

Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 2012-04-17 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.

Misoprostol (Cytotec®) vid igångsättande av förlossning (förlossningsinduktion)

Igångsättande av förlossning har blivit vanligare de senaste åren. Propess® är en prostaglandin som är godkänd för förlossningsinduktion i Sverige men det finns ytterligare en prostaglandin, misoprostol (Cytotec®), som används. Misoprostol är dock inte godkänt för förlossningsinduktion i Sverige.

Fråga

Vilken evidens finns för säkerhet och effekt vid användande av misoprostol (Cytotec®) vid förlossningsinduktion?

Sammanfattning

Förlossningsinduktion är ett relativt väl beforskat område. Det finns två Cochrane-översikter över förlossningsinduktion med misoprostol, en rör vaginalt bruk och en när det tas via munnen. Dessutom finns en systematisk översikt publicerad 2011. Dessa konstaterar att misoprostol är effektivt vid förlossningsinduktion och dessutom förefaller säkert. Det finns en viss ökad risk för mekonium (avföring från barnet) i fostervattnet men man tror att det beror på misoprostols direkta effekter på barnets tarm snarare än på att barnet är stressat. Man har också sett en viss ökning av förändringar i barnets hjärtljud, men detta har inte kunnat kopplas till sämre apgar eller ökat behov av inläggning på neonatal intensivvård.

Bakgrund

Andelen förlossningar med förlossningsinduktion har ökat de senaste åren, från knappt 9 procent 1994 till drygt 12 procent 2009 [1]. Det finns flera möjliga orsaker till att man försöker sätta igång en förlossning såsom överburenhet, havandeskapsförgiftning eller minskade fosterrörelser. En förlossning kan induceras på flera sätt. Oxytocin ökar sammandragningarna i livmodern men om inte livmoderhalsen är mogen kan detta innebära risker. Dinoproston (Propess®) är en prostaglandin som påverkar livmoderhalsens mognad och är godkänd för förlossningsinduktion av Läkemedelsverket. Det finns dock vissa nackdelar med dinoproston, det är dyrt och måste förvaras kallt. Därför används ibland en annan prostaglandin, misoprostol (Cytotec®) vid igångsättning. Misoprostol är billigare och kan förvaras vid rumstemperatur. Däremot är misoprostol inte godkänt för förlossningsinduktion av Läkemedelsverket utan används off-label. Dock är misoprostol godkänt på den indikationen i vissa andra länder, exempelvis Frankrike och Brasilien.

Ett problem med att använda misoprostol (Cytotec®) för förlossningsinduktion i Sverige är dosen, framför allt när det administreras vaginalt. Rekommenderad dos för igångsättning är 25 µg. Misoprostol finns endast i 200 µg tabletter i Sverige vilket innebär att tablettens behöver delas i åtta lika stora delar. Vid oral administrering kan dock tablettens lösas upp i vatten vilket gör det enklare att ge korrekt dos. I en randomiserad kontrollerad studie (RCT) av 120 kvinnor i Brasilien kunde man inte visa några statistiskt signifikanta skillnader mellan kvinnor som inducerats med 1/8 tablett misoprostol (Cytotec®) jämfört med kvinnor som inducerats med en 25-µg tablett framtagen för vaginalt bruk vid förlossningsinduktion (Prostokos®) [2].

Att använda prostaglandiner vid förlossningsinduktion kan ha vissa biverkningar, såsom alltför kraftiga sammandragningar i livmodern eller påverkan på fostrets hjärtfrekvens. Dessutom finns en oro för ökad risk för uterusruptur. Det är också osäkert om riskerna är av samma storleksordning med misoprostol som med dinoproston. Då uterusruptur är mycket ovanligt, 0,5 procent, är det svårt att göra studier med det som utfallsmått. En Cochrane-rapport säger att det skulle behövas en studie med över 60 000 kvinnor för att kunna utesluta en eventuell ökning av kliniskt relevant storlek [3].

Cochranegruppen ”Cochrane Collaboration’s Pregnancy and Childbirth Group” har identifierat ett antal utfallsmått av särskilt intresse när det gäller förlossningsinduktion [4]. De primära utfallsmåtten är

- Vaginal förlossning inte uppnådd inom definierad tidsperiod (vanligen 24 timmar)
- Hyperstimulerad livmoder med förändringar i fostrets hjärtljud
- Kejsarsnitt
- Allvarlig sjuklighet eller död för barnet
- Allvarlig sjuklighet eller död för mamman

De sekundära utfallsmåtten listas i tabell 1 (tabell 1)

Avgränsningar

Upplysningstjänsten har endast tittat på förlossningsinduktion av kvinnor med friska fullgångna foster. Vi har inte inkluderat studier som endast studerat kvinnor med havandeskapsförgiftning, eller där kvinnan blir igångsatt på grund av minskade fosterrörelser. Dessa undergrupper finns dock ofta representerade i de inkluderade studierna.

