

Baggrundsnotat vedrørende prostaglandiner til igangsættelse af fødsler

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedrørende prostaglandiner til igangsættelse af fødsler under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	8. juni 2016	Version: 1.1 Dok.nr: 154299 Offentliggjort: Juni 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål.....	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser.....	2
4 Baggrund	2
5 Lægemidler	3
6 Metode	5
7 Effekt og bivirkninger	7
8 Adherence.....	17
9 Håndtering af lægemidlerne	17
10 Værdier og præferencer	19
11 Konklusion vedrørende lægemidlerne.....	21
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation.....	22
13 Kriterier for igangsætning af behandling.....	22
14 Monitorering af effekten	22
15 Kriterier for skift af behandling	22
16 Kriterier for seponering af behandling	23
17 Algoritme	23
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	23
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet.....	23
20 Referencer	24
21 Fagudvalgets sammensætning	26
22 Ændringslog	26
23 Bilagsoversigt	27

1 Formål

Formålet med RADS' behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

Formålet med RADS' baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

- Anvend oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time til igangsættelse af fødsler til tiden (uge 37+) hos kvinder uden ar i uterus, og med levende foster i hovedstilling.
- Oral misoprostol er en ikke-registreret specialitet, og derfor gælder særlige krav ved ordination. Ordination kan kun ske under forudsætning af, at afdelingen har en udleveringstilladelse. Ordination af ikke-godkendte lægemidler medfører skærpet informations- og journalføringspligt. Derfor er det samtidig en forudsætning, at kvinden har givet informeret samtykke efter gennemlæsning af udførlig patientinformation og at samtykket og informationsgrundlaget er journalført.
- Overvej vaginal dinoproston 3 mg hver 6. time, hvis det ikke er muligt at opfylde forudsætningerne.

3 Forkortelser

DSOG	Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
PG (2)	Prostaglandin E2/dinoproston
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Igangsættelse af fødsler har været et omdebatteret emne i de seneste 10 år. Både hyppigheden og de anvendte metoder har været genstand for diskussion. I regi af både Sundhedsstyrelsen og Danske Regioner er der igangsat initiativer med henblik på at højne sikkerheden i forbindelse med både spontane og igangsatte fødsler.

Igangsættelse af fødslen kan foregå ved brug af lægemidler, ved ballon-kateter eller ved hindsprængning og er en hyppig procedure på de danske fødeafdelinger.

Når man igangsætter med lægemidler, kan igangsættelsen ske under indlæggelse eller ambulant. Ambulant behandling kan opdeles i to undergrupper afhængig af, om kvinden selv-administrerer medicinen i hjemmet eller kommer ind på hospitalet og får medicinen der.

Hovedparten af igangsatte fødsler i Danmark foregår ambulantly, men afdelingernes praksis i forhold til administration af lægemidlerne varierer, se også afsnit 9.

I de seneste år er omfanget af igangsættelse steget markant, fra 12,4 % i 2000 til 25,1 % i 2012. Baggrunden har været en forventning om et fald i risikoen for intrauterin fosterdød. Tal fra et nationalt kohortestudie sandsynliggør, at denne effekt er opnået. Antallet af intrauterint døde børn (efter graviditetsuge 37) er således faldet fra omkring 0,24 % (140 børn) i 2000 til 0,14 % (75 børn) i 2012 (1).

Overordnet set er der indikation for igangsættelse af fødslen hos gravide, hvor tilstande hos barnet eller moderen indicerer, at graviditeten bør afsluttes af hensyn til enten morens eller barnets sikkerhed.

Baggrundsnotatet sætter ikke rammerne for indikationer for igangsættelse af fødsler, men beskriver, hvilke prostaglandiner man skal anvende i de fleste tilfælde (se afsnit 11). De formelle indikationer er behandlet i særskilte guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) (2,3). I dette baggrundsnotat gennemgår RADS heller ikke forholdsregler og forbehold vedrørende kvinder, der tidligere har fået foretaget kejsersnit. Den problemstilling er også beskrevet i en særskilt DSOG guideline (4).

RADS ønsker med dette arbejde at redegøre for fordele og ulemper ved de forskellige lægemiddelalternativer og at anbefale det eller de mest fordelagtige.

4.2 Patientgrundlag

I 2014 er der registreret 12.767 igangsættelser ud af 56.483 fødsler, svarende til 23 % (5). Tallet dækker over alle igangsatte fødsler, dvs. fødsler sat i gang med lægemidler, med ballonkateter eller med hindsprængning. De medicinske igangsættelser udgør hovedparten.

5 Lægemidler

5.1 Vurderede lægemidler

RADS har vurderet følgende prostaglandiner:

- Dinoproston
 - Vagitorier i laktose-vehikel á 3 mg
 - Vaginalindlæg á 10 mg
- Misoprostol
 - Tabletter á 25 mikrogram til oral eller vaginal administration
 - Vaginalindlæg á 200 mikrogram

Misoprostol tabletter er ikke godkendt til igangsættelse af fødsler i Danmark. Efter 2003, hvor det blev anbefalet i en DSOG guideline, blev lægemidlet anvendt efter magistrel fremstilling, både oralt og vaginalt. Siden 2013 har fødeafdelinger, der har en udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, kunnet anvende misoprostol tabletter til oral anvendelse. Tabletter til vaginal anvendelse er fortsat kun tilgængelige i Danmark, såfremt de er fremstillet magistrelt.

5.2 Farmakokinetik og -dynamik af misoprostol

Efter oral indgift af tabletter absorberes hovedparten af misoprostol (>75 %), men absorptionsfraktionen er ikke kvantificeret særskilt. Stoffet hydrolyseres umiddelbart til den aktive metabolit misoprostolsyre. Hos raske frivillige er tiden til maksimal plasmakoncentration (T_{max}) efter oral indgift bestemt til 12 +/- 3 min. og plasmahalveringstiden ($T_{1/2}$) til 20-30 min. (6-8). Farmakokinetiske studier hos gravide har dog i de fleste tilfælde vist en lidt længere T_{max} for misoprostolsyre, nemlig fra 14 til 36 min. (9-14).

Misoprostolsyre metaboliseres yderligere til inaktive metabolitter, som overvejende udskilles renalt (ca. 80 %). I alle studier af oral dosering har plasmakoncentrationen af misoprostolsyre været stort set normaliseret efter ca. 120 min. (6-14).

Den orale absorptions hastighed synes at kunne hæmmes ved samtidig indtagelse af et fedtrigt måltid (12). Der er ingen aldersmæssig forskel på absorption og omsætning af misoprostol hos voksne. Reduceret dosis bør overvejes ved svær nyrefunktionsnedsættelse.

Studier, der sammenligner vaginal og oral indgift, viser samstemmende, at T_{max} opnås ca. dobbelt så hurtigt ved oral indgift. Farmakodynamisk afspejles dette i en 2-3 gange hurtigere indsættende virkning efter oral indgift (11).

Slow-release vaginalindlægget frigiver ca. 7 mikrogram/time over 24 timer, når det er appliceret i ikke-gravide kvinder. I et studie med 24 gravide kvinder ved termin, blev der observeret en gennemsnitlig C_{max} på 45,8 pg/ml og en gennemsnitlig T_{max} på 4 timer. Gennemsnitlig terminal halveringstid (efter fjernelse af indlægget) var ca. 40 minutter (6).

Det har ikke været muligt at lokalisere dokumentation vedrørende oral indgift af misoprostol tabletter opløst i vand.

5.3 Farmakokinetik og -dynamik af dinoproston vagitorie

Dinoproston vagitorie (stikpille) indeholder syntetisk fremstillet PGE₂, som i organismen hurtigt oxideres og reduceres til inaktive 15-keto-metabolitter. Metabolitterne har en halveringstid på ca. 8 minutter (15).

Ifølge produktresumet vil dinoproston ved lokal applikation i cervix uteri hurtigt inaktiveres i vævet, uden at der sker ophobning af stoffet og kun absorption i ringe grad. Det angives desuden, at halveringstiden i blodet er mindre end 1 minut og for hovedmetabolitten mindre end 10 minutter (6).

Fra et ældre forsøg, hvor dinoproston blev appliceret i form af vaginaltabletter á 0,5 mg, blev peak-koncentrationen af 15-keto-PGE₂ i plasma opnået 3-4 timer efter administration af i alt 3 mg dinoproston (16). Disse data kan dog ikke direkte overføres på præparatet, der anvendes i Danmark, da formuleringen af vaginaltabletterne kan være anderledes.

I abstractet fra et andet studie af 3 mg vaginaltabletter sås peak koncentrationen af 15-ketometabolitten efter ca. 40 minutter efterfulgt af en ny koncentrationsstigning efter 3-4 timer (17). Der kan således måles øgede koncentrationer af 15-ketometabolitterne af PGE₂ i mere end 4 timer efter administration af vaginaltabletter med dinoproston. Der er ikke fundet studier der tillader et estimat af den terminale halveringstid for 3 mg dinoproston vaginaltabletter.

Dinoproston vaginalindlæg indeholder syntetisk fremstillet PGE2 i et hydrogel matrix device, som frigiver 4 mg dinoproston over 12 timer eller ca. 0,3 mg pr time over 24 timer (7). Det fremgår af produktresumeeet, at det aktive stof absorberes i ringe grad, og hurtigt nedbrydes (6).

I et studie med 47 kvinder behandlet med vaginalindlægget ved terminen (18) var frigivelsen af PGE2 0,52 mg pr. time hos kvinder med intakte fosterhinder, mens den var højere og mere variabel hos kvinder med vandafgang (gennemsnitligt 1 mg/time). Frigivelsen var desuden hurtigere ved højere pH. Indlægget blev fjernet efter 24 timer, eller når fødslen gik i gang, og den gennemsnitlige tid til fjernelse var 5,3 timer. Koncentrationerne af PGE2 og den inaktive metabolit blev målt i plasma hver 4. time efter indgift og efter fjernelse af indlægget. Koncentrationen af metabolitten var højere målt efter 4 og 8 timer, mens både PGE2 og metabolitten var signifikant højere efter fjernelse af indlægget sammenlignet med baseline. Der er således tilsyneladende en målbar systemisk absorption efter administration af vaginalindlægget med forbehold for, at der ikke i studiet bliver taget højde for eventuelle fysiologiske ændringer i PGE2-dannelsen i et fødselsforløb. Efter fjernelse af indlægget blev koncentrationerne ikke fulgt over tid, og det fremgår derfor ikke, hvornår plasmakoncentrationerne igen var normale.

Der kunne ikke findes andre studier, som kan bidrage til at vurdere en terminal halveringstid af PGE2 efter vaginalindlægget er fjernet.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

RADS har overordnet vurderet brug af prostaglandiner til igangsættelse af fødsler til tiden (uge 37+) hos kvinder uden ar i uterus, og med levende foster i hovedstilling. Denne gruppe kan underinddeles i følgende populationer:

- Gravide med vandafgang (uge 34+)
- Gravide, der venter tvillinger
- Gravide med en konkret risiko for intrauterin fosterdød (fx pga. svangerskabsforgiftning eller hæmmet vækst af fosteret)
- Gravide med en statistisk risiko for intrauterin fosterdød (fx pga. gestationsalder)
- Gravide med anden indikation (fx sårbar gravid eller maternal request)

Grupperne skal ikke opfattes som dækkende for indikationerne for igangsættelse af fødsler. Indikationerne er, som før nævnt, beskrevet i særskilte DSOG guidelines (2,3).

RADS har vurderet initialbehandling de første 24-48 timer med følgende interventioner:

- Oral misoprostol (tablet) 25 mikrogram hver 2 time, max 200 mikrogram per døgn.
- Oral misoprostol (tablet) 50 mikrogram hver 4. time, max 200 mikrogram per døgn.
- Vaginal misoprostol (tablet) 25 mikrogram hver 4. time, max 100 mikrogram per døgn.
- Vaginal dinoproston (vagitorie i laktose-vehikel) 3 mg hver 6. time, max 9 mg per døgn.
- Vaginal dinoproston (vaginalindlæg) 10 mg over 24 timer.
- Vaginal misoprostol (vaginalindlæg) 200 mikrogram over 24 timer.

Formålet med igangsættelse af fødsler er at reducere en i forvejen lav risiko for intrauterin død. Den forventede reduktion må dog ikke følges af en højere risiko for alvorlig kompromittering af hverken morens eller barnets sikkerhed. RADS baserer derfor sin vurdering af lægemidlerne på følgende kritiske bivirkningsmål, som er præsenteret i prioriteret rækkefølge:

- Alvorlig påvirkning af moren inkl. uterusruptur og død
- Alvorlig påvirkning af barnet inkl. perinatal død
- Kejsersnit
- Lav Apgar-score (<7 efter 5 minutter)

Andelen af kvinder, der føder ved kejsersnit, er valgt som kritisk bivirkningsmål, fordi der er en veldokumenteret øget risiko for komplikationer ved efterfølgende graviditeter og fødsler, når den aktuelle fødsel ender med kejsersnit (19). Man kan ikke afvise, at kejsersnit kan have langsigtede konsekvenser for barnets helbred (20). Det er dog usikkert, om det er baggrunden for kejsersnittet eller kejsersnittet i sig selv, der er årsag til fundene.

