methodes	Dosering	Voordelen	Nadelen	Opmerkingen
Amniotomie alleen	n.v.t.		- Meer kunstverlossingen vergeleken met amniotomie plus oxytocine - Langer inductie-tot-bevallingsinterval vergeleken met amniotomie plus oxytocine	
Amniotomie plus oxytocine	Startdosering 1-2 mU/min, ophogen elke 30 min. met 1-2mU/min. (maximaal 100mU in eerste 40 minuten, en maximaal 600uU in de eerste 2 uur.)	Effectiever in bewerkstelligen partus vergeleken met amniotomie of oxytocine alleen	- Mogelijk meer fluxus vergeleken met prostaglandines - Mogelijk minder maternale tevredenheid vergeleken met prostaglandines	Verlengd interval tussen amniotomie en oxytocine niet bewezen voordelig.
Misoprostol oraal of vaginaal	Vaginaal 25ug a 4 uur. Oraal 25ug a 2 uur of 50ug a 4 uur	Effectief in bewerkstelligen partus	Zie bij onrijpe cervix	Geen vergelijkende studies met amniotomie en oxytocine. Zie bij onrijpe cervix.
Oxytocine alleen	1-2 mU/min, ophogen elke 30 min met 1-2 U/min.		Weinig effectief indien geen gebroken vliezen	Onduidelijk percentage spontaan gebroken vliezen in deze studies.
PGE2	1-2 mg elke 4-6 uur	- Effectief - Mogelijk minder fluxus en betere	Hoge kosten	Voor vergelijk PGE2 versus misoprostol zie

		patiënt- tevredenheid vergeleken met amniotomie en oxytocine		inductie bij onrijpe cervix. In veel studies wordt het onderscheid tussen rijpe en onrijpe cervix niet gemaakt.
--	--	--	--	--

### Hoofdstuk 3: Inductie bij intra-uteriene vruchtdood

Bij intra-uteriene vruchtdood à terme gelden aanbevelingen zoals hierboven gedaan bij inductie van de baring bij vitale zwangerschap.

Voor inductie bij tweede trimester zwangerschapsafbreking wordt verwezen naar de NVOG-richtlijn “zwangerschapsafbreking tot 24 weken”.

#### 3.1 Welke medicamenteuze methode verdient de voorkeur voor inductie van de baring bij intra-uteriene vruchtdood in het tweede en derde trimester?

##### Prostaglandines

In een Cochrane review in 2010 (Dodd, Crowther) werden 38 studies naar inductie van de baring in het tweede en derde trimester bij intra-uteriene vruchtdood of foetale afwijkingen geïnccludeerd. Negen studies includeerden zwangerschappen na intra-uteriene vruchtdood, vijf studies includeerden zwangerschapsafbrekingen bij vitale zwangerschap met foetale afwijkingen en de rest (14) presenteerde gepoolde data. Vergelijken met andere prostaglandines is vaginaal misoprostol even effectief in het bewerkstelligen van een vaginale geboorte binnen 24 uur, met gelijke inductie-tot-bevallingsintervallen. Vaginaal misoprostol is geassocieerd met een reductie in het voorkomen van maternale gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en diarree vergeleken met andere preparaten. Vaginaal prostaglandine is effectiever dan oraal misoprostol. De informatie ten aanzien van zeldzame uitkomsten zoals uterusruptuur is beperkt. De optimale dosering en frequentie van toediening is nog niet duidelijk en er worden in de literatuur verschillende schema's gebruikt.

##### Mifepristone

Enkele studies werden gedaan naar het gebruik van mifepristone voorafgaand aan inductie bij tweede trimester IUVD (Intra-uteriene vruchtdood). Sharma deed een prospectieve studie waarbij tweemaal 20 vrouwen werden vergeleken met een intra-uteriene vruchtdood na 28 weken. Groep één kreeg 200 mg mifepristone 36 uur voorafgaand aan de inductie met misoprostol, groep twee kreeg alleen misoprostol. In groep één beviel 60% reeds voor toediening van misoprostol, en was het inductie-tot-bevallingsinterval significant korter dan in groep twee ( $6,72 \pm 3,34$  uur versus  $11,81 \pm 6,33$  uur). In een case-serie van 96 vrouwen met een IUVD in het tweede trimester werd mifepristone 200 mg gegeven gevolgd na 24-48 uur door misoprostol. Dit bleek veilig en effectief. 87,5% van de vrouwen beviel binnen 24 uur (Wacharachchi BJOG 2002). In een retrospectieve studie met totaal 140 vrouwen was er geen verschil in effectiviteit tussen wel of geen voorbehandeling met mifepristone, echter tussen 21 en 25 weken amenorroeduur was het inductie-tot-bevallingsinterval korter in de gecombineerde groep ( $p=0.04$ ) (Väyrynen W, acta 2007).

