



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 2017-01-12. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, 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 nämnd.

## Lustgas som smärtlindring vid förlossning

Lustgas ( $N_2O$ ) är en vanligt förekommande form av smärtlindring (analgesi) vid förlossning. Lustgas är lätt att administrera, tas snabbt upp genom inandning och genom att stoppa tillförseln av gas kan behandlingen avbrytas utan kvardröjande effekter. Även om lustgas är en ofta använd smärtlindrande substans är effekten omdiskuterad och att förlossningspersonal oavsiktligt utsätts för lustgas bidrar till att göra metoden omdebatterad.

### Fråga:

Finns det vetenskaplig evidens för att lustgas lindrar förlossningssmärter och vilka andra smärtlindringsmetoder är likvärdiga eller bättre än lustgas?

### Sammanfattning:

En systematisk översikt identifierades där olika former av inhalationsanalgesi jämfördes sinsemellan, med transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), placebo eller ingen behandling. Översikten fann att lustgas gav upphov till bättre smärtlindring än placebo eller ingen behandling. Däremot var den smärtlindrande effekten sämre för lustgas än för fluranderivat. Lustgas gav även upphov till fler biverkningar i form av illamående, kräkningar och yrsel jämfört med fluranderivat. Den smärtlindrande effekten av TENS var likvärdig med den för lustgas.

Enligt författarna visade en randomiserad kontrollerad studie (RCT) att lustgas, jämfört med ingen behandling alls, gav viss smärtlindring. Likaledes ansåg författarna till två RCT-studier att kontinuerlig inhalering av lustgas gav en bättre smärtlindrande effekt än växelvis (intermittent) inhalering. En RCT pekade mot att lustgas gav en bättre smärtlindrande effekt än petidin medan en annan RCT visade en snabbare smärtlindrande verkan för petidin, men att effekten var jämförbar med lustgas efter en timme. Två RCT-studier jämförde lustgas med antingen remifentanil eller remifentanil i kombination med lustgas. Författarna till dessa studier ansåg att remifentanil var att föredra som smärtlindring, men gav upphov till en större sänkning i medvetandegrad.

Två observationsstudier pekade enligt författarna på att en högre dos lustgas gav en bättre smärtlindrande effekt jämfört med en lägre dos lustgas. Tre observationsstudier stödjer att ryggbedövning ger bättre smärtlindring än lustgas.





SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom de enskilda studiernas kvalitet inte bedömts och resultaten inte vägts samman. Här redovisas därför endast de enskilda studiernas slutsatser.

## Bakgrund

I en svensk studie tillfrågades nyförlösta mödrar 2-3 dagar efter förlossningen om hur de upplevt smärtan, 41 procent uppgav att smärtan var värsta tänkbara (den högsta skattningsgraden) [1]. Tillgång till adekvat smärtlindring i samband med förlossningen är således en mycket viktig fråga för kvinnors hälsa. För att en smärtlindrande metod ska vara tillfredsställande måste den inte enbart ge den födande kvinnan god smärtlindring utan metoden måste även tolereras av barnet.

Förmågan att tolerera smärta i samband med förlossning varierar väldigt mycket mellan kvinnor, och även synen på smärtupplevelsen i sig [2]. I studierna var smärtlindrande effekt och patientens bedömning om huruvida smärtlindringen var adekvat vanliga utfallsmått, ofta skedde skattningen med hjälp av en Visuell Analog Skala (VAS). Även om utfallsmåtten är tillsynes likartade kan de skilja sig åt beroende på hur kvinnan upplever smärtan. En kvinna som har en hög tolerans för smärta men som ges en ineffektiv form av smärtlindring kan fortfarande bedöma smärtlindringen som acceptabel. Likaledes kan en kvinna med en hög känslighet för smärta uppleva den smärtlindrande effekten som otillräcklig även om reduktionen av den upplevda smärtan är förhållandevis stor.

Smärtans intensitet och placering varierar under förlossningens olika faser [2], därför kan en form av smärtlindring vara adekvat i ett skede men otillräcklig i en senare fas av förlossningen. Överkorsningsstudier eller studier som inte är ordentligt kontrollerade riskerar därför att jämföra behandlingars smärtlindrande förmåga under olika förutsättningar.

Apgar-bedömning, som beaktar barnets puls, andning, hudfärg, muskelspänning och retbarhet, var det vanligaste sättet att mäta hur behandlingen påverkade det nyfödda barnets hälsotillstånd [3].

Den vanligaste formen av smärtlindring som ges till gravida är lustgas ( $N_2O$ ) vilket användes vid 4 av 5 förlossningar i Sverige under 2014 [4]. Lustgas administreras i kombination med syrgas via inandning genom en andningsmask, och säljs med produktnamn såsom Entonox, vilket innebär lika delar lustgas och syrgas blandas.

Andra vanligt förekommande former av smärtlindring är exempelvis ryggbedövning i form av epiduralbedövning där bedövningsmedel injiceras in i epiduralrummet i ryggmärgskanalen. Metoden användes vid en tredjedel av alla förlossningar under 2014 [4]. Smärtlindring kan också ges i form av lokalbedövning exempelvis genom paracervikalblockad som används för att bedöva nerver kring livmodertappen under öppningsskedet, medan pudendusblockad (bäckenbottenbedövning) ger smärtlindring under utdrivningsskedet [5]. Icke-farmakologiska



smärtlindringsmetoder inkluderar TENS, där en svag elektrisk ström stimulerar ytliga nerver i ländryggen eller nedre delen av buken, metoden användes vid cirka fem procent av förlossningarna under 2014 [4]. Även injektion av steril vattenlösning, så kallade kvaddlar, kan användas som en form av icke-farmakologisk smärtlindring. Lösningen injiceras subkutant vid rygglutet eller nedre delen av buken, effekten varar i cirka 2 timmar [6].

## Avgränsningar

Vi har gjort sökningar, se avsnittet [Litteratursökning](#), i databaserna PubMed, Cochrane Library, Cinahl och EMBASE. Ingen avgränsning i tid eller publiceringsspråk gjordes i sökningen.

## Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning genererade totalt 1 075 träffar. Vi har läst alla sammanfattningar. Av dessa har 71 artiklar bedömts kunna vara relevanta och lästs i fulltext i de fall de varit skrivna på svenska eller engelska eller inte redan ingick i den inkluderade systematiska översikten av Klomp och medförfattare (se nedan). Totalt ingår 18 artiklar i Upplysningstjänstens svar.

Vi identifierade en stor systematisk översikt av Klomp och medförfattare från 2012 [7], som inkluderar 19 studier med lustgas varav 16 studier även påträffades i vår litteratursökning [8-23]. Sökningen gav även fem studier som exkluderades av Klomp och medförfattare på grund av ett kvasi-randomiserat studieupplägg [24,25], typ av analgetika [26], samt publiceringsspråk [27]. Tre av de studierna inkluderades i vårt svar [24-26]. Ett antal studier bedömdes som potentiellt intressanta men togs inte med för att de var narrativa systematiska översikter utan metaanalys [28-30], var en systematisk översikt innehållande endast en studie med lustgas [31], hade otillräcklig statistisk analys [32,33], var en fallserie där skattningen av smärtan skedde innan behandlingen och sedan först en timme efter påbörjad behandling [34], eller för att de var författade på andra språk än svenska eller engelska [27,35-37]. I övrigt exkluderades de artiklar som inte ingår i svaret på grund av att de inte bedömdes vara av relevans för frågeställningen. Observera att vi varken har bedömt kvaliteten på översikterna eller de ingående studierna. Det är möjligt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Flera av studierna är små och varierar med avseende på terapier både vad gäller lustgasbehandling och alternativ intervention, något som gör det problematiskt att jämföra studieresultaten.

Några av studierna som ingår i svaret jämförde två olika koncentrationer eller administreringsätt. Sättet som kvinnorna administrerade lustgas varierade mellan studier. Lustgasen kunde ges kontinuerligt, alternativt instruerades kvinnorna att antingen använda lustgas fritt, så fort de kände av en värk eller när de kände behov



på grund av smárta. Då lustgas inte verkar ögonblickligen kan en för sent påbörjad användning i förhållande till smárttoppen påverka effekten. Variationer i studieupplägget gör det svårare att uppskatta den reella smártlíndrande effekten av behandlingen. I andra studier jämfördes lustgas ensamt med en kombination av annan smártlíndring och lustgas.