Lav Apgar-score fem minutter efter fødslen øger risikoen for efterfølgende komplikationer hos barnet (21) og er derfor også valgt som et kritisk bivirkningsmål.

Derudover har RADS set på følgende effekt- og bivirkningsmål, som alle er vigtige, men ikke kritiske. Også her er listen prioriteret:

- Hyperstimulation med CTG-forandringer
- Morens oplevelse af fødslen
- Vaginal fødsel ikke opnået inden for 24 timer

Hyperstimulation (vestorm) med CTG-forandringer (påvirkning af barnets hjerterytme) er en potentielt kritisk hændelse i klinikken, og er derfor også vurderet.

Morens oplevelse af fødslen er et vigtigt aspekt at belyse. RADS har medtaget denne parameter efter input fra Forældre og Fødsel (se afsnit 10).

Vaginal fødsel indenfor 24 timer er valgt som cut-off for vurderingen af lægemidlernes effekt, men skal ikke ses som et klinisk mål i sig selv. Effektmålet siger intet om, hvor mange der ender med at føde vaginalt, og er derfor ikke en reciprok værdi af kejsersnittallene. Effektmålet kan alene belyse hastigheden af en fødsel – og en hurtig fødsel er ikke et mål i sig selv.

6.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS har ved første udarbejdelse af baggrundsnotatet taget udgangspunkt i to nyere Cochrane reviews, der belyser effekt og sikkerhed af hhv. oral og vaginal brug af misoprostol-tabletter sammenlignet med bl.a. vaginal dinoproston (22,23). Der er foretaget en opdaterende litteratursøgning (fra 2008 og frem), hvor der blev fundet yderligere to randomiserede studier, som ikke i forvejen indgik i Cochrane reviewet af oral misoprostol (24,25).

Baggrundsnotatet er efterfølgende opdateret, idet der er fundet fejl i Cochrane reviewet vedr. oral misoprostol (26). Fejlen består i, at ét af de medtagne studier rapporterer data, som allerede indgår i metaanalyserne ud fra et andet studie. RADS har derfor ved opdateringen anvendt metaanalyser, hvor det pågældende studie af Mathonhodze et al. indgår med vægtingen 0 % i de analyser, hvor dobbelt-rapporteringen har indflydelse (analyserne 5.1,

5.2, 5.3, 5.13, 6.1, 6.2 og 6.3). Derudover er alt andet som i Cochrane reviewet. Alle anvendte metaanalyser kan ses i bilag 1.

RADS har ved opdateringen valgt at fokusere på de klinisk relevante doser af oral misoprostol, og ikke på højere doser. I de tilfælde, hvor der er udarbejdet analyser på de enkelte doser, er disse anvendt. Ellers har RADS set på poolede analyser af både høj og lav dosis.

For at belyse, om de forskellige interventioner medfører forskel i risikoen for de meget sjældent forekommende uønskede virkninger (fx uterusruptur), kræver det randomiserede studier med mere end 30.000 kvinder (27) eller velgennemførte registerstudier. Spontant indberettede cases kan ikke anvendes til dette formål. RADS kender ikke til registre, der kan belyse dette fyldestgørende, og har derfor valgt at vurdere risikoen på basis af de randomiserede undersøgelser, selvom det krævede patientantal ikke er nået i disse.

De to Cochrane reviews har også søgt efter RCT'er, der beskriver morens oplevelse af fødslen (andelen af kvinder, som ikke fandt forløbet tilfredsstillende). Der er fundet to RCT. Det ene sammenligner tilfredshed med oral misoprostol med en intervention, som er irrelevant i denne sammenhæng, nemlig intracervikal dinoproston (28). Det andet sammenligner oral med vaginal misoprostol (29) og beskrives nedenfor. RADS har ikke søgt yderligere litteratur om denne parameter.

Herudover er der søgt efter litteratur, som beskriver fordele og ulemper ved igangsættelse af fødsler enten ambulant eller under indlæggelse, hvilket resulterede i to Cochrane reviews (30,31) samt yderligere et review (32).

7 Effekt og bivirkninger

I det følgende afsnit gennemgår RADS resultaterne af sammenligningerne:

- Oral misoprostol vs. dinoproston vagitorie
- Oral misoprostol vs. vaginal misoprostol tablet
- Oral misoprostol i forskellige doser
- Vaginal misoprostol tablet vs. dinoproston vagitorie
- Vaginal misoprostol i forskellige doser
- Dinoproston vaginalindlæg vs. andre
- Misoprostol vaginalindlæg vs. dinoproston vaginalindlæg

For hver sammenligning beskriver RADS resultaterne vedr. de valgte kritiske bivirkningsmål (jf. afsnit 6.1). Der er som nævnt taget udgangspunkt i Cochrane reviewet vedr. vaginal misoprostol (23), i Cochrane reviewet vedr. oral misoprostol (22) og i opdaterede meta-analyser, baseret på review'et vedr. oral misoprostol. Numrene på analyserne er angivet i parentes og refererer til de respektive analyser i de to Cochrane reviews og i bilag 1. RADS fokuserer - hvor det er muligt - på resultaterne vedr. de doser, som bliver anvendt i Danmark (jf. interventionerne i afsnit 6.1).

Kvaliteten af meta-analyserne i de to Cochrane reviews er i udgangspunktet nedgraderet til moderat og ikke høj. Årsagerne til nedgraderingen er risiko for dårlig generaliserbarhed og risiko for bias. Organiseringen af igangsættelser og regimerne i studierne er ikke i overensstemmelse med dansk praksis. Der er fx. anvendt forskellige strategier for optitrering, hvor man i visse studier har haft mulighed for at anvende en højere døgndosis af misoprostol, end man anvender i Danmark. Desuden er de fleste inkluderede studier ublindede, hvilket kan

have medført bias. Flere analyser er desuden yderligere nedgraderet på baggrund af populationens størrelse eller konfidensintervallets bredde (imprecision).

I review'et vedr. oral misoprostol har man i de inkluderede studier typisk anvendt en oral opløsning af misoprostol tabletter, idet man i mange lande ikke har adgang til hverken industrielt eller magistrelt fremstillet oral misoprostol i den rette dosis. Fremgangsmåden er derfor mange steder at opløse en 200 mikrogram tablet i vand, og herefter administrere et volumen svarende til den ønskede dosis. Det har ikke været muligt at finde litteratur, der sammenligner farmakokinetik eller -dynamik af en sådan opløsning. RADS antager derfor, at oralt administrerede tabletter og oralt administreret opløsning har samme kliniske effekter og bivirkninger, og har ikke nedgraderet på den baggrund.

For de interventioner, der ikke er beskrevet i de nævnte Cochrane reviews, refererer RADS til enkeltstående randomiserede undersøgelser.

7.1 Oral misoprostol vs. dinoproston vagitorie

Delkonklusion

RADS finder ingen forskelle i de kritiske bivirkningsmål ved sammenligning af oral misoprostol og dinoproston vagitorier, når man ser på kvinder både med og uden vandafgang og heller ikke når man alene ser på kvinder med vandafgang.

Hos kvinder uden vandafgang finder RADS, at oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time reducerer risikoen for kejsersnit. Der er ikke forskel på de øvrige kritiske bivirkningsmål.

Baggrund

I analysen af oral misoprostol (analyse 5.3 i bilag 1) indgik 10 studier med 3.240 fødende kvinder, som er blevet randomiseret til oral misoprostol (20-100 mikrogram hver 2-6. time evt. optitreret efter 1., 2. eller 3. dosis) eller vaginal dinoproston (1-3 mg hver 4-8. time). Den hyppigst anvendte dosering af oral misoprostol var 20-25 mikrogram hver 2. time, evt. optitreret til 40 mikrogram efter 2-3 doser. Den hyppigste dosis vaginal dinoproston var 2 mg hver 6. time. Analyserne vedr. risikoen for kejsersnit er både opgjort for den samlede population af kvinder (med eller uden vandafgang) og på de to subgrupper hver for sig.

Kvinder med og uden vandafgang – alvorlig påvirkning af moren

Der var ingen events i de to studier, der belyser risikoen for alvorlig påvirkning af moren eller død (analyse 5.5 i ref. 22 og bilag 1) (lavt evidensniveau). Der var heller ingen events i de seks studier, der har forsøgt at belyse risikoen for uterusruptur efter brug af oral misoprostol i dosen 25 mikrogram, eller i de to studier med oral misoprostol 50 mikrogram (analyse 5.9 i ref. 22 og bilag 1) (lavt evidensniveau).

Kvinder med og uden vandafgang – alvorlig påvirkning af barnet

Der var ingen events i det ene studie (25 mikrogram), som har belyst risikoen for alvorlig påvirkning af barnet (analyse 5.4 i ref. 22 og bilag 1) (lavt evidensniveau). I analysen vedr. perinatal død var der ikke signifikant forskel på interventionerne (0,09 % vs. 0,17 %; RR 0,60; 95 % CI 0,08-4,50) (analyse 5.16 i ref. 22 og bilag 1) (lavt evidensniveau).

Kvinder med og uden vandafgang – risikoen for kejsersnit

I analysen af de seks studier, hvor der er anvendt 20-25 mikrogram oral misoprostol er der ikke statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne. Oral misoprostol ser ud til at reducere den relative risiko for kejsersnit med 13 % sammenlignet med vaginal dinoproston. Konfidensintervallet viser dog, at forskellen kan ligge et sted mellem en reduktion på 25 % og en øgning på 1 % (RR 0,87; 95 % CI 0,75-1,01) (analyse 5.3 i bilag 1) (lavt evidensniveau).

I analysen af de tre studier, hvor der er anvendt 50 mikrogram, er der ingen forskel i risikoen for kejsersnit mellem oral misoprostol og vaginal dinoproston (analyse 5.3 i bilag 1) (RR 1,06; 95 % CI 0,83-1,35) (lavt evidensniveau).

Kvinder med og uden vandafgang – børn med lav Apgar-score

Der er ikke statistisk signifikant forskel i antal børn med lav Apgar-score ved brug af 25 mikrogram oral misoprostol (RR 0,66; 95 % CI 0,35-1,25) (analyse 5.13 i bilag 1) (lavt evidensniveau).

Kvinder med og uden vandafgang – vaginal fødsel inden for 24 timer

I analysen af vaginal fødsel er der ikke statistisk signifikant forskel mellem lægemidlerne. Vaginal dinoproston ser ud til at reducere antallet af kvinder, der ikke har født vaginal inden for 24 timer med 11 % (relativt) sammenlignet med oral misoprostol. Konfidensintervallet viser dog, at forskellen kan ligge et sted mellem en reduktion på 25 % og en forøgelse på 1 % (analyse 5.1 i ref. 22 og bilag 1) (RR 1,11; 95 % CI: 0,99-1,25) (lavt evidensniveau).

Kvinder med og uden vandafgang – hyperstimulation med CTG forandringer

Der er, uanset dosis, ingen forskel på risikoen for hyperstimulation med CTG forandringer (RR 0,85, 95 % CI: 0,51-1,41) (analyse 5.2 i bilag 1) (lavt evidensniveau).

Kvinder uden vandafgang – alvorlig påvirkning af mor eller barn

Der er ikke rapporteret tilfælde af alvorlig påvirkning af mor eller barn (analyse 6.4 og 6.5 i reference 22 og bilag 1) (lavt evidensniveau).

Kvinder uden vandafgang – risiko for kejsersnit

I analysen af seks studier med 2.129 kvinder uden vandafgang, (alle doser oral misoprostol) er der en statistisk signifikant lavere hyppighed i risikoen for kejsersnit ved brug af misoprostol. Punktestimatet viser, at oral misoprostol reducerer den relative risiko med 15 %. Konfidensintervallet viser dog, at forskellen kan ligge mellem en reduktion på 27 % og 1 % (21% vs. 26%; RR 0,85; 95% CI 0,73 – 0,99) (analyse 6.3 i bilag 1) (lavt evidensniveau).

Kvinder uden vandafgang – hyperstimulation med CTG forandringer

Der er ingen forskel på risikoen for hyperstimulation med CTG-forandringer (analyse 6.2 i ref. 22 og bilag 1) (RR 1,25; 95 % CI 0,51-3,09) (lavt evidensniveau).

Kvinder uden vandafgang – vaginal fødsel inden for 24 timer

Der er statistisk signifikant færre kvinder, der ikke har født vaginalt inden for 24 timer i dinoprostongruppen end i misoprostolgruppen (analyse 6.1 i bilag 1) (RR 1,12; 95 % CI 1,01-12,5) (lavt evidensniveau).

Kvinder med vandafgang – risiko for kejsersnit

I ét lille studie (N=125) hos kvinder med primær vandafgang er der ikke statistisk signifikant forskel i hyppigheden af kejsersnit (analyse 7.2 i ref. 22 og bilag 1) (RR 2,05; 95 % CI 0,81-5,20) (lavt evidensniveau).