##### Conclusie

Het is aangetoond dat voor inductie van de baring bij foetale sterfte verschillende prostaglandines even effectief zijn, waarbij vaginaal misoprostol minder bijwerkingen geeft. De optimale dosering en het optimale doseringsschema zijn niet bekend. Er zijn aanwijzingen dat de toediening van mifepristone voorafgaand aan de inductie bij een foetale sterfte leidt tot een korter inductie-tot-bevallingsinterval.

## Overwegingen

Er zijn verschillende schema's voor dosering misoprostol beschikbaar en een duidelijke voorkeur bestaat er niet. In het tweede trimester wordt misoprostol meestal als tablet voor vaginaal of oraal gebruik toegediend in een dosering die varieert tussen 800 en 2000 microgram per 24 uur, verdeeld over giften à 3 tot 4 uur gedurende 2 dagen. Het wordt aanbevolen een lokaal protocol te gebruiken.

Mifepristone kan worden gegeven om de opnameduur in het ziekenhuis te bekorten, echter patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat er een aanzienlijke kans is al voor de toediening van misoprostol te bevallen.

## Aanbeveling

Voor inductie van de baring bij foetale sterfte kan misoprostol vaginaal gebruikt worden, dosering volgens schema.

Overweeg mifepristone voorafgaand aan inductie bij foetale sterfte om een korter inductie-tot-bevallingsinterval te bewerkstelligen.

## Hoofdstuk 4 Alternatieve methoden van inductie van de baring

### 4.1 Welke alternatieve methoden van inleiding zijn effectief ten behoeve van inductie van de baring?

#### Strippen:

In deze richtlijn worden als formele methoden van inductie van de baring besproken: het gebruik van oxytocine, misoprostol en andere prostaglandines en een ballonkatheter.

In deze context wordt strippen, het loswoelen van de onderste eipool, gezien als mogelijke interventie om het aantal formele inducties te verminderen.

In een systematische review (Cochrane 2020), waarin 44 studies werden geïncludeerd met in totaal 6.940 vrouwen uit hoog, midden en lage inkomens landen, wordt strippen als methode om de baring op gang te brengen, besproken. De evidence volgens GRADE was laag. In 40 studies werd strippen vergeleken met geen behandeling of sham-behandeling. Vrouwen die werden gestript kwamen vaker spontaan in partu (RR 1,21, 95% CI 1,08-1,34), en werden minder vaak ingeleid (RR 0,73 (0,56-0,94)). Er is waarschijnlijk weinig of geen verschil in aantal sectio's, spontane vaginale partus, maternale sterfte of ernstige morbiditeit en neonatale sterfte of ernstige morbiditeit. De data ten aanzien van strippen versus gebruik van prostaglandines was beperkt, en lieten geen evidente verschillen zien.

Het is niet duidelijk bij welke amenorroeduur het strippen het beste gestart kan worden en ook de optimale frequentie om serotiniteit te beperken is niet bekend. Er is weinig bekend over de mening van vrouwen en de acceptatie van het strippen.

Uit een grote Nederlandse studie kwam naar voren dat het bij herhaling strippen vanaf 41 weken het risico op serotiniteit vermindert (87/375 [23%] versus 149/367 [41%]; relatief risico [RR] 0,57, 95% BI 0,46-0,71; number needed to treat [NNT] 6 [95% CI 4-9]). Het voordeel werd ook gezien in beide subgroepen (nullipara: 57/198 [29%] versus 89/192 [46%]; RR 0,62 [95% BI 0,48-0,81]; NNT 6 [95% CI 4-12] en multipara: 30/177 [17%] versus 60/175 [34%]; RR 0,49 [95% CI 0,34-0,73]; NNT 6 [95% CI 4-6]). Bijwerkingen waren gelijk in beide groepen, behalve ongecompliceerde bloedingen, welke vaker werden gerapporteerd in de groep die werd gestript. Overige obstetrische uitkomsten waren gelijk. Echter, in de interventiegroep (strippen) vonden significant meer formele inducties voor een AD (amenorroeduur) van 42 weken plaats (9% versus 5%, RR 1,80 (CI 1,06–3,08) (De Miranda et al., 2006)). Vrouwen beschreven het strippen als "niet pijnlijk" in 31% (n = 111), 'wat pijnlijk' in 51% (n = 179), en 17% (n = 60) beschouwde het strippen als 'pijnlijk' of 'zeer pijnlijk'.

