

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 Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedrørende prostaglandiner til igangsættelse af fødsler under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	2. oktober 2014	Version: 1.0 Dok.nr: 154299 Offentliggjort: oktober 2014

1 Resumé

Formål

At fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for brug af prostaglandiner til igangsættelse af fødsler.

Metode

Anbefalingerne er primært baseret på de nyeste ^{Historisk} meta-analyser (Cochrane) og enkelte randomiserede undersøgelser, som er vurderet i henhold til GRADE.

Konklusion

RADS anbefaler oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time til medicinsk igangsættelse af fødsler efter uge 34, hos kvinder uden ar i uterus og med levende foster i hovedstilling. Anbefalingen er baseret på den foreliggende evidens, der viser at brug af misoprostol resulterer i signifikant færre kejsersnit, færre tilfælde af hyperstimulation med CTG-forandringer og færre børn med lav Apgar-score end alternativerne. Derudover har misoprostol en håndteringsmæssig fordel, da det ikke skal opbevares på køl eller i fryseren. Endelig kan oral misoprostol anvendes både ambulant og under indlæggelse.

2 Formål

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for brug af prostaglandiner til igangsættelse af fødsler. Herunder at danne basis for lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

3 Baggrund

3.1 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 der anvendes 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 iværksættes ambulant, men afdelingernes praksis i forhold til administration af lægemidlerne varierer, se også afsnit 6.2.

I de seneste år er omfanget af igangsættelse steget markant, fra 12,4% i 2000 til 25,1% i 2012 [1]. Baggrunden for den kraftigt stigende anvendelse af igangsættelse har været en forventning om et fald i risiko 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 fosteret eller moderen indicerer, at graviditeten bør afsluttes.

Dette baggrundsnotat sætter ikke rammerne for indikationer for igangsættelse af fødsler, men beskriver, hvilke prostaglandiner der bør anvendes til diverse hovedpopulationer (se pkt 5.2) De formelle indikationer behandles i særskilte guidelines fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) [2,3]. I dette baggrundsnotat gennemgås heller ikke forholdsregler og forbehold vedrørende kvinder, der tidligere har fået foretaget kejsersnit. Denne problemstilling er ligeledes 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.

3.2 Patientgrundlag

I 2011-2013 blev 25% af alle fødsler sat i gang, i 2013 svarende til 13.308 fødsler [5]. Tallet dækker over alle igangsatte fødsler, dvs. fødsler sat i gang med lægemidler, med ballonkateter eller med hindsprængning. Medicinsk igangsatte udgør hovedparten.

4 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 i Danmark ikke godkendt til igangsættelse af fødsler, men har siden 2003, hvor det blev anbefalet i en DSOG guideline, været anvendt efter magistrel fremstilling, både oralt og vaginalt. Siden 2013 har fødeafdelinger, der har en udleveringstilladelse fra Sundhedsstyrelsen kunnet anvende misoprostol tabletter til oral anvendelse. Tabletterne er fremstillet industrielt på et indisk fremstillingssted, som Sundhedsstyrelsen har inspiceret. Tabletter til vaginal anvendelse er kun tilgængelige i Danmark, såfremt de fremstilles magistrelt.

Farmakokinetik og farmakodynamik 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.

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 af oral indgift [11].

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

5 Metode

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

Historisk

5.1 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. Disse er som før nævnt beskrevet i særskilte DSOG guidelines [2,3].

RADS har vurderet 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.

RADS har baseret sin vurdering af lægemidlerne på følgende kritiske outcomes, som både beskriver lægemidlernes effekter og bivirkninger:

- Kejsersnit
- Vaginal fødsel inden for 24 timer
- Hyperstimulation med CTG-forandringer
- Lav Apgar-score (<7 ved 5 min)
- Perinatal død
- Uterusruptur
- Alvorlig påvirkning af moren inkl. død
- Alvorlig påvirkning af barnet inkl. perinatal død

Andelen af kvinder, der føder ved hhv. kejsersnit og vaginalt er valgt som kritiske outcomes med baggrund i en veldokumenteret øget risiko for komplikationer ved efterfølgende graviditeter og fødsler, når den aktuelle fødsel ender med kejsersnit [15]. For barnet er der ikke sikre holdepunkter for, at en vaginal fødsel eller kejsersnit som sådan påvirker barnets helbred på længere sigt [15]

Vaginal fødsel indenfor 24 timer er valgt som cut-off for vurderingen af lægemidlerne, men skal ikke ses som et klinisk mål.

Som før beskrevet sættes fødsler i gang med henblik på at reducere en i forvejen lav risiko for perinatal død. Det er derfor afgørende, at moderens og barnets sikkerhed ikke påvirkes. RADS har valgt at vurdere lægemidlerne på deres risiko for hyperstimulation med CTG-påvirkning (vestorm, hvor barnets hjerterytme ændres), på deres risiko for lav Apgar-score, risikoen for perinatal død, risikoen for uterusruptur (bristet livmoder) og på den samlede risiko for alvorlig påvirkning af moren samt den samlede risiko for alvorlig påvirkning af barnet.

