Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst den 25 juni 2014. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturöversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd.

Oxytocin vid förlossning

Oxytocin är ett läkemedel som kan användas för att påskynda en förlossning som går långsamt genom att öka värkarbetet. Det kan användas ensamt, eller som tillägg till att barnmorskan exempelvis tar hål på fosterhinnan, amniotomi. När värkarbetet ökar finns en möjlighet att det kan påverka barnet negativt.

Fråga:
Vilken risk finns för komplikationer vid användande av oxytocin vid förlossning?

Sammanfattning

Sällsynta komplikationer i samband med förlossning kan vara svåra att identifiera i systematiska översikter, t ex om man inte inkluderar studier med ett stort antal personer. Mycket stora datamängder kan vara nödvändiga, exempelvis genom registerstudier.

Upplysningstjänsten har identifierat sex systematiska översikter som tar upp behandling med oxytocin vid förlossning ur olika aspekter. Författarnas slutsatser är generellt att oxytocin inte verkar ge allvarliga komplikationer för mamma eller barn, men också att fler studier av hög kvalitet behövs.

Bakgrund

Förlossningsarbetet kan indelas i tre olika faser, öppningsfas, utdrivningsfas, och efterbörd. Innan öppningsfasen börjar sägs kvinnan vara i latensfas. Terminologin kan dock variera, så att latensfasen räknas som den första delen av öppningsfasen, och i de inkluderade studierna framgår det inte alltid vilken fas av förlossningen som avses. Under latensfasen är kvinnan i normalfallet hemma. Latensfasen tar vanligen 8–20 timmar, men kan ta både kortare och längre tid. Om latensfasen pågår under mycket lång tid, över ett dygn, kan värkstimulerande dropp av t ex oxytocin sättas in. Dels tyder en lång latensfas på svagt värkarbete, men det kan också göra att kvinnan blir utmattad och inte orkar med förlossningen [1]. Genom att registrera förlossningsarbetet med ett så kallat partogram, kan man följa förlossningens tempo. Ett partogram är en graf över t ex hur många centimeter kvinnans livmoderhals har öppnats relativt tiden förlossningen pågått.

Oxytocin kan också användas för att sätta igång förlossningar. En förutsättning är dock att livmodertappen är mogen. Är den inte det kan patienten först få ett annat läkemedel som påverkar livmodertappen.

Oxytocin stimulerar värkarbete vad gäller frekvens och styrka på värkarna och förhoppningen är att exempelvis kejsarsnitt kan undvikas. Om kvinnan får en för hög dos oxytocin så finns en teoretisk möjlighet att värkarna blir alltför kraftiga, vilket skulle kunna påverka barnet eller modern.

I artiklarna refereras till något man kallar "Active management of labour". Med det menas bland annat att man generellt inte lägger in kvinnor på förlossningsavdelningen förrän efter latensfas, att man rutinmässigt använder partogrammet för att följa hur förlossningen framskrider, och att man tidigt sätter in oxytocin och/eller tar hål på fosterhinnorna om förlossningen verkar dra ut på tiden. "Active management of labour" används även i Sverige.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet "Litteratursökning") i databaserna PubMed, Cochrane Library, och Embase. Vi har begränsat sökningen till metaanalyser och systematiska översikter. Vi har endast inkluderat studier som tar upp komplikationer av oxytocin. Oxytocin används också för att minska blödningar efter förlossningen, något som måste vägas mot risken för komplikationer, men vi har inte inkluderat studier specifikt över postpartumblödningar. Vi har inte heller tagit med problem med att påskynda förlossningen specifikt för kvinnor som tidigare gjort kejsarsnitt.

Resultat av sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 322 träffar. Vi har läst alla abstrakt. Av dessa har 35 artiklar bedömts kunna vara relevanta och lästs i fulltext.

Sex artiklar ingår i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen.