Desondanks, rapporteerde 88% (n = 210) van de vrouwen dat ze opnieuw voor strippen zouden kiezen in een volgende zwangerschap.

### Conclusies

Strippen verhoogt waarschijnlijk de kans op spontaan in partu komen en verlaagt de kans op een formele inductie vergeleken met geen of sham-behandeling.

Er zijn aanwijzingen dat strippen de kans op serotiniteit vermindert.

Er is geen verschil in het aantal sectio's of spontane vaginale bevalling tussen strippen versus geen of sham-behandeling.

Er is een verhoogd risico op bloedverlies en discomfort bij strippen.

### Castorolie (wonderolie)

Er werden drie studies gevonden, waarin in totaal 233 patiënten werden geïncludeerd. Alle drie de studies gebruiken een enkele dosering wonderolie (oraal). De methodologische kwaliteit was matig. Er werden geen verschillen gevonden in aantallen kunstverlossingen, meconiumhoudend vruchtwater, Apgar-score minder dan 7 bij 5 minuten. Alle vrouwen die wonderolie gebruikten rapporteerden misselijkheid (Cochrane 2013, Kelly AJ).

### Conclusie

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om een aanbeveling te doen over het gebruik van castorolie.

### Acupunctuur en acupressuur

Er werden 22 studies gevonden waarin 3.456 vrouwen werden geïncludeerd, waarbij acupunctuur of acupressuur werd vergeleken met normale zorg, strippen of een placebo.

Er werd geconcludeerd dat er geen duidelijke toegevoegde waarde was in het terugbrengen van het aantal sectio's. De kwaliteit van bewijs varieerde van laag tot hoog. Weinig studies beschreven neonatale morbiditeit of maternale mortaliteit. Acupunctuur liet een voordeel zien in het verbeteren van de cervicale rijping, echter meer goed opgezette studies zijn nodig, waarbij dan relevante uitkomsten vermeld dienen te worden (Cochrane oct 2017Smith CA).

### Conclusie

Het is aangetoond dat er geen verschil is in effectiviteit tussen acupunctuur en placebo voor inductie van de baring.

### Tepelstimulatie

Er is een systematische review uit 2006 (Karavanagh, Cochrane); zes studies met 719 vrouwen. Er werd geen verschil gevonden in het aantal sectio's, meconiumhoudend vruchtwater of hyperstimulatie tussen tepelstimulatie en geen behandeling.

Tepelstimulatie als methode voor inductie van de baring verminderde het aantal vrouwen die na 72 uur niet in partu waren (vier studies, 437, 136/217 versus 206/220, RR 0,67, 95% CI 0,60-0,74; NNT: 4) en was geassocieerd met minder fluxus postpartum (twee studies, 300 vrouwen, 1/150 versus 9/150; RR 0,16, 95% CI 0,03 – 0,87; NNT 20). Er werd meer perinatale sterfte gevonden in de groep waarbij tepelstimulatie werd toegepast (3/167 versus 0/170), waarbij alle sterfte in één studie plaatsvonden bij hoogrisicovrouwen in een ontwikkelingsland. Twee studies vergeleken tepelstimulatie met oxytocine, waarbij tepelstimulatie minder effectief bleek.

### Conclusie

Tepelstimulatie vermindert het aantal vrouwen niet in partu na 72 uur vergeleken met geen behandeling, en is minder effectief vergeleken met oxytocine. Er bestaat onduidelijkheid over de veiligheid.

### Coïtus

De Cochrane review uit 2009 waarin één studie werd geïnccludeerd, liet geen verschil zien tussen vrouwen die werden geadviseerd drie dagen achter elkaar coïtus te hebben versus geen coïtus (Cochrane, Kavanagh 2009).

In een recente studie werd geen verschil gevonden tussen vrouwen aan wie werd verteld dat coïtus een veilige natuurlijke manier is de baring op gang te brengen en om een inleiding te voorkomen vergeleken met vrouwen aan wie alleen verteld werd dat coïtus à terme veilig is (Omar NS, BJOG 2013).

