

Misoprostol ved igangsetting av fødsel

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 3-2009

Oversikt over systematiske oversikter



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Det fødes ca 55 000 barn i Norge hvert år. For noen er det nødvendig med kunstig igangsetting av fødsel. Ved medikamentell igangsetting brukes misoprostol og di-noproston både ved modning av livmorhalsen og ved igangsetting av fødsel, mens oxytocin bare brukes som fødselsinduksjonsmiddel der livmor er vurdert som moden. Statens helsetilsyn har bedt Kunnskapssenteret om en systematisk kunnskapsoppsummering av effekt og sikkerhet ved bruk av misoprostol til igangsetting av fødsel. **Metode:** Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Vi søkte etter systematiske oversikter i følgende databaser: The Cochrane Library, CRD, Ovid Medline og Embase. Alle inkluderte systematiske oversikter ble kritisk vurdert med hensyn til kvalitet, samt at det ble utført en vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for enkelte utfall/endepunkter. Det er i tillegg utført en vurdering av juridiske aspekter knyttet til bruk av misoprostol til induksjon av fødsel. **Resultat:** Vi inkluderte fem systematiske oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene. I de systematiske oversiktene var misoprostol gitt vaginalt, oralt, sublingvalt og

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-254-1 ISSN 1890-1298

nr 3–2009

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

buccalt. Misoprostol ble benyttet i ulike doser og doseintervaller fra studie til studie. Hovedfunnene i denne kunnskapsoppsummeringen var at oral og vaginal administrasjon av misoprostol var minst like effektiv som dinoproston i å indusere fødsel innen 24 timer. Det kan forekomme flere bivirkninger slik som overstimulering av livmoren både med og uten endring i fosterets hjerterefrekvens.

Konklusjon: Det kan se ut som sikkerhet i noe større grad enn effekt varierte med dose misoprostol som ble gitt. For sublingval og buccal administrasjon er datagrunnlaget så lite at vi ikke sikkert kan trekke konklusjoner om effekt og sikkerhet.

Tittel	Misoprostol ved igangsetting av fødsel
English title:	Misoprostol for induction of labour
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Magne Nylenna , fung. <i>direktør</i>
Forfattere	Ringerike, Tove, <i>forsker (prosjektleder)</i> Samdal, Kristian, <i>rådgiver</i> Lyngstadaas, Anita, <i>seniorrådgiver</i> Johansen, Karianne, <i>seniorrådgiver</i> Runa Heimstad, overlege, St.Olavs hospital Jon Tuveng, avdelingsjef, Ringerike sykehus Ane Gerda Zahl Eriksson, assistentlege, Ringerike sykehus Marit Halvorsen, professor, Univertsitetet i Oslo Gjertsen, Marianne Klemp, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-254-1
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 3 – 2009
Prosjektnr	298
Rapporttype	Oversikt over systematiske oversikter
Antall sider	56 (65 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Statens helsetilsyn
Nøkkelord	Misoprosol, fødsel
Sitering	Ringerike T, Samdal K, Lyndstadaas A, Johansen K, Heimstad R, Tuveng J, Eriksson AGZ, Halvorsen M, Gjertsen MK. Misoprostol ved igangsetting av fødsel. Rapport Nr 3 - 2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke alle forfatterne for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, mars 2009

Ordlister og begrepsforklaringer

Ord eller begrep	Forklaring
Buccal administrasjon	Tabletten holdes i munnen og smelter langsomt mot kinnet
Fetal heart rate (FHR)	Fosterets hjertefrekvens
Konfidensintervall (KI)	Feilmargin rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga tilfeldige variasjoner. Med en gitt sikkerhet (ofte 95 %) rommer intervallet den sanne verdien i populasjonen
Intracervical administrasjon	Tablett, gel eller liknende føres akkurat på innsiden av livmorhalsmunnen
Odds ratio	Ratio mellom to odds. Odds beregnes som sannsynligheten for at noe skjer dividert med sannsynligheten for at det ikke skjer. $OR > 1$ betyr at intervensjonen (behandlingen) estimerer å øke oddsen for noe. Ved $OR = 1$ har tiltaket tilsynelatende ingen effekt på utfallet
Oral administrasjon	Tabletten svelges
Prostaglandin	Naturlig forekommende forbindelser i kroppen som er dannet fra umettede fettsyrer og nedbrytes raskt. Det finnes flere ulike typer og de har flere ulike effekter i kroppen, feks. påvirkning av blodkar, stimulere sammentrekninger i glatt muskulatur og påvirkning av syre og slimsekresjon i magesekken
Randomisert kontrollert studie (RCT)	Et studiedesign hvor deltakerne blir randomisert (tilfeldig fordelt) til intervensjons (behandlingsgruppe)- og kontrollgruppe
Relativ risiko	Sannsynligheten for at et utfall skjer i en eksposisjonsgruppe dividert med sannsynligheten for at det samme utfallet skjer i en gruppe med en annen eksposisjon

Statistisk signifikant	Resultater i analyse kan skyldes tilfeldige sammentreff. En statistisk test kan avgjøre om resultatene skyldes tilfeldigheter eller ikke. Testen kalkulerer sannsynligheten for at resultatet skyldes tilfeldigheter og gir en p-verdi. Det er vanlig å si at resultatet er statistisk signifikant dersom det er mindre enn 5 % sannsynlig at resultatet har oppstått tilfeldig ($p < 0,05$)
Sublingval administrasjon	Tabletten legges under tungen og skal smelte i munnen
Systematisk oversikt (SR)	En oversiktsartikkel der forfatterne har brukt en systematisk og eksplisitt fremgangsmåte for å finne, vurdere og oppsummere flere undersøkelser om samme emne
Uterin	Hører til eller har med livmoren (uterus) å gjøre
Vaginal administrasjon	Tablett, gel eller liknende føres inn i skjeden (vagina)

1-side oppsummering

Bakgrunn

Det fødes ca 55 000 barn i Norge hvert år. For noen er det nødvendig med kunstig igangsetting av fødsel. Ved medikamentell igangsetting brukes misoprostol og dinoproston både ved modning av livmorhalsen og ved igangsetting av fødsel, mens oxytocin bare brukes som fødselsinduksjonsmiddel der livmor er vurdert som moden. Statens helsetilsyn har bedt Kunnskapscenteret om en systematisk kunnskapsoppsummering av effekt og sikkerhet ved bruk av misoprostol til igangsetting av fødsel.

Metode

Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Vi søkte etter systematiske oversikter i følgende databaser: The Cochrane Library, CRD, Ovid Medline og Embase. Alle inkluderte systematiske oversikter ble kritisk vurdert med hensyn til kvalitet, samt at det ble utført en vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for enkelte utfall/endepunkter.

Det er i tillegg utført en vurdering av juridiske aspekter knyttet til bruk av misoprostol til induksjon av fødsel.

Resultater

Vi inkluderte fem systematiske oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene. I de systematiske oversiktene var misoprostol gitt vaginalt, oralt, sublingvalt og buccalt. Misoprostol ble benyttet i ulike doser og doseintervaller fra studie til studie.

Hovedfunnene i denne kunnskapsoppsummeringen var at oral og vaginal administrasjon av misoprostol var minst like effektiv som dinoproston i å indusere fødsel innen 24 timer. Det kan forekomme flere bivirkninger slik som overstimulering av livmoren både med og uten endring i fosterets hjerterefrekvens.

Konklusjon

Det kan se ut som sikkerhet i noe større grad enn effekt varierte med dose misoprostol som ble gitt. For sublingval og buccal administrasjon er datagrunnlaget så lite at vi ikke sikkert kan trekke konklusjoner om effekt og sikkerhet.

Sammendrag

BAKGRUNN

Denne rapporten er en bestilling fra Statens helsetilsyn som har bedt Kunnskaps-senteret om en systematisk kunnskapsoppsummering av effekt og sikkerhet ved bruk av misoprostol til igangsetting av fødsel.

Det fødes ca 55 000 barn i Norge hvert år. Omtrent 85 % er vaginale fødsler og av disse er det 10-15 % som blir igangsatt (indusert) med ulike medikamentelle og ikke-medikamentelle metoder, enten alene eller i kombinasjon. Ved medikamentell igangsetting brukes misoprostol og dinoproston både ved modning av livmorhalsen og ved igangsetting av fødsel, mens oxytocin bare brukes som fødselsinduksjonsmiddel der livmorhalsen er vurdert som moden.

Av legemidlene som benyttes er det bare dinoproston som har markedsførings-tillatelse i Norge for induksjon av fødsel og da bare i styrke og formulering til lokal bruk (applikasjon i livmorhalsen). Øvrige medikamenter (misoprostol, andre varianter av dinoproston og oxytocin) rekvireres enten til bruk på godkjeningsfritak, eller brukes utenom godkjent indikasjon.

Rapporten omhandler kunstig igangsetting av fødsel ved hjelp av misoprostol i ulike administrasjonsformer og i sammenlikning med dinoproston, nær termin og av levende foster.

METODE

Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Systematiske oversikter er kunnskapsoppsummeringer hvor det er gjort brede og systematiske søk for å identifisere all relevant vitenskapelig litteratur innen et område.

Vi søkte etter systematiske oversikter i følgende databaser: The Cochrane Library, CRD, Ovid Medline og Embase. To personer ved Kunnskaps-senteret gjennomgikk uavhengig av hverandre alle titler, sammendrag og senere mulig relevante artikler i fulltekst for vurdering opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Deretter vur-derte de uavhengig av hverandre alle inkluderte systematiske oversikter kritisk med

hensyn til kvalitet ved hjelp av sjekklister for kvalitetsvurdering. Studiekvaliteten ble definert som høy, middels eller lav.

I tillegg til å gjøre en totalvurdering av kvalitet for hver systematisk oversikt er det utført en vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for enkelte utfall/endepunkter. Dette har vi gjort ved hjelp av GRADE (Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

Vi har også innarbeidet et kapittel om juridiske aspekter vedrørende bruk av legemidler utenom godkjent indikasjon.

RESULTATER

Vi fant 419 unike titler i søket etter systematiske oversikter (SR). Basert på tittel og/eller sammendrag vurderte vi 26 titler som mulig relevante. De ble bestilt i fulltekst og videre vurdert for relevans og for kvalitet. Vi endte med fem systematiske oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene. De var av høy og middels kvalitet.

I de systematiske oversiktene var misoprostol gitt vaginalt, oralt, sublingvalt og buccalt. Misoprostol var benyttet i ulike doser og doseintervaller fra studie til studie.

Resultatene indikerte at bruk av misoprostol på flere effektmål, som vaginal nedkomst innen 24 timer, modning av livmorhals og tilleggsbehov for oxytocin, viste seg å være minst like effektiv som bruk av dinoproston. Resultatene var imidlertid avhengig av administrasjonsform og dosering. Enkelte bivirkninger forekom hyppigere ved bruk av misoprostol, og da spesielt uterin hyperstimulering uten og med endring i fosterets hjerterefrekvens. Av de mest alvorlige bivirkninger slik som innleggelse på nyfødt intensiv avdeling var det ingen signifikant forskjell, mens det for uterusruptur var umulig å konkludere på grunn av få tilfeller rapportert i studiene.

For norsk praksis er trolig vaginale sammenlikninger mest relevant. For vaginal misoprostol sammenliknet med vaginal dinoproston kom misoprostol best ut for ikke vaginal nedkomst innen 24 timer (RR 0,80 (0,73-0,87)), behov for oxytocin tillegg/økning (RR 0,64 (0,56-0,73)) og livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24 timer (RR 0,52 (0,27-0,98)) mens dinoproston kom best ut for uterin hyperstimulering uten endringer i fosterets hjerterefrekvens (RR 2,93 (2,04-4,2)), uterin hyperstimulering med endringer i fosterets hjerterefrekvens (RR 2,32 (1,62-3,32)), og misfarget fostervann (RR 1,45 (1,05-2,0)). For sammenlikningen av vaginal misoprostol med intracervical dinoproston var resultatene tilsvarende.

Den juridiske vurderingen belyser bl.a. informasjonsplikten overfor pasient, legemiddelansvaret og pasientskadeerstatningen. Den drøfter i tillegg hvem som har ansvar for skade ved bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjonsområde.

DISKUSJON

Datagrunnlaget for vurdering av effekt og sikkerhet var overraskende stort med tanke på at misoprostol til induksjon av fødsel ikke er den indikasjon legemiddelet er markedsført til.

I rapporten oppsummerer vi systematiske oversikter. Det er begrensninger til denne måten å løse problemstillinger på. En mulig svakhet er at dersom det er mangler ved de foreliggende oversikter, enten ved at viktige studier ikke er kommet med eller ved at studier som ikke er fullverdige inngår, vil man dra med seg disse manglene videre. Bruk av systematiske oversikter gir også begrensninger i hvilke utfall det er mulig å rapportere, da man er prisgitt forfatterens valg og ikke ser alle mulighetene som eventuelt foreligger i originalartiklene. I tillegg tar det vanligvis flere måneder fra det blir utført et søk etter litteratur til den endelige systematiske oversikten foreligger. Vi har avstått fra å gjøre et oppdateringssøk etter nyere randomiserte kontrollerte studier for å se om ny kunnskap vil endre konklusjonene i de systematiske oversiktene. Dette er selvsagt en begrensning.

De inkluderte systematiske oversiktene har basert seg på randomiserte kontrollerte studier. Totalt har studier med misoprostol inkludert om lag 20 000 kvinner. Basert på dette er det sannsynlig at misoprostol har vært studert i stort nok antall kvinner til å vise effekt og til å undersøke sikkerhet knyttet til bivirkninger som opptrer relativt hyppig, slik som uterin hyperstimulering. Derimot er antall kvinner på langt nær stort nok til å ha oppdaget forskjeller knyttet til sjeldne bivirkninger, slik som uterusruptur.

For fødende kvinner og deres familie er det trolig av interesse at de på lik linje med all annen behandling kan ha krav på erstatning dersom skade oppstår som følge av bruk av misoprostol til induksjon av fødsel. Forutsetningen er at det er tilstrekkelig årsakssammenheng mellom bruken av misoprostol og skaden, samt at skaden forårsaker et erstatningsberettiget tap.

KONKLUSJON

Hovedfunnene i denne kunnskapsoppsummeringen var at

- oral og vaginal administrasjon av misoprostol var minst like effektiv som dinoproston i å indusere fødsel innen 24 timer, men at det kan forekomme flere bivirkninger
- det kan se ut som sikkerhet i større grad enn effekt varierer med dose misoprostol som er gitt
- for sublingval og buccal administrasjon er datagrunnlaget så lite at vi ikke sikkert kan trekke konklusjoner om effekt og sikkerhet

Key messages

Misoprostol for induction of labour

Background: Approximately 55 000 children are born in Norway each year. It is sometimes necessary to induce labour artificially. With respect to induction with drugs, misoprostol and dinoprostone are used irrespective of whether the cervix is mature or not, while oxytocin only is used when the cervix is mature. The Norwegian Board of Health Supervision asked The Norwegian Knowledge Centre for the health Services to systematically review the efficacy and safety of misoprostol for induction of labour.

Method: This report is an overview of systematic reviews. We performed systematic searches in Cochrane Library, CRD and Ovid Medline and Embase. All included publications were evaluated for quality. In addition, we evaluated the quality of the evidence and the strength of recommendations for selected outcomes. .

We also performed an evaluation of legal aspects regarding the use of misoprostol for induction of labour.

Results: Five systematic reviews met our inclusion criteria. In the systematic reviews misoprostol was given vaginally, orally, sublingually or buccally. Misoprostol was used in different dosages and dosage intervals from study to study.

Our main findings were that vaginal and oral misoprostol was at least as effective as dinoprostone in inducing labour within 24 hours. However, it may have increased frequency of adverse events such as uterine hyperstimulation both without and with changes in fetal heart rate.

Conclusion: It may appear that safety is more sensitive to the dose of misoprostol than efficacy. For sublingual and buccal administration of misoprostol the amount of data were limited and we were not able to conclude on efficacy and safety.

Executive summary

Misoprostol for induction of labour

BACKGROUND

The Norwegian Board of Health Supervision asked The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to systematically review the efficacy and safety of misoprostol for induction of labour.

Approximately 55 000 children are born in Norway each year. Around 85 % are delivered vaginally and of these 10-15 % are induced by different methods, including drugs and mechanical or in combination. With respect to induction with drugs, misoprostol and dinoprostone are used irrespective of whether the cervix is mature or not, while oxytocin only is used when the cervix is mature.

Of the drugs used, only dinoprostone holds a marketing authorization in Norway for the indication of induction of labour, and as such only in a dose and formulation for intracervical use. Misoprostol, other forms of dinoprostone and oxytocin are obtained after notification to the Norwegian Medicines Agency or used off-label.

This report deals with induction of labour with misoprostol in different administration forms and in comparison to dinoprostone, close to term and of live foetus.

METHOD

This report is an overview of systematic reviews.