Systematiska översikter

Komplikationer i samband med förlossningen, som t ex syrebrist hos barnet, är sällsynta, och det kan vara svårt att upptäcka i kontrollerade kliniska studier. I flera av översikterna inkluderas studier med relativt få kvinnor vilket gör att det är svårt att dra slutsatser av resultaten. För upptäckt av sällsynta komplikationer är det nödvändigt att undersöka större grupper, som exempelvis via våra svenska kvalitetsregister. I flera studier har kvinnorna i kontrollgruppen fått sedvanlig behandling, vilket innebär att även de kan ha fått oxytocin. En gemensam slutsats i alla översikter är att det behövs fler studier av hög kvalitet.

I översikten av Bugg från 2013 (Tabell 1) [2] gör man en jämförelse mellan tidigt insättande av oxytocin, ingen behandling, eller senarelagd behandling. Man inkluderar endast randomiserade kontrollerade studier, RCT:er, totalt åtta stycken. Två av dessa bedömdes av författarna ha låg risk för systematiska fel. Studierna inkluderar 1 338 kvinnor med lågriskgraviditet (det framgår dock inte hur den låga risken bestämts) och enkelbörd.
I endast tre studier med 138 kvinnor undersöks intravenöst oxytocin jämfört med placebo eller ingen behandling. I övriga fem studier, 1 200 kvinnor, jämförs behandling med oxytocin tidigt eller sent.

Översikten av Wei från 2013 tar upp två huvudsakliga frågeställningar; förebyggande och behandling av fördröjt förlossningsarbete [3]. Interventionen är en kombination av tidig amniotomi samt tidigt insättande av oxytocin. Man inkluderar RCT:er och vad man kallar för kvasirandomiserade studier. Författarna beskriver att även kontrollgrupperna i de olika studierna kan ha fått oxytocin, om kvinnorna bedömdes ha allvarliga fördröjningar i förlossningsarbetet. Fjorton studier identifierades med totalt 8 033 kvinnor. Elva av studierna placerades i preventionsgruppen och tre i behandlingsgruppen.

Costley publicerade 2013 en systematisk översikt där man undersökte oxytocin för att snabba på förlossningsarbetet hos kvinnor som fått epiduralbedövning [4]. I översikten identifieras två studier med totalt 319 kvinnor. Studierna publicerades 1989 och 1995. Endast RCT och kvasirandomiserade studier inkluderades. Eftersom endast ett fåtal kvinnor inkluderats i jämförelserna är det svårt att dra slutsatser av resultaten.

I översikten av Kenyon 2013 jämfördes hög dos av oxytocin jämfört med låg dos [5]. Här exkluderar man studier av ”active management of labour” och studier av oxytocin för förlossningsinduktion. Totalt identifieras fyra studier med totalt 644 kvinnor. Gränsen mellan hög och låg dos går vid en initial dos samt dos vid ökning på 4 mU (microUnit) per minut. Författarna anger själva att gränsdragningen är ett godtyckligt beslut.

Ytterligare en systematisk översikt av hög jämfört med låg dos oxytocin identifierades, publicerad 2010 [6]. Wei och medförfattare inkluderar dock studier som tar upp ”active management of labour”. I översikten definieras hög dos som en initial dos på större än eller lika med 4 mU/minut, med dosökning på minst 4 mU/minut. Låg dos innebär en initial dos på 1–4 mU/min, med dosökningar på 1–2 mU/minut. Man inkluderar endast RCT:er, totalt tio stycken, med 5 423 kvinnor.

I översikten av Alfirevic från 2009 undersöks intravenöst oxytocin för mognad av livmodertappen och/eller igångsättande av förlossning [7]. Man inkluderar 61 studier med totalt 12 819 kvinnor. Det var stora skillnader i behandlingarna mellan studierna. Vissa studier rapporterar inte vilken dos som använts. Generellt anser författarna att kvaliteten på ingående studier var dålig.