5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS har 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 [16,17]. 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.

For at belyse, om de forskellige interventioner medfører forskel i risikoen for de meget sjældent forekommende uønskede virkninger (fx uterusruptur), kræves randomiserede studier med mere end 30.000 kvinder [18] 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 sikkerheden på basis af de randomiserede undersøgelser, selvom det krævede patientantal ikke er nået i disse.

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

6 Vurdering af lægemidlerne

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold samt aspekter vedr. lægemiddelhåndteringen.

6.1 Effekt og bivirkninger

I det følgende beskrives resultaterne vedr. de udvalgte kritiske outcomes (jf. afsnit 5.1). Der tages som nævnt udgangspunkt i de to Cochrane reviews af hhv. oral misoprostol [17] og vaginal misoprostol [16]. Numrene på analyserne angivet i parentes refererer til de respektive analyser i de to Cochrane reviews.

RADS har baseret vurderingerne på Cochrane reviews velvidende, at de valgte regimer i studierne ikke er fuldstændig enslydende med dansk praksis og at der er anvendt forskellige strategier for optitrering. Der tænkes her specielt på de maksimale doser af misoprostol, hvor man i visse studier har haft mulighed for at anvende en højere døgndosis af misoprostol (gradvis øgning af doser) end man anvender i Danmark.

I reviewet vedr. oral misoprostol har de inkluderede studier typisk anvendt en oral opløsning af misoprostol tableter, 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. Idet det ikke har været muligt at finde litteratur, der sammenligner farmakokinetik eller -dynamik af en sådan opløsning, er det antagelsen, at oralt administrerede tableter og oralt administreret opløsning har samme kliniske effekter og bivirkninger.

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

I det følgende gennemgås resultatet af sammenlignende randomiserede studier for:

1. Oral misoprostol vs. dinoproston vagitorie
2. Oral misoprostol vs. vaginal misoprostol tablet
3. Oral misoprostol i forskellige doser
4. Vaginal misoprostol tablet vs. dinoproston vagitorie
5. Vaginal misoprostol i forskellige doser
6. Dinoproston vaginalindlæg vs. andre
7. Misoprostol vaginalindlæg vs. dinoproston vaginalindlæg

6.1.1 Oral misoprostol vs. dinoproston vagitorie

Konklusion

RADS finder, at oral misoprostol i dosen 25 mikrogram hver 2. time er at foretrække frem for dinoproston vagitorier pga. en klinisk betydende og statistisk signifikant reduktion i risikoen for kejsersnit og ens effekt/bivirkningsprofil på de øvrige parametre (moderat evidensniveau; gældende for analyser af alle kvinder). RADS finder ingen forskel i effekt og bivirkninger ved sammenligning af oral misoprostol i dosen 50 mikrogram hver 4. time og dinoproston vagitorier (moderat evidensniveau; gældende for analyser af alle kvinder).

Baggrund

I Cochrane reviewet af oral misoprostol [17] indgik 11 studier med 3.592 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.

Alle kvinder

I analysen af alle 11 studier, hvor der indgik kvinder både med og uden vandafgang (moderat evidensniveau), blev der foretaget signifikant færre kejsersnit efter igangsættelse med oral misoprostol end med vaginal dinoproston (21% vs. 26%; RR 0.88, 95% CI 0.78 - 0.99)(analyse 5.3).

I en subanalyse af de 7 studier, hvor der er anvendt 20-25 mikrogram oral misoprostol var der ligeledes signifikant lavere risiko for kejsersnit (19% vs. 25%; RR 0.83, CI: 0.72-0.96) (analyse 5.3). Der var ingen forskel i risikoen for kejsersnit mellem oral misoprostol 50 og 100 mikrogram vs. vaginal dinoproston. Det er således et signifikant resultat for den lave misoprostol-dosis, som driver den samlede forskel.

Der var, uanset dosis, ikke signifikant forskel på

- antal kvinder, der ikke havde født vaginalt indenfor 24 timer (analyse 5.1).
- hyperstimulation med CTG forandringer (analyse 5.2).
- alvorlig påvirkning af moderen eller død (analyse 5.5), herunder uterusruptur (analyse 5.9). Ingen events.
- alvorlig påvirkning af barnet (analyse 5.4) eller perinatal død (analyse 5.16). Meget få events.

Der sås en tendens til færre børn med lav Apgar-score ved brug af oral misoprostol, men forskellen var ikke signifikant (RR: 0,61, CI: 0,36-1,04) (analyse 5.13).

Kvinder med eller uden vandafgang

Der blev i Cochrane reviewet foretaget separate analyser for kvinder med eller uden vandafgang på effektmålene kejsersnit og fødsel indenfor 24 timer.