### Conclusie

Er zijn geen aanwijzingen dat coïtus de baring op gang brengt of het aantal inducties vermindert.

### Fysieke activiteit

Er zijn geen gerandomiseerde studies naar de invloed van lichamelijke activiteit ten behoeve van het op gang brengen van de baring (ref. birth 2002).

Er zijn alleen studies verricht naar fysieke activiteit gedurende de gehele zwangerschap, die laten zien dat er geen relatie is met vroeggeboorte (ref. Juhl M, 2008 Am J epid).

Een recente meta-analyse rapporteert een lager aantal sectio's in de groep met fysieke activiteit, echter er wordt niet gekeken naar activiteit specifiek ten aanzien van het op gang brengen van de baring (Domenjos I, AJOG 2014).

### Conclusie

Er zijn geen aanwijzingen dat fysieke activiteit de baring op gang brengt.

## Homeopathie

Er is een systematische review uit 2010 waarin twee kleine studies werden opgenomen die geen verschillen lieten zien vergeleken met placebo voor relevante uitkomsten (Smith CA, Cochrane 2010). Er werden geen recentere studies gevonden die een positief effect van homeopathie lieten zien.

## Conclusie

Er zijn geen aanwijzingen dat homeopathie vergeleken met placebo effectief is voor inductie van de baring.

## Overwegingen

Strippen leidt tot een verlaging van het aantal formele inducties. Er is geen verschil in overige uitkomsten waargenomen. Bij de besluitvorming omtrent al dan niet strippen moeten de voorkeuren van de zwangere dan ook het uitgangspunt zijn. Het moederlijk discomfort en het vaginaal bloedverlies geassocieerd met de procedure en het feit dat de uitkomst van de zwangerschap niet verbetert, moeten worden afgewogen tegen het geanticiperde voordeel. Tepelstimulatie vermindert ook het aantal formele inducties en tevens de incidentie van fluxus postpartum. Echter, er werd meer perinatale sterfte waargenomen in de groep na tepelstimulatie. Daarom wordt deze methode niet aanbevolen.

Van geen van de andere alternatieve methoden van inductie van de baring werd de werkzaamheid aangetoond. Er is dan ook geen reden om deze methoden aan zwangeren aan te raden.

## Aanbeveling

Overweeg strippen als alternatieve methode van inductie van de baring om het aantal formele inducties te verminderen. Beveel geen andere alternatieve methoden voor inductie van de baring aan.

## Kennislacunes

1. Er is weinig bekend over de maternal satisfactie bij de verschillende methodes van inleiding van de baring.
2. Er is weinig bekend over de effectiviteit en de veiligheid van het poliklinisch rijpen van de cervix.
3. De optimale dosering, hoeveelheid en frequentie, van misoprostol is niet bekend.



### **Samenstelling van de werkgroep**

- Dr. M.A. de Boer, gynaecoloog, UAMC, Otterlo werkgroep
- Dr. E.C. v.d. Wilk, gynaecoloog, Erasmus MC, Otterlo werkgroep

#### *Onafhankelijkheid werkgroepleden*

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling 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 ingevulde belangenverklaring zijn beoordeeld door de onafhankelijke voorzitter. Er is geen belemmering voor participatie in de werkgroep naar voren gekomen. De verklaringen kunnen worden opgevraagd bij de NVOG.

#### *Disclaimer*

NVOG-richtlijnmodules beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn/module 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 NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijn(modules), standpunten, modelprotocollen, leidraden etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [kwaliteit@nvog.nl](mailto:kwaliteit@nvog.nl)).

## Referenties:

Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, Navaratnam K, Caldwell DM. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015 Feb 5;350

Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane database* 2014 Jun 13

Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct

ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetricians-gynaecologists, number 107, august 2009

Amorosa *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3):360-360

Bakker JJ, Janssen PF, van Halem K, van der Goes BY, Papatsonis DN, van der Post JA, Mol BW. Internal versus external tocodynamometry during induced or augmented labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug.

Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan

Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database systematic Reviews*, 2014 Oct.

