

## Rechtvaardigt de ARRIVE-studie inleiden bij 39 weken?

### FAQ's bij de ARRIVE-studie

Auteurs: Lianne Zondag en Anna Seijmonsbergen-Schermers

Versie: 2, 25 januari 2019

#### Disclaimer

Deze FAQ's beschrijft een aantal hoofdpunten uit de ARRIVE-studie maar is daarmee niet volledig. Dit document kan door verloskundigen worden gebruikt als hulpmiddel om het artikel van Grobman et al. (2018) te interpreteren of om de discussie te voeren met ketenpartners over inleiden bij 39 weken zwangerschap.

#### Wat is de ARRIVE-studie?

De ARRIVE-studie is de afkorting voor A Randomized Trial of Induction Versus Expectant Management (Grobman et al, 2018). Dit gerandomiseerde onderzoek werd in 41 verschillende Amerikaanse ziekenhuizen uitgevoerd onder laagrisico nulliparae. Daarbij hebben ze inleiden tussen 39+0 weken en 39+4 weken vergeleken met afwachtend beleid waarbij in ieder geval niet werd ingeleid vóór 40+5 weken. Uiterlijk bij 42+2 weken werd de bevalling ingeleid. Nulliparae werden geïnccludeerd indien zij laagrisico waren bij 38 weken zwangerschap, er sprake was van een hoofdligging en er een vaginale baring werd nagestreefd. De primaire uitkomst was nadelige uitkomsten bij de neonat en de secundaire (hoofd)uitkomst was het risico op een sectio caesarea. Daarnaast werden vele andere neonatale en maternale uitkomsten als secundaire uitkomstmaat onderzocht, waaronder de pijnscore (durante partu en direct postpartum) en verwachtingen en controlegevoel durante partu.

#### Wat waren de uitkomsten van de ARRIVE-studie?

In deze studie werd gevonden dat het inleiden van de bevalling bij 39 weken zwangerschap bij laagrisico nulliparae niet leidde tot significant minder nadelige neonatale uitkomsten. Wel leidde het tot significant minder sectio caesarea's.

De primaire uitkomst 'nadelige neonatale uitkomsten' was een samengestelde uitkomstmaat. Dit houdt in dat perinatale sterfte en ernstige neonatale complicaties zoals een Apgar Score <4 na 5 minuten, het meconium aspiratiesyndroom, geboortetrauma, asfyxie en (epileptische) aanvallen zijn gecombineerd in de uitkomst. Er is gebruik gemaakt van een samengestelde uitkomst maat, omdat deze uitkomsten zo weinig voorkomen dat ze op zichzelf niet tot significante verschillen leiden. Tabel 1 laat een selectie van de uitkomsten uit de ARRIVE-trial zien.

Tabel 1. Selectie van uitkomsten uit de ARRIVE-trial

Factor	Inleiden (n=3059)	Afwachtend beleid (n=3037)	Significantie
Nadelige neonatale uitkomst	132 (4,3%)	164 (5,4%)	0.80; 95%BI (0.64-1.00)
Sectio caesarea	569 (18,6%)	674 (22,2%)	P <0.001
Vaginale kunstverlossing	222 (7,3%)	258 (8,5%)	P=0.07

AD bij bevalling	39+3 weken	40+0 weken	P <0.001
Hypertensieve aandoeningen	277 (9,1%)	427 (14,1%)	P <0.001
Fluxus postpartum	142 (4,6%)	137 (4,5%)	P=0.81
Opnameduur (uur)	20	14	P < 0.001
Score controle 6-95 uur post partum <sup>1</sup>	168 (148-183)	164 (143-181)	P <0.001
Score controle 4-8 wk post partum	176 (157-189)	174 (154-188)	P = 0.01
Pijnscore: overall	7 (5-8)	7 (5-9)	P <0.001
Geboortegewicht	3300 gram	3380 gram	P <0.001
Opname NICU	358 (11,7%)	394 (13,0%)	P=0.13

In tabel 1 is te zien dat de samengestelde nadelige neonatale uitkomst in de groep die werd ingeleid 20% minder vaak voorkwam, maar dat dit verschil niet significant was. Sectio's kwamen significant minder vaak voor bij de groep die werd ingeleid en minder vrouwen hadden een hypertensieve aandoening. De daadwerkelijke termijn bij bevallen was gemiddeld 4 dagen langer bij afwachtend beleid, de opnameduur 6 uur korter en kinderen waren 80 gram zwaarder. Bij de pijnscore en score over verwachtingen en controlegevoel valt op dat er soms een klein of geen verschil was, terwijl dit wel significant was. Alle andere uitkomstmaten waren niet significant verschillend.