## Systematiska översikter

Upplýsingstjásten har identifierat fem systematiska litteratúróversikter. Tre av dessa innehöll inte någon metaanalys och en innehöll endast en studie där lustgas undersöktes (inte inkluderade i Tabell 1).

Endast en systematisk litteratúróversikt, av Klomp 2012 (Tabell 1), identifierades där metaanalys har gjorts på resultaten från de ingående studierna [7]. Sammantaget fann man att kvinnor som använde fluranderivat för smártlíndring under den första förlossningsfasen upplevde bättre smártlíndring och mindre intensiv smárta än kvinnor som använde lustgas. Självadministrerad 50 procent lustgas gav enligt författarna till översikten upphov till lägre upplevd smárta under första förlossningsfasen jämfört med syrgas som placebo. Men 30-50 procent lustgas gav upphov till mer illamående, kräkningar, yrsel, trötthet än placebo. Ingen signifikant skillnad hittades i smártlíndrande effekt då lustgas jämfördes med TENS. Författarna redovisar flera kvalitetsbrister i de inkluderade studierna som gör att resultaten bör tolkas med försiktighet.

I den systematiska översikten av Schnabel 2012 jämfördes remifentanil med andra former av analgesi för líndring av förlossningssmárta [31]. Översikten inkluderade endast en studie med lustgas, publicerad av Volmanen 2005 [26] (se förteckning över [randomiserade kontrollerade studier](#)).

De narrativa översikterna ger en god uppfattning om befintlig litteratúr. Rosen 2002 och Likis 2014 listade originalstudier där lustgas använts som förlossningsanalgetika [28,29]. Knutet till översikten av Likis 2014 var en rapport av Likis 2012 publicerad av Agency for Healthcare Research and Quality (USA) [38], som utgick från samma litteratúrsökning. Rapporten var avsedd att utgöra underlag vid framtagande av riktlinjer och patientinformation. En narrativ översikt av Jones och medförfattare från 2012 sammanfattade systematiska översikter där farmakologiska och icke-farmakologiska behandlingar av förlossningssmárta jämfördes, vilket även inkluderade jämförelser med lustgas [30].



Tabell 1. Systematiska översikter

| Inkluderande studier  | Population   | Utfallsmått   |
|---|--|---|
| Klomp 2012 [7]  |  |   |
| 26 randomiserade kontrollerade studier (varav 23 studier inbegrep jämförelser med lustgas)  | 2 959 kvinnor, inklusive kvinnor med för tidig/inducerad förlossning. N <sub>2</sub> O (30-70 %) jämfördes med placebo alternativt Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) eller fluranderivat.<br><u>Fluranderivat</u><br>Enfluran 0,25-1,25 %<br>Desfluran 1-4,5 %<br>Isofluran 0,25 %<br>Methoxyfluran 0,3-0,8 %<br>Isofluran 0,2-0,75 %<br>Sevofluran 0,7 %<br>Intermittent (självadministrerad) alternativt kontinuerlig tillförsel N <sub>2</sub> O jämfördes. Olika koncentrationer av N <sub>2</sub> O jämfördes. | <u>Effekt</u><br>Skattning av smärta mellan grupper (medelvärde VAS-skala)<br>Smärtlindrande effekt (Medelvärde VAS-skala)<br>Var smärtlindring adekvat (Medelvärde VAS-skala)<br><u>Risker</u><br>Risk för instrumentell förlossning<br>kejsarsnitt<br>Minnesförlust<br>Dåsighet<br>Illamående<br>Kräkningar<br>Blodförlust<br>Apgar-bedömning |
| <b>Författarens slutsatser:</b><br>"Placebo or no treatment was found to offer less pain relief compared to nitrous oxide. [...] However, nitrous oxide resulted in more side effects for women such as nausea [...], vomiting [...], dizziness [...] and drowsiness [...] when compared with placebo or no treatment."<br>"There were no significant differences found for any of the outcomes in the studies comparing one strength versus a different strength of inhaled analgesia, in studies comparing different delivery systems or in the study comparing inhaled analgesia with TENS."<br>"All these conclusions need to be considered in the context of small sample sizes (range 27 to 320); only three trials achieved a sample size of more than 200; blinding to the intervention was hardly possible in many studies, due to the smell of the agent; and many outcomes were only considered in one or two trials in specific groups of comparison. These factors limit the interpretation of the results." |  |   |



## Randomiserade kontrollerade studier

Upplysningstjänsten identifierade sju randomiserade kontrollerade studier, varav två var överkorsningsstudier ([Tabell 2](#)).

Författarna till studien av Pasha 2012 [39] ansåg att lustgas hade en smärtlindrande effekt jämfört med om ingen behandling gavs. Det bör dock noteras att Pasha 2012 såg en smärtlindrande effekt av lustgas i 92 procent av fallen, och där 98 procent av kvinnorna uppgav att de var nöjda med smärtlindringen. Emellertid uppgav 41 procent av de kvinnor som gavs lustgas att de upplevde kraftig smärta och 10 procent att de upplevde mycket kraftig smärta. För gruppen som inte fick någon behandling var motsvarande andelar 55 procent och 27 procent, vilket var signifikant högre än för gruppen som gavs lustgas [39]. Att biverkningar inte rapporterades för kontrollgruppen och att kontrollgruppen inte gavs en annan form av smärtlindring alternativt placebo bör beaktas i tolkningen av studiens resultat.

Studierna av Agah 2014 och Agah 2016 jämförde kontinuerlig lustgasanvändning med intermittent inhalering av lustgas i samband med värkar [40,41]. Studiernas resultat tydde på att kontinuerlig lustgasanvändning var att föredra ur smärtlindringssynpunkt och ingen skillnad i förekomsten av oönskade biverkningar noterades mellan administreringsätten. Redogörelserna för studieuppläggen och patientkaraktäristikan i de båda studierna gör att det finns anledning att tro att patientmaterialet är det samma i de två studierna.

Fyra studier jämförde lustgas med andra former av smärtlindring. I studien av Mobaraki 2016 var den smärtlindrande effekten av petidin jämförbar med lustgas en timme efter administrering, men effekten inträdde snabbare med lustgas [42]. Författarna såg ingen signifikant skillnad i förekomst av biverkningar förutom muntorrhet som förekommer mer frekvent bland kvinnor som gavs lustgas. Även Teimori 2011 jämförde lustgas med petidin som dock kombinerades med prometazin [43]. Till skillnad från studien av Mobaraki 2016 gav lustgas här en bättre smärtlindrande effekt. I snitt var förlossningen kortare med lustgas jämfört med petidin i kombination med prometazin [43].

Två randomiserade överkorsningsstudier jämförde lustgas med remifentanyl alternativt remifentanyl i kombination med lustgas. I studien av Varposhti 2013 var minskningen av upplevd smärta större för kombinationen lustgas och remifentanyl som engångsinjektion (bolus) följt av kontinuerlig tillförsel (infusion) jämfört med bara lustgas [44]. Volmanen 2005 observerade en bättre smärtlindrande effekt för remifentanyl än för lustgas som administrerades intermittently av patienten själv [26]. Jämfört med lustgas gav dock remifentanyl upphov till fler fall av sänkt medvetandegrad och något lägre syremättnad i blodet. Resultatet i de två överkorsningsstudierna bygger på mycket få deltagare.