Tabell 1. Systematiska översikter

Frågeställning	Population	Utfallsmått för komplikationer
Bugg 2013 [2]		
Oxytocin vs ingen behandling vs senarelagd behandling vid långsamt förlossningstempo	8 studier 1 338 kvinnor Lågriskförlossning Enkelbörd	**Primära utfallsmått** Överstimulering av livmodern som ger påverkan på fostrets hjärtfrekvens Allvarlig sjuklighet för det nyfödda barnet Död under förlossning (perinatal död) Allvarlig sjuklighet eller död för mamman **Sekundära utfallsmått** Överstimulering av livmodern utan påverkan på fostrets hjärtfrekvens Livmoderruptur Apgar (mått på barnets allmäntillstånd) lägre än sju efter fem minuter Inläggning på neonatal intensivvårdsavdelning Död under förlossning Biverkningar för mamman Postpartum-blödning Allvarliga komplikationer för mamman Död för mamman

Frågeställning	Population	Utfallsmått för komplikationer
Författarens slutsatser: ”The early use of oxytocin did significantly increase uterine hyperstimulation with fetal heart changes; however, this did not translate into serious neonatal morbidity or perinatal death.” “However, neither is it likely to cause harm to mother or baby…”		
Wei 2013 [3]		
1: Förebyggande av långsamt förlossningstempo 2: Behandling av långsamt förlossningstempo	14 studier 8 033 kvinnor	**Sekundära utfallsmått** Överstimulering av livmodern Postpartum-blödning Blodtransfusion till mamman Feber eller infektion postpartum Apgar mindre än sju efter fem minuter Acidos (arteriellt blod i navelsträngen pH mindre än 7,10 eller 7,20) Onormala hjärtljud Stress hos fostret Kramper eller neurologiska problem Inläggning på neonatal intensivvårdsavdelning Allvarlig sjuklighet eller död för mamman
Författarens slutsatser: ”There was no evidence of effect of early intervention on a range of adverse maternal outcome indicators including hyperstimulation of labour, postpartum haemorrhage (greater than 500 ml), maternal blood transfusion, or postpartum fever or infection.” “The relative risk for a number of indicators of fetal/infant morbidity and mortality (Apgar less than seven at five minutes; abnormal arterial blood cord pH (pH less than 7.10 or 7.20); suboptimal or abnormal fetal heart tracing; fetal distress; admission to special care nursery; seizure/neurological abnormalities; or jaundice or hyperbilirubinaemia) showed no evidence of differences between early amniotomy and oxytocin groups and control groups…)”		
Costley 2013 [4]		
Oxytocin för att förstärka förlossningsarbetet hos kvinnor som fått epidural smärtlindring	2 studier 319 kvinnor	**Sekundära utfallsmått** Apgar mindre än sju vid fem minuter Apgar mindre än fyra vid fem minuter

Frågeställning	Population	Utfallsmått för komplikationer
		Inläggning på neonatal intensivvårdsavdelning Överstimulering av livmodern Livmoderruptur Postpartum haemorrhage
Författarens slutsatser: ”Similarly, there were no statistically significant differences between the two groups in any of the secondary outcomes for which there were data available.”		
Kenyon 2013 [5]		
Hög dos oxytocin (initial dos och ökning minst 4 mU per minut) jämfört med låg dos (initial dos och ökning max 4 mU per minut) Exkluderar studier med “active management of labour”	4 studier 644 kvinnor	Död under förlossning Död efter förlossning Överstimulering av livmodern Livmoderruptur Korioamnionit Postpartum-blödning Onormal CTG-kurva Apgar pH i navelsträngen neurologisk sjuklighet inläggning på neonatal intensivvårdsavdelning
Författarens slutsatser: ”There was no evidence of difference in incidence of adverse events, though this could be due to the small number of included studies.”		
Wei 2010 [6]		
Hög dos oxytocin (initial dos och ökning minst 4 mU per min) jämfört med låg dos (initial dos 1-4 mU/min och dosökning mellan 1-2 mU/min) Inkluderar ”active management of labour”	10 studier 5 423 kvinnor	Hyperstimulering Postpartum-blödning Blodtransfusion till mamman Apgar Komplikationer för de nyfödda
Författarens slutsatser: ”Our results indicate that high-dose oxytocin augmentation is associated with an increased risk of uterine hyperstimulation. Hyperstimulation can be associated with negative effects on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. We have no information on the specific		