### ***Wat valt op aan de opzet van de ARRIVE-studie?***

De ARRIVE-studie is een goed uitgevoerde studie waarbij veel uitkomstmaten zijn onderzocht en de onderzoeksopzet duidelijk is beschreven. Het design (een gerandomiseerde trial) is in het algemeen de beste studieopzet om een oorzakelijk verband aan te tonen. Deze studie is daarom een belangrijke aanvulling in de kennis over de effecten van inleiden of afwachten bij laagrisico vrouwen.

Er is ook een aantal opmerkingen te plaatsen bij de opzet van de studie. Van de 22.533 geschikte vrouwen wilde maar 27% van de vrouwen mee doen met de studie. Dit wijst erop dat vrouwen mogelijk niet gerandomiseerd wilden worden en waarschijnlijk al een voorkeur hadden voor inleiden of juist voor afwachten. Indien een vrouw werd gerandomiseerd voor afwachtend beleid werd er afgewacht tot 40+5 weken. De bevalling startte daarna spontaan of middels een inleiding. In de studie is niet beschreven hoeveel vrouwen in de afwachtende groep een inleiding ondergingen. Dit maakt het lastig om het effect van de inleiding echt te bepalen.

### ***Wat valt op aan de uitkomsten van de ARRIVE-studie?***

De groep vrouwen die aan de studie heeft deelgenomen is geen representatieve steekproef voor de Verenigde Staten. Het waren voornamelijk jonge, alleenstaande vrouwen, met relatief vaak een Afro-Amerikaans of

---

<sup>1</sup> Score volgens de Labor Agency Scale met een range tussen 29 en 203

Latijns-Amerikaanse etnische achtergrond. Meer dan de helft van de vrouwen had een BMI hoger dan 30 kg/m<sup>2</sup> en bijna de helft was werkeloos.

In beide groepen ontwikkelde respectievelijk 9,1% en 14,1 % van de vrouwen hypertensie in de korte periode tussen randomisatie en de bevalling. Dit is een hoog percentage, zeker in vergelijking met Nederland waar 11,7% van de totale populatie zwangeren een hypertensieve aandoening in de zwangerschap ontwikkelt (Perined, 2018).

Het sectiopercentage in de studie was 18,6 en 22,2%. In 2016 was het landelijk sectio percentage in Amerika 31,9%. In een vergelijkbare laagrisico groep in Nederland was het percentage in 2016 10,4% (analyse Perined Insight LVR-1). Het percentage sectio's voor een laagrisico groep in Nederland is dus ongeveer de helft lager, dan het percentage in de ARRIVE-studie.

Opvallend is dat 3 tot 4% van de neonaten in beide groepen ondersteuning nodig hadden bij ademen, ondanks dat het een laagrisico groep vrouwen betreft.

### ***Waarom is de ARRIVE-studie een belangrijke studie?***

Om de uitkomsten voor moeder en kind zo optimaal mogelijk te krijgen, zijn zorgverleners continue op zoek naar de optimale timing van de bevalling. Dit is de eerste, grote en goed opgezette studie die de vraag heeft onderzocht of inleiden bij 39 weken bij laagrisico nulliparae betere uitkomsten geeft.

### ***Waar geeft de ARRIVE-studie ons geen informatie over?***

De ARRIVE-studie geeft uitsluitend informatie over het effect van inleiden versus afwachten in een zeer specifieke groep vrouwen. Gerandomiseerd onderzoek is de beste manier om een oorzakelijk verband aan te tonen, maar het geeft geen informatie over wat een wijziging in beleid zal veranderen aan het aantal medische ingrepen. Cohort studies laten zien dat een beleidswijziging naar vaker inleiden juist wel leidde tot hogere sectiopercentages (Rydahl et al, 2018). De ARRIVE-studie is een goede studie, maar anders van opzet dan een cohortstudie en kan daarom geen antwoord geven op de vraag of een beleidswijziging (inleiden 39 weken) in Nederland tot minder sectio's zou kunnen leiden.

De ARRIVE-studie geeft geen informatie over het soort zorgmodel, alleen dat in totaal 94% van de vrouwen onder behandeling was van een arts, terwijl slechts 6% werd begeleid door een verloskundige. Van midwife-led care weten we dat er minder kans is op interventies zoals pijnbestrijding en sectio's, vrouwen meer tevreden zijn en de uitkomsten voor moeder en kind vergelijkbaar zijn met andere zorgmodellen (Sandall et al, 2016). Nu lijkt er weinig verschil in pijnscores tussen beide groepen te zitten. Het zou interessant zijn om te weten hoeveel vrouwen medicinale pijnbestrijding hebben gekregen, hoe de vrouwen zijn begeleid en hoeveel vrouwen in beide groepen continuïteit van zorg ontvingen.