Tabell 2. Randomiserade kontrollerade studier

| Population  | Intervention/kontroll   | Utfallsmått   |
|---|---|---|
| Agah 2016 [41]  |   |   |
| Randomiserad kontrollerad studie (oklart randomiseringssätt)<br>Randomiserad population N=100<br>Studien utfördes 2013 i Iran på förlossningsavdelning  | Kontinuerlig lustgasanvändning (n=50) jämfördes med intermittent lustgasanvändning, då inhalering skedde under sammandragningar (n=50)  | Patienttillfredsställelse<br>Patientens delaktighet i vårkarbetet<br>Syremättnad i blod (SpO <sub>2</sub> )<br>Förekomst av biverkningar  |
| <b>Författarens slutsatser:</b><br>“...Mother’s satisfaction rate in continuous group was more than the intermittent group significantly (p<0.001).”<br>“The maternal side effect of Entonox had no significant difference in the two groups (p>0.05).”<br>“Fetal and maternal obstetrics outcomes were not different significantly in [the] two groups (p>0.05).”<br>“Spo2 was more than 95% in both groups and had no significant differences between [the] two groups (p>0.05)”<br>“Meantime of active phase of labor had not significant difference between two groups (p=0.2)” |   |   |
| Mobaraki 2016 [42]  |   |   |
| Randomiserad kontrollerad studie<br>Randomiserad population N=107, varav 7 föll bort<br>Sjukhusbaserad studie utförd 2015 i Iran  | Självadministrerad (intermittent) 50 % N <sub>2</sub> O blandning i syrgas (Entonox) (n=50) jämfört med 0,5mg/kg petidin (intramuskulärt) (n=50)<br>Mödrar instruerades att använda lustgas i början av värkar och fortsätta under behandlingen under perioden med smärta eller kramp<br>Studien påbörjades när vidgningen av cervix var 4-5 cm | Skattning av smärta (VAS, 1-10), innan administrering av smärtlindring samt 30 och 60 minuter efter administrering av smärtlindring<br>Tid i fas 1 och fas 2 av förlossningen<br>Apgar-bedömning vid 1 och 5 minuter<br>Inrapportering av oönskade biverkningar |
| <b>Författarens slutsatser:</b><br>“No significant difference were seen in the duration and interval of uterine contractions, maternal complications, Apgar score, and in the duration of the first and second stage of labor between the two studied groups.”<br>“...none of the side effects investigated were significantly different between the two groups except for mouth dryness, which was significantly higher in the nitrous oxide users...”   |   |   |





| Population  | Intervention/kontroll  | Utfallsmått   |
|---|--|---|
| <p>“In this study, pain severity, which was defined according to a patient’s VAS score, was significantly lower in patients who received nitrous oxide 30 minutes after intervention, but there was not a significant difference in the severity of pain between the patients in the two groups 60 minutes after intervention.”</p>   |  |   |
| Agah 2014 [40]  |  |   |
| <p>Randomiserad kontrollerad studie (oklart randomiseringssätt)</p> <p>Randomiserad population N=100</p> <p>Studien utfördes under 2013 i Iran på en förlossningsavdelning</p>  | <p>Kontinuerlig lustgasanvändning (n=50) jämfördes med intermittent lustgasanvändning, då inhalering skedde under sammandragningar (n=50)</p> <p>Analgesi påbörjades när vidgningen av cervix var 3-4 cm och livmoderhalsen 40-50 % utplånad</p> | <p>Syremättnad i blod (moderns SpO<sub>2</sub>)</p> <p>Apgar-bedömning</p> <p>Användandet av sugklocka</p> <p>Användning av sugklocka</p> <p>Förekomst av bristningar (perinealruptur)</p> <p>Förekomst av dålig muskelkontraktion i livmodern (uterusaton)</p> <p>Moderns delaktighet i värkarbetet</p> <p>Moderns tillfredsställelse med behandlingen</p> |
| <p><b>Författarens slutsatser:</b></p> <p>“Spo<sub>2</sub> was more than 95% in both groups and had no significant difference (P &gt; 0.05). Adverse effects of Entonox were not significantly different in [the] two groups (P &gt; 0.05).”</p> <p>“This study showed that the perineal lacerations were higher in intermittent group compared with continuous group...”</p> <p>“Assisted vaginal birth was not different [between the two treatment groups]”</p> <p>“Uterine atony had no significant difference in two groups...”</p> <p>“Apgar score of neonates at first and fifth minute was acceptable and had not significant difference in two groups...”</p> <p>“Maternal collaboration in pushing and satisfaction were higher in continuous group significantly...”</p> <p>“Totally, in our observation, continuous method is safe for both mother and baby. In comparison with intermittent method, it is accompanied with less maternal labor injury and results in more maternal compliance and satisfaction.”</p> |  |   |





| Varposhti 2013 [44]  |  |  |
|--|--|--|
| Randomiserad överkorsningsstudie (dubbelblindad)<br>Randomiserad studiepopulation $N=30$<br>Sjukhusbaserad studie utförd 2011 i Iran   | Två studieperioder om 30 minuter separerade med 15 minuter wash-out.<br>Försöksupplägg arm 1<br>Remifentanil (bolus 0,25µg/kg och infusion 0,025µg/kg/min) och Entonox följt av Entonox och koksaltlösning ( $n=15$ )<br>Arm 2<br>Omvänd behandlingsordning ( $n=15$ )<br>Rekrytering till studien om cervix var vidgad 4-8 cm | Smärtskattning (VAS-skala) innan intervention och efter varje förlossningsvärk.<br>Syremättnad i arteriellt blod<br>Andningsfrekvens<br>Blodtryck (var 5e minut)<br>Skattning av Illamående (VAS-skala) innan och efter varje studieperiod<br>Bedömning av medvetandegrad (Ramsay-skala) innan och efter varje studieperiod<br>Fetal hjärtrytm<br>Tid i aktiv fas av förlossning<br>Apgar-score (efter 1 och 5 minuter)<br>Förekomst av biverkningar |
| <b>Författarens slutsatser:</b><br>“...no differences were seen in mean Ramsay score [sövnadsgrad] between group[s]”<br>“No significant changes in FHR [Fetal Heart Rate] were observed between baseline tracings and those recorded after initiating the intervention...”<br>“Not only adding remifentanil to Entonox with this method was notable in labor pain reduction, it didn't make more parturient' and neonatal side-effect”.  |  |  |
| Pasha 2012 [39]  |  |  |
| Randomiserad kontrollerad studie (oklart randomiseringsätt)<br>Studien utfördes 2008-2009 på förlossningsavdelning i Iran<br>Randomiserad population $N=110$ , bortfall 12   | Självadministrerad 50 % N <sub>2</sub> O blandning i syrgas (Entonox, $n=49$ ) jämfört med ingen smärtlindring (“no gas”, $n=49$ )<br>Mödrar instruerades att inhalera lustgas vid smärta och sluta då smärtan avtagit, fram till förlossningsfas II<br>Studien påbörjades vid minst 4 cm vidgning av cervix                   | Skattning av smärta enligt femgradig skala (Likert-skala).<br>Behandlingseffekt<br>Moderns tillfredsställelse med behandlingen<br>Förekomst av biverkningar  |
| <b>Författarens slutsatser:</b><br>“Most of the pregnant women receiving entonox gas had less labor pain [...] and were satisfied with it”<br>“The severity of pain in the most of Entonox user was moderate level [...], while for the control group it was severe [...]”<br>“The mount of suffering from gas side effects was mild in most patients of intervention group...”<br>“This study has shown that using Entonox gas caused less labor pain, favorable expectations and experiences and also more maternal satisfaction.” |  |  |