We performed systematic searches in Cochrane Library, CRD and Ovid Medline and Embase. Two employees at the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services examined all identified titles and abstracts. Potentially relevant publications were ordered in full-text and evaluated according to predefined criteria. All included publications were evaluated for quality. Study quality was assigned as high, medium or low. Evaluations were performed independently and disagreements were solved by discussion. In addition, we evaluated the quality of the evidence and the strength of recommendations for selected outcomes.

We also performed an evaluation of legal aspects regarding the use of drugs outside the approved indication.

RESULTS

We identified 419 unique titles in the search for systematic reviews. We considered 26 of these to be potentially relevant based on title and/or abstract. Of these, 5 systematic reviews were included based on specific inclusion criteria, Their quality ranged from medium to high.

In the systematic reviews misoprostol was given vaginally, orally, sublingually or buccally. It was used in different dosages and dosage intervals from study to study.

The results indicated that misoprostol was at least as effective as dinoprostone on several outcomes, as vaginal delivery not achieved within 24 hours, cervix unfavorable/unchanged after 12-24 hours and oxytocin augmentation. The results varied according to formulation and dosage. Some adverse events appeared more frequently with misoprostol, such as uterine hyperstimulation without and with changes in fetal heart rate. Differences in more serious adverse events, such as need for neonatal intensive care unit admission were not statistically significant, while data for uterine rupture were too limited to allow for conclusions.

With respect to Norwegian practice the vaginal comparisons seem most relevant. For vaginal misoprostol compared to vaginal dinoprostone, misoprostol had favourable outcomes in vaginal delivery not achieved within 24 hours (RR 0,80 (0,73-0,87)), oxytocin augmentation (RR 0,64 (0,56-0,73)) and cervix unfavorable/unchanged after 12-24 hours (RR 0,52 (0,27-0,98)) while dinoprostone was favored for hyperstimulation without changes in fetal heart rate (RR 2,93 (2,04-4,2)), hyperstimulation with changes in fetal heart rate (RR 2,32 (1,62-3,32)) and meconium-stained liquor (RR 1,41 (1,05-2,0)). Comparison of vaginal misoprostol with intracervical dinoprostone yielded similar results.

The legal evaluation emphasized on the need of patient information, drug liability and compensation to patients. It further discussed who is to be responsible for harm when drugs are used outside the approved indication

DISCUSSION

The amount of data was surprisingly high considering that induction of labour is “off-label” use of misoprostol.

An overview of systematic reviews has methodological limitations. One possible weakness is that shortcomings in the systematic reviews such as missing studies or

limited outcomes are carried on. Further the period of time between performing the literature search to the finished article introduces the possibility of missing out on the latest updates in the area. We have refrained from performing a search for new studies to see if further studies change the conclusions in the systematic reviews. This is a limitation in this report.

The included systematic reviews are based on randomized controlled studies. Studies on misoprostol have included around 20 000 women. This is probably enough women to show effect and examine adverse events that appear relatively frequent, such as uterine hyperstimulation. However, the numbers are not large enough to discover differences in rare adverse events, such as uterine rupture.

Pregnant women and their families are entitled to compensation after treatment with misoprostol for induction of labour just as they would be after other treatments. The condition is that there is a clear link of causation between the use of misoprostol and the adverse event, and that the adverse event also inflict an economic loss for the involved.

CONCLUSION

Our main findings were:

- vaginal and oral misoprostol were at least as effective as dinoprostone in inducing labour within 24 hours, but may have an increased frequency of adverse events
- It may appear that safety is more sensitive to the dose of misoprostol than efficacy
- For sublingual and buccal administration of misoprostol the amount of data is limited and we are not able to conclude on efficacy and safety.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

INNHOOLD	12
FORORD	14
PROBLEMSTILLING	15
INNLEDNING	16
Igangsetting av fødsel	16
Legemidler til modning av livmorhalsen /induksjon av fødsel	17
Norsk praksis for igangsetting av fødsel	17
Vurdering ved valg av legemiddel	18
Misoprostol	19
Endepunkter	21
Rapportens problemstilling	22
METODE	23
Litteratursøk	23
Inklusjonskriterier	23
Eksklusjonskriterier	24
Artikkelutvelgelse	24
Gradering av dokumentasjonsgrunnlag	24
RESULTATER	26
Kunnskapsgrunnlaget	26
Effekt og sikkerhet av misoprostol når det gis vaginalt	27
Effekt og sikkerhet av misoprostol når det gis oralt	32
Effekt og sikkerhet av misoprostol når det gis buccalt eller sublingvalt	38
Gradering av dokumentasjonsgrunnlaget	40
KVALITETSASPEKTER OG JURIDISKE KONSEKVENSER AV MISOPROSTOLBRUK UTENFOR GODKJENT INDIKASJON	41
Innledning	41
Legemiddelansvaret	42
Pasientskadeerstatningen	43
Ansvar for skade ved bruk av medikament utenfor oppgitt indikasjonsområde	44

Forvaltningsmessige sanksjoner mot helsepersonell	46
Informasjon til pasienten	47
DISKUSJON	48
Bruk av systematiske oversikter som datagrunnlag	48
Inndeling av kvinner i grupper avhengig av ulike kjennetegn	50
Datagrunnlaget for vurdering av effekt og sikkerhet	50
Bruk av misoprostol utenfor tiltenkt bruksområde (utenfor indikasjon)	52
KONKLUSJON	54
Behov for videre forskning	52
REFERANSER	55
VEDLEGG	57
Vedlegg 1 - Eksempel på legemidler som brukes i Norge til modning av cervix og/eller induksjon av fødsel	57
Vedlegg 2 - Søkestrategi	59
Vedlegg 3 - Kvalitetsvurderingsskjema for systematiske oversikter	61
Vedlegg 4 - Liste over ekskluderte studier	62
Vedlegg 5 - Gradering av dokumentasjonsgrunnlaget ved hjelp av GRADE	64

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i 2005 i oppdrag fra Statens helsetilsyn å lage en systematisk kunnskapsoppsummering av effekt og sikkerhet ved bruk av misoprostol til igangsetting av fødsel. Grunnlaget for forespørselen er den bruk av misoprostol utenfor godkjent indikasjon som finner sted ved norske fødeklionikker.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Tove Ringerike (prosjektleder)
- Kristian Samdal (prosjektmedarbeider)
- Marianne Klemp Gjertsen (prosjektansvarlig)

I tillegg har følgende personer bidratt til arbeidet

- Ingrid Harboe (bibliotekar)
- Karianne Johansen
- Anita Lyngstadaas
- Runa Heimstad (overlege, St. Olavs Hospital)
- Jon Tuveng (avdelingsleder, Ringerike Sykehus)
- Ane Gerda Zahl Eriksson (assistentlege, Ringerike Sykehus)
- Marit Halvorsen (professor, juridisk fakultet, Universitetet i Oslo)

Denne rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møte med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Rapporten har vært fagfelleurdert av Liv Merete Brynildsen Reinar og Hilde Tindderholt Myrhaug ved Kunnskapssenteret. I tillegg har rapporten vært fagfelleurdert av dr. med Irina Eide ved St. Olavs Hospital og dr. med Jakob Nakling ved Sykehuset Innlandet, Lillehammer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Marianne Klemp Gjertsen
Forskningsleder

Tove Ringerike
Prosjektleder

Problemstilling

Igangsetting av fødsel nær eller ved termin er en vanlig intervensjon i fødsels-
hjelpen. I følge norsk Medisinsk fødselsregister ble omtrent 13 % av alle vaginale
fødsler i 2006 induert med ulike medikamentelle og ikke-medikamentelle metoder,
enten alene eller i kombinasjon. Medikamentell fødselsinduksjon med eller uten
forutgående livmorhalsmodning omfatter bruk av syntetisk oxytocin og syntetiske
prostaglandinanaloger av type PGE1 (misoprostol) og PGE2 (dinoproston). Mens
bruksområdet til oxytocin er begrenset til fødselsinduksjon ved moden livmorhals
(cervix), brukes prostaglandiner både ved modning av livmorhalsen og induksjon av
fødsel. Per oktober 2008 har prostaglandinet dinoproston markedsføringstillatelse i
Norge (Minprostin®, endocervikalgel), mens misoprostol (Cytotec®) kun har mar-
kedsføringstillatelse til bruk ved ”Forebygging av ventrikkel- og duodenalsår ved
samtidig behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske midler hos pasienter
med legemiddelrelaterte sår i anamnesen”. Det er likevel en utstrakt bruk av
misoprostol til fødselsinduksjon.

Statens helsetilsyn ba derfor Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om å
utføre en systematisk gjennomgang av tilgjengelig dokumentasjon for å belyse
hvilken effekt og sikkerhet bruk av misoprostol har ved induksjon av fødsel.

Rapporten adresserer særlig følgende forskningsspørsmål:

- Hvilke kliniske effekter og sikkerhet eksisterer ved bruk av misoprostol til
modning av livmorhals og som fødselsinduksjonsmiddel sammenliknet med
dinoproston?
- Varierer effekt og sikkerhet avhengig av hvilken dose og formulering av
misoprostol som benyttes?
- Varierer effekt og sikkerhet av misoprostol mellom ulike subgrupper av
pasienter?
- Hvilke kvalitetsaspekter og juridiske konsekvenser har det å benytte
misoprostol utenom godkjent indikasjon?

Innledning

Denne rapporten er en bestilling fra Statens helsetilsyn som har bedt Kunnskaps-senteret om en systematisk kunnskapsoppsummering av effekt og sikkerhet ved bruk av misoprostol til igangsetting av fødsel.

Det fødes ca 55 000 barn i Norge hvert år. Omtrent 85 % er vaginale fødsler og av disse er det 10-15 % som blir indusert med ulike medikamentelle og ikke-medikamentelle metoder, enten alene eller i kombinasjon. I denne rapporten vil vi kun omhandle kunstig igangsetting av fødsel ved hjelp av misoprostol i ulike administrasjonsformer og sammenlikning med dinoproston, nær termin og av levende foster.

IGANGSETTING AV FØDSEL

Det kan være ulike årsaker til at det er ønskelig og/eller nødvendig å sette i gang fødselen. Det foretas en vurdering hvor fordelene for mor eller barn er større enn risikoen ved å fortsette svangerskapet. Norsk gynekologisk forening (NGF) har utarbeidet en omfattende veileder om svangerskapsomsorg; forekomst, diagnostikk, forebygging, tiltak, behandling og oppfølging (1). Denne, "Veileder i fødselshjelp" fra 2008, angir også ulike undergrupper for tilstander eller situasjoner som taler for eller i mot igangsetting av fødsel nær eller til termin.

Kunstig igangsetting av fødsel kan utføres både medikamentelt og ikke-medikamentelt, enten alene eller i kombinasjon. Ikke-medikamentelle metoder omfatter fosterhinnerivning, såkalt "hinneløsning" (stripping) og innsetting av balonkateter intracervikalt, mens medikamentell fødselsinduksjon med eventuell forutgående livmorhalsmodning omfatter bruk av syntetisk oxytocin og syntetiske prostaglandinanaloger av type PGE1 (misoprostol) og PGE2 (dinoproston).

En vurdering av livmorhalsens modningsgrad er vesentlig når fødselen skal igangsettes. Livmorhalsens modningsgrad kan bedømmes ved hjelp av Bishop-score, som er en sammenstilling av ulike forhold ved livmorhals og fosterhode. Når livmorhalsen er moden, kan man i en del tilfeller sette i gang fødsel ved å ta hull på fosterhinnen (amniotomi) og deretter stimulere riaktivitet med oxytocin. Ved umoden

livmorhals må man bruke legemidler som modner livmorhals før selve fødselen igangsettes (1).

LEGEMIDLER TIL MODNING AV LIVMORHALSEN /INDUKSJON AV FØDSEL

I henhold til ”veileder i fødselshjelp” har prostaglandiner både en plass ved modning av livmorhalsen og induksjon av fødsel, mens oxytocin bare brukes som fødselsinduksjonsmiddel der livmor er vurdert som moden (1).

Av legemidlene som benyttes er det bare dinoproston som har markedsførings-tillatelse til bruk ved livmorhalsmodning/induksjon av fødsel og da bare i styrke og formulering til lokal bruk (applikasjon i livmorhalsen). Øvrige medikamenter rekvireres enten til bruk på godkjenningss fritak, eller brukes utenom godkjent indikasjon (såkalt ”off-label” bruk) til ikke godkjent pasientgruppe og/eller ikke godkjent administrasjonsmåte (applikasjonssted). Bruk av legemidler til livmorhalsmodning/induksjon av fødsel i norsk helsevesen er i stor grad basert på legemidler uten markedsføringstillatelse i Norge. De ulike fødeavdelinger/ kvinneklinikker har til dels ulik praksis hva gjelder bruk av legemidler på denne indikasjonen (se vedlegg 1 for en oversikt over de mest brukte legemidlene).

NORSK PRAKSIS FOR IGANGSETTING AV FØDSEL

I Medisinsk fødselsregister er induksjonsmetoder registrert som henholdsvis i) prostaglandin, ii) oxytocin, iii) amniotomi og iv) annet (2). Flere metoder kan være registrert på samme pasient. Bruken av prostaglandin som middel for igangsetting av fødsel har økt kraftig de siste årene, jfr. tabell 1.

Tabell 1. Andel induserte fødsler der prostaglandin er benyttet som fødselsinduksjonsmiddel (alene eller i kombinasjon med andre metoder) ifølge Medisinsk fødselsregister

År	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
% induserte fødsler	39,0	42,3	52,1	52,9	57,6	58,1	57,6	52,0

I gruppen prostaglandiner har ikke Medisinsk fødselsregister statistikk over hvilke virkestoff (dinoproston, misoprostol) eller legemidler (Minprostin, Prostin E2, Propess, Cytotec, apotekfremstilte misoprostol-preparater) som har vært brukt for igangsetting av fødsler. Signaler fra fagmiljøet tilsier imidlertid at legemidler i stor utstrekning benyttes utenom godkjent indikasjon i Norge, og at Minprostin endo-

cervikalgel (i styrke 0,5 mg) som det eneste registrerte legemidlet i Norge, bare har en liten markedsandel innenfor bruksområdet fødselsinduksjon til termin.

VURDERING VED VALG AV LEGEMIDDEL

Ved bruk av prostaglandiner for livmorhalsmodning/induksjon av fødsel står valget mellom dinoproston og misoprostol som farmakologisk aktiv substans. Generelle opplysninger om effekt, bivirkninger, sikkerhet og optimal dosering i følge administrasjonsmåten for den enkelte substans er viktige vurderinger i så måte. Et valg mellom dinoproston og misoprostol innebærer imidlertid også et valg mellom preparater med og uten markedsføringstillatelse i Norge og/eller bruk av legemidler innenfor eller utenom godkjent indikasjon i Norge. Sentrale vurderinger blir da i hvilken grad et preparat er dokumentert i forhold til det bruksområdet helsetjenesten faktisk benytter preparatet til, dvs. om bruken basert på foreliggende dokumentasjon kan begrunnes som faglig forsvarlig. Denne fortolkningsrammen gir fire kategorier for valg av preparat:

Markedsført legemiddel – bruk innenfor godkjent indikasjon

Et legemiddel som har markedsføringstillatelse i Norge innehar formell dokumentasjon hva gjelder kvalitet, sikkerhet og effekt – der medikamentets styrke og legemiddelform (formulering/administrasjonsmåte) er tilpasset preparatets bruksområde. Videre forenkler bruk av markedsførte legemidler den informasjon som helsearbeidere skal gi til pasient/foreldrepar.

Markedsført legemiddel – bruk utenom godkjent indikasjon

Et legemiddel med markedsføringstillatelse som brukes utenom godkjent indikasjon ("off-label"), og som i sitt bruksområde eventuelt administreres annerledes og/eller reformuleres, har ikke undergått vurdering av norske legemiddelmyndigheter. Dette pålegger de involverte fagmiljøer et selvstendig ansvar i å vurdere forsvarligheten ved slik bruk gjennom interne kvalitetsrutiner og nasjonale/internasjonale publiserte resultater.

Legemiddel på godkjenningfritak – bruk innenfor andre lands godkjente indikasjon

Et legemiddel som ikke har markedsføringstillatelse i Norge kan av ulike grunner være registrert i andre land. Et legemiddel som gjennom en registreringsprosess har undergått vurdering av et eller flere lands legemiddelmyndigheter med hensyn til kvalitet, sikkerhet og effekt, vil i mange sammenhenger kunne inneha tilsvarende nivå på dokumentasjon som en formell godkjenning av norske legemiddelmyndigheter ville gitt. Slike legemidler kan rekvireres på godkjenningfritak ved notifikasjon til Statens legemiddelverk. Godkjenningfritaket betyr ikke at Statens legemiddelverk har vurdert preparatets kvalitet, sikkerhet og effekt, men at unntak for krav om markedsføringstillatelse er gitt. Den som forskriver på denne måten påtar seg et

særlig ansvar overfor pasienten og må selv skaffe opplysninger og gjøre den faglige vurderingen.