I analysen af 7 studier med 2.481 kvinder uden vandafgang (moderat evidensniveau) sås en lavere hyppighed i risikoen for kejsersnit (20% vs. 26%; RR 0,81, 95% CI 0,70 - 0,93) (analyse 6.3). Der var ingen forskel i fødsel inden 24 timer eller hyperstimulation med CTG-forandringer (analyse 6.1, 6.2). Der var ingen tilfælde af alvorlig påvirkning af mor eller barn (analyse 6.4 - 6.5).

I ét studie hos kvinder med primær vandafgang (lavt evidensniveau) var der ikke signifikant forskel i hyppigheden af kejsersnit (analyse 7.2). Signifikant færre kvinder igangsæt med oral misoprostol havde ikke født vaginalt indenfor 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). Der blev ikke rapporteret resultater på andre effektmål.

Andre subgrupper

Hvad angår igangsættelse af gravide, der venter tvillinger, har ingen af de randomiserede studier inkluderet denne population. Tre observationelle studier [19-21] (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.

6.1.2 Oral misoprostol vs. vaginal misoprostol tablet

Konklusion

RADS finder, at oral misoprostol i lav dosis reducerer risikoen for hyperstimulation med CTG-forandringer og lav Apgar-score sammenlignet med vaginal misoprostol (moderat evidensniveau; gældende for analyser af alle kvinder).

Baggrund

I Cochrane reviewet [17] indgik 37 studier med i alt 6.417 kvinder (moderat evidensniveau), der blev 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).

For de klinisk relevante doser medførte oral behandling med 50 mikrogram oral misoprostol en signifikant lavere risiko for hyperstimulation med CTG-forandringer end vaginal misoprostol (RR 0,41; CI: 0,23-0,70). For 25 mikrogram oral misoprostol sås en tilsvarende trend, men denne var ikke signifikant (RR 0,30; CI: 0,07-1,19). En oral dosis på 200 mikrogram (som ikke anvendes i Danmark) gav til gengæld en signifikant forøgelse af risikoen (RR 1,61; CI: 1,07-2,43). Der var ikke statistisk signifikant forskel på de to administrationsveje af misoprostol, når alle orale doser (25-200 mikrogram) blev analyseret under ét (alle i analyse 21.2).

Behandling med oral misoprostol i dosen 50 mikrogram medførte statistisk signifikant mindre risiko for lav Apgar-score (RR 0,54; 95% CI 0,33-0,87), og der sås en trend mod samme resultat ved 25 mikrogram (RR 0,38; 95% CI 0,15-1,02). Ved 100 og 200 mikrogram var forskellen ikke signifikant. I den overordnede analyse af alle doser var der også signifikant lavere risiko for lav Apgar-score ved oral misoprostol (RR 0,60; 95% CI 0,44-0,82) (alle i analyse 21.13)

Der var, uanset dosis, ikke statistisk signifikante forskelle mellem oral og vaginal misoprostol hvad angår

- risikoen for kejsersnit (analyse 21.3)
- antal kvinder, der ikke havde født vaginalt indenfor 24 timer (analyse 21.1)
- alvorlig påvirkning af moderen inkl. død (analyse 21.5)
- alvorlig påvirkning af barnet inkl. perinatal død (analyse 21.4)

Supplerende litteratur

Ved den supplerende litteratursøgning blev der fundet yderligere 2 studier [22,23] (lavt evidensniveau). Der er tale om to indiske studier, hvor forekomsten af lav Apgar-score er meget høj (op til 19%). Studierne afspejler således ikke en sikkerhedsstandard, der er på niveau med den, der ses i Vesteuropa. De to studier har derfor ikke givet anledning til ændringer af de konklusioner, der er draget ud fra Cochrane reviewet.

6.1.3 Oral misoprostol i forskellige doser

Konklusion

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 (meget lavt evidensniveau).

Baggrund

I Cochrane reviewet [17] 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).

I de direkte sammenligninger ses ingen signifikante forskelle, men dette skyldes formentlig det lave patientantal.

6.1.4 Vaginal misoprostol tablet vs. dinoproston vagitorie

Konklusion

RADS finder, at vaginal misoprostol medfører færre kvinder, som ikke har født vaginalt inden for 24 timer end vaginal dinoproston (moderat evidensniveau; gældende for analyser af alle kvinder).

Baggrund

I Cochrane reviewet omhandlende vaginal misoprostol [16] 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).
Historisk

Alle kvinder

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

Der var ikke forskel på vaginal misoprostol og dinoproston hvad angår

- risikoen for kejsersnit (analyse 11.3)
- hyperstimulation med CTG-forandringer (analyse 11.2)
- lav Apgar-score (analyse 11.13)
- uterusruptur (analyse 11.9). Kun én event i hver gruppe.
- alvorlig påvirkning af moderen (analyse 11.5) Ingen events.
- alvorlig påvirkning af barnet inkl. perinatal død (analyse 11.4). Kun én event.

Kvinder med eller uden vandafgang

Der blev i Cochrane reviewet foretaget separate analyser for kvinder med eller uden vandafgang (lavt evidensniveau).