| Teimori 2011 [43]  |  |  |
|--|--|--|
| Randomiserad kontrollerad studie (oklart randomiseringssätt)<br>Randomiserad population<br>N=100<br>Studien utfördes 2007-2008, vid sjukhus i Iran   | Självadministrerad Entonox (50 % N <sub>2</sub> O i syrgas) (n=50) jämfördes med petidin (intravenöst 1mg/kg) tillsammans med prometazin (25mg) (n=50)<br>Mödrarna instruerades att inhalera lustgas i samband med varje sammandragning av livmodern och fortsätta behandling så länge som smärta kvarstod.  | Upplevd smärta (VAS-skala 0-10) före och efter smärtlindring<br>Patienttillfredsställelse av smärtlindring (verbal skattning, 5-gradig skala)<br>Tid i fas I och II av förlossningen<br>Sövningsgrad (Ramsay Score)<br>Syremättnad i blod<br>Blodtryck<br>Hjärtfrekvens<br>Andningsfrekvens<br>Fostrets hjärtfrekvens<br>Apgar-bedömning   |
| <b>Författarens slutsatser:</b><br>"VAS score before administration of any analgesic agent was statistically equal between groups; however, it shows significant difference at the end of both first and second stages of labor. Pain severity according to VAS score was lower in patient received nitrous oxide."<br>"There were no significant differences in Apgar scores or neonatal survival between babies born to mothers who received nitrous oxide and petidin"<br>"...[Entonox] for analgesia causes statistically significant and clinically important reduction in severity of labor pain during first and second stages of normal vaginal delivery, compared to Pethidine. Duration of both first and second stages of labor was also reduced in using Entonox as analgesia. Thus, Entonox led to women's higher satisfaction of their labor pain relief." |  |  |
| Volmanen 2005 [26]   |  |  |
| Randomiserad överkorsningsstudie (dubbelblindad)<br>Randomiserad population<br>N=20, bortfall 5<br>Sjukhusbaserad studie som utfördes i Finland (oklart när)<br>Förlossning i fas 1, enkelbörd, med hjässbjudning, efter okomplicerad fullgången graviditet.   | Intravenös remifentanil 0,4µg/kg (patientadministrerad) jämfördes med intermittent administrerad 50 % N <sub>2</sub> O. 20 min studieperiod/20 min wash-out.<br>Studiegrupp 1 (n=9)<br>Först remifentanil (IV) + placebo (inhalation), följt av N <sub>2</sub> O (inhalation) + placebo (IV)<br>Studiegrupp 2 (n=6)<br>Smärtilindringen gavs i omvänd ordning mot grupp 1<br>Mödrarna instruerades att använda lustgas när de första subjektiva tecknen på | Verbal skattning av smärta (skala 0-10) och skattning av smärtlindring (skala 1-5) var 10e minut.<br>Uppgift om oönskade biverkningar var 10e minut; såsom illamående (skala 0-10), klåda & trötthet (4-gradig skala).<br>Fysiologiska mått<br>Hjärtfrekvens (kontinuerlig mätning)<br>Syremättnad i blod – SaO <sub>2</sub> (kontinuerlig mätning)<br>Blodtryck mättes efter varje behandlingsintervall<br>CO <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> O i utandningsluft (kontinuerlig mätning). |



|   |   |  |
|---|---|--|
|   | sammandragning av<br>livmodern manifesterade sig<br>Rekrytering skedde om<br>vidgning av cervix var <7 cm |  |
| <b>Fórfattarens slútsatser:</b><br>“The side-effects of remifentáníl were similar to those of N <sub>2</sub> O, with the exception of sedation, which was more profound during remifentáníl.”<br>“This study suggests that IVPCA remifentáníl provides better labour analgesia than intermittently inhaled nitrous oxide.”<br>“The system of N <sub>2</sub> O delivery used here was sub-optimal. With this system, the analgesic effect of N <sub>2</sub> O was negligible.” |   |  |

Apgar = Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration – bedómmning av barnets hálsostillstand með afveende páf puls, andning, hudfárg, muskelspánning og hur barnet reagerar; CO<sub>2</sub> = koldíoxíd; IV = intravenós; N<sub>2</sub>O = lustgas; O<sub>2</sub> = syrgas; SaO<sub>2</sub> = syremáttning í artárblóð; SpO<sub>2</sub> = syresáttning mátt með pulsoxímeter; VAS = vísuell analog skala

## Observationsstudier

Upplýsingstjástens svar ínkúderade 10 observationsstudier varav sju var próspektíva kohórtstudier, en óverkórningsstudie, en retrospektív kohórtstudie og en studie með hístorísk kóntroll-grúpp ([Tabell 3](#)).

En próspektív studie av Arturs 1981 (N=1 091) jámfórde den smártlíndrande effekten av lustgas administrerat kóntínúerlíg jámfórt með om pátienten sjálf administrerade lustgasen [25]. Den smártlíndrande effekten av lustgas var enligt fórfattarna ínte sígnífíkant báttre hos de kvínnor som fíck kóntínúerlíg lustgastíllfórsel jámfórt með de kvínnor som sjálva administrerade lustgasen. Ranta 1994 (N=1 091) fann í en próspektív studie íngen sígnífíkant smártlíndrande effekt fór varken kvaddlar, petídín eller lustgas jámfórt með placebo [45]. Dáremot fann Ranta 1994 at paracervíkalblockad og epiduralbedóvning gav en effektív smártlíndring.

Resultaten frá studíerna av Arturs 1981 og Ranta 1994 stár í kóntrast tíll en smáskálíg óverkórningsstudie av Westlíg 1992 (N=24) som jámfórde íntermíttent tíllfórsel av 40 prócent eller 70 prócent lustgas með kóntínúerlíg tíllfórsel av 40 prócent lustgas. Man fann at smártlíndringen var stórré víd en hógre kóntentration av lustgas og at kóntínúerlíg lustgasbehandling var méér effektív án íntermíttent behandling.

Í tvá próspektíva kohórtstudier av Rosen 1969 (N=1 257) og Dahlgren 1977 (N=201) jámfórdes ólíka former av ínhálationsanalgetíka. Rosen 1969 jámfórde 0,35 prócent tríkloretylen, 0,35 prócent metoxífluran og 50 prócent lustgas [24]. Fórfattarna fann at lustgas og tríkloretylen mójlígígjorde en hógre grad av aktív deltagande í fórlóssningsarbetet án metoxífluran. Útfallen í behandlinggrúpperna var



i övrigt jämförbara med avseende på förlossningstid och frekvens av assisterad/instrumentell förlossning, samt förekomsten av biverkningar såsom illamående och kräkningar. Inte heller Apgar-bedömningen skiljde mellan grupperna, däremot noterade författarna en statistiskt säkerställd skillnad med lägre Apgar-poäng för barn till mödrar som utöver inhalationsanalgetika gavs petidin som smártlíndring. I studien av Dahlgren 1977 jämfördes 70 procent lustgas med låg respektive hög dos metoxifluran i 50 procent lustgas [46]. Jämfört med blodprov tagna från mödrarna innan analgesi så avvek värdena efter behandling mindre med avseende på natrium, kreatinin, urea, urinsyra och leverenzym (aspartataminotransferas och alaninaminotransferas) i den grupp som gavs lustgas jämfört med metoxyfluran och lustgas. Även hos de nyfödda barnen var nivån av urinsyra lägre hos dem vars mödrar givits lustgas.

En prospektiv kohortstudie av Deckart 1987 ( $N=46$ ) [47], samt en retrospektiv studie av Feng 2016 ( $N=400$ ) [48] jämförde lustgas med epiduralbedövning. Samtliga studier fann att epiduralbedövning gav en bättre smártlíndrande effekt än lustgas. I en studie med historisk kontrollgrupp av Bobb 2016 ( $N=4\ 315$ ) sågs ingen förändrad frekvens i användningen av ryggbedövning eller frekvens av kejsarsnitt efter introduktion av lustgas vid förlossningar [49].

Deckart 1987 fann att lustgas i kombination med intramuskulär bolus av meperidin gav upphov till lägre syremättnadsgrad i blodet jämför med epiduralbedövning [47]. Arfeen 1994 såg i en prospektiv kohortstudie ( $N=37$ ) signifikant längre hypoxiska episoder med en lägre grad av syremättnad i blodet hos mödrar som gavs lustgas jämfört med epiduralbedövning [50].

Tabell 3. Observationsstudier

| Studiedesign   | Population   | Intervention/kontroll  | Utfallsmått  |
|--|--|--|--|
| Bobb 2016 [49]   |  |  |  |
| Studie med historisk kontrollgrupp<br>Lustgas började erbjudas i augusti 2014<br>Studie utförd vid sjukhus i USA | 4 315 förlossningar innan $N_2O$ introducerades (december 2013-juli 2014)<br>4224 förlossningar efter $N_2O$ introduktion, varav 762 använde $N_2O$ (augusti 2014 – mars 2015 angivet i resultatdelen, angett som januari-augusti 2015 i metoddelen) | Introduktion av $N_2O$ inom förlossning som komplement till andra former av analgesi inklusive epidural och spinalbedövning. | Andel ryggbedövning<br>Födelseantal<br>Antal kejsarsnitt |



**Fórfattarens slútsatser:**

“The primary finding of our study was that the new availability of N<sub>2</sub>O for labor analgesia on our L&D unit was not associated with a change in neuraxial labor analgesia use. We also observed no change in the overall birth or cesarean delivery rate. Although we identified no change in neuraxial labor analgesia utilization with the implementation of N<sub>2</sub>O analgesia, whether N<sub>2</sub>O use was predominantly among women who were committed to non-neuraxial pain relief techniques or natural childbirth, or was used by women as an adjunct before receiving epidural pain relief is unknown.”