Resultat

Då det finns Cochrane-rapporter över båda vaginal [5] och oral [3] tillförsel av misoprostol för igångsättande av förlossning begränsades sökningen i tid till juni 2008 (äldsta litteratursökningsdatum för översikterna från Cochrane) och framåt. Litteratursökningen identifierade 271 unika referenser. Vi hittade en systematisk översikt från 2011 (tabell 2) och inkluderade endast RCTer publicerade efter litteratursökningsdatum i den systematiska översikten (november 2010).

Systematiska översikter

Upplysningstjänsten identifierade en systematisk översikt från 2011 [6] (tabell 2) som även inkluderar de två Cochrane-översikterna i sina analyser. Översikten behandlar ett flertal induktionsmetoder förutom oral, vaginal, bukal eller sublingual misoprostol som behandlas i Upplysningstjänstens svar. Författarna skiljer inte på studier som använder sig av olika doser misoprostol. Man har använt sig av de utfallsmått som definierats av Cochrane och beräknar även "number needed to treat" (NNI) och "number needed to harm" (NNH). Artiklarna kvalitetsgranskas med hjälp av ett verktyg från the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Varje metod i översikten ges sedan en evidensnivå baserat på GRADE.

Randomiserade kontrollerade studier

Upplysningstjänsten identifierade tre randomiserade kontrollerade studier av misoprostol för förlossningsinduktion (tabell 3).

Tabell 1 Sekundära utfallsmått vid studier av förlossningsinduktion

Mått på effektivitet	Komplikationer	Tillfredsställelse
Omogen/oförändrad livmoderhals efter 12 till 24 timmar	Generellt Hyperstimulerad livmoder utan förändringar i fostrets hjärtljud Förlossning med hjälp av instrument Mekonium i fostervattnet Barn Död Apgar <7 vid 5 minuter Intagning på neonatal intensivvårdsavdelning Neonatal encefalopati Funktionshinder Infektion Antibiotikabehandling Moder Död Livmoderuptur Epidural smärtlindring Illamående Kräkningar Diarré	Föderskan inte tillfredsställd Personalen inte tillfredsställd
Förstärkning med oxytocin		

	Blödning Allvarliga biverkningar Antibiotikabehandling Infektion i livmoderslemhinna eller livmoder Övrigt	
--	--	--

Tabell 2 Systematisk översikt

Författare (År) Land [Ref]	Intervention Grade	Utfallsmått	Författarnas slutsatser
Mozurkewich (2011) USA [6]	Vaginal misoprostol Quality of evidence: moderate Grade of recommendation: Strong	Enligt "Cochrane Collaboration's Pregnancy and Childbirth Group"[4]. Se texten och tabell 1	"Vaginal misoprostol is more likely to result in vaginal delivery within 24 hours than vaginal or cervical PGE2 or oxytocin but is associated with increased uterine hyperstimulation. Compared with IV oxytocin, vaginal misoprostol may reduce the likelihood of caesarean delivery."
Mozurkewich (2011) USA [6]	Oral misoprostol Quality of evidence: moderate Grade of recommendation: Strong	Enligt "Cochrane Collaboration's Pregnancy and Childbirth Group"[4]. Se texten och tabell 1	"Oral misoprostol reduced caesarean sections compared with vaginal PGE2 and placebo. Compared with vaginal misoprostol, oral misoprostol is associated with fewer contractile abnormalities, but more need for oxytocin augmentation."
Mozurkewich (2011) USA [6]	Buccal eller sublingual misoprostol Quality of evidence: moderate Grade of recommendation: Strong	Enligt "Cochrane Collaboration's Pregnancy and Childbirth Group"[4]. Se texten och tabell 1	"Compared with vaginal misoprostol, administration of misoprostol by the buccal or sublingual route increases uterine tachysystole."

Tabell 3 Randomiserade kontrollerade studier

Författare (År) Land [Ref]	Intervention och kontroll	Utfallsmått	Författarnas slutsatser
Saxena (2011) Indien [7]	25 µg misoprostol vaginalt (70 patienter) 50 µg misoprostol vaginalt (70 patienter) 0,5 mg dinoproston intracervicalt (70 patienter)	Primärt utfallsmått inte specificerat Tid från induktion till förlossning Förändring i Bishop's score Antal patienter som förlöst vaginalt inom 24 timmar Förstärkning med oxytocin Täta sammandragningar Kraftiga sammandragningar Förlossningsmetod och orsak till ev. kejsarsnitt Påverkan på hjärtljud Mekonium i fostervattnet Apgar vid 5 minuter	"Misoprostol 50 µg 6 hourly had the shortest induction to vaginal delivery interval. It caused maximum improvement in Bishop's score and least oxytocin requirement for labor augmentation. The rate of cesarean delivery, hypersystole, tachysystole and fetal outcome was comparable to 25 µg and dinoprostone groups. Therefore misoprostol 50 µg 6 hourly appears to be most suitable agent for cervical ripening and labor induction as compared to 25 µg misoprostol or dinoprostone."
Saeed (2011) Pakistan [8]	Misoprostol vaginalt (104 patienter) Dinoproston vaginalt (104 patienter) Ingen dos finns angiven	Primärt utfallsmått Effektivitet för förlossningsinduktion Sekundära utfallsmått Komplikationer Apgar Täta sammandragningar Hyperstimulerad livmoder Livmoderuptur Blödning Stress för fostret Fostrets hjärtljud Död Frekvens kejsarsnitt	"We find misoprostol to be a more effective alternative to dinoprostone for induction of labor at term"