Hos kvinder med vandafgang (ét studie) var der ikke signifikant forskel på kejsersnit, hyperstimulation med CTG-forandringer eller lav Apgar-score (analyse 15.1, 15.2 og 15.5). Der blev ikke rapporteret resultater på andre effektmål.

Hos kvinder, uden vandafgang og med variabel/udefineret cervix, var der ikke signifikant forskel på kejsersnit, hyperstimulation med CTG-forandringer eller perinatal død (ingen events) (analyse 14.2, 14.1 og 14.7). Der blev ikke rapporteret resultater på andre af de valgte effektmål. Hos kvinder, uden vandafgang og med ufavorabel cervix, var der signifikant færre kvinder igangsat med vaginal misoprostol, som ikke havde født indenfor 24 timer sammenlignet med vaginal dinoproston (RR 0,78; 95% CI 0,67-0,91)(analyse 13.1). Der var omvendt flere tilfælde af hyperstimulation med CTG-forandringer ved igangsættelse med vaginal misoprostol (RR 1,88; 95% CI 1,29–2,72)(analyse 13.2), men ingen forskel på alvorlig

påvirkning af barnet inkl perinatal død (én event), risikoen for kejsersnit eller lav Apgar-score (analyse 13.4, 13.3 og 13.12).

Øvrige populationer

Der var ingen data for de øvrige subpopulationer (som specificeret i afsnit 5.1).

6.1.5 Vaginal misoprostol tablet i forskellige doser

Konklusion

RADS finder, at lav-dosis vaginal misoprostol medfører lavere risiko for hyperstimulation med CTG-forandringer end høj-dosis vaginal misoprostol (moderat evidensniveau).

Baggrund

Cochrane reviewet vedrørende vaginal misoprostol [16] 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).

Der var i lav-dosis gruppen signifikant mindre risiko for hyperstimulation med CTG-forandring (analyse 39.2) (RR 0,51; 95% CI 0,37 – 0,69 rapporteret i 16 studier).

Der var ingen forskel i antal kvinder, der ikke havde født vaginalt inden for 24 timer (analyse 39.1), i risikoen for kejsersnit (analyse 39.3), i alvorlig påvirkning af moderen inkl. død (analyse 39.4), uterusruptur (analyse 19.8), lav Apgar-score (analyse 39.12), eller perinatal død (39.14), når alle kvinder var inkluderet i analysen. Der blev ikke rapporteret resultater på andre effektmål.

Historisk

6.1.6 Dinoproston vaginalindlæg vs. andre

Konklusion

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 punkt 6.1.7.

Baggrund

Vs. oral misoprostol

I det nyeste Cochrane review fra 2014 [17] 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) [24].

I studiet er der ikke fundet signifikant forskel i kejsersnit (analyse 40.2) eller hyperstimulation med CTG-forandringer (analyse 40.1). Data for fødsel inden for 24 timer, alvorlig påvirkning af moderen eller Apgar-score fremgår ikke. For dinoproston vaginalindlæg sås 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 CI: 0,88-55,60), men ingen forskel i neonatal død alene (ét tilfælde i hver gruppe) (analyse 40.3 og 40.8).

Vs. vaginal misoprostol tablet

I Cochrane reviewet omhandlende vaginal misoprostol [16] indgår seks studier med i alt 940 kvinder (moderat evidensniveau), hvori vaginal misoprostol sammenlignes med dinoproston vaginalindlæg (10 mg frigivet over 12 eller 24 timer).

Vedrørende andelen af kvinder, der ikke har født indenfor 24 timer, er der kun statistisk signifikant forskel i to små studier – i det ene til misoprostols fordel, i det andet til

dinoprostons fordel (analyse 11.1). Tilsvarende for hyperstimulation med CTG-forandringer (analyse 11.2). I analysen af kejsersnit (analyse 11.3) og analysen af lav Apgar-score (analyse 11.13) ses ingen forskel på vaginal misoprostol og dinoproston vaginalindlæg.

De seks studier har ikke rapporteret data vedrørende alvorlig påvirkning af mor og barn, perinatal død eller uterusruptur.

Vs. misoprostol vaginalindlæg

Der er herudover fundet ét studie, som sammenligner dinoproston vaginalindlæg med misoprostol vaginalindlæg [25]. Studiets resultater gennemgås i punkt 6.1.7.

6.1.7 Misoprostol vaginalindlæg vs. dinoproston vaginalindlæg

Konklusion

RADS finder, at misoprostol vaginalindlæg i sammenligning med dinoproston vaginalindlæg mindsker andelen af kvinder, der ikke har født vaginalt indenfor 24 timer, men at risikoen for hyperstimulation med CTG-forandringer samtidig øges (moderat evidensniveau).