Kvinder med vandafgang – vaginal fødsel inden for 24 timer

Signifikant færre kvinder igangsat med oral misoprostol har i to små studier (N= 168) ikke født vaginalt inden for 24 timer i forhold til de, som fik dinoproston vagitorier (18 % vs. 33 %; RR 0,60; 95 % CI 0,37 – 0,97) (analyse 7.1 i reference 22 og bilag 1) (lavt evidensniveau).

Andre subgrupper

Hvad angår igangsættelse af gravide, der venter tvillinger, har ingen af de randomiserede studier inkluderet denne population. Tre observationelle studier (33-35) (lavt evidensniveau) konkluderer, at tvillingegraviditeter kan sættes sikkert og effektivt i gang med oral misoprostol eller vaginal dinoproston, og RADS finder således ikke grund til at tro, at tvillingefødsler skal sættes i gang med andre lægemidler end de, der skal anvendes til andre populationer.

Der er ikke fundet randomiserede data, der belyser morens tilfredshed.

7.2 Oral misoprostol vs. vaginal misoprostol tablet

Delkonklusion

RADS finder, at oral misoprostol 50 mikrogram hver 4. time reducerer risikoen for, at barnet har lav Apgar-score sammenlignet med vaginal misoprostol. På de øvrige kritiske bivirkningsmål er der ingen forskelle.

RADS finder ingen forskelle i sammenligningerne af 25 mikrogram oral misoprostol hver 2. time og vaginal misoprostol.

Baggrund

I Cochrane review'et (22) indgår 37 studier med i alt 6.417 kvinder, der er randomiseret til enten oral misoprostol (20-100 mikrogram hver 2-6. time evt. optitreret efter 1., 2. eller 3. dosis) eller vaginal misoprostol (25-50 mikrogram hver 4.-6. time).

Alvorlig påvirkning af moren

Der var ingen events i analysen af alvorlig påvirkning af moderen inkl. død (analyse 21.5) (lavt evidensniveau).

Alvorlig påvirkning af barnet

Der var ingen events i det ene studie, der belyser risikoen for barnet ved brug af 25 mikrogram oral misoprostol. Der var ingen forskel mellem lægemidlerne i analysen vedr. 50 mikrogram (analyse 21.4) (RR 0,90; 95 % CI 0,60-1,33) (lavt evidensniveau).

Risiko for kejsersnit

Der var ikke - uanset misoprostol-dosis - statistisk signifikant forskel på risikoen for kejsersnit (analyse 21.3) (RR 0,55; 95 % CI 0,11-2,68 for 25 mikrogram og RR 0,95; CI 0,79-1,14 for 50 mikrogram) (lavt evidensniveau).

Morens oplevelse

I et RCT med 204 randomiserede kvinder, var der ingen forskel på andelen af kvinder, der var utilfredse med fødselsoplevelsen ved sammenligning af oral misoprostol i dosen 50 mikrogram og vaginal misoprostol (analyse 21.22) (RR 1,19; 95 % CI 0,08-18,82) (lavt evidensniveau).

Lav Apgar-score

Behandling med oral misoprostol i dosen 50 mikrogram medførte statistisk signifikant lavere risiko for lav Apgar-score. Oral misoprostol reducerer den relative risiko med 46 % og konfidensintervallet viser, at forskellen kan ligge mellem 67 % og 13 % (2,5 % vs. 4,7 %; RR 0,54; 95 % CI 0,33–0,87) (analyse 21.13) (moderat evidensniveau). For 25 mikrogram så man ingen statistisk signifikante forskelle. Punktestimatet antyder, at oral misoprostol reducerer den relative risiko med 62 %. Konfidensintervallet viser, at forskellen kan ligge et sted mellem en reduktion på 85 % og en forøgelse på 2 % (RR 0,38; 95 % CI 0,15–1,02) (analyse 21.13) (lavt evidensniveau).

Hyperstimulation med CTG forandringer

For de klinisk relevante doser medfører oral behandling med 50 mikrogram misoprostol en statistisk signifikant lavere risiko for hyperstimulation med CTG-forandringer end vaginal misoprostol (1,4 % vs. 2,8 %, RR 0,41; CI: 0,23-0,70) (analyse 21.2) (moderat evidensniveau). For 25 mikrogram oral misoprostol var der ingen forskel (RR 0,30; 95 % CI: 0,07-1,19) (analyse 21.2) (lavt evidensniveau).

Vaginal fødsel

Der var, uanset dosis, ikke statistisk signifikante forskelle mellem oral og vaginal misoprostol hvad angår antal kvinder, der ikke havde født vaginalt indenfor 24 timer (analyse 21.1) (RR 0,71; CI 0,27-1,90 for 25 mikrogram og RR 1,22; CI 0,93-1,16 for 50 mikrogram) (lavt evidensniveau).

Supplerende litteratur

Ved den supplerende litteratursøgning blev der fundet yderligere 2 studier (24,25) (meget lavt evidensniveau). Studierne er af meget ringe metodologisk kvalitet, og har derfor ikke givet anledning til ændringer af de konklusioner, der er draget ud fra Cochrane review'et.

7.3 Oral misoprostol i forskellige doser

Delkonklusion

RADS finder, at evidensgrundlaget for direkte sammenligning af forskellige doser oral misoprostol er for sparsomt til, at det kan lægges til grund for en konklusion (lavt evidensniveau).

Baggrund

I Cochrane review'et (22) indgår også studier, hvori kvinderne blev randomiseret til forskellige doser af misoprostol (4 studier med i alt ca. 400 patienter) eller forskellige doseringshyppigheder (2 studier med i alt 222 patienter) (analyse 30.1-36.2) (lavt evidensniveau).

I de direkte sammenligninger ser man ingen signifikante forskelle.

7.4 Vaginal misoprostol tablet vs. dinoproston vagitorie

Delkonklusion

RADS finder ingen forskelle i de kritiske bivirkningsmål ved sammenligning af vaginal misoprostol tablet og dinoproston vagitorie.

Baggrund

I Cochrane review'et omhandlende vaginal misoprostol (23) er i alt 7.022 kvinder i 38 studier randomiseret til enten vaginal misoprostol (25–50 mikrogram hver 4.-6. time; to studier dog 100 mg hver 3.-6. time. Hyppigst anvendte dosering var 50 mikrogram hver 6. time) eller dinoproston, hyppigst som vagitorier (1–3 mg hver 6. time), men også som vaginalindlæg (10 mg hver 12.-24. time) eller intracervikal gel (0,5 mg hver 6. time). Der blev i Cochrane review'et foretaget analyser af alle kvinder og separate analyser for kvinder med eller uden vandafgang (lavt evidensniveau).

Kritiske bivirkningsmål – kvinder med og uden vandafgang

Der var ikke forskel på vaginal misoprostol og dinoproston hvad angår

- alvorlig påvirkning af moderen (analyse 11.5 i ref. 23). Ingen events (lavt evidensniveau).
- uterusruptur (analyse 11.9 i ref. 23). Kun én event i hver gruppe (lavt evidensniveau).
- alvorlig påvirkning af barnet inkl. perinatal død (analyse 11.4 i ref. 23) (RR 5,98; CI 0,25-145,59) (lavt evidensniveau).
- risikoen for kejsersnit (analyse 11.3 i ref. 23) (RR 0,95; 95 % CI 0,87-1,03) (lavt evidensniveau)
- lav Apgar-score (analyse 11.13 i ref. 23) (RR 1,01; 95 % CI 0,72-1,41) (lavt evidensniveau)

Vigtige effekt-/bivirkningsmål – kvinder med og uden vandafgang

Der var ikke forskel på vaginal misoprostol og dinoproston hvad angår hyperstimulation med CTG-forandringer (analyse 11.2 i ref. 23) (RR 1,43; 95 % CI 0,97-2,09).

Der fandtes statistisk signifikant færre kvinder, som ikke fødte inden for 24 timer ved vaginal misoprostol i forhold til dinoproston (RR 0,77; 95 % CI 0,66-0,89) (analyse 11.1 i ref. 23).

Der er ikke fundet RCT'er, der belyser kvindernes tilfredshed med de to lægemidler.

Kritiske bivirkningsmål - kvinder med vandafgang

Hos kvinder med vandafgang (ét studie) var der ikke signifikant forskel på risikoen for kejsersnit. Punkttestimatet antyder, at oral misoprostol øger risikoen med 60 %. Konfidensintervallet viser dog, at den reelle forskel kan ligge et sted mellem en reduktion på 2 % og en forøgelse på mere end 100 % (analyse 15.1 i ref. 23) (RR 1,6; 95 % CI 0,98-2,59) (lavt evidensniveau). Der var heller ikke forskel i risikoen for lav Apgar-score (analyse 15.2 i ref. 23) (RR 5,08; 95 % CI 0,60-42,87) (lavt evidensniveau). Der blev ikke rapporteret resultater på andre af de kritiske effekt-/bivirkningsmål.

Vigtige effekt-/bivirkningsmål – kvinder med vandafgang

Der var ingen forskel i risikoen hyperstimulation med CTG-forandringer (analyse 15.5 i ref. 23) (RR 1,02; 95 % CI 0,44-2,35) (lavt evidensniveau). Der blev ikke rapporteret resultater på andre af de vigtige effekt-/bivirkningsmål.

Kritiske bivirkningsmål - kvinder uden vandafgang og med variabel/udefineret cervix

Der var ingen events i analysen vedr. perinatal død (analyse 14.7 i ref. 23) (lavt evidensniveau). Der var ikke signifikant forskel på risikoen for kejsersnit i de to små RCT, som udgør analysen (analyse 14.2 i ref. 23) (RR 0,60; 95 % CI 0,27-1,32) (lavt evidensniveau). Der blev ikke rapporteret resultater på andre af de kritiske effekt-/bivirkningsmål.

Vigtige effekt-/bivirkningsmål - kvinder uden vandafgang og med variabel/udefineret cervix

Der var ingen forskel på risikoen for hyperstimulation med CTG-forandringer (analyse 14.1 i ref. 23) (RR 0,97; 95 % CI 0,28-3,37) (lavt evidensniveau). Der blev ikke rapporteret resultater på andre af de valgte effektmål.

Kritiske bivirkningsmål - kvinder uden vandafgang og med ufavorabel cervix

Der var ingen forskel på risikoen for alvorlig påvirkning af barnet inkl. perinatal død (analyse 13.4 i ref. 23) (én event i misoprostol-armen) (lavt evidensniveau), risikoen for kejsersnit (analyse 13.3 i ref. 23) (RR 1,01; CI 0,88-1,15) (lavt evidensniveau) eller lav Apgar-score (analyse 13.12 i ref. 23) (RR 1,00; CI 0,61-1,63) (lavt evidensniveau).

Vigtige effekt-/bivirkningsmål - kvinder uden vandafgang og med ufavorabel cervix

Der var signifikant færre kvinder igangsat med vaginal misoprostol, som ikke havde født inden for 24 timer sammenlignet med vaginal dinoproston (RR 0,78; 95 % CI 0,67-0,91) (analyse 13.1 i ref. 23) (moderat evidensniveau). Der var derimod flere tilfælde af hyperstimulation med CTG-forandringer ved igangsættelse med vaginal misoprostol (RR 1,88; 95 % CI 1,29-2,72) (analyse 13.2 i ref. 23) (moderat evidensniveau).

Øvrige populationer

Der var ingen data for de øvrige subpopulationer (som specificeret i afsnit 6.1).

7.5 Vaginal misoprostol tablet i forskellige doser

Delkonklusion

RADS finder ingen forskelle på de kritiske bivirkningsmål mellem lav- og højdosis vaginal misoprostol.

Baggrund

Cochrane review'et vedrørende vaginal misoprostol (23) har også analyseret studier, hvori kvinderne blev randomiseret til enten lav eller høj dosis vaginal misoprostol (21 studier med i alt 2.913 kvinder) (analyse 39).

Kritiske bivirkningsmål

Der var ingen events i analysen af risiko for alvorlig påvirkning af moderen inkl. død (analyse 39.4 i ref. 23) (lavt evidensniveau). Der var ingen forskel i risikoen for uterusruptur (RR 0,65; 95 % CI 0,11-3,87) (analyse 19.8 i ref. 23) (lavt evidensniveau), perinatal død (RR 0,17; 95 % CI 0,02-1,34) (39.14 i ref. 23) (lavt evidensniveau), i risikoen for kejsersnit (RR 0,96; 95 % CI 0,83-1,12) (analyse 39.3 i ref. 23) (lavt evidensniveau), eller risikoen for lav Apgar-score (RR 0,77; 95 % CI 0,44-1,37) (analyse 39.12 i ref. 23) (lavt evidensniveau).

Vigtige effekt- og bivirkningsmål

Der var i lav-dosis gruppen statistisk signifikant mindre risiko for hyperstimulation med CTG-forandring (analyse 39.2 i ref. 23) (RR 0,51; 95% CI 0,37-0,69) (moderat evidensniveau). Der var ingen forskel i antal kvinder, der ikke havde født vaginalt inden for 24 timer (RR 1,08; CI 0,96-1,21) (analyse 39.1 i ref. 23) (lavt evidensniveau).