Författare (År) Land [Ref]	Intervention och kontroll	Utfallsmått	Författarnas slutsatser
Girija (2011) Indien [9]	25 µg (1/4 tablett på 100 µg) misoprostol vaginalt (159 patienter) 0,5 mg dinoproston intracerviskt (161 patienter)	Primärt utfallsmått Tid mellan första dos och vaginal förlossning Sekundära utfallsmått Förändring i Bishop's score vid 6 och 12 timmar Tid mellan första dos och sammandragningar Indikationer för kejsarsnitt Antal akuta kejsarsnitt för onormala hjärtljud Antal doser Förstärkning med oxytocin Biverkningsincidens Onormala sammandragningar Onormala hjärtljud Födelsevikt Apgar vid 1 och 5 minuter Mekonium i fostervattnet Inläggning på neonatal intensivvårdsavdelning Tillfredsställelse	”The important message from our data is that low dose misoprostol and dinoprostone appear to have similar efficacy and safety profile for cervical ripening and labor induction.”

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 26 MARS 2012			
Misoprostol för förlossningsinduktion			
		Söktermer	Antal ref
Intervention			
1.		"Misoprostol"[Majr] OR 59122-46-2[rn] OR misoprostol[Title/Abstract] OR cytotec[Title/Abstract]	3788

Population			
2.		"Labor, Induced"[Mesh] OR "induced labor"[Title/Abstract] OR "induced labour"[Title/Abstract] OR "Cervical Ripening"[Mesh]	8005
Final			
3.		1 AND 2 Limits: published in the last 5 years	151

Cochrane 26 MARS 2012			
Misoprostol för förlossningsinduktion			
		Söktermer	Antal ref
Intervention			
1.		"Misoprostol"[Majr] OR 59122-46-2[rn] OR misoprostol[Title/Abstract] OR cytotec[Title/Abstract] Limits: 2008-2012	402
Population			
2.		"Labor, Induced"[Mesh] OR "induced labor"[Title/Abstract] OR "induced labour"[Title/Abstract] OR "Cervical Ripening"[Mesh] Limits: 2008-2012	268
Final			
3.		1 AND 2 Limits: 2008-2012	CDSR: 47 TA: 1

CRD 26 MARS 2012			
Misoprostol för förlossningsinduktion			
		Söktermer	Antal ref
Intervention			
1.		MeSH DESCRIPTOR Misoprostol EXPLODE ALL TREES	66
2.		(misoprostol) OR (cytotec) OR (59122-46-2) FROM 2007 TO 2012	49
3.		1 OR 2	90
Population			
4.		MeSH DESCRIPTOR Labor, Induced EXPLODE ALL TREES	97
5.		MeSH DESCRIPTOR Cervical Ripening EXPLODE ALL TREES	15

6.		("induced labor") OR ("induced labour")	13
7.		4 OR 5 or 6	81
Final			
8.		3 AND 7 Limits:2008-2012	6

Embase 28 MARS 2012			
Misoprostol för förlossningsinduktion			
		Söktermer	Antal ref
Intervention			
1.		'misoprostol'/mj OR 'misoprostol' OR cytotec:ab,ti AND [embase]/lim	7566
Population			
2.		'labor induction'/de OR 'uterine cervix ripening'/exp AND [embase]/lim	7515
Final			
3.		1 AND 2	983
4.		#3 AND (2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py) AND ('controlled clinical trial'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'drug dose comparison'/de OR 'meta analysis'/de OR 'practice guideline'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de)	123

Referenser

1. Socialstyrelsen. Graviditeter, förlossningar och nyfödda barn. 2011.
2. Cecatti JG, Tedesco RP, Pires HM, Calderon IM, Faundes A. Effectiveness and safety of a new vaginal misoprostol product specifically labeled for cervical ripening and labor induction. Acta Obstet Gynecol Scand 2006;85:706-11.
3. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. In: editor.^editors. Cochrane Database of Systematic Reviews. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p.
4. Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Kelly Anthony J, Kavanagh J, Thomas J, Neilson James P, Dowswell T. Methods for cervical ripening and labour induction in late pregnancy: generic protocol. In: editor.^editors. Cochrane Database of Systematic Reviews. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p.
5. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2010;CD000941.
6. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, Keeton KL. Methods of induction of labour: A systematic review. BMC Pregnancy and Childbirth 2011;11:
7. Saxena P, Puri M, Bajaj M, Mishra A, Trivedi SS. A randomized clinical trial to compare the efficacy of different doses of intravaginal misoprostol with intracervical

- dinoprostone for cervical ripening and labor induction. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2011;15:759-63.
8. Saeed GA, Fakhar S, Nisar N, Alam AY. Misoprostol for term labor induction: A randomized controlled trial. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2011;50:15-19.
 9. Girija S, Manjunath AP. A randomized controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone gel for labor induction. Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2011;61:153-60.