Legemiddel på godkjenningfritak – bruk utenom andre lands godkjent indikasjon

Bruk av et legemiddel som rekvireres på godkjenningfritak og som i tillegg brukes utenom bruksområdet som er definert i markedsføringstillatelsen i landet eller landene hvor det er registrert, krever nøye oppfølging fra fagmiljøets side. Også her må vurderinger om forsvarlig bruk være basert på interne kvalitetsrutiner og nasjonale/internasjonale publisering av resultater.

Andre forhold som påvirker bruk av misoprostol til fødselsinduksjon

Den etablerte bruken av misoprostol ved igangsetting av fødsel i Norge og verden for øvrig skyldes flere forhold:

- Lang erfaring med misoprostol innen fødselshjelpen (både til abort, induksjon av fødsel og reduksjon av blødning etter fødsel)
- Kostnader – det aktuelle misoprostol-preparatet er rimelig: Selv med tilleggsutgifter til magistrell fremstilling av kapsler på sykehusapotek (fra tilgjengelige 0,1 mg eller 0,2 mg tabletter), er misoprostol tabletter/kapsler (i styrke omtrent 25 eller 50 µg) langt billigere i bruk enn alternative dinoproston-preparater
- Stabilitet – misoprostol har fordelaktige kjemiske egenskaper. Misoprostol-preparater kan lagres i romtemperatur, alternative dinoproston-preparater må oppbevares i kjøleskap eller fryser (Minprostin® i kjøleskap, Propess® i fryser - leveres fra grossist i tørris)
- Bruk i tredje verden. Stabilitet i romtemperatur og lave kostnader er viktige forutsetninger ved bruk i den tredje verden

MISOPROSTOL

Bruk av misoprostol til modning av livmorhals/induksjon av fødsel, samt andre bruksområder av medikamentet innen obstetrisk og gynekologisk praksis (som abort i første eller andre trimester, reduksjon av post partum blødning), er ikke godkjent indikasjon verken av de norske eller de fleste andre lands legemiddelmyndigheter eller markedsført/anbefalt fra produsentens side.

Like fullt brukes misoprostol i norsk fødselshjelp og induksjon av fødsel representerer et stort bruksområde. Administrasjonsformen er i Norge først og fremst som vaginal administrasjon av tabletter eller av kapsler som er magistrellt framstilt på sykehusapotek. Misoprostol (registrert preparat Cytotec®) er ett av flere legemidler som brukes utenom godkjent indikasjon og/eller utenom norsk markedsføringstillatelse innen fødselshjelpen i Norge.

Selv om det foreligger mange studier om bruk av misoprostol til fødselsinduksjon internasjonalt, er erfaringsgrunnlaget likevel begrenset, slik at sjeldnere komplikasjoner enda ikke er kjent. Sikkerhetsaspektet er derfor sentralt når misoprostol brukes utenom godkjent indikasjon. Dette er bakgrunnen for denne rapportens litteraturgjennomgang av det medisinsk-faglige grunnlaget for bruk av misoprostol som fødselsinduksjonsmiddel nær terminen for fullgått svangerskap, med særskilt fokus på potensielle komplikasjoner og skader som kan oppstå.

Effekt, bivirkninger og sikkerhet av misoprostol

Bruk av misoprostol på godkjent indikasjon

Preparatomtalen til Cytotec® tabletter 0,2 mg er kilde til formell dokumentasjon hva gjelder effekt, bivirkninger og sikkerhet av misoprostol. Den til enhver tid oppdaterte preparatomtale finnes på www.legemiddelverket.no. Teksten må forstås ut fra det bruksområdet den er ment å veilede bruk innenfor. Cytotec er godkjent som profylaktisk behandling for mavesår hos pasienter som behandles med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og som tidligere har utviklet legemiddelrelaterte mavesår. Den tilsiktede effekten av misoprostol er her hemming av syresekresjonen i magen og dermed beskyttelse av mageslimhinnen. Til dette bruksområdet administreres misoprostol oralt (systemisk) i dosering 0,4 – 0,8 mg daglig og over lengre tidsperioder (3).

Hodepine og gastrointestinale plager som diaré, magesmerter, kvalme, flatulens, dyspepsi, brekninger og forstoppelse, oppgis som vanlige og dose-relaterte bivirkninger (oppstår hos en til ti av 100 pasienter) ved bruk av misoprostol. Uteruskramper er en mindre vanlig bivirkning (oppstår hos en til ti av 1000 pasienter). Behandling med misoprostol er kontraindisert ved graviditet som følge av at medikamentet kan indusere uteruskontraksjoner. I følge preparatomtalen er bruk av misoprostol ved graviditet assosiert med abort, prematur fødsel og fosterdød. I tillegg kan bruk av misoprostol gi fødselsdefekter. Produsenten påpeker derfor at kvinner i fertil alder som bruker misoprostol som forebyggende behandling for NSAID-indusert mavesår, skal anvende effektiv prevensjon under behandlingen.

Komplikasjoner knyttet til bruk av misoprostol for induksjon av fødsel er omtalt i litteraturen. Videre er alvorlige bivirkninger gjort rede for i noen publiserte kliniske studier. Foreliggende studier er imidlertid alle for små til å kunne gi et klart estimat på komplikasjonsrisikoen hva gjelder sjeldne, alvorlige komplikasjoner.

Bruk av misoprostol ved induksjon av fødsel

Ved induksjon av fødsel er det den farmakologiske sideeffekten (bivirkningen) av misoprostol som tilsiktes. Medikamentet induserer sammentrekninger av livmoren, og det er nettopp denne rifremkallende effekten som er hensikten med behandlingen. Misoprostol er en prostaglandinanalogue, og virker også på reseptornivå i livmor-

halsen, slik at det skjer en modning av denne. Til forskjell fra bruk på godkjent indikasjon, forebygging av legemiddelrelaterte mavesår, er bruken av misoprostol til fødselsinduksjon nær termin som oftest lokal (intravaginalt), medisinerings kortvarig (timer), antall doser få (vanligvis 1-2 doser) og samlet dose lav (vanligvis under 0,1 mg).

VALG AV ENDEPUNKTER

Endepunkter - effekt

Et mye brukt mål på effektiviteten av misoprostol til å indusere fødsel er om vaginal fødsel oppnås innen 24 timer. Medikamentell induksjon som ikke resulterer i vaginal fødsel innen et tidsperspektiv på 24 timer representerer behandlingssvikt, en uønsket hendelse. Andre kombinerte kliniske mål på effekt og behandlingssvikt er induksjoner avsluttet med keisersnitt, uendret/umoden livmorhals etter 12-24 timer (i situasjoner som krever oppmykning av livmorhals som innledende behandling) og tilleggsstimulering med oxytocin.

Endepunkter - sikkerhet

En alvorlig bivirkning er uterusruptur, dvs. en situasjon der livmorveggen revner, med de komplikasjoner og fare for død dette kan medføre for mor og barn. Uterusruptur er uttrykk for overstimulering av livmormuskulaturen (uterin hyperstimulering), dvs. for sterke og/eller hyppige rier. En overstimulering av livmoren med abnorme livmorkontraksjoner vil også kunne gi nedsatt blodgjennomstrømning i livmor og morkake, misfarget fostervann, oksygenmangel med hurtig eller langsom hjerterefrekvens hos fosteret. Dette igjen kan resultere i alvorlig funksjonshemning, hjerneskade eller intrauterin død.

Andre komplikasjoner er fostervannsemboli, for tidlig løsning av morkaken og kraftig blødning fra livmoren, tilstander som kan være livstruende for foster og mor. Også fastsittende morkake og blødning etter fødsel av barnet kan være en alvorlig komplikasjon. Siden fosterets hjerterefrekvens/-rytme i stor grad reflekterer i hvilken grad uterus er stimulert kan fosterlyden overvåkes kontinuerlig gjennom fødselen. En påvirket fosterlyd er tegn på økt stressnivå hos foster som kan være en følge av overstimulert livmor. Det er vanlig å skille mellom uterin hyperstimulering med og uten endring av hjerteraktivitet hos foster.

RAPPORTENS PROBLEMSTILLING

Rapporten adresserer særlig følgende forskningsspørsmål:

- Hvilke kliniske effekter og sikkerhet eksisterer ved bruk av misoprostol til modning av livmorhals og som fødselsinduksjonsmiddel sammenliknet med dinoproston?
- Varierer effekt og sikkerhet avhengig av hvilken dose og formulering av misoprostol som benyttes?
- Varierer effekt og sikkerhet av misoprostol mellom ulike subgrupper av pasienter?
- Hvilke kvalitetsaspekter og juridiske konsekvenser har det å benytte misoprostol utenom godkjent indikasjon?

Metode

Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Systematiske oversikter er kunnskapsoppsummeringer hvor det er gjort brede og systematiske søk for å identifisere all relevant vitenskapelig litteratur innen et område.

Arbeidet ble utført av en prosjektgruppe ved Kunnskapscenteret i henhold til Kunnskapscenterets metodebok (4). Den ferdige rapporten ble kvalitetsvurdert (fagfelle-vurdert) både internt i organisasjonen og av to eksternt oppnevnte eksperter på fagfeltet.

LITTERATURSØK

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- The Cochrane Library
- CRD
- Ovid Medline
- Embase

Søk etter systematiske oversikter ble utført 6. oktober 2008. Vi la problemstillingen til grunn for utarbeiding av søkestrategi. Vi baserte oss på søk etter emneord og tekstord som misoprostol, prostaglandin, induksjon av fødsel og modning av livmorhals. I Medline og Embase ble søkefilter for systematiske oversikter benyttet. Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe utførte samtlige søk. Den fullstendige søkestrategien er i vedlegg 2.

INKLUSJONSKRITERIER

Studiedesign:

1. Systematiske oversikter som beskriver litteratursøk og kriterier for inklusjon og eksklusjon av studier

Populasjon: Gravide med indikasjon for induksjon av fødsel
Intervensjon: Behandling med misoprostol
Sammenlikning: Ulike administrasjonsmetoder av misoprostol
Andre prostaglandiner (dinoprostol)

Utfall:	Effekt og sikkerhet av misoprostol
Språk:	Engelskspråklige artikler, samt artikler med engelsk sammendrag. Skandinaviske artikler.

EKSKLUSJONSKRITERIER

Misoprostol knyttet til bruk ved fødsel etter intrauterin død, som abortfremkallende middel eller ved post partum heamorrhage (blødning).

ARTIKKELUTVELGELSE

To personer ved Kunnskapssenteret gjennomgikk uavhengig av hverandre alle titler og sammendrag. Oversikter som kunne være relevante i forhold til kriterier for inklusjon, ble bestilt i fulltekst og vurdert i henhold til inklusjons og eksklusjonskriteriene. Uenighet ble avklart ved diskusjon. To personer fra Kunnskapssenteret vurderte uavhengig av hverandre alle inkluderte systematiske oversikter kritisk med hensyn til kvalitet ved hjelp av sjekklister for kvalitetsvurdering (vedlegg 3). Studiekvaliteten ble definert som høy, middels eller lav. Vurderingene ble utført individuelt. Uenighet ble avklart ved diskusjon med prosjektansvarlig.

Dersom flere systematiske oversikter omhandlet tilnærmet like sammenlikninger og/eller lik pasientgruppe har vi valgt å legge hovedvekt på den oversikten med høyest kvalitet.

Vi rapporterer de meta-analyser som er gjort i de inkludert systematiske oversiktene, men gjør ingen nye/egne meta-analyser.

GRADERING AV DOKUMENTASJONGRUNNLAG

I tillegg til å gjøre en totalvurdering av kvalitet for hver systematisk oversikt er det mulig å gjøre vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for de enkelte utfall/endepunkter. Dette har vi gjort ved hjelp av GRADE (Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Graderingen angir hvor stor tillit man kan feste til resultatene fra den tilgjengelige dokumentasjonen og gir dermed en indikasjon på om vi kan forvente at nye studier vil endre resultatene. I GRADE vurderer man studietype, studiekvalitet, konsistens, presisjon og direktehet (grad av samsvar mellom studiedeltakere, intervensjon og endepunkt i enkeltstudiene sammenliknet med de personer, tiltak og endepunkt vi egentlig er interessert i). Dette gjør at vi får følgende kategorier for kvalitet og pålitelighet til effektestimater:

Tabell 2. GRADE-kategorier for påliteligheten til effektestimater

Graderingskvalitet	Betydning
Høy	Det er svært usannsynlig at videre forskning vil kunne endre vår tillit til effektestimater
Middels	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og kan endre effektestimater
Lav	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og sannsynligvis vil endre det
Svært lav	Ethvert effektestimater er svært usikkert

Vedlegg 5 angir de sammenlikninger og utfall vi har utført gradering på. Det er også tydeliggjort hvilke vurderinger vi har lagt til grunn og dermed hvilken kvalitet dokumentasjonsgrunnlaget har.

Resultater

KUNNSKAPSRUNNLAGET

Systematiske oversikter

Vi fant 419 unike titler i søket etter systematiske oversikter. Basert på tittel og/eller sammendrag vurderte vi 26 titler som mulig relevante. De ble bestilt i fulltekst og videre vurdert for relevans og for kvalitet. Vi endte med fem systematiske oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene. De aller fleste publikasjonene ble ekskludert på bakgrunn av manglende beskrivelse av søkestrategi og metode eller fordi de ved gjennomgang likevel ikke hadde den intervensjon eller sammenlikning vi søkte. Tabell 3 angir inkluderte systematiske oversikter, mens liste over ekskluderte publikasjoner finnes i vedlegg 4.

Tabell 3. Inkluderte systematiske oversikter

Forfattere	Tittel	Publiseringsår
Alfirevic Z, Weeks A.(5)	Oral misoprostol for induction of labour	2006
Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R (6)	Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor	2005
Crane JMG, Butler B, Young DC, Hannah ME. (7)	Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review	2006
Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM.(8)	Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour	2003
Muzonzini G, Hofmeyr GJ. (9)	Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour	2004

Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene

Blant de fem inkluderte systematiske oversiktene var det tre Cochrane-oversikter som omhandlet induksjon av fødsel ved bruk av misoprostol henholdsvis vaginalt, som svelgetablett (oralt) eller som smeltetablett (buccalt eller sublingvalt) (5;8;9).

De er av høy kvalitet og svært omfattende med hensyn til utfall og subgrupper. De to siste oversiktene (6;7) er av medium kvalitet med noe snevrere krav til hvilke kvinner som har vært inkludert i studiene men med flere administrasjonsformer av misoprostol omtalt i samme oversikt. De er av noe senere dato en de tre førstnevnte systematiske oversiktene, men det er stort overlapp av inkluderte studier mellom de ulike systematiske oversiktene. Vi beskriver grad av overlapping i forbindelse med omtale av effekt- og sikkerhetsresultatene

EFFEKT OG SIKKERHET AV MISOPROSTOL NÅR DET GIS VAGINALT

Hofmeyr og Gülmezoglu (8) undersøkte effekt og sikkerhet av vaginal misoprostol for modning av livmorhals og induksjon av fødsel i tredje trimester. De søkte etter relevante studier i februar 2004. I oversikten ble misoprostol sammenliknet med placebo, vaginal dinoproston, intracervical dinoproston og intravenøs oxytocin, samt at misoprostol vaginalt lavdose regime ble sammenliknet med høyere doser og at ulike formuleringer av vaginal misoprostol ble sammenliknet.

Vaginal misoprostol sammenliknet med vaginal dinoproston

Hofmeyr og Gülmezoglu inkluderte totalt 25 studier med 3651 deltakere for sammenlikningen av vaginal misoprostol med vaginal dinoproston. Misoprostol ble gitt i ulike doser, doseringsintervall og formulering. Dinoproston brukt som sammenlikning ble gitt enten intravaginalt som gel, tablett eller "slow-release" pessar.

For gruppen kvinner som hadde umoden livmorhals var misoprostol mer effektiv enn dinoproston til å få modnet livmorhalsen, industert fødsel innen 24 timer og kvinnene hadde mindre behov for riefostersterkning med oxytocin. Det var ingen forskjell mellom gruppene for andel som trengte keisersnitt. Når det gjaldt sikkerhet var resultatene motsatt. Det var en trend for at misoprostol ga flere uønskede hendelser enn dinoproston, selv om det kun var uterin hyperstimulering både med og uten endring av fosterets hjerterefrekvens (FHR) og misfarget fostervann som nådde statistisk signifikans (tab 4).

Resultatene var liknende når det ikke ble gjort noen begrensninger i forhold til gruppen kvinner, eller til subgruppe av kvinner med umoden livmorhals og intakt fostermembran. Rapporterte utfall og datagrunnlag for andre subgrupper, som førstegangsfødende, flergangsfødende og undergrupper av disse igjen er begrenset (for detaljer henvises det til Hofmeyr og Gülmezoglu (8)).