7.6 Dinoproston vaginalindlæg vs. andre

Delkonklusion

RADS finder evidensen for spinkel til at kunne vurdere effekt/bivirkningsforholdet mellem dinoproston vaginalindlæg og oral misoprostol (lavt evidensniveau).

RADS finder ingen forskel i effekt eller bivirkninger mellem dinoproston vaginalindlæg og vaginal misoprostol (moderat evidensniveau).

For vurdering vs. misoprostol vaginalindlæg, se afsnit 7.7.

Baggrund

Kritiske bivirkningsmål - vs. oral misoprostol

I det nyeste Cochrane review fra 2014 (22) indgår ét lille studie med 160 kvinder (lavt evidensniveau), der sammenligner dinoproston 10 mg vaginalindlæg og oral misoprostol (startdosis 20 mikrogram gentaget efter 1 time, og herefter optitreret) (36).

I studiet er der ikke fundet statistisk signifikant forskel i risikoen for kejsersnit. Oral misoprostol ser ud til at halvere risikoen, men konfidensintervallet viser, at den reelle forskel kan ligge mellem en reduktion på 76 % og en forøgelse på 5 % (RR 0,50; 95 % CI 0,24-1,05) (analyse 40.2 i ref. 22) (lavt evidensniveau). For dinoproston vaginalindlæg viser studiet en tendens til flere tilfælde af alvorlig morbiditet hos barnet eller neonatal død (1/80 tilfælde for oral misoprostol vs. 8/80 tilfælde for dinoproston vaginalindlæg (RR 7,00; 95 % CI 0,88-55,60) (lavt evidensniveau), men ingen forskel i neonatal død alene (ét tilfælde i hver gruppe) (analyse 40.3 og 40.8 i ref. 22) (lavt evidensniveau). Data for risikoen for alvorlig påvirkning af moderen eller lav Apgar-score fremgår ikke.

Vigtige effekt- og bivirkningsmål - vs. oral misoprostol

Studiet viser ingen forskel på risikoen for hyperstimulation med CTG-forandringer (RR 1,40; 95 % CI 0,46-4,23) (analyse 40.1 i ref. 22) (moderat evidensniveau). Data for de øvrige vigtige parametre fremgår ikke.

Kritiske bivirkningsmål - vs. vaginal misoprostol tablet

I Cochrane review'et omhandlende vaginal misoprostol (23) indgår seks studier med i alt 940 kvinder, hvori vaginal misoprostol er sammenlignet med dinoproston vaginalindlæg (10 mg frigivet over 12 eller 24 timer). Der er ikke foretaget metaanalyse af netop de seks studier med dinoproston, så afsnittet herunder refererer til resultaterne i de seks RCT.

Der er ikke forskel i risikoen for kejsersnit og eller lav Apgar-score i nogen af de seks studier (analyse 11.3 og 11.13 i ref. 23) (moderat evidensniveau). De seks relevante studier har ikke rapporteret data vedrørende alvorlig påvirkning af mor og barn, perinatal død eller uterus-ruptur.

Vigtige effekt- og bivirkningsmål - vs. vaginal misoprostol tablet

Der er statistisk signifikant forskel i to små studier i andelen af kvinder, der ikke har født inden for 24 timer. I det ene til fordel for misoprostol (RR 0,53; 95 % CI 0,34-0,82), i det andet for dinoproston (RR 8,0; 95 % CI 1,97-32,43) (analyse 11.1 i ref. 23) (lavt evidensniveau). Tilsvarende er der for hyperstimulation med CTG-forandringer ét studie med signifikant færre tilfælde i misoprostol-armen (RR 0,17; 95 % CI 0,08-0,37) og ét med færre tilfælde i dinoproston-armen (RR 8,0; 95 % CI 1,97-32,43) (analyse 11.2 i ref. 23) (lavt evidensniveau).

Vs. misoprostol vaginalindlæg

Der er herudover fundet ét studie, som sammenligner dinoproston vaginalindlæg med misoprostol vaginalindlæg (37). Studiets resultater bliver gennemgået i afsnit 7.7.

7.7 Misoprostol vaginalindlæg vs. dinoproston vaginalindlæg

Delkonklusion

RADS finder ingen forskelle i de kritiske bivirkningsmål mellem misoprostol vaginalindlæg og dinoproston vaginalindlæg.

RADS har ikke identificeret randomiserede undersøgelser, der gør det muligt at vurdere effekt-/bivirkningsforholdet mellem misoprostol vaginalindlæg og de øvrige interventioner.

Baggrund

Kritiske bivirkningsmål - vs. misoprostol vaginalindlæg

Det er fundet ét amerikansk studie med 1.358 kvinder, som blev randomiseret til igangsætning af fødslen med misoprostol vaginalindlæg 200 mikrogram over 24 timer eller dinoproston vaginalindlæg 10 mg over 24 timer (moderat evidensniveau). Kvinderne var generelt yngre og med et højere BMI end fødende i Danmark (37).

Der var ikke signifikant forskel på risikoen for kejsersnit (26,0 % vs. 27,1 %; $p=0,65$) (moderat evidensniveau) eller lav Apgar-score (RR 2,01; 95 % CI 0,81-4,94) (moderat evidensniveau). Der var ét tilfælde af uterusruptur i misoprostol-gruppen og ingen i dinoproston-gruppen (lavt evidensniveau)

Vigtige effekt- og bivirkningsmål - vs. misoprostol vaginalindlæg

Det primære effektmål var tid til vaginal fødsel. Misoprostol vaginalindlæg medførte signifikant hurtigere fødsel end dinoproston (21,5 timer versus 32,8 timer; $p < 0,001$) (moderat evidensniveau). Også flere kvinder fødte vaginalt inden for 24 timer efter brug af misoprostol vaginalindlæg (54,6 % vs. 34,0 %; $p < 0,001$) (moderat evidensniveau). Derimod var andelen af kvinder, der oplevede hyperstimulation med CTG-påvirkning under fødslen, signifikant højere i gruppen, der var sat i gang med misoprostol vaginalindlæg (10,3 % versus 2,6 %; RR 3,9; 95% CI 2,35-4,48) (moderat evidensniveau).

Vs. andre

Der er ikke identificeret randomiserede undersøgelser, der sammenligner misoprostol vaginalindlæg med andre af de relevante interventioner.

7.8 Opsummering af forskelle i de kritiske bivirkningsmål

Interventioner	Oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time	Oral misoprostol 50 mikrogram hver 4. time	Vaginal misoprostol tablet	Dinoproston vagitorier	Misoprostol vaginalindlæg	Dinoproston vaginalindlæg
Oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time		Kun meget sparsomme data (7.3)	Ingen forskelle (7.2)	Færre kejsersnit ved oral misoprostol (alle doser) hos kvinder uden vandafgang (7.1). Derudover ingen forskelle (7.1)	Ingen data (7.7)	Kun meget sparsomme data (7.6)
Oral misoprostol 50 mikrogram hver 4. time	Kun meget sparsomme data (7.3)		Færre børn med lav Apgar-score ved oral misoprostol 50 mikrogram hver 4. time (7.2)	Færre kejsersnit ved oral misoprostol (alle doser) hos kvinder uden vandafgang (7.1). Derudover ingen forskelle (7.1)	Ingen data (7.7)	Kun meget sparsomme data (7.6)
Vaginal misoprostol tablet	Ingen forskelle (7.2)	Færre børn med lav Apgar-score ved oral misoprostol 50 mikrogram hver 4. time (7.2)	Ingen forskelle ved sammenligning af forskellige doser (7.5)	Ingen forskelle (7.4)	Ingen data (7.7)	Ingen forskelle (7.6)
Dinoproston vagitorier	Færre kejsersnit ved oral misoprostol (alle doser) hos kvinder uden vandafgang (7.1). Derudover ingen forskelle (7.1)	Færre kejsersnit ved oral misoprostol (alle doser) hos kvinder uden vandafgang (7.1). Derudover ingen forskelle (7.1)	Ingen forskelle (7.4)		Ingen data (7.7)	Ingen data (7.6)
Misoprostol vaginalindlæg	Ingen data (7.7)	Ingen data (7.7)	Ingen data (7.7)	Ingen data (7.7)		Ingen forskelle (7.7)
Dinoproston vaginalindlæg	Kun meget sparsomme data (7.6)	Kun meget sparsomme data (7.6)	Ingen forskelle (7.6)	Ingen data (7.6)	Ingen forskelle (7.7)	

8 Adherence

Som før nævnt er der kun identificeret et enkelt relevant studie, der belyser kvindernes tilfredshed. Studiet viser ikke nogen forskel mellem oral og vaginal misoprostol (29).

9 Håndtering af lægemidlerne

9.1 Ambulant igangsættelse vs. igangsættelse under indlæggelse

Delkonklusion

RADS finder ikke nok data til at kunne anbefale den ene fremgangsmåde frem for den anden. RADS anbefaler derfor, at der bliver etableret mulighed for at undersøge dette væsentlige emne.

Et ambulant forløb kan overvejes, når fødsler skal igangsættes på grund af fx. gestationsalder. Beslutningen om ambulant igangsættelse bør løbende revurderes frem til fødslen er i gang. Det er afgørende, at kvinden er i stand til at modtage og forstå grundig mundtlig såvel som skriftlig information, samt at denne gives. Endelig skal der foreligge retningslinjer i afdelingen med henblik på adækvat visitation, når den fødende henvender sig.

I Danmark er der klinisk erfaring med brug af oral misoprostol under indlæggelse og i forbindelse med ambulant behandling, både med og uden selvadministration. Her har oral misoprostol en fordel frem for alternativerne.

Baggrund

I Danmark sættes fødsler som før nævnt i gang efter et af følgende tre principper: Igangsættelse under indlæggelse, ambulant igangsættelse med administration af medicinen på hospitalet og ambulant igangsættelse med selvadministration af medicinen i hjemmet. De omtalte metoder synes alle at være velfungerende og sikre, vurderet ud fra de kvalitetsdatabaser, som afdelingerne rapporterer ind til.

RADS anerkender, at evidensgrundlaget er sparsomt og vurderingerne er således primært baseret på kliniske erfaringer.

Kun få undersøgelser har belyst fordele og ulemper ved, at den gravide er hjemme i forbindelse med igangsættelse af fødslen, og ingen har undersøgt den mulige risiko ved selvadministration.

WHO anbefaler, at kvinder, der er igangsat, ikke bør overlades til sig selv (38).

I et Cochrane review fra 2009 (31) er ambulant induktion sammenlignet med induktion under indlæggelse. Kun tre studier har kunnet anvendes, og disse har anvendt tre forskellige lægemidler/metoder til igangsættelse. Forfatterne konkluderer, at der ikke er et tilstrækkeligt stort materiale til at konkludere noget angående effekten og sikkerheden af ambulant vs. indlagt igangsættelse af fødslen.

I et senere Cochrane review fra 2010 (30) har man derfor i stedet set på de studier, der har anvendt ambulant igangsættelse i begge de sammenlignede grupper. Formålet var at beskrive effekt og sikkerhed af ambulant igangsættelse. I alt 28 studier med totalt 2.616 kvinder blev gennemgået. Der var anvendt vaginal og intra-cervikal dinoprostol, vaginal og oral misoprostol, isosorbid mononitrat, mifepriston, østrogen og akupunktur. Forfatterne

konkluderer, at ambulat igangsættelse er en mulighed ("*is feasible*"), og at væsentlige bivirkninger er sjældne. Samtidig skriver de, at man ikke kan vurdere, hvilke interventioner kvinderne foretrækker, eller hvilke interventioner, der er mest effektive eller mest sikre til ambulat igangsættelse af fødslen.

Efterfølgende er der publiceret et enkeltstående review (32). Her er effekt- og sikkerhedsresultater summeret pr. intervention. Resultaterne er ikke sammenlignet på tværs. Konklusionen er, at ambulat behandling er en bekvem løsning, som er velegnet til kvinder med lav risiko for komplikationer, hvor fosteret er rask, som forventes at være længere tid om at gå i fødsel (førstegangsfødende samt kvinder med ufavorabel cervix) og som bor tæt på fødestedet.

Endelig skal nævnes en dansk kvalitativ undersøgelse af ambulat igangsættelse af fødsler, der konkluderer, at ambulat igangsættelse kan være et relevant valg ud fra den fødendes perspektiv (39).

I Danmark er der klinisk erfaring med brug af oral misoprostol under indlæggelse og i forbindelse med ambulat behandling, både med og uden selvadministration. Det skal dog bemærkes, at der i indlægssedlen står, at behandlingen kun bør gives på hospital med adgang til operationsfaciliteter. Der er ingen klinisk erfaring med ambulat behandling med selvadministration med de øvrige lægemidler.

9.2 Monitorering i forbindelse med igangsættelse

Delkonklusion

Når en fødsel sættes i gang, bør der foretages CTG-undersøgelse umiddelbart før behandlingen. Herefter bør der som minimum igen foretages CTG-undersøgelse, når der tilkommer veer, blødning eller vandafgang.