RADS har ikke identificeret randomiserede undersøgelser, der gør det muligt at vurdere effekt/bivirkningsforholdet mellem misoprostol vaginalindlæg og de øvrige interventioner, men vurderer, at hyppigheden af hyperstimulation med CTG-forandringer umiddelbart ser høj ud i forhold til frekvenserne i den øvrige litteratur (meget lavt evidensniveau).

Baggrund

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 [25].

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

Der var ikke signifikant forskel på kejsersnit eller Apgar-score. Der var ét tilfælde af uterusruptur i misoprostol-gruppen og ingen i dinoproston-gruppen.

Vs. andre

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

Opsummering af væsentligste forskelle i effekt og bivirkninger

Interventioner	Oral misoprostol	Vaginal misoprostol tablet	Dinoproston vagitorier	Misoprostol vaginalindlæg	Dinoproston vaginalindlæg
Oral misoprostol	Ingen forskelle ved direkte sammenligning af høj vs. lav dosis	Færre børn med lav Apgar-score og færre tilfælde af hyperstimulation med CTG-forandringer ved oral misoprostol i lav dosis	Færre kejsersnit ved oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time	NA	NA
Vaginal misoprostol tablet		Lavere risiko for hyperstimulation med CTG-forandringer ved direkte sammenligning af høj vs lav dosis	Færre kvinder der ikke har født vaginalt indenfor 24 t ved vaginal misoprostol	NA	Ingen forskelle
Dinoproston vagitorier				NA	NA
			Historisk		
Misoprostol vaginalindlæg					Færre kvinder der ikke har født vaginalt indenfor 24 t men også flere med hyperstimulation med CTG-forandringer ved misoprostol vaginalindlæg
Dinoproston vaginalindlæg					

6.2 Organisering af igangsættelse

6.2.1 Ambulant igangsættelse vs. igangsættelse under indlæggelse

Konklusion

RADS finder ikke nok data til at kunne anbefale den ene fremgangsmåde frem for den anden. Det anbefales derfor, at der etableres 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 (se bilag 1). Endelig skal der foreligge retningslinjer i afdelingen med henblik på adækvat visitation, når den fødende henvender sig.

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 at være velfungerende, vurderet ud fra tilbagemeldinger fra afdelingerne.

RADS anerkender, at evidensgrundlaget er sparsomt og anbefalingerne 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.

I et Cochrane review fra 2009 [26] sammenlignes ambulant induktion med induktion under indlæggelse. Kun tre arbejder har kunnet anvendes, og disse tre arbejder har anvendt tre forskellige lægemidler/metoder til igangsættelse. Det konkluderes, 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 [27] 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 arbejder med totalt 2.616 kvinder blev gennemgået. Der var anvendt vaginal og intra-cervikal dinoproston, vaginal og oral misoprostol, isosorbid mononitrat, mifepriston, østrogen og akupunktur. Det konkluderes, at ambulant igangsættelse er en mulighed ("*is feasible*"), og at væsentlige bivirkninger er sjældne, men at man ikke kan vurdere, hvilke interventioner kvinderne foretrækker, eller hvilke interventioner, der er mest effektive eller mest sikre til ambulant igangsættelse af fødslen.

Efterfølgende er der publiceret et enkeltstående review [28]. Her summeres effekt- og sikkerhedsresultater per intervention. Resultaterne er ikke sammenlignet på tværs, og konklusionen er, at ambulant 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 ambulant igangsættelse af fødsler, der konkluderer, at ambulant igangsættelse kan være et relevant valg ud fra den fødendes perspektiv [29].

6.2.2 Monitorering i forbindelse med igangsættelse

Konklusion

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 ambulante igangsættelse eller igangsættelse under indlæggelse. De fleste arbejder har anvendt CTG-monitorering før behandlingen, og enkelte arbejder har desuden anvendt CTG efter behandlingen.

6.2.3 Delegeret ordination

Konklusion

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 ambulante 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 [30].
Historisk