Feng 2016 [48]

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Retrospektiv kohort<br>Utfórdes under 2010-2014 við sjúkhus, oklart vart | <i>N</i> =400<br>fórlossningar<br>Inklusjonskriterier:<br>okomplicerad graviditet, inga fórlossningskomplíkatíonir.<br>Aktívt várkarbete með 2-3 cm vídgad cervix | N <sub>2</sub> O (50 % N <sub>2</sub> O í syrgas, <i>n</i> =200) jámfórt með pátient-kontrollerad epiduralbedóvning (0.1 % Ropicacaine ínehállande 2µg/ml fentanyl, <i>n</i> =200).<br>Báda behandlingsgrúpperna gavus pudendusblockad (báckenbottenbedóvning).<br>Módrarna ístruerades av barnmorskan att ta djupa andetag lustgas 30-40 sekúnder ínnan lívmoder-sammandragningar | Bedómníng av smárta enlígt 6-gradíng bedómníngsskala (efter avslutad fórlossning).<br>Hur nójd pátient/anhóriga var með smártlíndríng (efter avslutad fórlossning).<br>Apgar-bedómníng |
|--|---|--|--|

**Fórfattarens slútsatser:**

“Patient-controlled epidural analgesia is superior to nitrous oxide inhalation in controlling childbirth pain.”

Stirk 2002 [51]

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| Prospektív kohórtsstudíe<br>Sjúkhusbaserad studíe frá Storbritanníen utfórd 1998 | <i>N</i> =115<br>≥36<br>gravidítesveckor | Entonox ( <i>n</i> =45) jámfórdes með díamorfin ( <i>n</i> =70)<br>Í óvrígt ges íngín beskírívning av metóden. | Andel barn (per behandlingsgrúpp) som efter fórlossníng skrevs ín pá neonatalavdelníng fór vídare várđ<br>Tíd ínskírven víd sjúkhuset<br>Apgar-bedómníng (efter 1 & 5 mín)<br>Hur líng tíđ fórlossníngsfas I & II tog |
|--|--|--|---|

**Fórfattarens slútsatser:**

“Comparing Apgar scores at 1 min and 5 min for both groups showed no difference in means (*P*<0.73).”



|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| <p>"The results from this limited study concur with the pilot study and show that diamorphine administration to mothers in labour appears to have no effect on the admission rate of their infants to the NNU [neonatal unit]"</p>  |   |  |  |
| <b>Arfeen 1994 [50]</b>   |   |  |  |
| <p>Prospektiv kohort<br/>Módrar valde sjálva<br/>typ av smártlíndring<br/>Oklart vart och nær<br/>studien utfórdes</p>  | <p>N=37<br/>Normal medicinsk<br/>och obstetrisk<br/>anamnes<br/>Cervix vídgad mer<br/>án 2 cm</p>   | <p>Entonox under<br/>fórlossningsvárkarna<br/>(n=19) jámfórt med<br/>Epiduralbedövning<br/>(n=18) genom infusíon<br/>av 20ml/h 0,1 %<br/>bupivakain, bolus 0,25<br/>% bupivakain við behov<br/>Studieperioden varade<br/>mellan 12-40 min per<br/>patient, uppdelad í 12s<br/>perioder.</p>  | <p>Syremáttíad í blóð<br/>(modern)<br/>Antal episoder av<br/>hypoxia (lág<br/>syremáttíad í blóð dá<br/>syremáttíaden (SpO<sub>2</sub>)<br/>&lt;90% í mer án 12s)<br/>Varaktighet í hypoxiska<br/>event, (dvs. tíð með lág<br/>syremáttíad)(SpO<sub>2</sub> &lt;90% í<br/>mer án 12s)</p>  |
| <b>Fórfattarens slútsatser:</b><br><p>"There was little difference in the number of hypoxic episodes experience by the mothers from either group, with 29 occurring in the Entonox group compared to 21 in the epidural group."</p> <p>"The mean duration of these hypoxic episodes was longer in those inhaling Entonox (30.6 s, range 12-72 s) than in the epidural group (17.7 s, range 12-36 s)(p = 0.002)."</p> <p>"The severity of these hypoxic episodes was greater in the Entonox group (median 88%, range 84-89%) than the epidural group (89%, 86-89%) (p=.03)."</p> |   |  |  |
| <b>Ranta 1994 [45]</b>  |   |  |  |
| <p>Prospektiv kohort<br/>Sjúkhusbaserad studie<br/>utfórd í Fínland under<br/>1992<br/>Val av smártlíndring<br/>bestámdes av patient í<br/>samráð með<br/>várdpersonal</p>  | <p>N=1 091<br/>Smártkattíng<br/>under fórlóssíngin<br/>N=833.<br/>Rekrýterades vía<br/>prenatalutbíldíng<br/>Planerad vaginal<br/>fórlossíng.<br/>Sjálvvald<br/>smártlíndring</p> | <p>50 % N<sub>2</sub>O (íntermíttent)<br/>(n=210), kvaddlar (n=69),<br/>petídn (1mg/kg,<br/>íntramuskulárt) (n=50),<br/>paracervíkalblockad (0,25<br/>% bupívakain 5ml)<br/>(n=128),<br/>epídurábedövíng (5-7<br/>ml 0,25 % bupívakain<br/>uppdelat í doser, dárefter<br/>íntfusíon 5ml/h eller 5ml<br/>bolus efter behov) (n=82),<br/>íngin smártlíndring<br/>(n=213), flera<br/>smártlíndríngs-metoder<br/>(n=339)</p> | <p>Smártkattíng (VAS-<br/>skala 0-10) fóre och efter<br/>smártlíndring, under<br/>fórlossíngsfas I (með<br/>cervíxdílatéríng 0-3, 4-6<br/>och 7-10 cm), sedán<br/>under fas II och fas III<br/>Apgar-bedómíng (1 &amp; 5<br/>min)<br/>pH í blóð fráð navelstráng<br/>Spáðbarnets behov av<br/>assísterad ándríng<br/>Frágeenkát om<br/>smártupplévelse 3 dagar<br/>efter fórlóssíng.</p> |
| <b>Fórfattarens slútsatser:</b><br><p>"There were no significant differences in neonatal assessment between the different pain relief groups..."</p> <p>"In our study, we could not show effectiveness for water blocks, pethidine or nitrous oxide. Pethidine and nitrous oxide are known to have little effect on severe labour pain."</p>  |   |  |  |



“In our study a significant change in the pain intensity level in parturients treated with only one form of pain relief was achieved by PCD [paracervical block] and EDA [epidural analgesia] alone”

Westling 1992 [52]

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Överkorsningsstudie<br>Utförd i Sverige | N=24<br>Vaginal förlossning<br>Först- och<br>flerföderskor<br>Spontan värkarbete<br>Cervix dilatation 3-8<br>cm | Behandlingssekvens<br>randomiserades, följande<br>testades<br>Syrgas (intermittent), 40<br>% N <sub>2</sub> O i syrgas<br>(intermittent), 70 % N <sub>2</sub> O i<br>syrgas (intermittent), 40<br>% N <sub>2</sub> O i syrgas,<br>(kontinuerlig tillförsel)<br>Inandning från mask<br>under<br>sammandragningarna | Skattning av smärta (VAS,<br>10 cm)<br>Hjärtfrekvens, slagvolym,<br>Hjärtminutvolym<br>Blodtryck (systoliskt,<br>diastoliskt, genomsnittligt<br>arteriellt tryck)<br>Apgar-bedömning (efter<br>1, 5, 10 minuter)<br>Perifer vaskulär resistens<br>Genomsnittliga<br>förändringar (vid värk och<br>mellan värkar) för<br>ovanstående utfallsmått |
|---|---|---|---|

**Författarens slutsatser:**

“Higher concentrations of N<sub>2</sub>O during intermittent inhalation or continuous inhalation of N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> were associated with a decrease in heart rate, cardiac output and arterial pressure as well as an increase in stroke volume.”