Baggrund

I ovennævnte arbejder er der ikke foretaget vurderinger af hvilke monitoreringsmetoder, der bør foretages i forbindelse med ambulat igangsættelse eller igangsættelse under indlæggelse. De fleste arbejder har anvendt CTG-monitorering før behandlingen, og enkelte arbejder har desuden anvendt CTG efter behandlingen.

9.3 Delegeret ordination

Delkonklusion

Gør afdelingen brug af delegeret ordination, skal der til hver en tid foreligge en instruks til jordemødrene med henblik på dette, udarbejdet af den ledende overlæge på den respektive fødeafdeling.

Instruksen skal som minimum indeholde klar og præcis information om

- til hvilke patientgrupper og i hvilke situationer jordemødre må behandle med lægemidlerne og i hvilke de ikke må (kontraindikationer)
- hvilke bivirkninger og komplikationer, der kan opstå i forbindelse med lægemiddelbehandlingen
- til hvilke patientgrupper og i hvilke situationer ambulat igangsættelse kan overvejes
- hvornår en læge skal kontaktes

Baggrund

Kravene vedrørende delegeret ordination fremgår af Sundhedsstyrelsens vejledning om autoriserede sundhedspersoners brug af medhjælp nr. 115 af 11. december 2009 (40).

9.4 Opbevaring

Delkonklusion

Misoprostol tabletter har en håndteringsmæssig fordel, da de kan opbevares ved stuetemperatur.

Baggrund

Misoprostol tabletter til oral brug skal opbevares ved stuetemperatur (max 25° C).

Misoprostol vaginalindlæg skal opbevares i dybfryser (-10° C til -25° C). Dette kræver, at afdelingerne har en fryser i medicinrummet, hvor temperaturen dagligt bliver kontrolleret.

Dinoproston vagitorier skal opbevares på køl (2-8° C), og efter åbningen skal pakken anvendes inden 1 måned. Dette kræver et køleskab i medicinrummet, hvor temperaturen dagligt bliver kontrolleret.

Dinoproston vaginalindlæg skal opbevares i dybfryser, og skal udtages af fryseren i direkte forbindelse med indsættelsen. Dette kræver, at afdelingen har en fryser i medicinrummet, hvor temperaturen dagligt bliver kontrolleret.

10 Værdier og præferencer

Delkonklusion

Forældre og Fødsel lægger vægt på

- at de valgte mål er mangelfulde. Det efterspørges, at morens oplevelse af forløbet inddrages i vurderingen
- at det væsentligste er, at der anvendes medicin, som er sikker at bruge
- at meningene er delte vedr. administrationsvej. Det afgørende er, at kvinderne får det lægemiddel, som er mest sikkert og som giver det bedste forløb.
- at kvinderne generelt udtrykker, at det er utrygt at skulle tage medicinen hjemme.
- at kvinderne helt generelt efterspørger et højere informationsniveau i forhold til virkninger/bivirkninger, samt alternativer.

RADS lægger vægt på

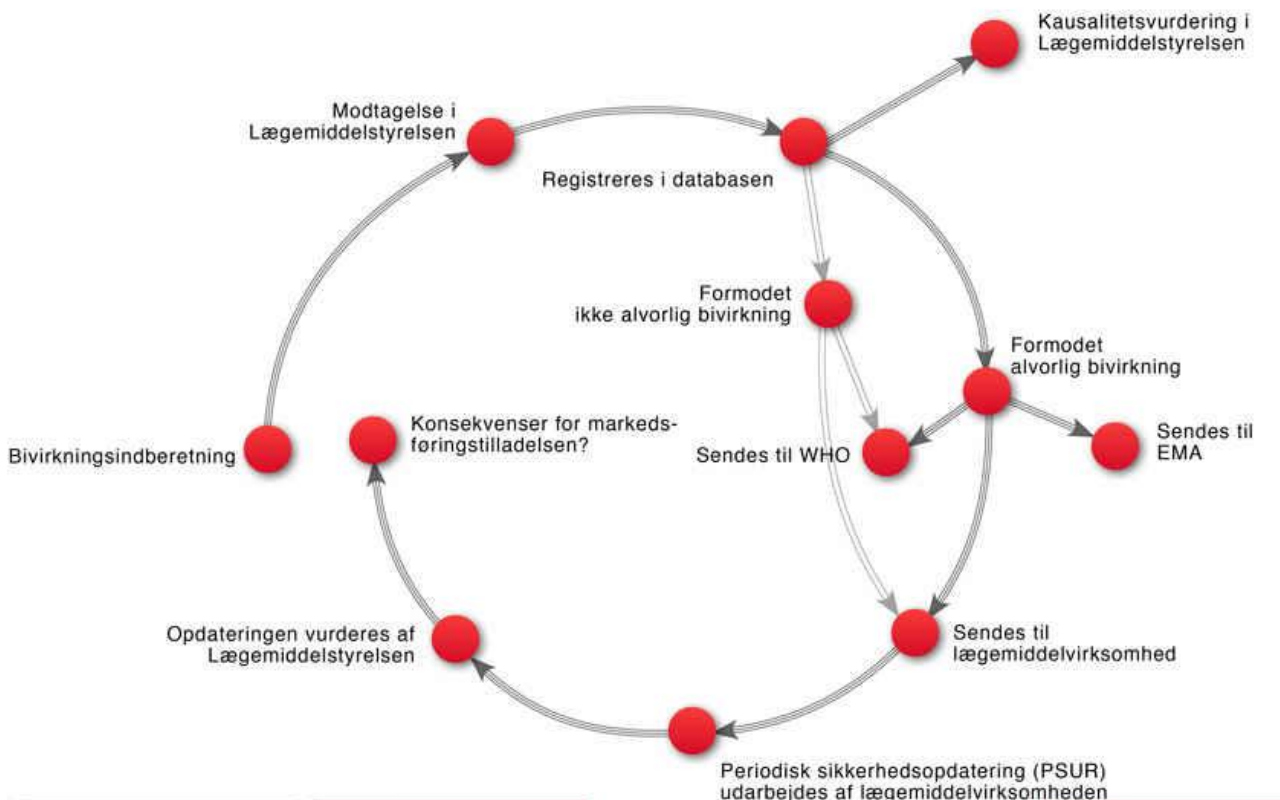
- at den forventede reduktion af risikoen for intrauterin død ikke følges af en højere risiko for alvorlig kompromittering af hverken morens eller barnets sikkerhed.
- at igangsættelse af fødsler kan finde sted under indlæggelse, i ambulant regi med administration af medicinen på hospitalet og i ambulant regi med selvadministration af medicinen i hjemmet – afhængigt af kvindens ønsker og muligheder og af afdelingens erfaring og muligheder. RADS vægter denne fordel højere end den forskel i lægemidlernes registreringsstatus, som er beskrevet i afsnit 5.1.

Baggrund

RADS har rettet henvendelse til Forældre og Fødsel for at få de fødendes perspektiv med i arbejdet. Konkret har RADS spurgt til foreningens syn på

- de valgte effekt- og bivirkningsmål
- forskellene i lægemidlernes registreringsstatus
- forskellene i administrationsvej
- muligheden for selv at kunne administrere medicinen derhjemme

Registrerede lægemidler er underlagt et system til indrapportering og vurdering af bivirkninger, samt forpligtelser om offentliggørelse heraf, se figur 1.



Figur 1: Processen i forbindelse med indberetning af bivirkninger [32].

Der er holdepunkter for, at udgangspunktet for systemet, nemlig den spontane bivirkningsindberetning, ikke er anvendt i større omfang i forbindelse med lægemidler til igangsættelse af fødsler.

På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside (41) kan man se, at der siden 1968 kun er indberettet 62 bivirkninger til dinoproston og 379 til misoprostol (misoprostol anvendes også til andre indikationer end igangsættelse af fødsler). Tallene kan ikke anvendes til at sammenligne lægemidlernes bivirkningsprofil, men siger alene noget om, at bivirkningsindberetning i obstetrikken er mangelfuld. Først når man er oppe på en markant bedre indberetningsprocent, vil hele bivirkningssystemet kunne udfolde sit potentiale.

RADS minder derfor om, at både læger og jordemødre i henhold til BEK nr 1823 af 17/15/2015 har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger til misoprostol tabletter. For de øvrige lægemidler gælder de almindelige regler om pligt til indberetning af alvorlige eller uventede formodede bivirkninger.

11 Konklusion vedrørende lægemidlerne

Oral misoprostol i dosen 50 mikrogram hver 4. time reducerer risikoen for, at barnet har en lav Apgar-score sammenlignet med vaginal misoprostol (moderat evidensniveau). Konfidensintervallet viser, at resultatet med meget stor sandsynlighed er klinisk betydende.

Oral misoprostol (poolet analyse af alle doser) reducerer risikoen for kejsersnit sammenlignet med vaginal dinoproston hos kvinder uden vandafgang (lavt evidensniveau). Konfidensintervallet viser dog, at forskellen kan ligge i et interval mellem klinisk betydende og ubetydelig. Omregnet til danske tal svarer punktestimatet til, at der kan forhindres ca. 500 kejsersnit om året.

Derudover er der ingen statistisk signifikante forskelle vedr. de øvrige kritiske bivirkningsmål mellem de forskellige lægemidler (lavt evidensniveau). For samtlige sammenligninger af oral misoprostol og andre lægemidler vedr. de kritiske bivirkningsmål falder punktestimaterne dog ud til fordel for 25 mikrogram oral misoprostol.

RADS vurderer derfor, at summen af den foreliggende evidens peger i retning af, at oral misoprostol er det mest sikre lægemiddel.

Som beskrevet i afsnit 9, er der i Danmark udtalt klinisk erfaring med igangsættelse af fødsler enten under indlæggelse, i ambulant regi med administration af medicinen på hospitalet og i ambulant regi med selvadministration af medicinen i hjemmet. Med udgangspunkt i den foreliggende evidens kan RADS ikke anbefale én fremgangsmåde frem for andre. RADS vægter det højt, at alle tre fremgangsmåder kan vælges. Valget mellem fremgangsmåderne skal afhænge af kvindens ønsker og muligheder og af afdelingens erfaring og muligheder. Der er udtalt klinisk erfaring med brug af oral misoprostol til alle tre fremgangsmåder, men ikke med de øvrige lægemidler. RADS vægter af hensyn til patientsikkerheden denne fordel højt.

Derudover skal det nævnes, at oral misoprostol kan opbevares ved stuetemperatur, hvorimod alternativerne skal opbevares på køl eller i dybfryser, hvilket stiller krav til kølekæde og opbevaring i afdelingerne.

Derfor anbefaler RADS oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time frem for vaginal dinoproston og de øvrige lægemidler. Oral misoprostol er en ikke-registreret specialitet, og derfor gælder særlige krav ved ordination. Ordination kan kun ske under forudsætning af, at afdelingen har en udleveringstilladelse. Ordination af ikke-godkendte lægemidler medfører skærpet informations- og journalføringspligt. Derfor er det samtidig en forudsætning, at kvinden har givet informeret samtykke efter gennemlæsning af udførlig patientinformation og at samtykket og informationsgrundlaget er journalført. Overvej vaginal dinoproston, hvis det ikke er muligt at opfylde forudsætningerne.

RADS anbefaler ikke rutinemæssig brug af de to vaginalindlæg med hhv. misoprostol og dinoproston og af vaginal misoprostol (som tablet). Grunden til vaginalindlæggenes placering er, at det ud fra den foreliggende evidens er vanskeligt at udtale sig om deres sikkerhed sammenlignet med oral misoprostol og vaginal dinoproston. Derudover kan indlæggene som før nævnt kun anvendes under indlæggelse og kræver særlig opbevaring. Vaginal misoprostol (som tablet) er placeret i denne kategori pga. den førnævnte forskel i antallet af børn med lav Apgar-score, når man sammenligner oral misoprostol 50 mikrogram med vaginal misoprostol.

RADS har ikke fundet evidens for at træffe forskellige lægemiddelvalg til de fem subgrupper (jf. afsnit 5.1), men skal pointere, at der i praksis er områder, hvor kvinderne bliver behandlet forskelligt (f.eks. i forhold til ambulant igangsættelse, se afsnit 9).

Placeringen af lægemidlerne kan ses i skemaet på næste side.

	Initialbehandling (de første 24-48 timer) af kvinder uden ar i uterus, og med levende foster i hovedstilling efter 37 uger.
	De formelle indikationer er beskrevet i særskilte DSOG guidelines.
Anvend (Stærk anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> • Oral misoprostol (tablet) 25 mikrogram hver 2. time, max 200 mikrogram per døgn
Overvej (Svag anbefaling for)	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginal dinoproston (vagitorie i laktose-vehikel) 3 mg hver 6. time, max 9 mg per døgn • Oral misoprostol (tablet) 50 mikrogram hver 4. time, max 200 mikrogram per døgn
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginal dinoproston (vaginalindlæg) 10 mg over 24 timer • Vaginal misoprostol (vaginalindlæg) 200 mikrogram over 24 timer • Vaginal misoprostol (tablet) 25 mikrogram hver 4. time, max 100 mikrogram per døgn
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	<ul style="list-style-type: none"> • N/A

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Der bliver ikke udarbejdet en lægemiddelrekommandation.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Indikationer for igangsættelse af fødsler behandles i guidelines fra DSOG [2,3].