Caliskan E, Dilbaz S, Gelisen O, Dilbaz B, Ozturk N, Haberal A. Unsuccessful labour induction in women with unfavourable cervical scores: predictors and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004 Dec;44(6):562-7

Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, Tang Y. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG*. 2016 Feb;123(3):346-54

Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Ben-Shlomo I, Shalev E. For how long should oxytocin be continued during induction of labour? *BJOG*. 2004 Apr;111(4):331-4

Connolly KA, Kohari KS, Rekawek P, Smilen BS, Miller MR, Moshier E, Factor SH, Stone JL, Bianco AT. A randomized trial of Foley balloon induction of labor in nulliparas (FIAT-N). *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Sep;215(3):392

Cromi A, Ghezzi F, Agosti M, Serati M, Uccella S, Arlanti V, Bolis P. Is transcervical Foley catheter actually slower than prostaglandins in ripening the cervix? A randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):338

Diederens M, Gommers J, Wilkinson C, Turnbull D, Mol B. *BJOG*. 2017 -Safety of the balloon catheter for cervical ripening in outpatient care: complications during the period from insertion to expulsion of a balloon catheter in the process of labour induction: a systematic review

Divan LC, Rochon ML, Gogle J, Eid S, Smulian JC, Quiñones JN. Rochon ML, Gogle J, Eid S, Smulian JC, Quiñones JN. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Dec;207(6):471.e1-8

Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr

Domenjoz I, Kayser B, Boulvain M. Effect of physical activity during pregnancy on mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Mar 13

Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, Nwachukwu CE. Methods for assessing pre-induction cervical ripening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 12

Finucane EM, Murphy DJ, Diesty LM, Gyte GMI, Cotter AM, Ryan EM, Bouvain M, Devane D. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 Feb 27;2(2) Membrane Sweeping for Induction of Labour

Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, Klauser CK, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG.* 2011 May;118(6):647-54

Gibson KS, Waters TP, Bailit JL. Maternal and neonatal outcomes in electively induced low-risk term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):249.e1-249

Girard B, Vardon D, Creveuil C, Herlicoviez M, Dreyfus M. Discontinuation of oxytocin in the active phase of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(2):172-7

Hapangama D, Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul.

Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003

Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10) Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour

Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001

Jozwiak M, Oude Rengerink K, Benthem M, van Beek E, Dijksterhuis MG, de Graaf IM, van Huizen ME, Oudijk MA, Papatsonis DN, Perquin DA, Porath M, van der Post JA, Rijnders RJ, de Miranda E, van der Bom JG, Bonsel GJ, Bleker OP, Rosendaal FR. Membrane sweeping and prevention of post-term pregnancy in low-risk pregnancies: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2006 Apr;113(4):402-8

Scheepers HC, Spaanderman ME, van Pampus MG, de Leeuw JW, Mol BW, Bloemenkamp KW; PROBAAT Study Group. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Dec 17;378

Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BW, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar

Jozwiak M, Ten Eikelder M, Rengerink KO, de Groot C, Feitsma H, Spaanderman M, van Pampus M, de Leeuw JW, Mol BW, Bloemenkamp K; on behalf of the PROBAAT Study Group. Foley Catheter versus Vaginal Misoprostol: Randomized Controlled Trial (PROBAAT-M Study) and Systematic Review and Meta-Analysis of Literature. *Am J Perinatol.* 2013 Apr 5

Jozwiak M, Oude Rengerink K, Ten Eikelder ML, van Pampus MG, Dijksterhuis MG, de Graaf IM, van der Post JA, van der Salm P, Scheepers HC, Schuitemaker N, de Leeuw JW, Mol BW, Bloemenkamp KW. Foley catheter or prostaglandin E2 inserts for induction of labour at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):137-45

Jozwiak M, ten Eikelder M, Oude Rengerink K, de Groot C, Feitsma H, Spaanderman M, van Pampus M, de Leeuw JW, Mol BW, Bloemenkamp K; PROBAAT Study Group. Foley catheter versus vaginal misoprostol: randomized controlled trial (PROBAAT-M study) and systematic review and meta-analysis of literature. *Am J Perinatol.* 2014 Feb;31(2):145-56

Juhl M<sup>1</sup>, Andersen PK, Olsen J, Madsen M, Jørgensen T, Nøhr EA, Andersen AM. Am J Epid, 2008 Apr 1;167(7):859-66. Physical exercise during pregnancy and the risk of preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort

Kandil M, Emarh M, Sayyed T, Masood A. Foley catheter versus intra-vaginal misoprostol for induction of labor in post-term gestations. Arch Gynecol Obstet. 2012 Aug

Kelly AJ<sup>1</sup>, Alfirevic Z, Ghosh A. Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2013 Nov 12

Kelly AJ, Malik S, Smith L, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct.

Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul

Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Hyaluronidase for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr

Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul

Kruit H, Heikinheimo O, Ulander VM, Aitokallio-Tallberg A, Nupponen I, Paavonen J, Rahkonen L. Foley catheter induction of labor as an outpatient procedure. J Perinatol. 2016 Aug;36(8):618-22

Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. Obstet Gynecol. 2009 Feb

Mackeen AD, Walker L, Ruhstaller K, Schuster M, Sciscione A. Foley catheter vs prostaglandin as ripening agent in pregnant women with premature rupture of membranes. J Am Osteopath Assoc. 2014 Sep;114(9):686-92

Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, Keeton KL. Methods of induction of labour: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2011 Oct 27;11:84

Omar NS<sup>1</sup>, Tan PC, Sabir N, Yusop ES, Omar SZ. Coitus to expedite the onset of labour: a randomised trial. 2013 Feb;120(3):338-45

Policiano C, Pimenta M, Martins D, Clode N. Outpatient versus inpatient cervix priming with Foley catheter: A randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Mar;210:1-6. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.026. Epub 2016 Nov 27

Prasad MR, Funai E. Oxytocin use during active labor: too much of a good thing? Am J Obstet Gynecol. 2012 Dec;207(6):439-40

Ramirez M, Labor induction: a review of current methods. ObstGynClin N Am 38 (2011) 215-225

RCOG guideline induction of labour, July 2008

Schaffir J, Birth 2002 Mar;29(1):47-51. Survey of folk beliefs about induction of labor

Sciscione AC, Bedder CL, Hoffman MK, Ruhstaller K, Shlossman PA. The timing of adverse events with Foley catheter preinduction cervical ripening; implications for outpatient use. Am J Perinatol. 2014 Oct;31(9):781-6

Sciscione AC<sup>1</sup>, Muench M, Pollock M, Jenkins TM, Tildon-Burton J, Colmorgen GH. Transcervical Foley catheter for preinduction cervical ripening in an outpatient versus inpatient setting. Obstet Gynecol. 2001 Nov;98(5 Pt 1):751-6

Selo-Ojeme et al. Arch Gynecol Obstet. 2009 Jun;279(6):813-20. A randomised controlled trial of amniotomy and immediate oxytocin infusion versus amniotomy and delayed oxytocin infusion for induction of labour at term

Sharma D, Singhal SR, Poonam, Paul A, Kunika. Comparison of mifepristone combination with misoprostol and misoprostol alone in the management of intrauterine death: condensation - misoprostol and mifepristone combination is more effective than misoprostol alone in the management of intrauterine death. Taiwan J Obstet Gynecol. 2011 Sep;50(3)

Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for induction of labor. Clin Obstet Gynecol. 2006 Sep;49(3):594-608

Smith CA, Armour M, Dahlen HG. Acupuncture or acupressure for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 17;10

Ten Eikelder ML, Oude Rengerink K, Jozwiak M, de Leeuw JW, de Graaf IM, van Pampus MG, Holswilder M, Oudijk MA, van Baaren GJ, Pernet PJ, Bax C, van Unnik GA, Martens G, Porath M, van Vliet H, Rijnders RJ, Feitsma AH, Roumen FJ, van Loon AJ, Versendaal H, Weinans MJ, Woiski M, van Beek E, Hermsen B, Mol BW, Bloemenkamp KW. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 2

Tan PC, Soe MZ, Sulaiman S, Omar SZ. Immediate compared with delayed oxytocin after amniotomy labor induction in parous women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2013 Feb

Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane database 2014 Jun 19;6

Ustunyurt E, Ugur M, Ustunyurt BO, Iskender TC, Ozkan O, Mollamahmutoglu LJ. Prospective randomized study of oxytocin discontinuation after the active stage of labor is established. Obstet Gynaecol Res. 2007 Dec;33(6):799-803

Väyrynen W, Heikinheimo O, Nuutila M Misoprostol-only versus mifepristone plus misoprostol in induction of labor following intrauterine fetal death. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(6):701-5

Wagaarachchi PT, Ashok PW, Narvekar NN, Smith NC, Templeton A. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol. BJOG. 2002 Apr;109(4)

Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. BJOG. 2013 Jul