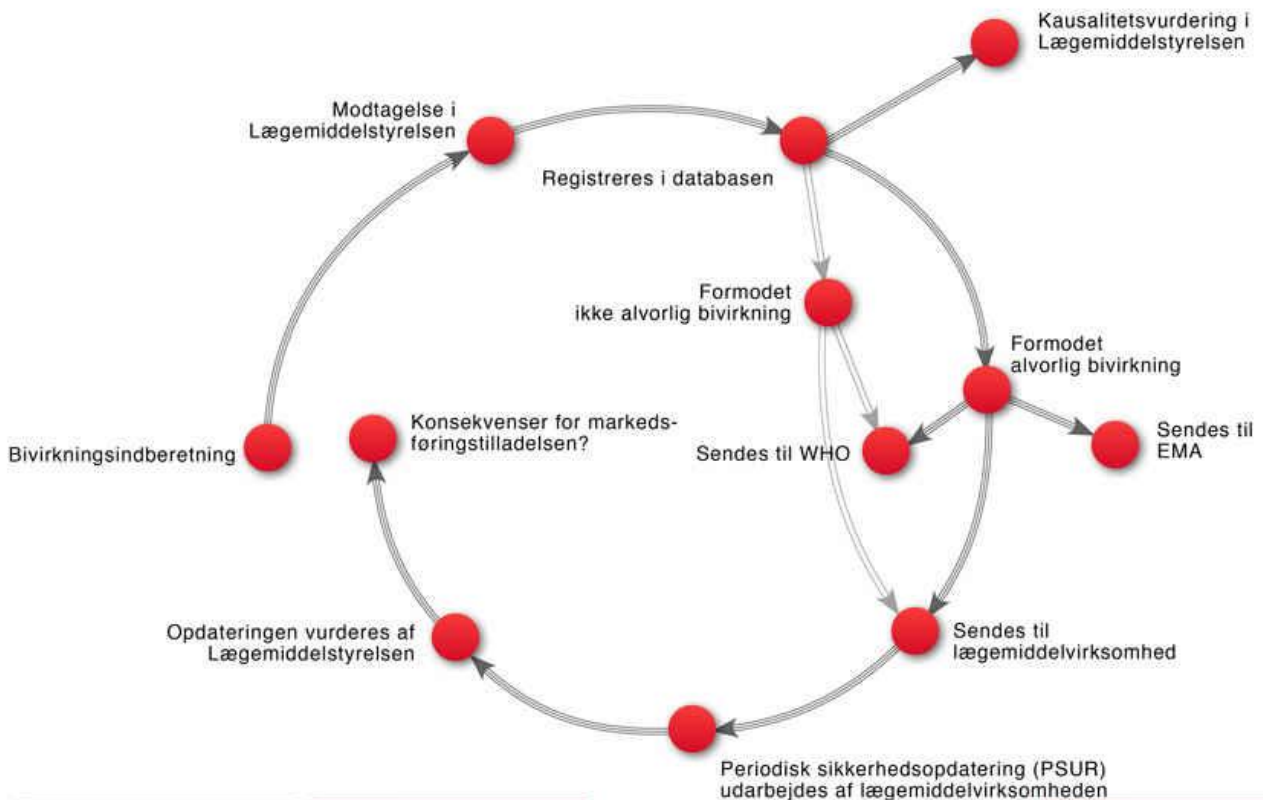
6.3 Værdier og præferencer

Konklusion

RADS finder det veldokumenteret, at misoprostol som tablet har en forbedret effekt og sikkerhed i forhold til alternativerne (se punkt 6.1). Derudover er lægemidlet anvendt gennem en længere årrække i Danmark og andre vestlige lande, uden at der derved er dokumenteret alvorlige sikkerhedsbrist. RADS bestyrkes i sin opfattelse af WHO's anbefaling af oral misoprostol til igangsættelse af fødsler fra 2011 [31]. Det er således RADS' vurdering, at misoprostol som tablet er det bedste alternativ. Det er i den konkrete situation nødvendigt at træffe et valg mellem den bedste behandling af den fødende og de regulatoriske hensyn. Her har RADS valgt at lade hensynet til de fødende være tungestvejende.

Baggrund

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 Sundhedsstyrelsens hjemmeside [32] ses, at der siden 1968 kun er indberettet 62 bivirkninger til dinoprostol og 379 til misoprostol (misoprostol anvendes også til andre indikationer end igangsættelse af fødsler). Tallene kan ikke anvendes til at sammenligne lægemidternes 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 har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger, både vedrørende registrerede og ikke-registrerede lægemidler.

6.4 Compliance/convenience

Der er kun identificeret et enkelt studie, der belyser kvindernes tilfredshed, og dette viser ikke nogen forskel mellem oral og vaginal misoprostol [17].

6.5 Håndtering af lægemidlerne

Misoprostol tabletter til oral brug skal opbevares ved stuetemperatur (max 25 °C). De bør ikke indtages samtidig med et fedtrigt måltid, da det kan hæmme absorptionen. Kan anvendes i forbindelse med ambulante behandling, både med og uden selvadministration.

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. Skal anvendes under indlæggelse.

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.

Skal anvendes under indlæggelse.

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, og temperaturen dagligt bliver kontrolleret.

Skal anvendes under indlæggelse.

For de lægemidler der kræves opbevaret i køleskab eller fryser, kan der forekomme hændelser, som har en betydning for lægemidlets holdbarhed.

6.6 Konklusion vedrørende lægemidlerne

RADS anbefaler oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time frem for vaginal dinoproston pga. signifikant færre kejsersnit. Oral misoprostol 25 mikrogram hver 2. time i form af tabletter anbefales frem for vaginal misoprostol, idet der er lavere risiko for hyperstimulation med CTG-forandringer og risiko for lav Apgar-score. Samtidig er oral dosering fordelagtig både i form af en hurtigere indsættende virkning og hurtigere udskillelse i forhold til vaginal administration. Endelig kan oral misoprostol anvendes til ambulante igangsættelse både med og uden selvadministration, og stiller ikke krav til særlig opbevarings-temperatur.