14 Monitorering af effekten

Ved implementering af denne behandlingsvejledning finder RADS det relevant, at der initieres en national og regional monitorering af ønskede og uønskede effekter før og efter en ændret praksis. Relevante målepunkter kunne være andelen af igangsatte kvinder, der får foretaget kejsersnit, samt antallet af børn, der fødes med lav Apgar-score (under 7 efter 5 minutter) efter igangsæt fødsel.

15 Kriterier for skift af behandling

Se nedenstående.

16 Kriterier for seponering af behandling

Igangsættelse af fødsel med prostaglandiner bør seponeres, når den fødende er i aktiv fødsel, når der opstår tegn på, at fosteret er påvirket af fødselsforløbet, eller når man har opnået maksimal dosis. Eventuelt yderligere igangsættelse kan herefter foretages efter individuel vurdering.

17 Algoritme

Ikke relevant.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der bliver ikke udarbejdet en lægemiddelrekommandation, og der bliver ikke monitoreret på lægemiddelforbruget.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når nye afgørende resultater er publiceret efter peer-review, eller når nye præparater er godkendt.

20 Referencer

- (1) Hedegaard M, Lidegaard O, Skovlund CW, Morch LS, Hedegaard M. Reduction in stillbirths at term after new birth induction paradigm: results of a national intervention. *BMJ Open* 2014 Aug 14;4(8):e005785-2014-005785.
- (2) DSOG guideline: Graviditet efter termin - 2011.
- (3) DSOG guideline: Igangsættelse af fødsel - 2014.
- (4) DSOG guideline: Sectio antea - 2013.
- (5) www.ssi.dk.
- (6) www.produktresume.dk.
- (7) www.promedicin.dk.
- (8) www.micromedex.dk.
- (9) Abdel-Aleem H, Villar J, Gulmezoglu AM, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 May 1;108(1):25-28.
- (10) Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002 Feb;17(2):332-336.
- (11) Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999 Feb;93(2):275-280.
- (12) Karim A, Rozek LF, Smith ME, Kowalski KG. Effects of food and antacid on oral absorption of misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog. *J Clin Pharmacol* 1989 May;29(5):439-443.
- (13) Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997 Jul;90(1):88-92.
- (14) Fiala C, Aronsson A, Granath F, Stephansson O, Seyberth HW, Watzer B, et al. Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol. *Hum Reprod* 2005 Dec;20(12):3414-3418.
- (15) Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 Oct;17(5):707-716.
- (16) Gordon-Wright AP, Elder MG. The systemic absorption from the vagina of prostaglandin E2 administered for the induction of labour. *Prostaglandins* 1979 Jul;18(1):153-160.
- (17) Greer IA, McLaren M, Calder AA. Vaginal administration of PGE2 for induction of labor stimulates endogenous PGF2 alpha production. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69(7-8):621-625.
- (18) Lyrenas S, Clason I, Ulmsten U. In vivo controlled release of PGE2 from a vaginal insert (0.8 mm, 10 mg) during induction of labour. *BJOG* 2001 Feb;108(2):169-178.
- (19) Lavender T, Hofmeyr GJ, Neilson JP et al. Caesarean section for non-medical reasons at term. *Cochrane Database Syst Rev* 3 2012: CD004660 doi:10.1002/14651858.CD004660.pub3.

- (20) Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Feb;137(2):587-590.
- (21) Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 2001 Jul;98(1):65-70.
- (22) Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 13;6:CD001338.
- (23) Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD000941. doi(10):CD000941.
- (24) Promila J, Kumkum A & Maninder K. A Comparison of Vaginal vs. Oral Misoprostol for Induction of Labor - Double Blind Randomized Trial. *J Obstet Gynecol India* 2011, 61(5): 538-42.
- (25) Laxmikant DV, Avinash YK & Vandana W. Comparative Study of Efficacy and Safety of Oral Versus Vaginal Misoprostol for Induction of Labour. *J Obstet Gynecol India* 2013, 63(5): 321-4.
- (26) Rydahl, E & Clausen JA. Summary 11. Marts, 2015 I: Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, issue 6. Art. No CD00138.DOI:14651858.CD.1338.pub3. p 327-28.
- (27) Alfirevic,Z. and Weeks,A. (2010) Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, CD001338.
- (28) Nagpal MB, Raghunandan C, Saili A. Oral misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel for active management of premature rupture of membranes at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Jul;106(1):23-26.
- (29) Colon I, Clawson K, Hunter K, Druzin ML, Taslimi MM. Prospective randomized clinical trial of inpatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Mar;192(3):747-752.
- (30) Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, Norman JE, Alfirevic Z. Different methods for the induction of labour in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD007701. doi(8):CD007701.
- (31) Kelly AJ, Alfirevic Z, Dowswell T. Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15;(2):CD007372. doi(2):CD007372.
- (32) Rauf Z, Alfirevic Z. Outpatient approaches to elective induction of labor: past, present, and future. *Clin Obstet Gynecol* 2014 Jun;57(2):391-400.
- (33) Wolfe MD, de la Torre L, Moore LE, Myers O, Rayburn WF. Is the protocol for induction of labor in singletons applicable to twin gestations? *J Reprod Med* 2013 Mar-Apr;58(3-4):137-142.
- (34) Simoes T, Condeco P, Dias E, Ventura P, Matos C, Blickstein I. Induction of labor with oral misoprostol in nulliparous mothers of twins. *J Perinat Med* 2006;34(2):111-114.
- (35) Bush MC, Csaba A, Eddleman KA, Saphier CJ. Is misoprostol safe for labor induction in twin gestations? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006 Jan;19(1):35-38.
- (36) Rouzi AA, Alsibiani S, Mansouri N, Alsinani N, Darhouse K. Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2014 Jan;210(1):56.e1-56.e6.

(37) Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF, Misoprostol Vaginal Insert Miso-Obs-204 Investigators. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2011 Mar;117(3):533-541.

(38) WHO recommendations for induction of labour. World Health Organization 2011.

(39) Nielsen IA, Kildahl KBS, Givskov L. Ambulant Igangsættelse - en sikker og tryk løsning? UCN Aalborg juli 2012.

(40) www.retsinformation.dk.

(41) www.laegemiddelstyrelsen.dk.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Morten Hedegaard, overlæge, klinikchef, ph.d. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)</p> <p>Margrethe Møller, specialeansvarlig overlæge Region Nord</p> <p>Rikke Bek Helmig, overlæge, ph.d. Region Midt</p> <p>Annette Wind Olesen, overlæge, ph.d. Region Syd</p> <p>Morten Lebech, specialeansvarlig overlæge Region Sjælland</p> <p>Thomas Bergholdt, ekstern klinisk lektor, overlæge, ph.d., MSci Region Hovedstaden</p> <p>Kit Dynnes Hansen, afdelingsjordemoder, MPH Jordemoderforeningen</p> <p>Lars Peter Nielsen, ledende overlæge, lektor Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p>Safa Yassin, cand. pharm Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)</p>
-----------------------------------	--

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Oktober 2014	Første version godkendt.
1.1		Opdateret på baggrund af nye data. Opsplitning af tidligere effekt- og bivirkningsmål i hhv. kritiske og vigtige. Anbefalingen af 1. valgs lægemidler er ikke ændret. Vaginal misoprostol er rykket et niveau ned i forhold til version 1.0