### ***Wat zijn de nadelen van een inleiding?***

Bij een inleiding is er geen spontane start van de baring en heeft de vrouw minder keuzevrijheid in zorgverlener of voor plaats bevallen en krijgt zij meer vaginale touchers (Hildingsson et al, 2011; Shetty et al, 2005). In vergelijking met een spontaan gestarte bevalling is er een verhoogd risico op hyperstimulatie en fluxus postpartum (Budden et al, 2014; Belghiti et al, 2011). Daarnaast is de gehele duur van de bevalling vaak langer, hebben vrouwen vaker behoefte aan medicinale pijnbestrijding en hebben meer vrouwen een negatieve ervaring van de bevalling (Hildingsson et al, 2011).

Steeds meer studies beschrijven potentiële nadelige effecten van het gebruik van synthetische oxytocine. Er zijn aanwijzingen dat synthetische oxytocine een signaal verstoort wat de foetus voorbereid op het extra-uteriene leven (Kenkel et al, 2014). Dit zou een verklaring kunnen zijn voor nadelige lange termijn effecten bij

kinderen geboren na een inleiding of bijstimulatie. Er werd een verhoogd risico gezien op icterus of voedingsproblemen en op langere termijn (tot 5 jaar) onder andere meer risico op luchtweginfecties, eczeem en diabetes (Peters et al, 2018). Oxytocine heeft daarnaast invloed op stress-reactiviteit, een positieve gemoedstoestand, gezonde moederlijke gedragingen en borstvoeding (Bell et al, 2014). Er zijn indicaties dat synthetische oxytocine is geassocieerd met maternale depressie en angststoornissen (Kroll-Desrosiers et al, 2017). Voor het maken van beleid is het belangrijk ook naar nadelen van de interventie te kijken.

### ***Rechtvaardigt de ARRIVE-studie inleiden bij 39 weken zwangerschap?***

Ondanks dat de ARRIVE-studie een zorgvuldig opgezette en beschreven studie is, rechtvaardigt het inleiden bij 39 weken zwangerschap niet. Het is nog volledig onduidelijk wat inleiden bij 39 weken op grote schaal voor effect zal hebben. Doordat de studie verschilt in onderzoekspopulatie en beleid wat gehanteerd wordt, zijn de resultaten niet over te nemen voor de Nederlandse geboortezorg. Daarnaast is het belangrijk ook bij de nadelen van interventies zoals inleiden stil te staan. Onnodig gebruik van interventies kan vermijdbare schade veroorzaken en leiden tot aanvullende interventies.

### ***Literatuur***

Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000514.

Bell AF, Erickson EN, Carter CS. Beyond labor: the role of natural and synthetic oxytocin in the transition to motherhood. *Journal of midwifery & women's health*. 2014;59(1):35-42: quiz 108.

Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10):CD009701.

Grobman WA, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9;379(6):513-523. doi: 10.1056/NEJMoa1800566.

Hildingsson I, Karlstrom A, Nystedt A. Women's experiences of induction of labour--findings from a Swedish regional study. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2011;51(2):151-7.

Kenkel WM, Yee JR, Carter CS. Is oxytocin a maternal-foetal signalling molecule at birth? Implications for development. *Journal of neuroendocrinology*. 2014;26(10):739-49.

Kroll-Desrosiers AR, Nephew BC, Babb JA, Guilarte-Walker Y, Moore Simas TA, Deligiannidis KM. Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. *Depression and anxiety*. 2017;34(2):137-46

Peters LL, Thornton C, de Jonge A, Khashan A, Tracy M, Downe S, Feijen-de Jong EI, Dahlen HG. The effect of medical and operative birth interventions on child health outcomes in the first 28 days and up to 5 years of age: A linked data population-based cohort study. *Birth*. 2018 Dec;45(4):347-357. doi: 10.1111/birt.12348.

Perined. Jaarboek Zorg in Nederland 2016. Utrecht, 2018

Sandall J, Soltani H, Gates S, Shennan A, Devane D. Midwife-led continuity models versus other models of care for childbearing women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD004667. DOI: 10.1002/14651858.CD004667.pub5

Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour--a questionnaire-based study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2005;123(1):56-61.

Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancy: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2018; 16(0):1-38