Tabell 4. Vaginal misoprostol sammenliknet med vaginal dinoproston hos kvinner med umoden livmorhals

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	13	2906	0,80 (0,73 – 0,87)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	17	2760	2,32 (1,62 – 3,32)
Keisersnitt	18	3123	0,96 (0,84 – 1,09)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t	1	197	0,52 (0,27 – 0,98)
Behov for oxytocin tillegg/økning	11	1767	0,64 (0,56 – 0,73)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR	7	1245	2,93 (2,04 – 4,20)
Uterusruptur			
Operativ vaginal forløsning	5	580	1,40 (0,95 -2,06)
Misfarget fostervann	7	1242	1,45 (1,05 – 2,0)
Apgar score >7 ved 5 min	5	1057	1,00 (0,61 – 1,63)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	7	1289	1,27 (0,89 – 1,81)
Bivirkninger hos mor	4	496	1,33 (0,30 – 5,86)
Postpartum blødning	3	198	0,56 (0,12 – 2,55)

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen. FHR: fosterets hjerterefrekvens.

Crane og medarbeidere (7) har laget en systematisk oversikt som undersøkte misoprostol sammenliknet med dinoproston hos kvinner som har gått mer enn 37 uker av svangerskapet, har umoden livmorhals og intakte fosterhinner. De utførte sitt søk etter litteratur i desember 2005.

Av de 14 studiene som Crane og medarbeidere har inkludert er det fire studier for vaginal administrasjon av misoprostol som ikke er inkludert av Hofmeyr og Gülmezoglu (8) fordi studiene er publisert etter at de gjorde sitt søk etter litteratur. Crane og medarbeidere har også en smalere pasientpopulasjon (kun kvinner med umoden livmorhals og intakte fosterhinner) enn det som benyttes i oversikten til Hofmeyr og Gülmezoglu (alle kvinner). Crane og medarbeidere sammenliknet vaginal misoprostol med PGE₂ (uavhengig av om det er gitt vaginalt (8 studier) eller intracervicalt (4 studier)). Selv om dette er en litt annen måte å gjøre analysene på er trendene tilsvarende de som Hofmeyr og Gülmezoglu har rapportert for denne subgruppen kvinner. De fire nyere studiene endrer altså ikke på konklusjonene til Hofmeyr og Gülmezoglu.

Vaginal misoprostol sammenliknet med intracervical dinoproston

Hofmeyr og Gülmezoglu (8) inkluderte totalt 17 studier med 2162 deltakere for sammenlikningen av vaginal misoprostol med intracervical dinoproston. Misoprostol ble gitt i ulike doser og doseringsintervall. Dinoproston ble gitt intracervicalt som gel.

For gruppen kvinner som hadde umoden livmorhals var misoprostol mer effektiv enn dinoproston til å få modnet livmorhals, induisert fødsel innen 24 timer og medførte mindre behov for riefostersterkning med oxytocin. Det var ingen forskjell mellom gruppene for andel som trengte keisersnitt. Når det gjaldt sikkerhet var resultatene motsatt. Det var en trend for at misoprostol gitt vaginalt ga flere uønskede hendelser enn dinoproston gitt intracervicalt, selv om det kun var uterin hyperstimulering både med og uten endring av fosterets hjerterefrekvens som nådde statistisk signifikans (tab 5).

Resultatene var tilsvarende når det ikke ble gjort noen begrensninger i forhold til gruppen kvinner, eller til subgruppe av kvinner med umoden livmorhals og intakte fosterhinner (for flere detaljer henvises det til Hofmeyr og Gülmezoglu (8))

Tabell 5. Misoprostol sammenliknet med intracervical dinoproston hos kvinner med umoden livmorhals

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	5	823	0,68 (0,59 – 0,78)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	14	1690	2,19 (1,47 – 3,27)
Keisersnitt	16	1940	1,04 (0,88 – 1,23)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t	1	155	0,68 (0,52 – 0,88)
Behov for oxytocin tillegg/økning	11	1269	0,57 (0,51 – 0,62)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR	9	1296	1,9 (1,44 – 2,49)
Uterusruptur	1	99	Ingen utfall, ikke estimerbar
Operativ vaginal forløsning	8	1226	0,87 (0,66 – 1,55)
Misfarget fostervann	8	1166	1,28 (0,96 – 1,69)
Apgar score >7 ved 5 min	9	1226	1,33 (0,53 – 3,32)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	6	883	1,08 (0,73 – 1,58)
Bivirkninger hos mor	2	209	1,67 (0,16 – 17,85)
Postpartum blødning	2	172	1,62 (0,22 – 12,19)

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol kom best ut.

FHR: fosterets hjerterefrekvens.

Vaginal misoprostol i ulike doseregimer

Flere studier har sammenliknet ulike doseregimer for misoprostol. Hofmeyr og Gülmezoglu (8) inkluderte 13 slike studier med totalt 2138 deltakere. Disse bestod av en studie som sammenliknet 12,5 µg misoprostol mot 25µg misoprostol hver 6. time, syv studier som sammenliknet 25 µg mot 50 µg hver 3. til 6. time, en studie som sammenliknet 35 µg mot 50 µg hver 4,5. time og fire studier som sammenliknet 50 µg mot 100 µg hver 4. til 6. time.

Hofmeyr og Gülmezoglu har slått sammen analysene fra alle studiene. For gruppen kvinner som hadde umoden livmorhals var misoprostol i lav dose ikke signifikant forskjellig fra høyere dose med hensyn på vaginal nedkomst innen 24 timer, andel som trengte keisersnitt, behov for mekanisk hjelp ved vaginal fødsel eller behov for innleggelse på nyfødt intensiv avdeling. Den laveste dosen misoprostol ga derimot signifikant færre som fikk uterin hyperstimulering både med og uten endring i fosterets hjerterefrekvens men også signifikant flere som trengte tillegg eller økning i oxytocin (tab 6).

Resultatene og/eller trender var tilsvarende når det ikke ble gjort noen begrensninger i forhold til gruppen kvinner, eller til subgruppe av kvinner med umoden livmorhals og intakte fosterhinner. (for detaljer henvises det til Hofmeyr og Gülmezoglu (8)).

Tabell 6. Misoprostol lavdose sammenliknet med høydose misoprostol hos kvinner med umoden livmorhals

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	5	1232	1,04 (0,91 – 1,18)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	9	1677	0,55 (0,38 – 0,79)
Keisersnitt	9	1559	1,00 (0,83 – 1,21)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t			
Behov for oxytocin tillegg/økning	5	1394	1,30 (1,14 – 1,49)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR	4	1143	0,66 (0,50 – 0,85)
Uterusruptur			
Operativ vaginal forløsning	4	1143	1,01 (0,69 – 1,46)
Misfarget fostervann	4	784	1,01 (0,68 – 1,50)
Apgar score >7 ved 5 min	5	1183	0,78 (0,34 – 1,82)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	4	1143	0,83 (0,62 – 1,10)
Bivirkninger hos mor	4	1143	0,77 (0,45 – 1,30)
Postpartum blødning	1	399	1,08 (0,27 – 4,25)

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol i lav dose kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen. FHR: fosterets hjerterefrekvens.

Crane og medarbeidere (7) har laget en systematisk oversikt over studier som undersøkte misoprostol sammenliknet med dinoproston hos kvinner som har gått mer enn 37 uker av svangerskapet, hadde umoden livmorhals og intakte fosterhinner. De utførte sitt søk etter litteratur i desember 2005.

Av de 14 studiene Crane og medarbeidere har inkludert er det fire studier for vaginal administrasjon av misoprostol som ikke er inkludert av Hofmeyr og Gülmezoglu (8) fordi studiene er publisert etter at de gjorde sitt søk etter litteratur. Crane og medarbeidere har også en smalere pasientpopulasjon (kun kvinner med umoden livmorhals og intakte fosterhinner) enn det som benyttes i oversikten til Hofmeyr og Gülmezoglu (alle kvinner). Crane og medarbeidere har utført subgruppeanalyser basert på om startdose med misoprostol var 25 µg eller mer enn 25 µg. Analysene var uavhengig av administrasjonsvei. For sammenlikningen av misoprostol med startdose 25 µg med PGE2 var det tre mulige studier, og ingen utfall nådde statistisk signifikans. Med startdose >25 µg var det signifikant flere blant de som fikk misoprostol enn PGE2 som fikk uterin hyperstimulering, men også signifikant færre som trengte oxytocin. Crane og medarbeidere fant også at andelen med tachysystole (definert som mer enn fem sammentrekninger i løpet av ti minutter i hver av to påfølgende timinutters perioder) og vaginalt nedkomst innen 24 timer var høyere for misoprostol enn PGE2.

Vaginal misoprostol som gel og som tablett

Misoprostol finnes tilgjengelig som tabletter og blir delt i mindre deler for å få ønsket dose. Hofmeyr og Gülmezoglu (8) har inkludert en studie hvor misoprostol også ble gitt som gel. Studien inkluderte 467 deltakere.

Bruk av gelformulering i stedet for tablett medførte færre med uterin hyperstimulering med endret hjerterefrekvens hos fosteret, men flere trengte tillegg av riestimulerende oxytocin. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i andel som trengte keisersnitt, mekanisk hjelp til vaginal forløsning eller behov for innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling (tab. 7).

I den systematiske oversikten til Hofmeyr og Gülmezoglu er det kommentert at det er mulig at misoprostol mister noe av sin virkekraft under prosessen til å bli gel eller at absorpsjonen i skjeden er redusert. Det er ikke utført subgruppeanalyser fra denne ene studien.

Tabell 7. Misoprostol gel sammenliknet med tablett hos kvinner med umoden livmorhals

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t			
Uterin hyperstimulering med endret FHR	1	467	0,49 (0,29 – 0,83)
Keisersnitt	1	467	1,07 (0,79 – 1,45)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t			
Behov for oxytocin tillegg/økning	1	467	1,26 (1,13 – 1,41)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR			
Uterusruptur			
Operativ vaginal forløsning	1	467	1,12 (0,74 – 1,70)
Misfarget fostervann			
Apgar score >7 ved 5 min	1	467	1,16 (0,56 - 2,38)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	1	467	0,74 (0,44 – 1,24)
Bivirkninger hos mor			
Postpartum blødning			

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol som gel kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen. FHR: fosterets hjerterefrekvens.

EFFEKT OG SIKKERHET AV MISOPROSTOL NÅR DET GIS ORALT

Alfirevic og Weeks (5) undersøkte effekt og sikkerhet av oral misoprostol for modning av livmorhals og induksjon av fødsel i tredje trimester. De søkte etter relevante studier i januar 2005. I oversikten ble oral misoprostol sammenliknet med placebo, vaginal dinoproston, vaginal misoprostol, intracervical dinoproston og intravenøs oxytocin. Misoprostol gitt i ulike doser eller ulikt doseringsintervall ble også undersøkt.

Oral misoprostol sammenliknet med vaginal dinoproston

Alfirevic og Weeks inkluderte ni studier med til sammen 2627 deltakere for sammenlikningen oral misoprostol med vaginal dinoproston. Seks av studiene oppga data for gruppen kvinner med intakte fosterhinner, mens to av studiene oppga data for gruppen kvinner med sprukket membran.

Det var ingen signifikante forskjeller i noen av utfallene mellom kvinner som fikk oral misoprostol sammenliknet med de som fikk dinoproston (tab. 8).

I subgruppen av kvinner med intakte fosterhinner var det signifikant færre keisersnitt med oral misoprostol sammenliknet med dinoproston. For andre subgrupper som kvinner med sprukne hinner, umoden livmorhals, moden livmorhals, primiparae og multiparae er datagrunnlaget oftest for lite til å kunne trekke konklusjoner.

Tabell 8. Oral misoprostol sammenliknet med vaginal dinoproston, alle kvinner

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	5	1739	1,07 (0,95 – 1,21)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	6	1712	0,85 (0,57 – 1,29)
Keisersnitt	9	2627	0,88 (0,76 – 1,01)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t	1	189	1,13 (0,57 – 2,24)
Behov for oxytocin tillegg/økning	6	1468	1,02 (0,77 – 1,35)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR	5	1416	1,63 (0,75 – 3,55)
Uterusruptur	6	2101	Ingen utfall, ikke estimerbar
Operativ vaginal forløsning	5	1644	0,97 (0,76 – 1,22)
Misfarget fostervann	7	1668	0,90 (0,65 – 1,26)
Apgar score >7 ved 5 min	4	1297	0,70 (0,39 – 1,26)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	7	2298	0,82 (0,59 – 1,14)
Bivirkninger hos mor	3	1207	1,14 (0,98 – 1,32)
Postpartum blødning	3	1241	1,02 (0,82 – 1,27)

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen. FHR: fosterets hjertefrekvens.

Oral misoprostol sammenliknet med intracervical dinoproston

Alfirevic og Weeks (5) inkluderte to studier med totalt 391 deltakere for sammenlikningen oral misoprostol med intracervical dinoproston. Begge studiene inkluderte bare kvinner med intakte fosterhinner. Misoprostol ble gitt som 50 µg hver 4. time i den ene studien og som 200 µg en enkelt gang i den andre. I begge studiene ble dinoproston gitt i dose 0,5 mg.

Det var ingen signifikante forskjeller i noen av utfallene mellom kvinner som fikk oral misoprostol sammenliknet med de som fikk dinoproston intracervicalt (tab. 9).

Tabell 9. Oral misoprostol sammenliknet med intracervical dinoproston, alle kvinner

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	2	391	0,81 (0,65 – 1,01)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	1	200	3,0 (0,62 – 14,51)
Keisersnitt	2	391	0,85 (0,57 – 1,27)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t	1	200	0,67 (0,43 – 1,03)
Behov for oxytocin tillegg/økning	2	391	0,84 (0,67 – 1,06)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR			
Uterusruptur	2	391	Ingen utfall, ikke estimerbar
Operativ vaginal forløsning	1	200	0,85 (0,53 – 1,38)
Misfarget fostervann	2	391	1,55 (0,98 – 2,46)
Apgar score >7 ved 5 min	2	391	0,20 (0,01 – 4,07)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	2	391	1,09 (0,51 – 2,36)
Bivirkninger hos mor	1	200	0,50 (0,05 – 5,43)
Postpartum blødning			

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen. FHR: fosterets hjertefrekvens.

Oral misoprostol sammenliknet med vaginal misoprostol

Alfirevic og Weeks (5) inkluderte 16 studier med til sammen 3645 deltakere for sammenlikningen oral misoprostol med vaginal misoprostol. Oral dose var 50 µg (ni studier), 100 µg (fem studier) eller 200 µg (to studier). I de fleste studiene ble misoprostol gitt vaginalt som 50 µg men 25 µg forekom også.

Misoprostol gitt oralt medførte totalt sett hyppigere bruk av rieforsterkning med oxytocin enn når det ble gitt vaginalt. Det var forskjeller fra studie til studie og det var i hovedsak studiene med lavest oral dose som krevde mest oxytocin. Misoprostol gitt oralt ga også signifikant lavere andel med uterin hyperstimulering uten endring i fosterets hjertefrekvens. For uterin hyperstimulering med endring i fosterets hjertefrekvens var det derimot ingen forskjell mellom oral og vaginal administrasjonsvei, men det var heterogenitet mellom studiene. Trenden gikk i favør av oral administrasjon ved lave doser misoprostol og i disfavør ved høyere orale doser. I tillegg var det høyere andel med misfarget fostervann hos de som fikk misoprostol oralt. Se tabell 10 for resultater av alle utfall.

Elleve av studiene hadde kun inkludert kvinner med intakte fosterhinner. Det var generelt ingen forskjell i hvilke av utfallene som var statistisk signifikante for disse studiene i forhold til resultatene for alle studiene sett under ett med unntak av misfarget fostervann som ikke var forskjelling mellom administrasjonsformene. Det var kun en til to studier som hadde rapportert på subgrupper av kvinner med sprukket membran, førstegangsfødende (primiparae) og ikke førstegangsfødende (multiparae) og da med redusert antall utfall. Det fremkom generelt ingen nye trender i disse subgruppene (for flere detaljer henviser vi til Alfirevic og Weeks (5)).

Tabell 10. Oral misoprostol sammenliknet med vaginal misoprostol, alle kvinner

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	8	1430	1,27 (0,94 – 1,71)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	14	3330	0,83 (0,51 – 1,35)
Keisersnitt	16	3645	0,95 (0,84 – 1,08)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t			
Behov for oxytocin tillegg/økning	14	3402	1,28 (1,11 – 1,48)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR	3	447	0,37 (0,23 – 0,59)
Uterusruptur	4	1625	Ingen utfall, ikke estimerbar
Operativ vaginal forløsning	8	1935	1,07 (0,87 -1,32)
Misfarget fostervann	11	2060	1,27 (1,01 – 1,60)
Apgar score >7 ved 5 min	10	2680	0,72 (0,47 – 1,10)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	12	3036	1,05 (0,87 – 1,28)
Bivirkninger hos mor	3	447	0,89 (0,53 – 1,50)
Postpartum blødning	2	260	1,00 (0,21 – 4,85)

Fet skrift angir statistisk signifikant resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol gitt oralt kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen. FHR: fosterets hjertefrekvens.