23 Bilagsoversigt

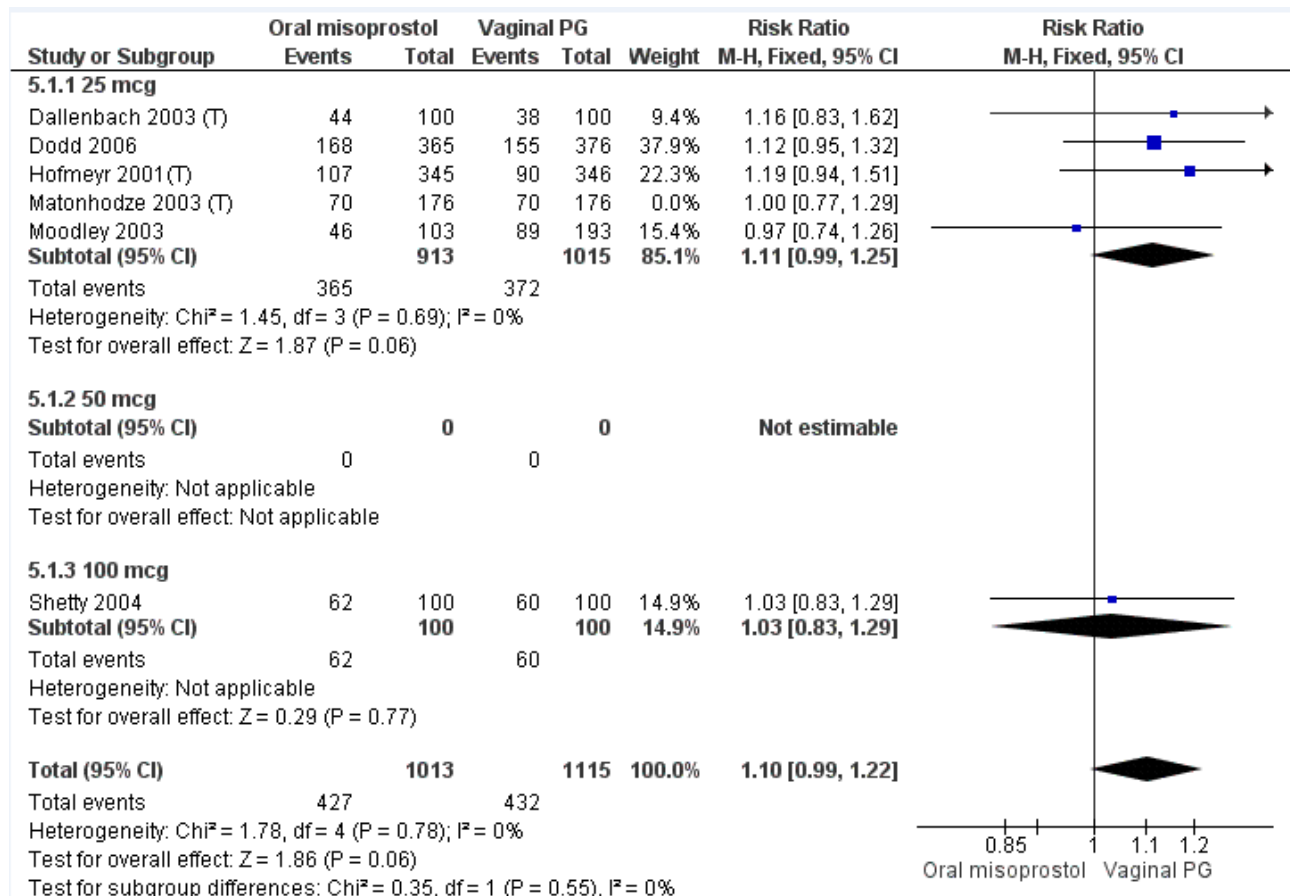
Bilag 1: Opdaterede metaanalyser

Bilag 1

Anvendte metaanalyser vedr. oral misoprostol

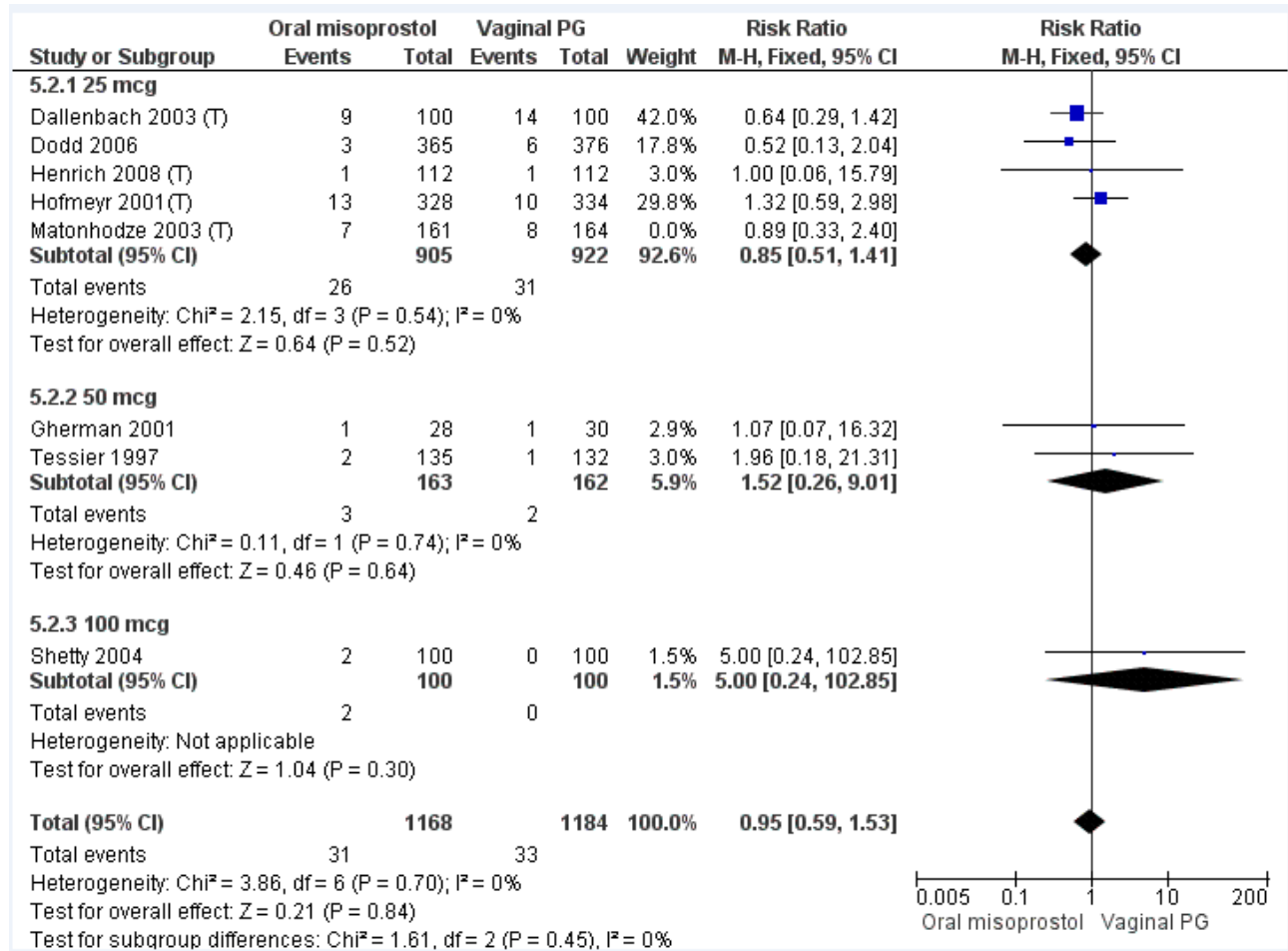
Analyse 5.1 – Vaginal fødsel ikke opnået inden for 24 timer

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med og uden vandafgang



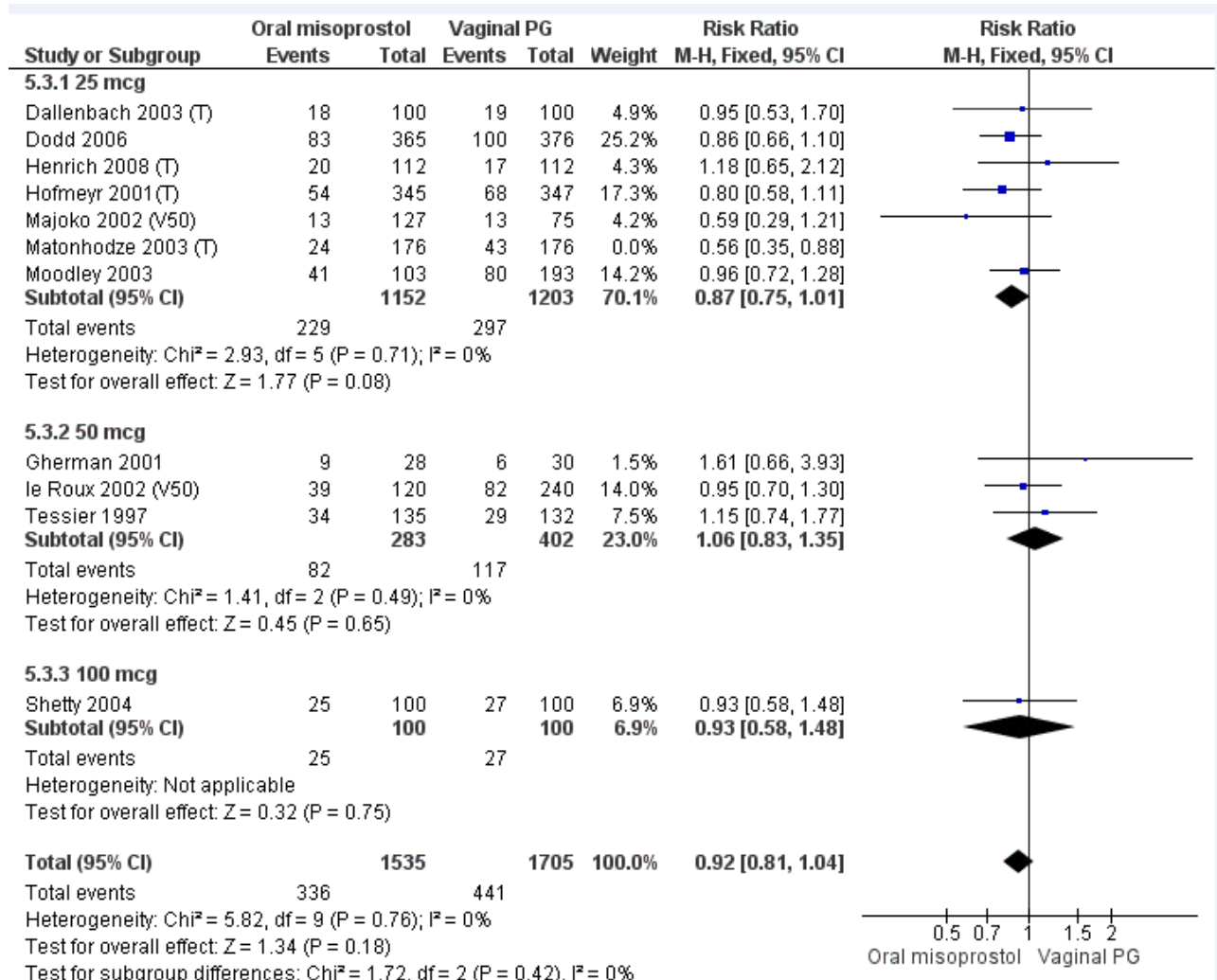
Analyse 5.2 - Hyperstimulation med CTG-forandringer

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med og uden vandafgang



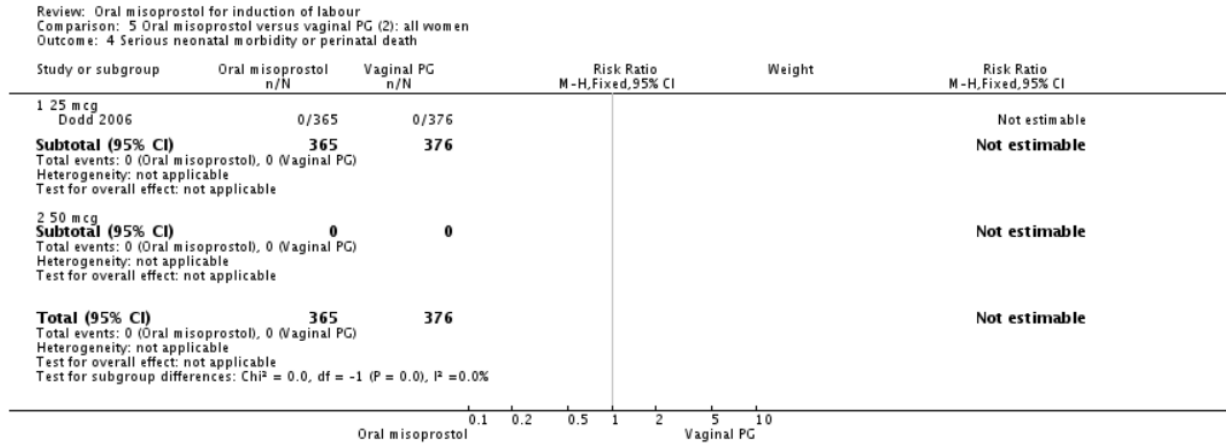
Analyse 5.3 - Risiko for kejsersnit

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med og uden vandafgang



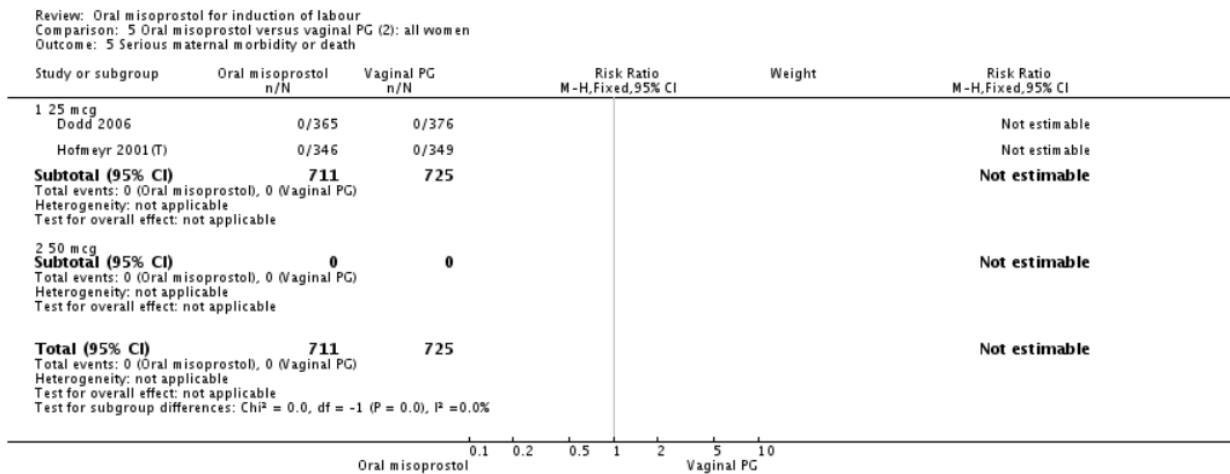
Analyse 5.4 – Alvorlig påvirkning af barnet inkl. perinatal død

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med og uden vandafgang



Analyse 5.5 – Alvorlig påvirkning af moren inkl. død

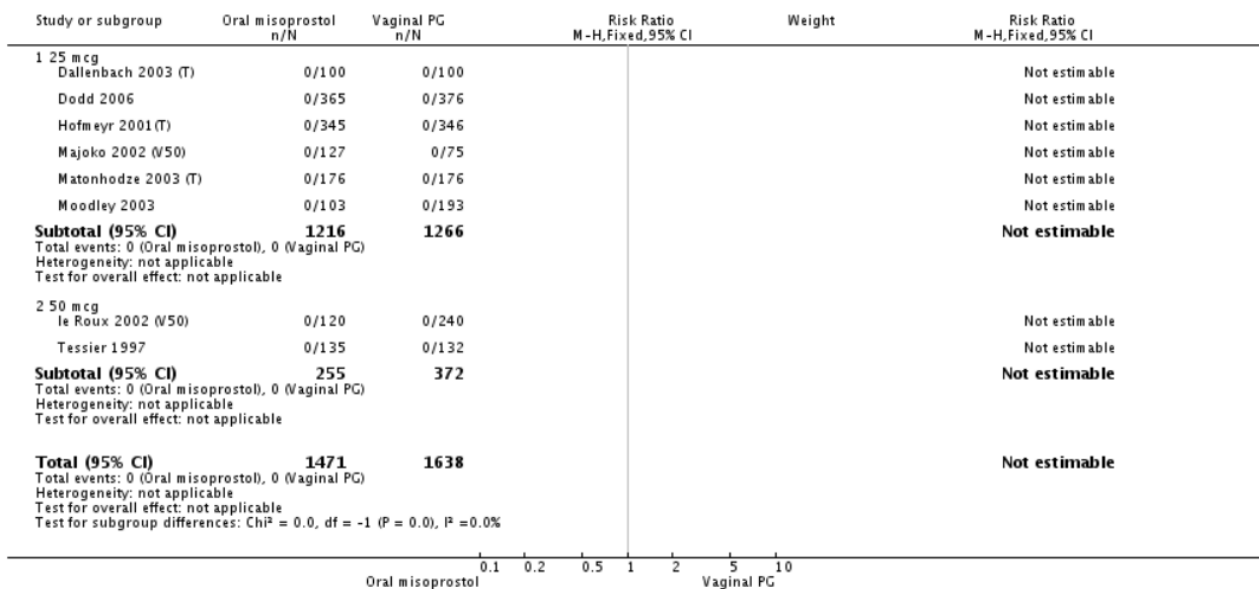
Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med og uden vandafgang