“The degree of pain relief during intermittent inhalation increased with increasing concentrations of inhaled nitrous oxide. Maximum pain relief was achieved during continuous inhalation.”

Deckardt 1987 [47]

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Prospektiv kohort<br>Oklart var och när<br>studien utfördes. | N=46<br>Friska, enkelbörd,<br>profylaxkurs, cervix<br>dilatation 3-4 cm, utan<br>fosterhinneruptur.<br>Bortfall (n=6)<br>efterfrågade ej<br>smártlíndring | Lumbar<br>periduralbedövning<br>(epiduralbedövning) (9-<br>12ml bupivakain 0,25 5)<br>(n=15) alternativt<br>meperidin (petidin) (50-<br>100 mg intramuskulärt 2-<br>4 timmar innan<br>fórlossning) i<br>kombination med<br>50 % N <sub>2</sub> O (n=16)<br>Kvinnor med fullgången<br>graviditet men utan<br>påbörjad förlossning<br>utgjorde kontroll (n=9) | Livmoder-<br>sammandragningar<br>Fetal hjärtfrekvens<br>Syremättnad i blod<br>Smártskattning vid 4, 7, 9<br>och fullständig vidgning<br>av cervix med hjälp av<br>VAS-skala (0-10) |
|--|---|---|--|

**Författarens slutsatser:**

“Nitrous oxide and meperidine, offered to patients who rejected peridural anesthesia but requested some pain relief, were associated with significant decreases in arterial oxygen saturation and significant increases in pain reported, as compared with the peridural anesthesia group.”

“Umbilical artery blood gas analysis in the neonates showed significantly lower pH values in the nonperidural anesthesia group.”





| Arthurs 1981 [25]  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Prospektiv kohort<br>(Kvasi-<br>randomisering, 6<br>sjukhus deltog,<br>behandling erbjöds<br>baserat på<br>sängplats)<br>Oklart var och när<br>studien utfördes  | N=1 091<br>Först- eller<br>flerföderskor<br>I övrigt oklart | Två behandlings-grupper<br>jämfördes på vardera<br>sjukhus, en grupp gavs<br>kontinuerlig Entonox (5<br>l/min) (n= 516) +<br>självadministrerade och<br>en grupp<br>självadministrerade<br>Entonox (n=575)   | Moderns skattning av<br>smärtlindring (10 cm<br>VAS-skala)<br>Hur väl behandlingen<br>tolerades<br>Antal doser & mängd<br>smärtlindring i form av<br>petidin<br>Barnmorskornas<br>uppfattning om<br>smärtlindrande effekt   |
| <b>Författarens slutsatser:</b><br>"The mean score of all those who had nasal Entonox [kontinuerlig tillförsel] was lower (better pain relief) at 51 percent (SEM 1,0) than those who did not have the supplement (54,2 SEM 0,9), but the difference was not statistically significant."<br>"Most midwives believed that nasal Entonox usually or always increased pain relief and that most mothers benefited from the technique."<br>"...most mothers found the technique acceptable even for several hours administration." |   |  |   |
| Dahlgren 1977 [46]   |   |  |   |
| Prospektiv kohort<br>Barnmorskorna<br>bestämde vilken typ<br>av analgesi som<br>användes<br>Oklart var och när<br>studien utfördes   | N=201<br>Inklusionskriterier<br>oklara                      | 70 % N <sub>2</sub> O (n=75) I syrgas<br>jämfördes med låg och<br>hög dos metoxifluran (0,3<br>% metoxifluran i 50 %<br>N <sub>2</sub> O). Administrerad vid<br>önskemål. Där gruppen<br>som fick lågdos totalt<br>administrerades <5ml<br>(n=75) och högdos >10ml<br>(n=29) | Urea i blod<br>Kreatinin i serum<br>Urinsyra i serum<br>Leverfunktion - SGOT<br>(glutamic oxaloacetic<br>transaminase)<br>Leverfunktion - SGPT<br>(glutamic pyruvic<br>transaminase)<br>Prov togs innan<br>analgetika samt 2, 3, 5<br>dagar efter förlossning<br>Urinsyra i serum<br>(spädbarn) mättes 2, 3, 5<br>dagar efter förlossning |
| <b>Författarens slutsatser:</b><br>Natriumprov: "the increase in the high dose methoxyflurane group was significantly greater than the increase in the nitrous oxide group..."<br>Kreatinin-nivå i serum: "The increase in the high dose group was significantly greater [...] than in the nitrous oxide group but not when compared with the low dose methoxyflurane group..."<br>Urea i blod: "In the early post-partum period the high dose methoxyflurane group showed a greater increase than the nitrous oxide group"    |   |  |   |



Urinsyra i serum: "These [low and high dose methoxyflurane early post partum] increases were greater than the change in the nitrous oxide group."

Leverfunktion (Aspartataminotransferas):

"the change in the high dose methoxyflurane group was significantly greater than in the nitrous oxide group"

Leverfunktion (Alaninaminotransferas): "The two methoxyflurane groups had significantly greater changes [...] compared with the nitrous oxide group [early post-partum]".

"Long exposure nitrous oxide group did not differ significantly in any index from the short exposure nitrous oxide group."

"In the early post-partum period the capillary uric acid concentration was significantly less [...] in those neonates born to mothers who had received nitrous oxide analgesia compared with those born to mothers who had received methoxyflurane..."

#### Rosen 1969 [24]

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Prospektiv kohort<br>Smärtilindningsmetod i huvudsak kvasi-randomisering baserat på veckodag, söndagar valde dock barnmorskorna smärtilindningsmetod<br>Förlossningsavdelningar i Storbritannien | <i>N</i> =1 257<br>Inklusionskriterier oklara | Entonox ( <i>n</i> =265) jämfördes med trikloretylen (0,5 % och 0,35 % i luft) ( <i>n</i> =394) alternativt metoxifluran (0,35 % i luft) ( <i>n</i> =598)<br>Petidin och andra former av smärtilindring kunde ges till alla mödrar efter önskemål | Förekomst av instrumentell förlossning<br>Biverkningar i form av illamående och kräkningar<br>Otålighet<br>Aktivt deltagande i förlossningsarbetet<br>Uppskattning av blödning<br>Apgar-bedömning<br>Apné<br>Barnmorskornas uppfattning och preferens för analgetika |
|--|---|---|--|

#### Författarens slutsatser:

"Trichloro-ethylene does not appear to have any special advantage over the other two agents."

"If pethidine is avoided, the methoxyflurane does seem to have definitive advantages over nitrous oxide, and it may be that it has a special place as an alternative to the administration of pethidine when the pain-relieving powers of the Entonox mixture are insufficient later in labour."

Apgar = Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration – bedömning av barnets hälsotillstånd med avseende på puls, andning, hudfärg, muskelspänning och hur barnet reagerar; N<sub>2</sub>O = lustgas; SpO<sub>2</sub> = syresättning mätt med pulsoximeter; VAS = visuell analog skala

## Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Martin Norman och Jessica Dagerhamn vid SBU.