Bartusevicius og medarbeidere (6) undersøkte oral og vaginal misoprostol hos kvinner med et foster og hodefødsel. De inkluderte 14 studier som sammenliknet oral misoprostol med vaginal misoprostol. Alle studiene med unntak av en var inkludert av Alfirevic og Weeks (5).

Bartusevicius og medarbeidere har gjort analyser av ulike dosevariasjoner for oral misoprostol sammenliknet med vaginal misoprostol, >100 µg oralt mot 50-100 µg vaginalt, 100 µg oralt mot 25-50 µg vaginalt og 50 µg oralt mot 25-50 µg vaginalt. Resultatene viste at det for samme utfall var forskjeller i om det var favør for oral eller vaginal administrasjonsform, og at dette var avhengig av hvilke doser som ble

benyttet. For eksempel var det flest med uterin hyperstimulering, både med og uten endring i fosterets hjerterefrekvens for oral misoprostol ved høyest doser, mens ved lavere doser oralt skiftet det til at det var færrest med disse uønskede hendelsene sammenliknet med vaginal administrasjonsform. For ytterligere detaljer henvises det til tabell 11. Resultatene samsvarer med trendene rapportert av Alfirevic og Weeks (5).

Tabell 11. Analyse av ulike doseringer av misoprostol oralt og vaginalt, kvinner med et foster og forventet hodefødsel

Utfall	>100 µg oral mot 50-100 µg vaginalt OR (95 % KI)	100 µg oral mot 25-50 µg vaginalt OR (95 % KI)	50 µg oral mot 25-50 µg vaginalt OR (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	1,48 (1,12-1,94)	0,84 (0,5-1,4)	3,6 (2,1-6,19)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	1,68 (1,19-2,36)	0,66 (0,07-5,83)	0,34 (0,17-0,67)
Keisersnitt	1,1 (0,52-2,34)	0,62 (0,32-1,19)	0,69 (0,51-0,91)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t			
Behov for oxytocin tillegg/økning	1,12 (0,88-1,41)	1,32 (0,93-1,89)	2,19 (1,65-2,92)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR	2,05 (1,04-4,04)	0,91 (0,47-1,78)	0,58 (0,42-0,8)
Uterusruptur			
Operativ vaginal forløsning	0,85 (0,6-1,22)	3,35 (1,25-8,96)	1,45 (0,87-2,42)
Misfarget fostervann	2,7 (0,69-10,6)	1,29 (0,8-2,08)	1,58 (1,05-2,4)
Apgar score >7 ved 5 min	0,76 (0,45-1,27)	0,23 (0,02-2,06)	0,33 (0,03-3,22)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	1,15 (0,78-1,7)	1,02 (0,63-1,64)	0,95 (0,57-1,57)
Bivirkninger hos mor	0,44 (0,07-2,76)	2,17 (0,81-5,82)	1,06 (0,54-2,07)
Postpartum blødning			

Hentet fra tab 3 i Bartusevicius og medarbeidere. Signifikante forskjeller mellom gruppene er i fet skrift (KI krysser ikke 1,0). Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen.

FHR: fosterets hjerterefrekvens.

Oral misoprostol i ulike doseregimer (*dose og intervall*)

Alfirevic og Weeks (5) inkluderte en studie som sammenliknet oral misoprostol 50 µg med 100 µg hos kvinner med intakte fosterhinner. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i noen av de 11 rapporterte utfallene (tab. 12).

De har også inkludert to studier som sammenliknet ulike doseintervall. I begge studiene var det kun inkludert kvinner med intakte fosterhinner og umoden livmorhals. Den ene studien sammenliknet 50 µg gitt hver 4. time med hver 6. time, mens den andre studien sammenliknet 100 µg gitt hver 3 med hver 6. time. Ingen av utfallene nådde statistisk signifikant forskjell (tab. 13).

Tabell 12. Oral misoprostol 50 µg sammenliknet med 100 µg, alle kvinner

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	1	251	1,16 (0,95 – 1,40)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	1	251	0,20 (0,01 -4,09)
Keisersnitt	1	251	1,17 (0,75 – 1,81)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t			
Behov for oxytocin tillegg/økning	1	251	1,17 (0,91 -1,50)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR			
Uterusruptur			
Operativ vaginal forløsning	1	251	0,85 (0,55 – 1,30)
Misfarget fostervann	1	251	1,08 (0,65 – 1,79)
Apgar score >7 ved 5 min	1	251	0,99 (0,06 – 15,69)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	1	251	0,79 (0,39 -1,63)
Bivirkninger hos mor			
Postpartum blødning			

Tabell 13. Oral misoprostol hver 3-4. time sammenliknet med hver 6. time, alle kvinner

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Realiv risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t			
Uterin hyperstimulering med endret FHR	2	222	0,54 (0,07 – 4,30)
Keisersnitt	2	222	1,41 (0,71 – 2,80)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t			
Behov for oxytocin tillegg/økning	2	222	0,82 (0,63 – 1,07)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR	1	133	1,43 (0,25 -8,31)
Uterusruptur			
Operativ vaginal forløsning	2	222	0,61 (0,23 -1,61)
Misfarget fostervann	1	89	3,20 (0,13 -76,60)
Apgar score >7 ved 5 min			
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling			
Bivirkninger hos mor			
Postpartum blødning			

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol hver 3-4. time kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen.

FHR: fosterets hjerterefrekvens.

EFFEKT OG SIKKERHET AV MISOPROSTOL NÅR DET GIS BUCCALT ELLER SUBLINGVALT

Muzonzini og Hofmeyr (9) undersøkte effekt og sikkerhet av buccal eller sublingval misoprostol for modning av livmorhals og induksjon av fødsel i tredje trimester i en systematisk oversikt publisert i The Cochrane Library. De søkte etter relevante studier i desember 2003. I oversikten ble buccal eller sublingval misoprostol sammenliknet med vaginal og oral administrasjon av misoprostol. Oversikten inkluderte tre studier, og resultatene er rapportert for alle kvinner uten videre subgruppe analyser. Inklusjonskriteriene viser likevel at studiene er gjort på kvinner med umoden livmorhals.

Buccal misoprostol sammenliknet med vaginal misoprostol

Det var kun inkludert en studie for sammenlikningen buccal mot vaginal administrasjon av misoprostol. Studien omfattet 152 deltakere hvor misoprostol ble gitt hver 6. time med initial dose på 200 µg ved buccal administrasjon, og 50 µg gitt en gang ved vaginal administrasjon.

Studien viste ingen statistisk signifikante forskjeller i noen utfall mellom behandlingsregimene (tab. 14)

Tabell 14. Buccal misoprostol sammenliknet med vaginal misoprostol, alle kvinner

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	1	152	1,22 (0,91 – 1,63)
Uterin hyperstimulering med endret FHR	1	152	1,47 (0,80 – 2,71)
Keisersnitt	1	152	0,70 (0,42 – 1,15)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t	1	152	3,24 (0,13 – 78,38)
Behov for oxytocin tillegg/økning	1	152	1,06 (0,84 – 1,34)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR			
Uterusruptur			
Operativ vaginal forløsning	1	152	0,36 (0,10 – 1,28)
Misfarget fostervann			
Apgar score >7 ved 5 min	1	152	9,73 (0,53 – 177,64)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	1	152	1,19 (0,54 – 2,64)
Alvorlige bivirkninger hos mor	1	152	Ingen utfall, ikke estimerbar
Postpartum blødning			

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol gitt buccalt kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen. FHR: fostrets hjerterefrekvens.

Sublingval misoprostol sammenliknet med oral misoprostol

To studier som omfattet 349 deltakere sammenliknet sublingval med oral misoprostol. Den ene studien sammenliknet 50 µg sublingval misoprostol med 100 µg oral misoprostol. Legemiddelet ble gitt hver 4. time i begge studiearmene. Den andre studien sammenliknet et likt doseringsregime på 50 µg misoprostol gitt hver 4. time enten sublingvalt eller oralt.

Samlet sett var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom sublingval og oral misoprostoladministrasjon (tab. 15).

Tabell 15. Sublingval misoprostol sammenliknet med oral misoprostol, alle kvinner

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Relativ risiko (95 % KI)
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	2	349	0,87 (0,68 – 1,11)
Uterin hyperstimulering med FHR	2	349	1,39 (0,28 – 6,96)
Keisersnitt	2	349	0,82 (0,57 – 1,19)
Livmorhals uendret eller ugunstig etter 12-24t	2	349	0,20 (0,03 – 1,14)
Behov for oxytocin tillegg/økning	2	349	0,86 (0,68 – 1,07)
Uterin hyperstimulering uten endret FHR	1	249	2,48 (0,49 – 12,54)
Uterusruptur			
Operativ vaginal forløsning	2	349	1,28 (0,87 – 1,88)
Misfarget fostervann			
Apgar score >7 ved 5 min	2	349	0,99 (0,06 – 15,68)
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	2	349	0,80 (0,44 – 1,47)
Bivirkninger hos mor			
Postpartum blødning			

Fet skrift angir statistisk signifikante resultat. Relativ risiko under 1 tilsier at misoprostol gitt sublingvalt kom best ut. Tomme celler betyr utfall som ikke er undersøkt for denne sammenlikningen.

FHR: fosterets hjerterefrekvens.

GRADERING AV DOKUMENTASJONGRUNNLAGET

For å gjøre en vurdering av i hvilken grad vi kan forvente at nye studier vil endre på de resultatene vi har fremlagt har vi benyttet GRADE.

Vi valgte ut noen av utfallene vi har beskrevet i denne rapporten og gjorde en vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget. Totalt sett ser det ut som dokumentasjonsstyrken er høy eller middels for utfallene ikke vaginal nedkomst innen 24 timer, keisersnitt og uterin hyperstimulering med endring i fosterets hjerterefrekvens. Derimot er resultatene for behov for innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling usikre (tab. 16). Ytterligere detaljer for vurderingene finnes i vedlegg 5.

Tabell 16. Vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for utvalgte utfall og sammenlikninger. Tallverdiene angir relativ risiko og 95 % konfidensintervall.

	Vaginal misoprostol vs vaginal dinoproston	Oral misoprostol vs vaginal misoprostol	Oral misoprostol vs vaginal dinoproston
Utfall	RR (95 % KI) Kvalitet		
Ikke vaginal nedkomst innen 24t	0,80 (0,73-0,87) Høy	1,27 (0,94-1,71) Middels	1,07 (0,95-1,21) Høy
Keisersnitt	0,96 (0,84-1,09) Høy	0,95 (0,84-1,08) Høy	0,88 (0,76-1,01) Høy
Uterin hyperstimulering med endret FHR	2,32 (1,62-3,32) Middels	0,83 (0,51-1,35) Middels	0,85 (0,57-1,29) Middels
Innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling	1,27 (0,89-1,81) Lav	1,05 (0,87-1,28) Middels	0,82 (0,59-1,14) Svært lav

Kvalitetsaspekter og juridiske konsekvenser av misoprostolbruk utenfor godkjent indikasjon

For en vurdering av de juridiske aspektene knyttet til bruk av misoprostol utenfor godkjent indikasjon i Norge og/eller reformulering av legemiddelet kontaktet Kunnskapssenteret professor Marit Halvorsen ved institutt for offentlig rett ved universitetet i Oslo. Hun har utarbeidet et notat som belyser denne problemstillingen.

INNLEDNING

Jeg er bedt om å gi en juridisk vurdering av følgende spørsmål i forbindelse med bruk av misoprostol for å indusere fødsler:

- 1) hvilke rettigheter har pasienten hvis en skade oppstår ved bruk av et legemiddel utenom indikasjon?
- 2) hvilken informasjonsplikt har sykehuset ovenfor pasienten til å informere om at medikamentet benyttes utenfor indikasjon for å indusere fødsel?
- 3) hvilket ansvar har produsenten av medikamentet?
- 4) hvem har ansvar for kvaliteten på produktet når et medikament uten godkjent indikasjon reformuleres til en annen dose og administrasjonsmåte?

Spørsmålene er i noen grad overlappende. Jeg skal i det følgende først se på de viktigste mulige ansvarsgrunnlag, og gi en meget kort orientering om hva som er grunnvilkårene for å ilegge erstatning. Omfanget av produsentens ansvar står sentralt i fremstillingen. I tillegg skal jeg kommentere mulige forvaltningsmessige reaksjoner for helsepersonell ved faglig uforvarlig opptreden. Informasjonsplikten diskuteres til slutt.

Pasienters rett til erstatning ved skade forårsaket av legemiddel eller medisinsk behandling reguleres i Lov om produktansvar (lov nr 104, 1988, "prodansvl.") kap. 3 Særregler om legemiddelansvaret og Lov om erstatning ved pasientskader m.v. (lov nr. 53, 2001, "passkl."). Pasienter kan også kreve erstatning fra helseforetak eller fra enkeltpersoner etter vanlige erstatningsregler, jfr. Lov om skadeserstatning (lov 13. juli 1969 nr. 26). Krav etter de alminnelige erstatningsregler forutsetter at skadevolder har utvist uaktsomhet eller forsett. Arbeidsgivere har ansvar for arbeidstakernes uaktsomme og forsettlige skaldevoldende handlinger. For feil gjort i apotek,

gjelder regler i Lov om apotek (lov nr. 39, 2000, "apotl"). Det kan diskuteres hvilket regelsett som kommer til anvendelse i vårt tilfelle. Hvilket lovgrunnlag som skal anvendes, er av mindre betydning for pasientene ettersom erstatningsutmålingen i alle tilfelle følger samme prinsipper.

Innledningsvis kan vi fastslå at pasienter som lider skade som følge av bruk av misoprostol for å indusere fødsel, kan ha krav på erstatning uavhengig av om det er legemiddelforsikring, Norsk pasientskadeerstatning (NPE) eller andre som er ansvarlig for skaden. Forutsetningene er at det er tilstrekkelig årsakssammenheng mellom bruken av misoprostol og skaden, og at skaden forårsaker et erstatningsberettigende tap. Tapet kan være av økonomisk art, eller en fysisk eller psykisk skade (mén). Pasienter som blir påført varig mén av en viss betydning, kan få erstatning. Økonomisk tap omfatter både ekstra utgifter i forbindelse med skaden og tapt inntekt, også fremtidig sådan. NPE dekker ikke økonomisk tap under 5000 kroner. Legemiddelforsikringen har ingen nedre grense.

LEGEMIDDELANSVARET

Reglene om legemiddelprodusentens ansvar for skade forårsaket av legemidler gjelder både ved vanlig behandling og ved medikamentutprøving, men ansvaret for skader som oppstår i forbindelse med utprøving går noe lenger enn ansvar i behandlingssituasjoner, jfr. prodansvl. § 3-1.

Legemiddelansvaret er et såkalt objektivt ansvar, prodansvl. § 3-3 første ledd. Det vil si at det ikke spørres om skadevolder har utvist erstatningsbetingende skyld. Det er med andre ord ikke nødvendig å påvise at noen har opptrådt uaktsomt, eller gjort en feil, for at ansvar skal inntreffe. Betingelsene for å ilegge ansvar er at det foreligger en skade i lovens forstand, og at det er årsakssammenheng mellom skaden og bruken av legemidlet.

Årsakssammenheng kan være vanskelig å bevise, særlig hvis det er flere mulige årsaker til skaden. Hovedreglen er at det er den som søker erstatning, som skal bevise årsakssammenheng, men det opereres ofte med såkalt "omvendt bevisbyrde" ved medikament- og behandlingsskader. Jeg går ikke nærmere inn på årsakslæren her, men nevner at det går en grense for hvor fjern skadefølgen kan være fra den skadevoldende handling; dette omtales gjerne som at skaden må være påregnelig.

Ved medisinsk behandling blir pasienter ofte påført både ubehag og skader som er nødvendige følger av behandlingen, og som derfor ikke gir noen rett til erstatning. Pasienter må for eksempel ofte finne seg i at medikamenter gir bivirkninger. Bare når bivirkningene er uforutsette og over grensen for det akseptable, kan det bli tale om erstatning. Skaden må innebære et erstatningsutløsende tap. Tapet kan være et direkte økonomisk tap, for eksempel tapt arbeidsfortjeneste eller økte utgifter i

forbindelse med behandling av skaden, eller det kan være et helsemessig tap, et mén. Hvis skadelidte dør, kan familien eventuelt være berettiget til erstatning.