Analyse 5.9 - Uterusruptur

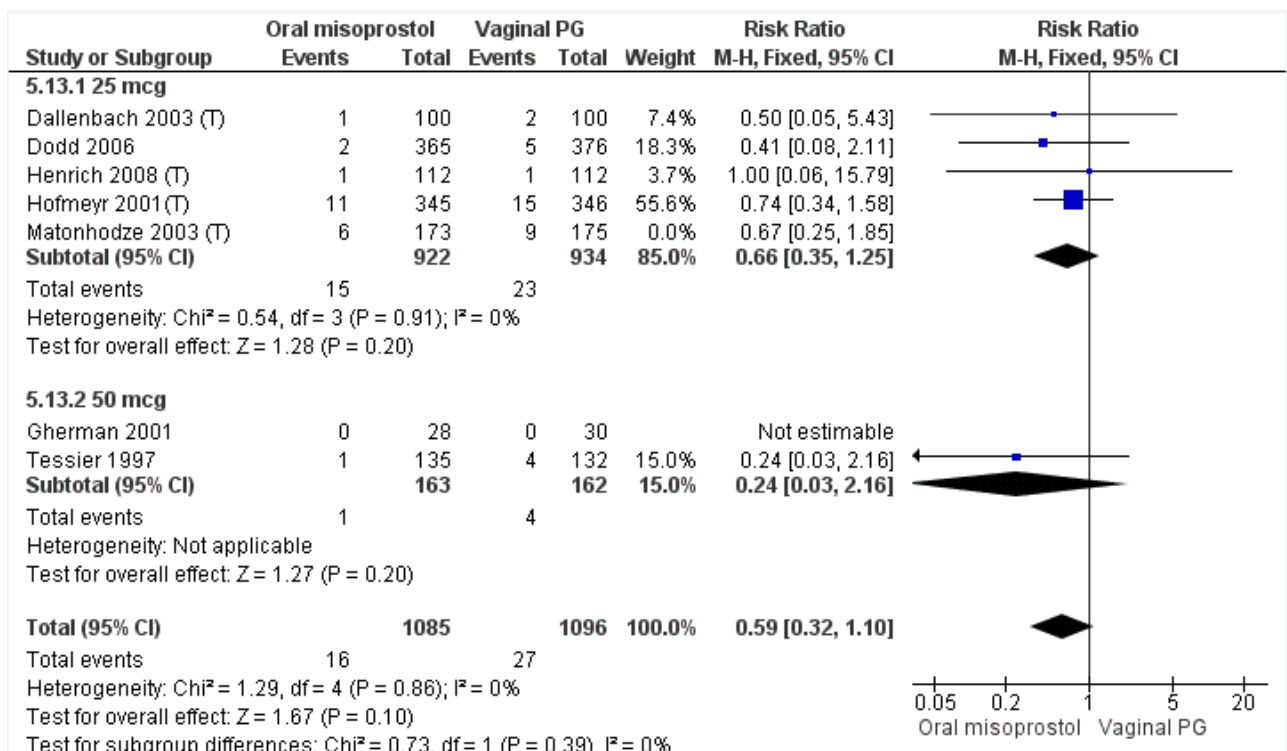
Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med og uden vandafgang

Review: Oral misoprostol for induction of labour
 Comparison: 5 Oral misoprostol versus vaginal PG (2): all women
 Outcome: 9 Ruptured uterus



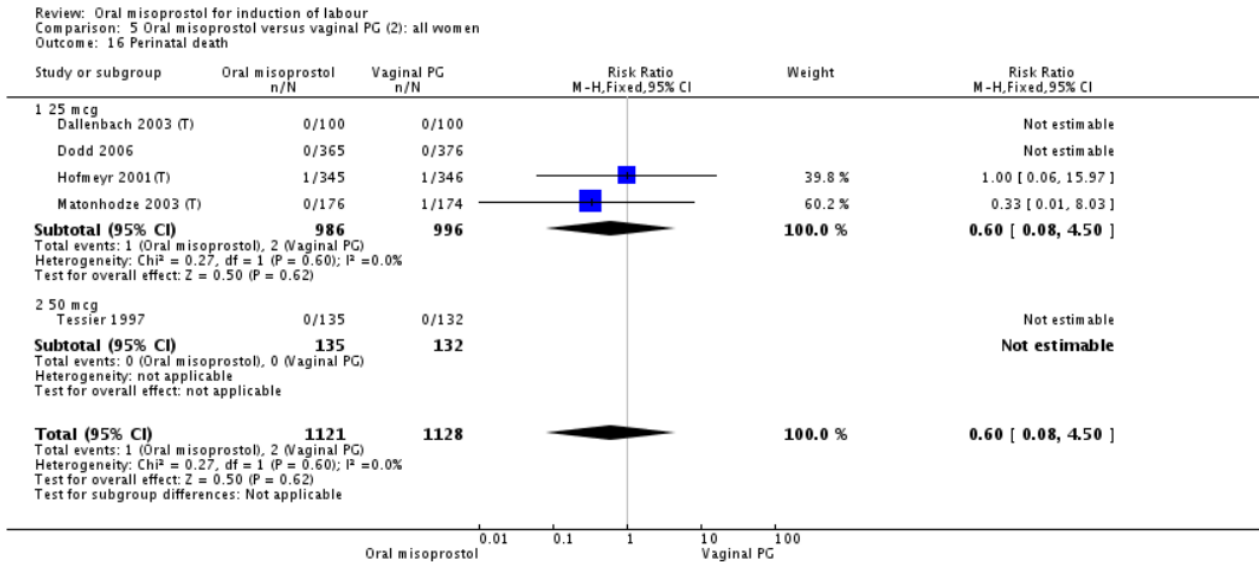
Analyse 5.13 - Apgar score <7 efter 5 minutter

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med og uden vandafgang



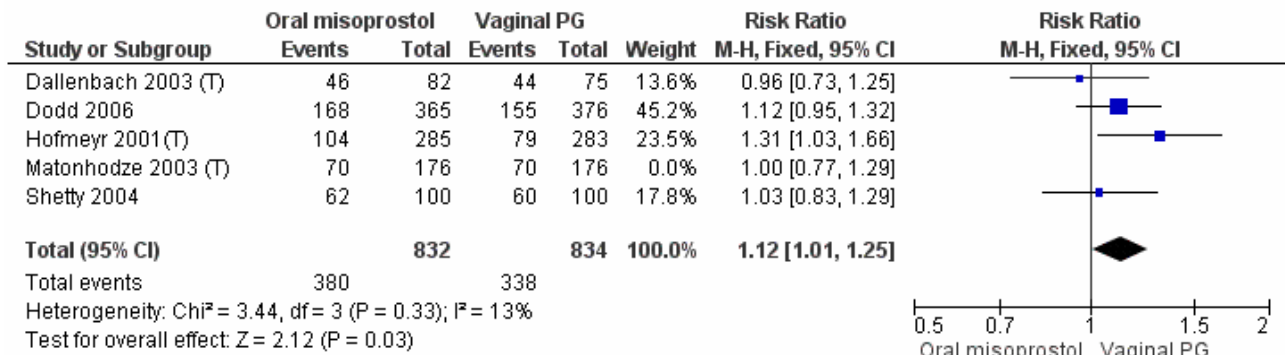
Analyse 5.16 – Perinatal død

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med og uden vandafgang



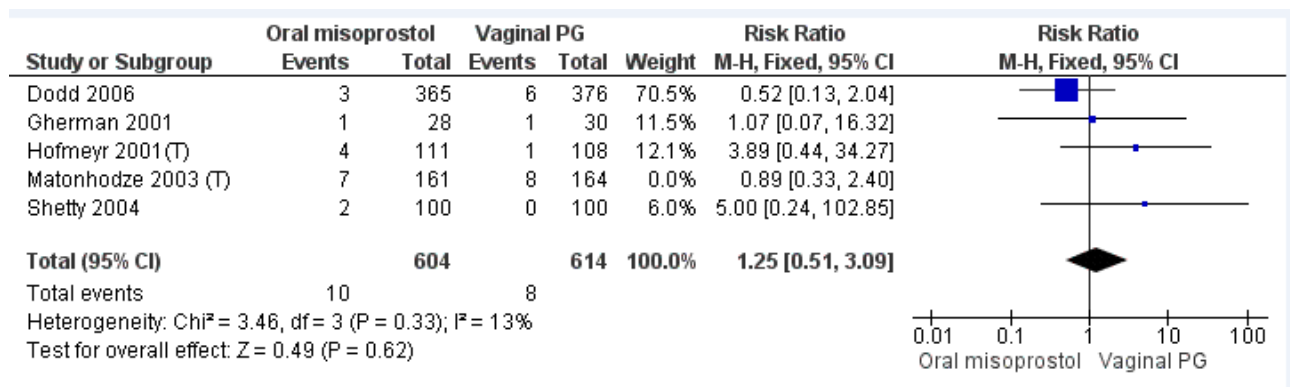
Analyse 6.1 - Vaginal fødsel ikke opnået inden for 24 timer

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder uden vandafgang



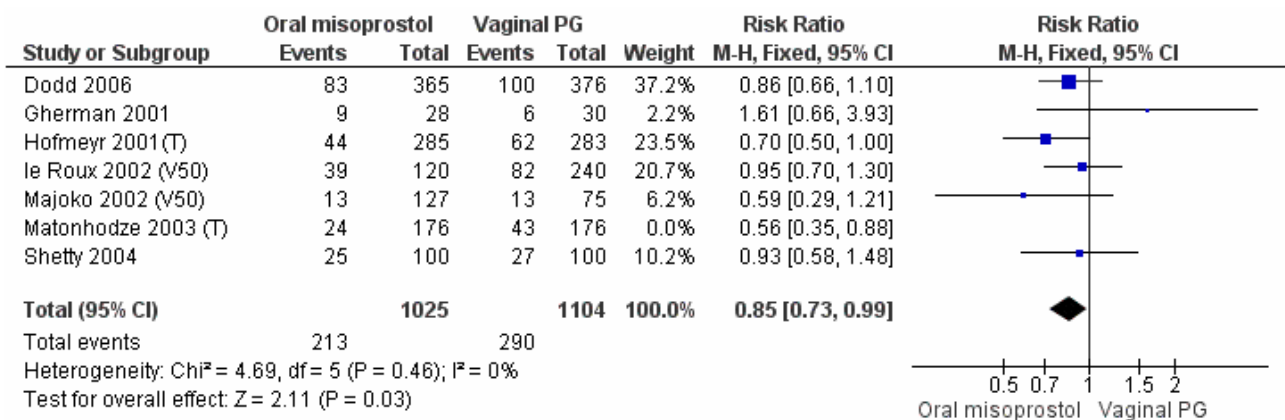
Analyse 6.2 - Hyperstimulation med CTG-forandringer

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder uden vandafgang



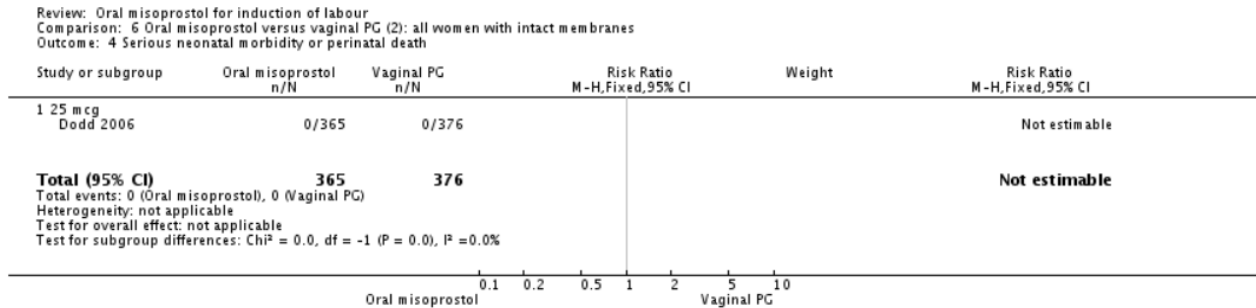
Analyse 6.3 - Risiko for kejsersnit

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder uden vandafgang



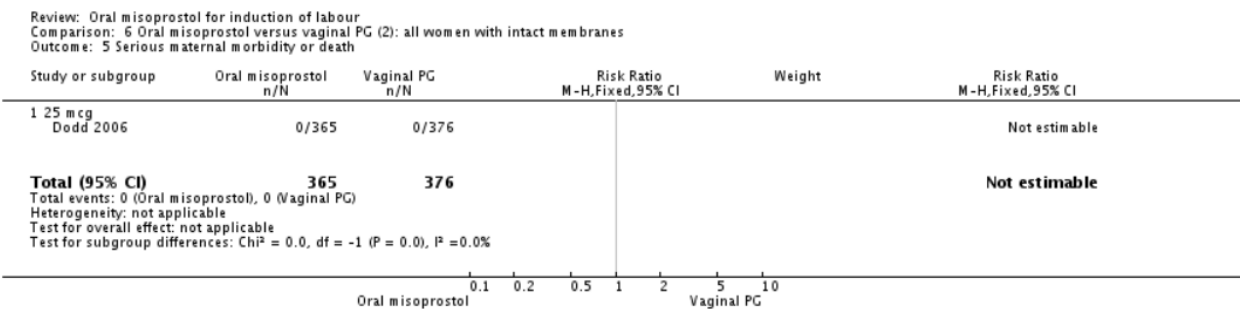
Analyse 6.4 – Alvorlig påvirkning af barnet inkl. perinatal død

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder uden vandafgang



Analyse 6.5 – Alvorlig påvirkning af moren inkl. død

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder uden vandafgang



Analyse 7.2 – Risiko for kejsersnit

Oral misoprostol vs. vaginal dinoproston – kvinder med vandafgang