Oral misoprostol 50 mikrogram sidestilles med dinoproston vagitorier og med vaginal misoprostol som alternativer, der kan overvejes. Sidestillingen skyldes, at der ikke er fundet forskelle i effekt og bivirkninger. Dog har misoprostol tabletter de ovenfor nævnte fordele vedrørende ambulante brug og opbevaring.

De to vaginalindlæg med hhv. misoprostol og dinoproston vurderes som ligeværdige alternativer, der ikke anbefales rutinemæssigt. Sidestillingen af de to vaginalindlæg er baseret på, at den fordel misoprostol-indlægget kunne siges at have i form af flere vaginale fødsler indenfor 24 timer, ophæves af en øget risiko for hyperstimulation med CTG-forandringer. Grunden til at vaginal-indlæggene ikke anbefales rutinemæssigt er, at evidensgrundlaget er mere spinkelt end for alternativerne. Desuden at hyppigheden af hyperstimulation med CTG-forandringer umiddelbart ser høj ud i forhold til hyppighederne ved alternativerne. Derudover kan indlæggene kun anvendes under indlæggelse og skal desuden opbevares i dybfryser, hvilket stiller betydelige krav til kølekæde og opbevaring i afdelingerne.

Placeringen af lægemidlerne kan ses i skemaet nedenfor.

Forskellige populationer

Selvom der hos kvinder uden vandafgang og med ufavorabel cervix er fundet signifikant forskel i risikoen for hyperstimulation med CTG-forandringer til fordel for vaginal dinoproston, finder RADS det ikke hensigtsmæssigt at anbefale vaginal dinoproston til denne meget specifikke subgruppe. Dette primært fordi RADS vurderer, at udsigten til at opnå færre kejsersnit hos den samlede gruppe af kvinder vejer tungere, når man samtidig tager hensyn til patientsikkerheden (der er øget risiko for utilsigtede hændelser ved brug af to forskellige præparater til samme indikation) og lægemiddelhåndteringen (dinoproston skal opbevares på køl).

RADS har ikke fundet evidens, der tyder på at kvinder, der venter tvillinger, skal behandles med andre lægemidler end de, der anvendes til andre populationer.

RADS har således ikke fundet evidens for at skelne mellem lægemiddelvalg til de fem subgrupper (jf. afsnit 5.1), men skal pointere, at der i praksis er områder, hvor kvinderne skal behandles forskelligt (f.eks. i forhold til ambulante igangsættelse, se afsnit 6.2).

	Kvinder uden ar i uterus, og med levende foster i hovedstilling efter 34 uger.
	De formelle indikationer er beskrevet i særskilte DSOG guidelines.
Anbefales	<ul style="list-style-type: none"> Oral misoprostol (tablet) 25 mikrogram hver 2 time, max 200 mikrogram per døgn*
Kan overvejes	<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 Vaginal misoprostol (tablet) 25 mikrogram hver 4. time, max 100 mikrogram per døgn
Kan ikke anbefales rutinemæssigt	<ul style="list-style-type: none"> Vaginal dinoproston (vaginalindlæg) 10 mg over 24 timer Vaginal misoprostol (vaginalindlæg) 200 mikrogram over 24 timer
Kan ikke anbefales	<ul style="list-style-type: none"> NA

*Under forudsætning af, at afdelingen har en udleveringstilladelse. Idet ordination af ikke-godkendte lægemidler medfører skærpet informations- og journalføringspligt er det samtidig en forudsætning, at kvinden har givet informeret samtykke efter gennemlæsning af patientinformationen (se forslag i bilag 1) og at samtykket og informationsgrundlaget er journalført. Kan forudsætningerne ikke imødekommes, bør den næste gruppe lægemidler overvejes.

Historisk

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Ikke relevant.

8 Kriterier for igangsætning af behandling

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

9 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 igangsat fødsel.

10 Kriterier for skift af behandling

Se nedenstående.

11 Kriterier for seponering af behandling

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

12 Algoritme

Ikke relevant.

13 Monitorering af lægemiddelforbruget

Når en lægemiddelrekommandation foreligger, vil RADS følge lægemiddelforbruget via kvartalsvise forbrugsrapporter.

14 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.

15 Bilag

Bilag 1: Forslag til patientinformation vedrørende oral misoprostol og alternativerne.