Har skaden ikke medført noen form for tap, blir produsenten ikke erstatningsansvarlig. Det vil være tilfelle for eksempel hvis skaden innebærer noen ekstra døgnsopphold i sykehus for ytterligere behandling, uten at pasienten pådras varig helse-skade, utgifter eller inntektstap. Loven gir noen uttrykkelige unntak fra den objektive ansvarsregel. For det første er produsenten ikke ansvarlig hvis skaden skyldes at apotek, lege, sykehus eller ”annet omsetningsledd” har forvekslet legemidlet, feilekspedert, eller forsømt seg på annen måte ved utlevering eller medisinering, prodansvl. §3-3 annet ledd (a). Skader som følger av slike feil, erstattes av Norsk pasientskadeerstatning, etter regler om ansvar i Lov om apotek (lov nr. 39, 2000), eventuelt etter alminnelige erstatningsregler. For det annet er produsenten ikke ansvarlig hvis legemidlet ikke er brukt på påregnelig måte, for eksempel i strid med forsvarlige og spesifiserte advarsler, eller hvis det er feil ordinert, prodansvl. § 3-3, annet ledd (b). Produsenten er heller ikke ansvarlig hvis skaden skyldes at legemidlet ikke har virket eller ikke har virket godt nok, prodansvl. §3-3, annet ledd (c), eller hvis skaden skyldes en bivirkning som det er rimelig at pasienten selv må bære følgene av, prodansvl § 3-3, annet ledd (d). Denne vurdering skal foretas helt konkret i forhold til den skadede pasienten, og ta hensyn til hennes tidligere helsetilstand, til behovet for medikamentet, skadens art og omfang, og forholdene for øvrig. Ingen av disse unntakene fra ansvarsregelen kommer til anvendelse hvis legemidlet har en såkalt ”sikkerhetsmangel”, § 3-3 annet ledd. Med sikkerhetsmangel menes at produktet ikke byr den sikkerhet som en bruker eller allmennheten med rimelighet kan vente, prodansvl. § 2-1, første ledd. Lov om legemidler m.v. (lov nr 132. 1992) § 4 spesifiserer dette slik: ”et legemiddel skal oppfylle bestemte kvalitetskrav, være effektivt og ved normal bruk ikke ha skadevirkninger som står i misforhold til forventet effekt.”. Hvis legemidlet for eksempel medfører skadelige bivirkninger som produsenten burde forhindre gjennom bedre kontroll av produktet, inntreer ansvar. Men produsenten kan ikke pålegges ansvar for at pasienten ikke blir frisk. Ved forsøkskader gjelder heller ikke unntakene om feilekspedering, forveksling og upåregnelig bruk i prodansvl. §3-3, annet ledd (a) og (b).

Legemiddelansvaret ordnes praktisk ved at produsenten eller importør tegner forsikringen gjennom Legemiddelansvarsforeningen. Legemiddelforsikringen gjelder direkte til fordel for skadelidte, og dekker også skade voldt av anonymt eller uforsikret legemiddel. Bestemmelser om legemiddelforsikringen gis i prodansvl. § 3-4.

PASIENTSKADEERSTATNINGEN

Skader som oppstår i forbindelse med medisinsk diagnostikk eller behandling i den offentlige helsetjenesten, dekkes av Norsk Pasientskadeerstatning (NPE). Dette er et forvaltningsorgan som fungerer som en forsikringsordning. NPE finansieres av sta-

ten, fylkeskommune og kommunene. Det finnes forskrifter om tilskuddsplikt for den private helsetjenesten (FOR-2008-10-31-1166).

Hovedregelen om erstatningsansvar for pasientskader er et objektivisert ansvar. Dette utgangspunkt må presiseres nærmere.

Som i alle andre erstatningsforhold, gjelder at det må foreligge en skade – økonomisk tap eller fysisk eller psykisk skade – og det må være årsakssammenheng mellom skaden og helsehjelpen. For det første dekkes skader som skyldes svikt i behandlingen. Dette gjelder uten hensyn til om noen kan lastes for feilen, passkl. §2, første ledd a). Der skaden skyldes teknisk svikt ved utstyret – apparat, redskap eller annet utstyr – blir NPE også ansvarlig uten videre, passkl. §2, første ledd b). Består skaden i smitte eller infeksjon, får pasienten erstatning for skaden såfremt smitten eller infeksjonen ikke i hovedsak skyldes pasientens tilstand eller sykdom, § 2, første ledd c). Denne regelen modifierer utgangspunktet i § 2, første ledd a) noe. Vaksinasjonsskader skal dekkes, § 2, første ledd, d). I § 2, første ledd e) sies videre at forhold som medfører ansvar etter de alminnelige erstatningsregler som gjelder for helsevesenet, det vil si det alminnelige skyldansvaret, også er omfattet av pasientskadeerstatningen.

Pasientskadeerstatningens omfang beskrives nærmere i § 2, annet ledd: Det skal tas hensyn til om krav som med rimelighet kan stilles til helsetjenesten, er tilsidesatt. Skader som skyldes ressursmangel, gir bare rett til erstatning hvis ressursfordelingen ikke er forsvarlig eller virksomheten ikke holder forsvarlig faglig standard. Pasienter kan med andre ord ikke stille krav om den perfekte helsetjeneste. Noen skader må aksepteres. Det er ikke helt klart hva som ligger i disse begrensningene.

Pasienter som ikke får erstatning etter passkl. § 2, første ledd, på grunn av forbeholdene i § 2, første ledd c) eller § 2, annet ledd, kan likevel unntaksvis få erstatning etter § 2, tredje ledd, hvis skaden er særlig stor eller uventet, og går utover den risiko pasienten må akseptere.

I motsetningen til hva som gjelder etter vanlige erstatningsregler, er det den påståtte skadevolder (helsevesenet) som bærer tvilsrisikoen ved uoppklarte saksforhold. Er det først sannsynlig (mer enn 50 % sannsynlig) at skaden skyldes ytre påvirkning på pasienten i forbindelse med helsehjelpen, må helsevesenet føre bevis for at det ikke var feil eller svikt ved helsehjelpen, passkl. § 3, første ledd. Det gis ikke erstatning for økonomisk tap under 5000 kroner, passkl. § 4, første ledd.

ANSVAR FOR SKADE VED BRUK AV MEDIKAMENT UTENFOR OPPGITT INDIKASJONSOMRÅDE

I forhold til pasientene er spørsmålet om hvilket regelsett som kommer til anvendelse som nevnt av underordnet betydning. Hovedsaken for dem er at de har krav på erstatning for skader som går ut over det som må aksepteres. For pasienter som har

lidd økonomisk tap under 5000 kr, er det likevel en fordel om ansvaret plasseres i legemiddelforsikringen ettersom denne ordningen ikke har noen "egenandel".

Hvis det skjer skade som følge av bruk av misoprostol for å indusere fødsel, kan det tenkes flere skadeårsaker. Det kan være at skaden skyldes at pasienten ikke tåler virkestoffet. Med mindre det er rimelig at pasienten selv bærer risikoen for dette, vil det i utgangspunktet være en legemiddelskade som produsenten er ansvarlig for gjennom legemiddelforsikringen. De ovenfor nevnte unntak kan likevel medføre at legemiddelansvaret ikke kan gjøres gjeldende. Det kan også tenkes at skaden skyldes feil i produksjonen av virkestoffet; i så fall er det en sikkerhetsmangel som medfører ansvar for legemiddelforsikringen.

Skaden kan skyldes forhold i forbindelse med reformulering av preparatet; dette vil neppe utløse ansvar for legemiddelforsikringen. Hvis reformuleringen ikke skjer på forsvarlig måte, kan det bli tale om erstatningsansvar etter vanlige erstatningsregler. Arbeidsgiveransvaret kan da være aktuelt ansvarsgrunnlag; i vårt tilfelle vil det kunne bli helseforetak som er ansvarlig for de ansattes uaktsomme og forsettelige skadevoldende handlinger. Hvis reformuleringen foretas på sykehusapoteket, kan reglene om apotekansvar inntre: Eieren av apotek er ansvarlig for feil og mangler som er påført legemiddel i apoteket, apotl. § 1-6. Skyldes skaden ikke reformuleringsprosessen, men en sikkerhetsmangel ved det "opprinnelige" legemiddel, inntre legemiddelansvaret.

Skaden kan også skyldes helsepersonellens handlinger; da kommer vi over i pasientansvaret eller, litt forenklet, ansvaret for forsvarlig pasientbehandling. De langt fleste saker om pasientskader behandles av NPE etter reglene i pasientskadeerstatningsloven.

Det vil i siste instans være domstolene som avgjør hvor et eventuelt erstatningsansvar skal plasseres. Pasienten har i noen grad frihet til å velge hvor hun vil rette sitt krav. Både behandlingsskader og legemiddelskader kan meldes til Pasientskadererstatningen. Hvis pasienten ønsker at en sak om behandlingsskade skal behandles etter alminnelige erstatningsregler, altså det alminnelige skyldansvaret, kan hun velge å reise sak for domstolen, passkl. § 4, tredje ledd. Valgfriheten gjelder ikke sak mot stat, kommune eller fylkeskommune. Det er ikke mange som velger å gå utenom NPE.

En tenkelig situasjon i forhold til vårt problem, er at legemiddelforsikringen ikke vil påta seg ansvar for skade fordi det aktuelle legemiddel, misoprostol, er benyttet utenfor indikasjonsområdet, og i reformulert form, med annen administrasjonsmåte. Hvis en slik sak kommer opp for domstolen, må retten ta stilling til om produktansvarslovens legemiddelansvar skal gjelde eller ikke. Spørsmålene som da vil bli stilt, er for det første om skaden skyldes sikkerhetsmangel. Hvis sikkerhetsmangel utelukkes, vil retten tolke prodansvl. § 3-3. Det er særlig § 3-3, første ledd

(b) som er aktuell, nemlig om skaden er en følge av ”påregnelig bruk av legemidlet, herunder bruk i strid med forsvarlig og spesifisert advarsel eller uriktig bruk som skyldes forsømmelse av legen ved feilordinasjon eller mangelfull bekledning”. Hovedspørsmålet er altså om bruken er påregnelig. Som ledd i vurderingen av dette, skal det ses på hva produsenten har sagt om anvendelse, og på hva legen har gjort. I utgangspunktet vil nok produsentens brukeranvisning og advarsler veie tungt i vurderingen av hva som er påregnelig bruk. Men det kan ikke alltid være avgjørende. Til syvende og sist må det nok også foretas en vurdering av om bruken er faglig forsvarlig. Det finnes sikkert mange eksempler på at legemidler brukes på annen måte enn produsenten har forutsatt, og at bruken er faglig forsvarlig. Man kan også tenke seg at produsenten er vel kjent med at midlet brukes utenfor det oppgitte indikasjonsområde, og at bruken må sies å være påregnelig. Hvis produsentens angivelse av indikasjonsområde alltid skulle virke ansvarsbefriende i forhold til legemiddelskader ved all bruk utenfor indikasjonsområdet, kan man få en uheldig situasjon der det blir enkelt for produsenter å fraskrive seg ansvar ved å innsnevre indikasjonsområdene i forhold til legemidlets egentlige terapeutiske bruksområde.

Der er ikke mulig å si om en domstol vil vurdere skade som følge av bruk av reformulert misoprostol for å indusere fødsel som et legemiddelansvar eller som pasient-skadeansvar. Elementer i en slik vurdering vil, i tillegg til dem som er nevnt, være knyttet til de faktiske forhold. Hvor alminnelige er denne praksis? Hva slags resultater har den? Domstolen vil også se på reformuleringen. Hva består reformuleringen i? Foregår den under betryggende forhold? Hvordan er det med risiko for at virkestoffet blir forandret i prosessen? Domstolen vil antagelig også spørre om grunnen til at medikamentet blir anvendt utenfor indikasjonsområdet, eventuelt hvorfor indikasjonsområdet ikke er et annet enn det angitte.

FORVALTNINGSMESSIGE SANKSJONER MOT HELSEPERSONELL

Helsepersonell har et selvstendig ansvar for at det de gjør, er faglig forsvarlig, jfr. Lov om helsepersonell (lov nr. 64. 1999), § 4. Dette ansvaret sanksjoneres med forvaltningsmessige reaksjoner fra Statens helsetilsyn i form av advarsel eller tilbakekall eller begrensning av autorisasjon. Ved forsettelig eller grov uaktsom faglig uforsvarlighet, kan det også inntre straffeansvar. Reglene om ansvar for pliktbrudd gis i helsepersonelloven kap. 11.

De forvaltningsmessige reaksjoner retter seg mot helsepersonellens handlinger, ikke mot følgene av dem. Det er altså fullt mulig at det ilegges en forvaltningsmessig reaksjon uten at det foreligger en erstatningsbetingende skade. Som regel vil spørsmål om uforsvarlig opptreden komme opp i forbindelse med sak om pasientskade, men det er ingen nødvendig sammenheng.

Man kan tenke seg at bruk av misoprostol for å indusere fødsler granskes ut fra

behandlingsmessig forsvarlighet uavhengig av om det er oppstått pasientskade. Spørsmål som da må besvares, reises som en forsvarlighetsvurdering. Produsentens formål med og beskrivelse av legemidlet er et viktig element i vurderingen, men enda viktigere er vurderingene av virkestoffets egnethet for formålet, forholdet mellom virkning og bivirkning, sikkerhet ved dosering og administrering osv

INFORMASJON TIL PASIENTEN

Til slutt skal det sies noen ord om plikten til å informere pasienten om at midlet som skal brukes, opprinnelig er produsert for et annet formål.

Helsepersonellens informasjonsplikt overfor pasienten fremgår av helsepersonelloven § 10, som henviser til Lov om pasientrettigheter (lov nr. 63. 1999 (pasrl.)) §§ 2-3 -2-4. Kort sagt er det slik at pasientene har krav på så mye informasjon som er nødvendig for at de skal kunne ta begrunnende avgjørelser om helsetjenesten de blir tilbudt. Pasienter har rett til å medvirke ved gjennomføringen av helsehjelpen, pasrl. § 3-1. Som medvirkning må forstås å ta stilling til alternative, mulige behandlingsformer når slike finnes, såfremt de er innenfor det som er forsvarlig. Her tenkes særlig på valg av typen ”operativt inngrep eller medikamentell behandling”. Vanligvis vil pasienten ikke bli tilbudt valget mellom forskjellige registrerte, indiserte medikamenter hvis de må anses likeverdige i forhold til pasientens behov. Motsatt skal pasienten uttrykkelig samtykke til å bli behandlet med legemidler som er under utprøving.

I forhold til det foreliggende spørsmål kan man hevde at bruken av medikamentet ikke er å anse som etablert behandling, og at det derfor ligger nærmere en utprøvingssituasjon. Pasienten skal i så fall informeres om at det finnes et alternativ som er direkte produsert for formålet, og at hun kan velge det. Spørsmålet er så hvor mye denne informasjonen betyr for ansvarsspørsmålet. Velger hun misoprostol, og det så skjer en skade, har hennes samtykke ingen ansvarsbefriende virkning: Hennes eventuelle krav på erstatning avgjøres på vanlig måte. Hvis hun ikke har fått mulighet til å velge, kan den manglende informasjonen og derav manglende samtykke bli et element i den totale vurderingen av et erstatningsansvar. Et spørsmål vil da bli om det er sannsynlig at hun ville sagt nei, og foretrukket det etablerte alternativ. Men selv om man kan svare ja på dette spørsmålet, er det ikke sikkert at hendelsesforløpet ville blitt annerledes; det kommer an på hva som forårsaket skaden. Det er altså ikke gitt at informasjonen og samtykke i det hele tatt har noen erstatningsrettslig betydning. På den annen side er det viktig å understreke at pasienter har krav på informasjon, også når det gjelder prosedyrer der de ikke egentlig har annet valg enn å si ja til den tilbudte helsehjelp eller nei takk.

Diskusjon

På oppdrag fra Statens helsetilsyn har vi oppsummert effekt og sikkerhet av misoprostol til igangsetting av fødsel hos kvinner ved fullgått eller nær fullgått svangerskap. Vi har inkludert fem systematiske oversikter som omhandler denne problemstillingen. Det er i tillegg gjort en juridisk evaluering av bruken av misoprostol til induksjon av fødsel.

Hovedfunnene i denne kunnskapsoppsummeringen var at oral og vaginal administrasjon av misoprostol var minst like effektiv som dinoproston i å indusere fødsel innen 24 timer, men at det kan forekomme flere bivirkninger, slik som uterin hyperstimulering. Det kan se ut som sikkerhet i større grad enn effekt varierer med dose misoprostol som er gitt. For sublingval og buccal administrasjon er datagrunnlaget så lite at vi ikke sikkert kan trekke konklusjoner om effekt og sikkerhet.

En gradering av dokumentasjonsstyrken for utvalgte endepunkt og sammenlikninger viste at vi kan ha ulik tillit til de ulike effektestimaterne (tab. 16). For utfall som skjer relativt hyppig, slik som ikke vaginal nedkomst innen 24 timer, keisersnitt og uterin hyperstimulering med endring i fosterets hjerterefrekvens, er dokumentasjonsstyrken høy eller middels. Derimot er dokumentasjonsstyrken lav eller svært lav for innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling for sammenlikningene mot vaginal dinoproston. Det betyr at effektestimaterne er usikre slik at ny forskning trolig vil endre dem.