Frågeställning	Population	Utfallsmått för komplikationer
frequency or severity of fetal heart rate tracing abnormalities associated with the hyperstimulation observed in included trials. The results from our study provide no evidence of an increase in adverse maternal or neonatal outcomes associated with high-dose oxytocin.”		
Alfirevic 2009 [7]		
Intravenöst oxytocin (utan amniotomi) för cervixmognad och förlossningsinduktion	61 studier 12 819 kvinnor	**Primära utfallsmått** Hyperstimulering av livmodern med förändringar i fostrets hjärtfrekvens/hjärtljud) Allvarlig neonatal sjuklighet eller död (kompositmått) Allvarlig sjuklighet eller död för mamman (kompositmått) **Sekundära utfallsmått** Hyperstimulering av livmodern utan förändringar i fostrets hjärtfrekvens Livmoderruptur Meconium i fostervattnet Apgar lägre än sju vid fem minuter Inläggning på neonatal intensivvårdsavdelning Fostrets död under förlossning Biverkningar för mamman (kompositmått) Illamående hos mamman Kräkningar hos mamman Diarré hos mamman Övrigt (t ex feber) Postpartum-blödning Allvarliga komplikationer för mamman Mammans död
Författarens slutsatser: ”Oxytocin induction appears quite safe with very few reports of serious adverse events.”		

Projektgrupp

Detta svar är framtaget av Jessica Dagerhamn, Göran Bertilsson, Madelene Lusth Sjöberg och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 12 november 2013 **Risks associated with oxytocin augmentation of labour**		
	Search terms	**Items found**
1.	oxytocin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
2.	MeSH descriptor: [Oxytocin] explode all trees	
Final	1 OR 2	CDSR/70 DARE/14

PubMed via NLM 12 november 2013 **Risks associated with oxytocin augmentation of labour**		
	Search terms	**Items found**
Population:		
1.	"Delivery, Obstetric"[Mesh:NoExp] OR "Cesarean Section"[Mesh]	50 379
2.	"Labor, Obstetric"[Mesh]	38 319
3.	delivery[Title/Abstract] OR Labor[Title/Abstract] OR Labour[Title/Abstract]	313 569
4.	1 OR 2 OR 3	356 387
Intervention:		
5.	(oxytocin[MeSH Terms]) OR oxytocin[Title/Abstract]	21 756
Combined sets		
6.	4 AND 5	6 664
Final	6 AND systematic[sb]	234

Embase via embase.com 12 november 2013 **Risks associated with oxytocin augmentation of labour**		
	Search terms	**Items found**
Population:		
1.	'labor'/exp OR 'birth injury'/exp OR 'cesarean section'/exp OR labor:ab,ti OR labour:ab,ti OR delivery:ab,ti AND [embase]/lim	329 664
Intervention:		

Embase via embase.com 12 november 2013 **Risks associated with oxytocin augmentation of labour**		
2.	'oxytocin'/exp OR oxytocin:ab,ti AND [embase]/lim	23 328
Combined sets		
3.	1 AND 2	7 383
Final	3 AND ([meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim)	148

Referenser

1. http://www.1177.se/Fakta-och-rad/Behandlingar/Forlossningen-startar/ Access 20140516.
2. Bugg George J, Siddiqui F, Thornton Jim G. Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
3. Wei S, Wo Bi L, Qi H-P, Xu H, Luo Z-C, Roy C, Fraser William D. Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
4. Costley Philippa L, East Christine E. Oxytocin augmentation of labour in women with epidural analgesia for reducing operative deliveries. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
5. Kenyon S, Tokumasu H, Dowswell T, Pledge D, Mori R. High-dose versus low-dose oxytocin for augmentation of delayed labour. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
6. Wei SQ, Luo ZC, Qi HP, Xu H, Fraser WD. High-dose vs low-dose oxytocin for labor augmentation: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2010;203:296-304.
7. Alfirevic Z, Kelly Anthony J, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2009.