Historisk

16 Referencer

- 1) Hedegaard M, Lidegaard Ø, Skovlund CW et al. Reduction of stillbirths at term after new birth induction paradigm: results of a national intervention. *BMJ Open* 2014;4:e005785.doi:10.1136/bmjopen-2014-005785
- 2) DSOG guideline: Graviditet efter termin - 2011.
http://www.dsog.dk/files/Graviditas%20prolongata2011_endelig.pdf
- 3) DSOG guideline: Igangsættelse af fødsel - 2014.
<http://dsog.dk/wp/wp-content/uploads/2013/02/PP-med-2014.pdf>
- 4) DSOG guideline: Sectio antea - 2013.
http://www.dsog.dk/sandbjerg/sectio_antea.pdf
- 5) www.ssi.dk
- 6) www.produktresumme.dk
- 7) www.micromedex.com
- 8) www.pro.medicin.dk
- 9) Abdel-Aleem H, Villar J, Gulmezoglu AM 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;108(1):25-8
- 10) Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002 Feb;17(2):332-6
- 11) Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A et al. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999 Feb;93(2):275-80
- 12) Karim A, Rozek LF, Smith ME et al. Effects of food and antacid on oral absorption of misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog. *J Clin Pharmacol* 1989 May;29(5):439-43
- 13) Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997 July;90(1):88-92
- 14) Fiala C, Aronsson A, Granath F et al. Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol. *Hum Reprod* 2005 Dec;20(12):3414-8
- 15) 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.
- 16) Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM & Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 10. Art. No. : CD000941. DOI:10.1002/14651858.CD000941.pub2.
- 17) Alfirevic Z, Aflaifel N & Weeks A. Oral misoprostol for induction of labor. *Cochrane Database Syst Reviews* 2014 Issue 6. Art. No.: CD001338. DOI: 10.1002/14651858.CD 001338.pub3.
- 18) Alfirevic,Z. and Weeks,A. (2010) Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane. Database. Syst. Rev., CD001338*
- 19) Wolfe MD, de la Torre L, Moore LE et al. Is the protocol for induction of labor in sigletons applicable to twin gestations? *J Reprod Med* 2013; 58 (3-4): 137-42.
- 20) Simoes T, Condeco P, Dias E et al. Induction of labor with oral misoprostol in nulliparous mothers of twins. *J Perinat Med* 2006; 34(2): 111-4.
- 21) Bush MC, Csaba A, Eddeleman KA et al. Is misoprostol safe for labor induction in twin gestations? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(1): 35-8.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Rouzi AA, Alsibani S, Mansouri N et al. Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor. *American Journal of Obstetrics And Gynecology* 2014; 210(1): 66.el-6.
- 25) Wing DA, Brown R, Plante LA et al. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 533-41.
- 26) Kelly AJ, Alfirevic Z,Dowswell T. Outpatient versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007372. DOI: 10.1002/14651858.CD007372.pub2
- 27) Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, Norman JE, Alfirevic Z. Different methods for the induction of labour in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD007701. DOI: 10.1002/14651858.CD007701.pub2.
- 28) Rauf Z & Alfirevic Z. Outpatient Approaches to Elective Induction of Labor: Past, Present and Future. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57(2): 391-400.

- 29) Nielsen IA, Kildahl KBS, Givskov L. Ambulant Igangsættelse - en sikker og tryk løsning? UCN Aalborg juli 2012
- 30) www.retsinformation.dk
- 31) WHO recommendations for induction of labour. World Health Organization 2011.
- 32) www.sst.dk

Historisk

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>Jens Lyndrup, specialeansvarlig overlæge, lektor, dr. med. Region Sjælland - medlem af fagudvalget til 1. august 2014</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>
-----------------------------------	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Okt 2014	Historisk Dette er RADS' første vurdering af området

Bilag 1

Patientinformation til gravide kvinder om igangsættelse af fødsler med oral misoprostol skal som minimum indeholde information om behandlingsmuligheder, risici og bivirkninger, samt information om, at lægemidlet ikke er godkendt.

Nedenstående tekstforslag kan tjene til inspiration.

Vi anbefaler, at din fødsel sættes i gang med tabletter, der indeholder stoffet misoprostol. Misoprostol er oprindeligt udviklet og godkendt til et andet medicinsk formål, men stimulerer også livmoderen. Derfor er misoprostol tabletter gennem mange år blevet brugt til at sætte fødsler i gang, både i Danmark og i udlandet.

Inden vi kan behandle dig med misoprostol tabletter skal du give samtykke til behandlingen på baggrund af denne information:

- *Der findes andre typer medicin, som er godkendt af myndighederne til igangsættelse af fødsler. Ønsker du ikke at blive behandlet med misoprostol tabletter, kan vi tilbyde behandling med igangsættelsesmedicin til indføring i skeden. Denne medicin stimulerer også livmoderen og er også sikker at anvende.*
- *Fødselslæger og jordemødre i Danmark er dog enige om, at misoprostol tabletter er mere sikre. I videnskabelige undersøgelser har man således fundet, at misoprostol tabletter medfører, at færre kvinder får foretaget akut kejsersnit.*
- *Alle typerne af igangsættelsesmedicin kan medføre bivirkninger: en del kvinder får lidt diaré, kvalme eller hovedpine af medicinen. Man kan også få hududslæt eller feber. Der er desuden en meget lille risiko for, at livmoderen reagerer kraftigt på igangsættelsesmedicinen med voldsomme eller hyppige veer, så livmoderen brister. Denne risiko er mindre end 1:10.000*