BRUK AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER SOM DATAGRUNNLAG

Denne rapporten er laget som en oversikt over systematiske oversikter. Dersom det allerede foreligger systematiske oversikter som dekker de utfall og den pasient gruppe man er interessert i unngår man å gjøre om igjen datainnsamling og analyser som allerede er utført. En mulig svakhet er at dersom det er mangler ved de foreliggende oversikter, enten ved at viktige studier ikke er kommet med eller ved at studier som ikke er fullverdige inngår, vil man dra med seg disse manglene videre. Faren for dette er vurdert å være lav her, da vi har satt strenge krav til en bred søkestrategi og en tydelig metodebeskrivelse i de systematiske oversiktene for at de

skulle kunne bli inkludert. De inkluderte systematiske oversiktene var av høy og middels kvalitet. Bruk av systematiske oversikter gir også begrensninger i hvilke utfall det er mulig å rapportere, da man er prisgitt forfatterens valg og ikke ser alle mulighetene som eventuelt foreligger i originalartiklene. Imidlertid reduseres denne type begrensninger ved at de aktuelle problemstillingene er håndtert i flere ulike systematiske oversikter som er gjennomført uavhengig av hverandre.

Det tar vanligvis flere måneder fra det blir utført et søk etter litteratur til den endelige systematiske oversikten foreligger. Vi har valgt å avstå fra å gjøre et oppdateringssøk etter nyere randomiserte kontrollerte studier for å se om ny kunnskap vil endre konklusjonene i de systematiske oversiktene. Dette er selvsagt en begrensning i vår rapport. Slik oppdatering er spesielt viktig når problemstillingen er ny og det pågår mye forskning. Misoprostol har derimot vært benyttet til induksjon av abort, mot post partum blødninger og induksjon av fødsel siden slutten av 1980-tallet (10). Vi kan derfor forvente at de viktigste utfallene allerede er grundig undersøkt. Vi har i tillegg brukt GRADE til å vurdere kvaliteten på det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for enkelte av utfallene. Kvaliteten varierte fra høy for keisersnitt til svært lav for behov for innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling. Det utslagsgivende så ut til å være hvor hyppig utfallet oppsto (presisjon i effektestimater) og om man kunne forvente at utfallet ble definert likt fra sted til sted. Det kan derfor være at ny forskning kan endre på de effektestimater vi har rapportert for enkelte av utfallene. Det er selvsagt mest sannsynlig at det skjer for de utfallene hvor datagrunnlaget er minst, slik som innleggelse ved nyfødt intensiv avdeling, uterusruptur og bivirkninger hos mor. En begrensning i denne rapporten er at vi ikke har vurdert kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget for samtlige utfall, men kun har valgt ut de mest relevante hvor det finnes både mye eller lite data knyttet til.

Selv om misoprostol har vært brukt innen gynekologi og obstetikk i mange år er det likevel riktig å påpeke at det fremdeles pågår forskning på bruk av misoprostol til induksjon av fødsel. Blant usikkerhetskildene knyttet til bruk av misoprostol vaginalt har vært om man har klart å magistrelt fremstille ønsket dose av misoprostol basert på 0,1 eller 0,2 mg tablett (Cytotec®) og hvor mye som blir tatt opp av kvinnen (det har vært rapportert om tablettrester i vagina hos kvinner). Forskingen inkluderer derfor studier som undersøker effekt og sikkerhet av nye fremstillingsmåter og reformuleringer av misoprostol. Blant annet er misoprostol som vaginalinnlegg undersøkt og sammenliknet med dinoproston vaginalinnlegg (11). Det foregår også forskning knyttet til utvikling av en 25 µg misoprostol vaginal tablett. Den er i studier sammenliknet med dinoproston 3 mg tablett (12). Firmaet som utvikler denne tablett sier på sin hjemmeside at de vil søke om europeisk markedsføringstillatelse når utviklingsløpet er gjennomført (13). Det er vanskelig å forutsi hva resultater fra denne forskningen vil få å si for bruk av apotektillagde misoprostolkapsler og bruk av misoprostol til induksjon av fødsel i Norge

INDELING AV KVINNER I GRUPPER AVHENGIG AV ULIKE KJENNETEGN

Ulike studier karakteriserer ofte de fødende kvinnene på bakgrunn av hvorvidt livmorhalsen er moden, om fosterhinnene er intakte ("om vannet har gått") og om de har født tidligere. Hvilken gruppe man velger å fokusere på vil være en avveining av ønsket om en så ensartet og tydelig beskrevet gruppe som mulig og ønsket om størst mulig datagrunnlag.

De systematiske oversiktene vi har inkludert har hatt noe ulike kriterier for hvilke kvinner de har inkludert, fra alle kvinner med subgruppeanalyser i de systematiske oversiktene fra Cochrane Library (5;8;9) til kun å ha fokus på kvinner med et foster, forventet hodefødsel ved eller nær termin (6) eller kvinner med intakte fosterhinner og umoden livmorhals ved termin (7). Sistnevnte begrunnet sitt valg med at dette er en gruppe kvinner med stor risiko for keisersnitt dersom det er nødvendig med induksjon av fødsel.

Vi har valgt å legge hovedvekt på den gruppe kvinner som har umoden livmorhals der det har vært mulig, da de trolig er mest lik den gruppen som er aktuell for fødselsinduksjon med misoprostol i Norge. Analyser basert på gruppen som blir definert som alle kvinner har i de fleste tilfeller flere kvinner inkludert og omfatter dermed et større datagrunnlag, men det er også større heterogenitet i gruppen. Alternativt kunne vi lagt vekt på gruppen kvinner med umoden livmorhals og intakt fosterhinne. Det økte presisjonsnivået gjør at man er sikret en mer ensartet gruppe, men datagrunnlaget går ned siden en del studier ikke har presisert hinnestatus. Vi forventer at andelen med sprukken hinne kombinert med umoden livmorhals er svært lav slik at den feilkilden dette eventuelt representerer er lav. Ønsket om større datagrunnlag gjorde derfor at vi la hovedvekt på gruppen kvinner med umoden livmorhals i denne rapporten.

DATAGRUNNLAGET FOR VURDERING AV EFFEKT OG SIKKERHET

I de systematiske oversiktene vi har inkludert har fokus vært rettet mot randomiserte kontrollerte studier. Dette er ofte det foretrukne studiedesign for vurdering av effekt av et tiltak. Datagrunnlaget for vurdering av effekt og sikkerhet var overraskende stort med tanke på at misoprostol til induksjon av fødsel ikke er den indikasjon legemiddelet er markedsført til.

I denne rapporten har vi undersøkt effekt og sikkerhet. Vi har ikke undersøkt hvordan kvinnene opplevde det at fødselen ble indusert. Vi har heller ikke undersøkt hvorvidt de har preferanser i forhold til de ulike administrasjonsformene av lege-

midlene eller til type legemiddel. En slik undersøkelse kan være relevant, men inngikk ikke i målsetningen for denne rapporten.

Dokumentasjonen i denne rapporten viste at misoprostol var effektiv til induksjon av fødsel, men sikkerhetsaspektet diskuteres fremdeles.

Dosering

Valg av dose kan i mange tilfeller være avgjørende både for effekten til legemiddelet men også til hvor mange bivirkninger som oppstår. Det vanlige prinsipp er å finne lavest mulig dose som gir effekt for å redusere antall bivirkninger. I studiene av vaginal misoprostol er flere ulike doser og doseringsintervaller benyttet. Samlet sett var resultatene at det var liten forskjell på høy og lav dose på effektmålene men at bivirkningene knyttet til uterin hyperstimulering var færre for lav dose mens behovet for ekstra oxytocin gikk opp (tab. 6) (7;8). Hofmeyr og Gülmezoglu konkluderte med at lavere doser vaginal misoprostol ga tilsvarende effekter og risiko som konvensjonelle metoder (dinoproston og oxytocin). Den norske fødselsveilederen angir 25 µg som dose vaginal misoprostol og er altså i tråd med de vurderinger vi fant i den oppsummerte internasjonale forskningen (1).

Etter at vi oppsummerte data om oral misoprostol (5) er det kommet en oppdatering av denne systematiske oversikten (14). Den inneholder de samme data som originaloversikten, men har utført en nytt søk etter litteratur og identifisert totalt 15 nye studier, hvorav 10 var for sammenlikningen oral misoprostol sammenliknet med vaginal misoprostol. Forfatterne presiserer at ingen av de nye studiene endret konklusjonene i oversikten.

Nødvendige utvalgsstørrelser

Alfirevic og Weeks (5) gjorde i sin innledning rede for beregning av utvalgsstørrelse for å estimere antall deltakere som er nødvendig for å kunne vise klinisk viktige forskjeller mellom grupper. Andel deltakere som er nødvendig for å oppdage forskjell mellom gruppene avhenger også av hvor hyppig utfallet skjer. Det vil kreve flere deltakere for å oppdage den samme reduksjonen i risiko dersom utfallet er sjelden enn om det opptrer ofte. På denne bakgrunnen fremstår det som tydelig at det må inngå svært mange deltakere i randomiserte kontrollerte studier før det er mulig å vise forskjell i sjeldne bivirkninger. Dette er vanligvis ikke tilfelle for randomiserte kontrollerte studier, men flere tilsvarende studier kan slås sammen i meta-analyser og dermed øker muligheten til å avdekke forskjeller.

Basert på dette er det sannsynlig at misoprostol har vært studert i stort nok antall kvinner til å vise effekt og til å undersøke sikkerhet knyttet til uønskede hendelser som opptrer relativt hyppig. Derimot er antall kvinner på langt nær stort nok til å ha oppdaget forskjeller knyttet til sjeldne bivirkninger (5;8). Som eksempel har Alfire-

vic og Weeks (5) beregnet at det trengs 1 294 kvinner for å kunne vise en endring i keisersnitt fra 10 % til 7 % (relativ risiko 0,7), mens det for å kunne vise en endring i død eller alvorlig sykkelighet hos mor fra 0,2 % til 0,14 % (relativ risiko 0,7) trengs 154 598 kvinner. I de systematiske oversiktene om oral og vaginal misoprostol ble det inkludert totalt 19 124 kvinner (5;8). Ut fra norske forhold kan det være relevant å sammenlikne med en annen systematisk oversikt utført av Kelly og medarbeidere i 2003 (15) som undersøkte dinoproston. I denne oversikten er det inkludert 10 039 kvinner og forfatterne konkluderte også med at det var behov for ytterligere forskning for å avklare sikkerhetsaspekter. Totalt sett er det derfor vanskelig å konkludere med at dinoproston er sikrere enn misoprostol.

Til evaluering av sjeldne bivirkninger er det oftest nødvendig med andre typer studier/datainnsamling enn randomiserte kontrollerte studier. Det er en svakhet ved denne rapporten at for eksempel observasjonelle studier på bivirkninger mangler. Vi har heller ikke undersøkt bivirkningsregistre. I innledningen til sin systematiske oversikt om vaginal misoprostol har Hofmeyr og Gülmezoglu henvist til at det finnes flere kasustikker/case-reports om uterus ruptur ved bruk av misoprostol til induksjon av fødsel hos kvinner både med og uten tidligere keisersnitt (8). Det er imidlertid vanskelig å konkludere om sikkerhet basert på slike enkeltrapper. For å eventuelt få et riktigere bilde av sikkerhetsaspektet er det nødvendig med for eksempel gode registre over bruk og bivirkninger av alle legemidler benyttet i forbindelse med fødsler. Det er imidlertid viktig å ha forståelse for at verdien av et slikt register vil være avhengig av kvaliteten på de data som registreres. Det avgjørende vil da være om eventuell skjevrapporering skjer jevnt fordelt blant de ulike legemidlene.

BRUK AV MISOPROSTOL UTENFOR TILTENKT BRUKSOMRÅDE (UTENFOR INDIKASJON)

Misoprostol er godkjent som profylaktisk behandling for mavesår hos pasienter som behandles med ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Ved slik behandling gis misoprostol oralt i høyere doser enn til induksjon av fødsel og behandlingen gis over tid. Advarsler i preparatomtalen er basert på dette og overføringsverdien til andre bruksområder er begrenset.

For fødende kvinner og deres familie er det trolig av interesse at de på lik linje med all annen behandling kan ha krav på erstatning dersom skade oppstår som følge av bruk av misoprostol til induksjon av fødsel. Forutsetningen er at det er tilstrekkelig årsakssammenheng mellom bruken av misoprostol og skaden, samt at skaden forårsaker et erstatningsberettiget tap.

Det kan tenkes tilfeller hvor et legemiddels godkjente bruksområde er snevrere enn det egentlige terapeutiske bruksområde. I tilfellet med misoprostol til induksjon av fødsel er det en bivirkning av legemiddelet som er den ønskede effekten. All bruk av

legemidler skal være faglig forsvarlig. For bruk utenfor godkjent bruksområde er det derfor svært viktig at fagmiljøet internasjonalt, nasjonalt og lokalt ved det enkelte sykehus gjør en vurdering av om bruken kan ansees som faglig forsvarlig. En del slike veiledere finnes tilgjengelig via internett (1;16;17). I dette arbeidet bør vurderinger knyttet til hvilke alternativer som finnes, mulige virkningsmekanismer for effekt og sikkerhet for ikke godkjent indikasjon, dosering, administrasjonsmåte, farmakokinetikk ved annen bruksmåte og overføringsverdi av resultater fra en pasientgruppe til enn annen inngå.

Helsepersonell har informasjonsplikt overfor pasienten. Kort sagt har pasientene krav på så mye informasjon som er nødvendig for at de skal kunne ta begrunnede informerte avgjørelser om den helsetjenesten de blir tilbudt. Dette åpner for en åpen dialog mellom ansvarlig lege og fødende kvinne knyttet til ulike behandlingsalternativer som om induksjon av fødsel skal være mekanisk eller medikamentell og videre alternativer under hver av disse behandlingsretningene. Det kan være ulike fysiske faktorer som begrenser behandlingsmulighetene, men det er ikke til hinder for at informasjon kan gis.

Konklusjon

Vi har inkludert fem systematiske oversikter som omhandler bruk av misoprostol til induksjon av fødsel. Dette datagrunnlaget for vurdering av effekt og sikkerhet var overraskende stort med tanke på at misoprostol til induksjon av fødsel ikke er den indikasjon legemiddelet er markedsført til.

Hovedfunnene i denne kunnskapsoppsummeringen var at

- oral og vaginal administrasjon av misoprostol var minst like effektiv som dinoproston i å indusere fødsel innen 24 timer, men at det kan forekomme flere bivirkninger
- det kan se ut som sikkerhet i større grad enn effekt varierer med dose misoprostol som er gitt
- for sublingval og buccal administrasjon er datagrunnlaget så lite at vi ikke sikkert kan trekke konklusjoner om effekt og sikkerhet

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Det kan være aktuelt å opprette nasjonale og internasjonale registre hvor man registrerer all legemiddelbruk til induksjon av fødsel. Over tid vil man ut fra disse registrene kunne fange opp sjeldne bivirkninger.

Referanser

1. Veileder i fødselshjelp 2008 [Norsk gynekologisk forening, Den norske legeforening]. [oppdatert 2008 ; lest 23 Jan 2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=131068&subid=0> .
2. Medisinsk fødselsregister, induksjon av fødsel [<http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>]. [oppdatert 2009 ; lest 23 Jan 2009]
3. Preparatomtale for Cytotec [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_____80333.aspx?SearchID=a5459425-2490-47e8-b89d-6dc6a71751e4]. [oppdatert 3 Oct 2009 ; lest 23 Jan 2009]
4. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006.
5. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
6. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91(1):2-9.
7. Crane JMG, Butler B, Young DC, Hannah ME. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006;113(12):1366-76.
8. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 Issue 1. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
9. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
10. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(2):128-40.
11. Wing DA. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112(4):801-12.
12. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG* 2008;115(10):1279-88.

13. isprelor [<http://www.alliancepharma.co.uk/Development.htm>]. [oppdatert 2009 ; lest 27 Jan 2009]
14. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour - update release 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
15. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
16. nettside misoprostol [<http://www.misoprostol.org/File/GuideIOL.php>]. [oppdatert 2009 ; lest 27 Jan 2009]
17. Weeks A, Alfirevic Z, Faundes A, Hofmeyr GJ, Safar P, Wing D. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 Suppl 2:S194-S197.

Vedlegg

VEDLEGG 1 - EKSEMPEL PÅ LEGEMIDLER SOM BRUKES I NORGE TIL MODNING AV LIVMORHALSMUNN OG/ELLER INDUKSJON AV FØDSEL

Under gis en oversikt over alternative preparater, med og uten generell markedsføringstillatelse i Norge, som fødeinstitusjonene primært velger mellom for dette bruksområdet. Avhengig av medikament og dennes formulering appliseres preparatene henholdsvis i livmor (intracervikalt), i skjeden (intravaginalt), oralt, eller intravenøst.