## Litteratursökning

| PubMed via NLM sökning 2016-10-17 |   |             |
|-----------------------------------|---|-------------|
|                                   | Search terms  | Items found |
| Population:                       |   |             |
| 1.                                | ((((((natural childbirth[MeSH Terms]) OR term birth[MeSH Terms]) OR parity[MeSH Terms]) OR parturition[MeSH:NoExp]) OR ""Delivery, Obstetric""[Mesh:NoExp]"")   | 54215       |
| 2.                                | ((((((((((((delivery[Title/Abstract]) OR labour[Title/Abstract]) OR labor[Title/Abstract]) OR childbirth[Title/Abstract]) OR birth[Title/Abstract]) OR pregnan*[Title/Abstract]) OR obstetri*[Title/Abstract]) OR labouring[Title/Abstract]) OR laboring[Title/Abstract]) OR perinatal[Title/Abstract]) OR parturi*[Title/Abstract])) | 1009822     |
| 3.                                | #1 or #2  | 1023455     |
| Intervention:                     |   |             |
| 4.                                | nitrous oxide[MeSH Terms]   | 12784       |
| 5.                                | (((nitrous oxide[Title/Abstract]) OR dinitrogen monoxide[Title/Abstract]) OR dinitrogen oxide[Title/Abstract]) OR laughing gas[Title/Abstract]) OR N2O[Title/Abstract]  | 17935       |
| 6.                                | (((((((entonox[Title/Abstract]) OR nitronox[Title/Abstract]) OR kalinox[Title/Abstract]) OR latox[Title/Abstract]) OR livopan[Title/Abstract]) OR medimix[Title/Abstract]) OR niontix[Title/Abstract]) OR protoxan[Title/Abstract]  | 213         |
| 7.                                | #4 or #5 or #6  | 22122       |
| Control:                          |   |             |
| 8.                                |   |             |
| Outcome:                          |   |             |
| 9.                                | pain[Title/Abstract]  | 485673      |
| 10.                               | ((((((((("pain measurement"[Title/Abstract]) OR "pain score"[Title/Abstract]) OR "pain scale"[Title/Abstract]) OR "visual analogue scale"[Title/Abstract]) OR "visual analog scale"[Title/Abstract]) OR "pain relief"[Title/Abstract]) OR "labor pain"[Title/Abstract]) OR "labour pain"[Title/Abstract]))                            | 65650       |
| 11.                               | ((labor pain[MeSH Terms]) OR pain measurement[MeSH Terms])  | 69938       |
| 12.                               | #9 or #10 or #11  | 509833      |
| Combined sets                     |   |             |
| 13.                               | #3 and #7 and #12   | 227         |
| Study types:                      |   |             |



| PubMed via NLM sökning 2016-10-17 |     |
|-----------------------------------|-----|
| 14.                               |     |
| Limits:                           |     |
| 15.                               |     |
| Final                             | 227 |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Cochrane Library via Wiley sökning 2016-10-17 |  |             |
|---|--|-------------|
|   | Search terms   | Items found |
| Population:                                   |  |             |
| 1.  | MeSH descriptor: [Parturition] explode all trees   | 317         |
| 2.  | MeSH descriptor: [Labor, Obstetric] explode all trees  | 2151        |
| 3.  | "pregnancy":ti,ab,kw or "parturition":ti,ab,kw or "childbirth":ti,ab,kw or "birth":ti,ab,kw  | 37895       |
| 4.  | #1 or #2 or #3   | 37945       |
| Intervention:                                 |  |             |
| 5.  | MeSH descriptor: [Nitrous Oxide] explode all trees   | 1278        |
| 6.  | "nitrous oxide":ti,ab,kw or "dinitrogen monoxide":ti,ab,kw or "laughing gas":ti,ab,kw or "N2O":ti,ab,kw or "entonox":ti,ab,kw or "nitronox":ti,ab,kw | 4971        |
| 7.  | #5 OR #6   | 4971        |
| Control:                                      |  |             |
| 8.  |  |             |
| Outcome:                                      |  |             |



| Cochrane Library via Wiley sökning 2016-10-17 |   |       |
|---|---|-------|
| 9.  | MeSH descriptor: [Labor Pain] explode all trees       | 175   |
| 10.   | MeSH descriptor: [Pain Measurement] explode all trees | 17436 |
| 11.   | "pain":ti,ab,kw                                       | 91738 |
| 12.   | #9 or #10 or #11                                      | 91943 |
| Combined sets                                 |   |       |
| 13.   | #12 and #7 and #4                                     | 82    |
| Study types:                                  |   |       |
| 14.   |   |       |
| Limits:                                       |   |       |
| 15.   |   |       |
| Final   | Total   | 82    |
|   | Cochrane Reviews                                      | 4     |
|   | Other Reviews   | 2     |
|   | Trials  | 76    |
|   | Economic evaluation                                   | 0     |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



| Embase via embase.com 2016-10-04 |   |             |
|----------------------------------|---|-------------|
|                                  | Search terms  | Items found |
| <b>Population:</b>               |   |             |
| 1.                               | 'birth'/exp OR 'birth':ti,ab OR 'parturition':ti,ab OR 'childbirth'/exp OR 'child birth':ti,ab OR 'childbirth':ti,ab OR 'partus':ti,ab OR 'labor'/exp OR 'labor':ti,ab OR 'labor, obstetric':ti,ab OR 'labour':ti,ab OR 'labour, obstetric':ti,ab OR 'normal labor':ti,ab OR 'normal labour':ti,ab OR 'term labor':ti,ab OR 'term labour':ti,ab OR 'labor management'/exp OR 'labor management':ti,ab OR 'labour management':ti,ab OR 'management of labor':ti,ab OR 'management of labour':ti,ab OR 'intrapartum care'/exp OR 'intrapartum care':ti,ab OR 'delivery'/exp OR 'delivery':ti,ab OR 'delivery pattern':ti,ab OR 'delivery term':ti,ab OR 'delivery, obstetric':ti,ab OR 'vaginal birth after cesarean':ti,ab OR 'version, fetal':ti,ab OR 'version, foetal':ti,ab OR 'perinatal care'/exp OR 'care, perinatal':ti,ab OR 'perinatal care':ti,ab OR 'perinatal medicine':ti,ab OR 'perinatology':ti,ab | 867459      |
| <b>Intervention:</b>             |   |             |
| 2.                               | ('nitrous oxide'/exp OR 'dinitrogen oxide':ti,ab OR 'factitious air':ti,ab OR 'hyponitrous acid anhydride':ti,ab OR 'nitrogen protoxide':ti,ab OR 'nitrous oxide':ti,ab OR 'dinitrogen monoxide':ti,ab OR 'laughing gas':ti,ab OR entonox:ti,ab OR nitronox:ti,ab)  | 38028       |
| <b>Control:</b>                  |   |             |
| 3.                               |   |             |
| <b>Outcome:</b>                  |   |             |
| 4.                               | ('pain assessment'/exp OR 'pain assessment':ti,ab OR 'pain scale':ti,ab OR 'pain'/exp OR 'acute pain' OR 'deep pain' OR 'pain' OR 'pain response' OR 'pain relief':ti,ab OR 'labor pain'/exp OR 'delivery pain':ti,ab OR 'labor pain':ti,ab OR 'labour pain':ti,ab OR 'pain, delivery':ti,ab OR 'pain, labor':ti,ab OR 'pain, labour':ti,ab)  | 301154      |
| <b>Combined sets</b>             |   |             |
| 5.                               | #1 AND #2 AND #4  | 587         |
| <b>Study types:</b>              |   |             |
| 6.                               |   |             |
| <b>Limits:</b>                   |   |             |
| 7.                               | ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim)   | 478         |
| <b>Final</b>                     | <b>Total #13 with #19 limits</b>  | <b>478</b>  |

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary



/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

\* = Truncation

'' = Citation Marks; searches for an exact phrase

| Databas via ebsco.com 2016-10-17 |   |             |
|----------------------------------|---|-------------|
| CINAHL                           |   |             |
|                                  | Search terms  | Items found |
| Population:                      |   |             |
| 1.                               | parturition OR parturient OR ( childbirth or labour or birth or labor ) OR ( labour or labor or intrapartum or childbirth or birth or delivery ) OR ( labor and delivery )        | 148304      |
| Intervention:                    |   |             |
| 2.                               | laughing gas OR nitrous oxide OR SU nitrous oxide in labor OR nitronox OR entonox OR SU analgesia obstetrica OR SU analgesia in labor   | 1,127       |
| Control:                         |   |             |
| 3.                               |   |             |
| Outcome:                         |   |             |
| 4.                               | SU pain relief OR SU ( pain relief or pain management ) OR SU labour pain OR SU labor pain OR SU labor analgesia OR labour OR labor OR SU ( pain assessment or pain measurement ) | 55,039      |
| Combined sets                    |   |             |
| 5.                               | #1 AND #3 AND #4  | 52          |
| Study types:                     |   |             |
| 6.                               |   |             |
| Limits:                          |   |             |
| 7.                               |   |             |
| Final                            | #1 AND #3 AND #4  | 288         |