A. Dinoproston-preparater

Minprostin© gel, tre ulike styrker/administrasjonsformer (produsent Pfizer):

- Minprostin 0,5 mg/2,5 ml endocervikalgel
Registrert legemiddel i Norge. Godkjent indikasjon cervixmodning, nær termi-
nen eller ved fullgått svangerskap. Administreres intracervikalt, rett under inter-
nal os. Endosesprøyte.
- Minprostin 1 mg/2,5 ml vaginalgel
Ikke registrert legemiddel i Norge. Tilgjengelig på godkjenningfritak, indikasjon
fødselsinduksjon. Administreres intravaginalt, i bakre fornix av vagina. Endose-
sprøyte
- Minprostin 2 mg/2,5 ml vaginalgel
Ikke registrert legemiddel i Norge. Tilgjengelig på godkjenningfritak, indikasjon
fødselsinduksjon. Administreres intravaginalt, i bakre fornix av vagina. Endose-
sprøyte

Minprostin© vagitorier 3 mg (produsent Pfizer) – tidligere Prostin© E2 vaginaltab-
lett 3 mg (produsent Pharmacia & Upjohn):

- Ikke registrert legemiddel i Norge. Tilgjengelig på godkjenningfritak, indikasjon
induksjon av fødsel. Administreres intravaginalt, høyt i fornix posterior (nær
cervix)

Propess© vaginalinnlegg 10 mg (produsent Ferring):

- Ikke registrert legemiddel i Norge. Tilgjengelig på godkjenningfritak, indikasjon
cervixmodning. Administreres intravaginalt, i bakre fornix av vagina

B. Misoprostol-preparater

Cytotec© tabletter, to ulike styrker (produsent Pfizer):

- Cytotec 0,2 mg
Registrert legemiddel i Norge. Godkjent indikasjon forebyggelse av ventrikkel- og duodenalsår hos pasienter som behandles med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og som tidligere har hatt legemiddelrelaterte sår i sin sykehistorie. Brukes utenom indikasjon til cervixmodning/induksjon av fødsel. I Norge omfatter bruk utenom indikasjon intravaginal administrasjon av tabletter/kapsler med redusert styrke misoprostol (se under), mens oral administrasjon også benyttes internasjonalt
- Cytotec 0,1 mg
Ikke registrert legemiddel i Norge. Samme indikasjon som registrert Cytotec 0,2 mg tabletter. Tilgjengelig på godkjenningfritak. Brukes utenom indikasjon til cervixmodning/induksjon av fødsel. I Norge omfatter bruk utenom indikasjon intravaginal administrasjon av tabletter/kapsler med redusert styrke misoprostol (se under), mens oral administrasjon også benyttes internasjonalt
- Magistrelt (apotek) fremstilte misoprostol-preparater
Kapsler av ulik styrke misoprostol er tilgjengelig via produksjon på sykehusapotek (se under)

C. Oxytocin-preparater

Syntocinon© injeksjonsvæske 10 IE/ml (produsent Novartis):

- Ikke registrert legemiddel i Norge. Tilgjengelig på godkjenningfritak på indikasjon fødselsinduksjon. Gis intravenøst

VEDLEGG 2 - SØKESTRATEGI

Hver linje angir søkeord/termer eller kombinasjoner av disse. Til slutt i siste linje eller rett under databaseangivelsen angis antall treff i dette søket ga i den databasen.

Ovid MEDLINE(R) 1950 to September Week

- 1 Misoprostol/
- 2 misoprost*.tw.
- 3 Prostaglandins E/
- 4 prostaglandin*.tw.
- 5 or/1-4
- 6 Labor, Induced/
- 7 (labo?r adj2 induc*).tw.
- 8 Cervical Ripening/
- 9 ((cervical or cervix) adj2 (ripen* or dilatation* or matur*)).tw.
- 10 or/6-9
- 11 10 and 5
- 12 limit 11 to "reviews (optimized)" 312

EMBASE 1980 to 2008 Week 39

- 1 Misoprostol/
- 2 misoprost*.tw.
- 3 Prostaglandin E/
- 4 prostaglandin*.tw.
- 5 or/1-4
- 6 Labor induction/
- 7 (labo?r adj2 induc*).tw.
- 8 Uterine cervix ripening/
- 9 ((cervical or cervix) adj2 (ripen* or dilatation* or matur*)).tw.
- 10 or/6-9
- 11 5 and 10
- 12 limit 11 to "reviews (2 or more terms min difference)" 234

Cochrane library

Cochrane Reviews [22] | Other Reviews [10] | Clinical Trials [1167] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [2] | Economic Evaluations [10] | Cochrane Groups [0]

- #1 MeSH descriptor Misoprostol, this term only
- #2 misoprost*:ti,ab,kw
- #3 MeSH descriptor Prostaglandins E, this term only
- #4 prostaglandin*:ti,ab,kw

- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
- #6 MeSH descriptor Labor, Induced, this term only
- #7 (labo*r near/2 induc*):ti,ab,kw
- #8 MeSH descriptor Cervical Ripening, this term only
- #9 ((cervical or cervix) near/2 (ripen* or dilatation* or matur*)):ti,ab,kw
- #10 (#6 OR #7 OR #8 OR #9)
- #11 (#5 AND #10)

CRD

All results (53) DARE (36) NHS EED (14) HTA (3)

- 1 MeSH Misoprostol EXPLODE 1 2
- 2 misoprost*
- 3 MeSH Prostaglandins E EXPLODE 1 2 3
- 4 prostaglandin*
- 5 #1 or #2 or #3 or #4
- 6 MeSH Labor, Induced
- 7 labo* NEAR induc*
- 8 MeSH Cervical Ripening
- 9 cervical NEAR ripen*
- 10 cervix NEAR ripen*
- 11 cervical NEAR dilatation*
- 12 cervix NEAR dilatation*
- 13 cervical NEAR matur*
- 14 cervix NEAR matur*
- 15 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- 16 #5 and #15

VEDLEGG 3 - KVALITETSVURDERINGSSKJEMA FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Kritisk vurdering av systematiske oversiktsartikler

Hadde oversikten et forhåndsbestemt design?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Forskningsspørsmålet og inklusjonskriterier bør etableres før man starter på oversikten				
Ble seleksjonen av studier og ekstraksjon av data duplisert?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Det bør minst være to uavhengige personer som velger ut og henter fram data. Prosedyren for hvordan man håndterer uenighet bør rapporteres.				
Ble det utført et omfattende litteratursøk?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Det må søkes i flere, helst alle relevante, elektroniske kilder. Rapporteringen bør romme både navn på databaser og årstall. Nøkkelord og MESH-termer skal angis, og hele søketstrategien bør være tilgjengelig, f.eks. på Internett. Man bør kontakte eksporter i feltet, lete i lærebøker, i søpe-saliserte registre og i referanselistene til inkluderte studier.				
Ble publikasjonsform eller -språk brukt som eksklusjonskriterium?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Forfatterne bør lete etter studier uavhengig av publiseringsform (dvs. også i så kalt grå litteratur). Spørk bør ideelt ikke være noe eksklusjonskriterium. Forfatterne bør rapportere om de ekskluderte noen rapporter på grunn av publisasjonsstatus.				
Ble alle inkluderte og ekskluderte studier listet opp?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
En slik liste bør fremlegges. Særlig viktig for inkluderte studier. Liste over ekskluderte studier kan ev. gjøres tilgjengelig på internett.				
Ble karakteristika ved de inkluderte studiene beskrevet?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
I aggregert form, f.eks. i en tabell, bør data fra originalstudiene fremlegges. Blant annet om deltakere, intervensjonene og utfallene. Karakteristika som f.eks. alder, kjønn, rase, relevante sosioøkonomiske data, sykdomsstatus, sykdomsvarighet, alvorlighet, andre sykdommer) bør rapporteres.				
Ble vitenskapelig kvalitet i inkluderte studier vurdert og rapportert?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Metoder for vurdering bør rapporteres «a priori». I effektstudier er det f.eks. relevant å beskrive at man vurderte randomiseringsprosedyrene. For andre typer spørsmål er andre kriterier aktuelle.				
Ble informasjon om vitenskapelig kvalitet utnyttet når konklusjonene ble trukket?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Ideelt bør dokumentasjonen graderes på en eksplisitt og systematisk måte. I det minste bør forfatterne omtale i konklusjoner og anbefalinger at man har tatt hensyn til at styrken i dokumentasjonen ev. varierer.				
Var metodene som ble brukt for å kombinere studieresultatene tilfredsstillende?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Når resultater fra ulike studier slås sammen, bør det gjøres en test for å vurdere om det er forsvarlig (f.eks. tester for homogenitet). Hvis man finner heterogenitet, bør en «random effects model» brukes og den kliniske forsvarligheten av å slå sammen data bør diskuteres.				
Ble sjansen for publikasjonsbias vurdert?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Forskningsspørsmålet og inklusjonskriterier bør etableres før man starter på oversikten.				
Ble ev. interessekonflikter beskrevet?	Ja	Nei	Uklart	Passer ikke
Mulige interessekonflikter bør oppgis både i oversikten og i de inkluderte studiene.				
Samlet kvalitetsvurdering av studien (Intern validitet):				
<input type="checkbox"/> Høy kvalitet Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. ¹ Eventuelle svakheter kan etter all sannsynlighet ikke endre studiens konklusjon.				
<input type="checkbox"/> Middels kvalitet Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.				
<input type="checkbox"/> Lav kvalitet Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.				

¹ Hvis som er «nesten alle», «noen» og «få» kan variere noe fra oppsummering til oppsummering, men skal dokumenteres i rapporten.

VEDLEGG 4 - LISTE OVER EKSKLUDERTE STUDIER

Bechard de Spirlet M. [Use of misoprostol in gynecology and obstetrics]. <i>Gynecologie, Obstetrique and Fertilité</i> 2002; 30(4):317-324.
Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. <i>Obstet Gynecol</i> 2002; 99(2):316-332.
Capilla Montes C, Bermejo Vicedo T. [Efficacy and safety of misoprostol in obstetrics]. <i>Farmacia Hospitalaria</i> 2005; 29(3):177-184.
Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. <i>Obstet Gynecol Surv</i> 2004; 59(2):128-140.
Dodd J, Crowther C. Induction of labour for women with a previous Caesarean birth: a systematic review of the literature. <i>Aust N Z J Obstet Gynaecol</i> 2004; 44(5):392-395.
French L. Oral prostaglandin E2 for induction of labour. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews</i> . <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2001 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
Heil J, Sohn C, Maul H. Induction of labour. <i>Gynakologische Praxis</i> 2007; 31(4):639-646.
Hofmeyr GJ. Induction of labour with misoprostol. <i>Curr Opin Obstet Gynecol</i> 2001; 13(6):577-581.
Hughes EG, Kelly AJ, Kavanagh J. Dinoprostone vaginal insert for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. <i>Obstet Gynecol</i> 2001; 97(5 Pt 2):847-855.
Hutton E, Mozurkewich E. Extra-amniotic prostaglandin for induction of labour. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews</i> . <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2001 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
Khabbaz AY, Usta IM, El Hajj MI, Abu-Musa A, Seoud M, Nassar AH. Rupture of an unscarred uterus with misoprostol induction: case report and review of the literature. <i>J Matern Fetal Med</i> 2001; 10(2):141-145.
Li Xm, Wan J, Xu Cf, Zhang Y, Fang L, Shi Zj et al. Misoprostol in labour induction of term pregnancy: a meta-analysis. <i>Chin Med J (Engl)</i> 2004; 117(3):449-452.
Rath W. A clinical evaluation of controlled-release dinoprostone for cervical ripening--a review of current evidence in hospital and outpatient settings. <i>J Perinat Med</i> 2005; 33(6):491-499.
Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I, Gaudier FL. Cervical ripening and labor induction with a controlled-release dinoprostone vaginal insert: A meta-analysis. <i>Obstet Gynecol</i> 1999; 94(5 SUPPL. 1):878-883.
Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and

labor induction: a meta-analysis. <i>Obstet Gynecol</i> 1997; 89(4):633-642.
Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. <i>Clin Obstet Gynecol</i> 2000; 43(3):475-488.
Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. <i>Obstet Gynecol</i> 2002; 99(1):145-151.
Weeks A, Alfirevic Z, Faundes A, Hofmeyr GJ, Safar P, Wing D. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> 2007; 99 Suppl 2:S194-S197.
Weeks A, Alfirevic Z. Oral misoprostol administration for labor induction. <i>Clin Obstet Gynecol</i> 2006; 49(3):658-671.
Wing DA, Gaffaney CAL. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. <i>Clin Obstet Gynecol</i> 2006; 49(3):627-641.
Yulzari-Roll V, Hod M, Bar J. [New developments in labor induction]. <i>Harefuah</i> 408; 141(4):369-373.

VEDLEGG 5 - GRADERING AV DOKUMENTASJONSGRUNNLAGET VED HJELP AV GRADE

Vaginal misoprostol sammenliknet med vaginal dinoproston (8)

Quality assessment					Summary of findings				
					No of patients		Effect		Quality
No of studies	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	vaginal misoprostol	vaginal dinoproston	Relative (95% CI)	Absolute	
Vaginal delivery not achieved within 24 hours (follow-up 0-24 hours)									
13	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	516/1357 (38%)	741/1549 (47.8%)	RR 0.80 (0.73 to 0.87)	96 fewer per 1000 (from 62 fewer to 129 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Caesarean section									
18	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	309/1470 (21%)	393/1653 (23.8%)	RR 0.96 (0.84 to 1.09)	10 fewer per 1000 (from 38 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Uterine hyperstimulation with FHR changes									
17	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	79/1349 (5.9%)	40/1411 (2.8%)	RR 2.32 (1.62 to 3.32)	37 more per 1000 (from 17 more to 65 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Need for neonatal intensive care unit admission									
7	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	serious ³	serious ⁴	55/587 (9.4%)	47/702 (6.7%)	RR 1.27 (0.89 to 1.81)	18 more per 1000 (from 7 fewer to 54 more)	⊕⊕○○ LOW

¹ Most studies lack double blinding ² A relatively low number of events (119) ³ Neonatal intensive care unit admission is not defined universally, and may vary ⁴ relatively low number of events and wide CI in total effect estimate

Oral misoprostol sammenliknet med vaginal misoprostol (5)

Quality assessment					Summary of findings				
					No of patients		Effect		Quality
No of studies	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	oral misoprostol	vaginal misoprostol	Relative (95% CI)	Absolute	
Vaginal delivery not achieved within 24 hours (follow-up 0-24 hours)									
8	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	379/722 (52.5%)	298/708 (42.1%)	RR 1.27 (0.94 to 1.71)	114 more per 1000 (from 25 fewer to 299 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Caesarean section									
16	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	373/1845 (20.2%)	386/1800 (21.4%)	RR 0.95 (0.84 to 1.08)	11 fewer per 1000 (from 34 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH

Uterine hyperstimulation with FHR changes									
14	no serious limitations ¹	no serious inconsistency ³	no serious indirectness	serious ⁴	179/1688 (10.6%)	155/1642 (9.4%)	RR 0.83 (0.51 to 1.35)	16 fewer per 1000 (from 46 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕O MODERATE
Need for neonatal intensive care unit admission									
12	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	serious ⁵	no serious imprecision	181/1531 (11.8%)	168/1505 (11.2%)	RR 1.05 (0.87 to 1.28)	6 more per 1000 (from 15 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕O MODERATE

¹ Most studies lack double blinding ² Wide 95% CI for RR (0.94 to 1.71) ³ Some inconsistencies, but is explained when results are subgrouped by dosage ⁴ Wide 95% CI (0.51 to 1.35) ⁵ Neonatal intensive care unit admission is not defined universally, and may vary.

Oral misoprostol sammenliknet med vaginal dinoproston (5)

Quality assessment					Summary of findings				
					No of patients		Effect		Quality
No of studies	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	oral misoprostol	vaginal dinoproston	Relative (95% CI)	Absolute	
Vaginal delivery not achieved within 24 hours (follow-up 0-24 hours)									
5	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	329/824 (39.9%)	347/915 (37.9%)	RR 1.07 (0.95 to 1.21)	27 more per 1000 (from 19 fewer to 80 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Caesarean section									
9	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	257/1234 (20.8%)	367/1393 (26.3%)	RR 0.88 (0.76 to 1.01)	32 fewer per 1000 (from 63 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Uterine hyperstimulation with FHR changes									
6	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	39/852 (4.6%)	46/860 (5.3%)	RR 0.85 (0.57 to 1.29)	8 fewer per 1000 (from 23 fewer to 15 more)	⊕⊕⊕O MODERATE
Need for neonatal intensive care unit admission									
7	serious ¹	no serious inconsistency	serious ³	serious ⁴	61/1069 (5.7%)	84/1229 (6.8%)	RR 0.82 (0.59 to 1.14)	12 fewer per 1000 (from 28 fewer to 10 more)	⊕OOO VERY LOW

¹ Most studies lack double blinding ² Wide 95% CI (0.57 to 1.29) ³ Neonatal intensive care unit admission is not defined universally, and may vary. ⁴ Wide 95% CI (0.59 to 1.14), and relatively few events