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus





MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

## Referenser

1. Waldenström U, Bergman V, Vasell G. The complexity of labor pain: Experiences of 278 women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996;17:215-28.
2. Lowe NK. The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S16-24.
3. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg* 2015;120:1056-9.
4. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för graviditeter, förlossningar och nyfödda [citerat 13 oktober 2016], <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/graviditeter-forlossningarochnyfodda>.
5. Vårdguiden 1177.se. Medicinska smärtlindringsmetoder [citerat 2016-11-07], <http://www.1177.se/Tema/Gravid/Forlossning/Smartlindring-under-forlossningen/Medicinska-smartlindringsmetoder/>.
6. Rooks JP. Labor pain management other than neuraxial: what do we know and where do we go next? *Birth* 2012;39:318-22.
7. Klomp T, van Poppel M, Jones L, Lazet J, Di Nisio M, Lagro-Janssen AL. Inhaled analgesia for pain management in labour. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2012;9:CD009351.
8. Abboud TK, Swart F, Zhu J, Donovan MM, Peres Da Silva E, Yakal K. Desflurane analgesia for vaginal delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:259-61.
9. Arora S, Tunstall M, Ross J. Self-administered mixture of Entonox and isoflurane in labour. *Int J Obstet Anesth* 1992;1:199-202.
10. Arthurs GJ, Rosen M. Self-administered intermittent nitrous oxide analgesia for labor. Enhancement of effect with continuous nasal inhalation of 50% nitrous oxide (Entonox). *Anaesthesia* 1979;34:301-9.
11. Bergsjö P, Lindbaek E. Comparison between nitrous oxide and methoxyflurane for obstetrical analgesia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;50:285-90.
12. Carstoniu J, Levytam S, Norman P, Daley D, Katz J, Sandler AN. Nitrous oxide in early labor. Safety and analgesic efficacy assessed by a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 1994;80:30-5.
13. Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A, Norén H, Bengtson JP. Gas kinetics during nitrous oxide analgesia for labour. *Anaesthesia* 1996;51:449-52.



14. Ji X, Qi H, Liu A. Clinical study on labor pain relief using the combined spinal-epidural analgesia and inhaling nitrous oxide. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002;37:398-401.
15. Jones PL, Rosen M, Mushin WW, Jones EV. Methoxyflurane and nitrous oxide as obstetric analgesics. I. A comparison by continuous administration. *BMJ* 1969;3:255-9.
16. McLeod DD, Ramayya GP, Tunstall ME. Self-administered isoflurane in labour. A comparative study with Entonox. *Anaesthesia* 1985;40:424-6.
17. Talebi H, Nourozi A, Jamilian M, Baharfar N, Eghtesadi-Araghi P. Entonox for labor pain: a randomized placebo controlled trial. *Pak J Biol Sci* 2009;12:1217-21.
18. Wang B, Zhang X, Wei L. [Application of nitrous oxide in labor analgesia]. *Zhonghua fu chan ke za zhi* 1994;29:330-1, 380-1.
19. Chia YT, Arulkumaran S, Chua S, Ratnam SS. Effectiveness of transcutaneous electric nerve stimulator for pain relief in labour. *Asia-Oceania journal of obstetrics and gynaecology* 1990;16:145-51.
20. McGuinness C, Rosen M. Enflurane as an analgesic in labour. *Anaesthesia* 1984;39:24-6.
21. Rezaeipour A, Idenloo F, Khakbazan Z, Kazemnejad A. The effects of Entonox on implication of painless labor and delivery satisfaction rate among pregnant women. *HAYAT* 2008;13:45-58.
22. Wee MYK, Hasan MA, Thomas TA. Isoflurane in labour. *Anaesthesia* 1993;48:369-72.
23. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth* 2007;98:110-5.
24. Rosen M, Mushin WW, Jones PL, Jones EV. Field trial of methoxyflurane, nitrous oxide, and trichloroethylene as obstetric analgesics. *BMJ* 1969;3:263-7.
25. Arthurs GJ, Rosen M. Acceptability of continuous nasal nitrous oxide during labour - A field trial in six maternity hospitals. *Anaesthesia* 1981;36:384-8.
26. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ohtonen P, Alahuhta S. Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:453-8.
27. Su F, Wei X, Chen X, Hu Z, Xu H. [Clinical study on efficacy and safety of labor analgesia with inhalation of nitrous oxide in oxygen]. *Zhonghua fu chan ke za zhi* 2002;37:584-7.
28. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S110-6.
29. Likis FE, Andrews JC, Collins MR, Lewis RM, Seroogy JJ, Starr SA, et al. Nitrous oxide for the management of labor pain: A systematic review. *Anesth Analg* 2014;118:153-67.
30. Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;3:CD009234.



31. Schnabel A, Hahn N, Broscheit J, Muellenbach RM, Rieger L, Roewer N, et al. Remifentanyl for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:177-85.
32. Harrison RF, Shore M, Woods T, Mathews G, Gardiner J, Unwin A. A comparative study of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), entonox, pethidine + promazine and lumbar epidural for pain relief in labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:9-14.
33. Holdcroft A, Morgan M. An assessment of the analgesic effect in labour of pethidine and 50 per cent nitrous oxide in oxygen (Entonox). *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:603-7.
34. Pita CP, Pazmino S, Vallejo M, Salazar-Pousada D, Hidalgo L, Perez-Lopez FR, et al. Inhaled intrapartum analgesia using a 50-50 %mixture of nitrous oxide-oxygen in a low-income hospital setting. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:627-31.
35. Agah G, Baghani R, Tabaraei Y. [Comparison of continuous and intermittent inhalation methods of entonox on labor pain: A randomized clinical trial]. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2014;24:86-93.
36. Arnal D, Serrano ML, Corral EM, Garcia del Valle S. [Intravenous remifentanyl for labor analgesia]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56:222-31.
37. Bergeret S, Loffredo P, Bosson JL, Palot M, Seebacher J, Benhamou D, et al. [Prospective national survey on alternatives to obstetrical peridural analgesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:530-9.
38. Likis FE, Andrews JC, Collins MR, Lewis RM, Seroogy JJ, Starr SA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews No 67. In: Nitrous Oxide for the Management of Labor Pain. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100802/>.
39. Pasha H, Basirat Z, Hajahmadi M, Bakhtiari A, Faramarzi M, Salmalian H. Maternal expectations and experiences of labor analgesia with nitrous oxide. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2012;14:792-7.
40. Agah J, Baghani R, Safiabadi Tali SH, Tabarraei Y. Effects of continuous use of Entonox in comparison with intermittent method on obstetric outcomes: a randomized clinical trial. *J Pregnancy* 2014;2014:245907.
41. Agah J, Baghani R, Tabaraei Y, Rad A. Maternal side-effects of continuous vs. Intermittent method of entonox during labor: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2016;15:641-6.
42. Mobaraki N, Yousefian M, Seifi S, Sakaki M. A randomized controlled trial comparing use of enthonox with pethidine for pain relief in primigravid women during the active phase of labor. *Anesthesiology and Pain Medicine* 2016;6:e37420.
43. Teimoori B, Sakhavar N, Mirteimoori M, Narouie B. Nitrous oxide versus pethidine with promethasine for reducing labor pain. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011;5:2013-7.
44. Varposhti MR, Ahmadi N, Masoodifar M, Shahshahan Z, Tabatabaie MH. Comparison of remifentanyl: Entonox with Entonox alone in labor analgesia. *Adv Biomed Res* 2013;2:87.



45. Ranta P, Jouppila P, Spalding M, Kangas-Saarela T, Hollmen A, Jouppila R. Parturients' assessment of water blocks, pethidine, nitrous oxide, paracervical and epidural blocks in labour. *Int J Obstet Anesth* 1994;3:193-8.
46. Dahlgren BE. Influence of methoxyflurane nitrous oxide analgesia during childbirth on renal and hepatic function. *Br J Anaesth* 1977;49:1271-7.
47. Deckardt R, Fembacher PM, Schneider KT, Graeff H. Maternal arterial oxygen saturation during labor and delivery: pain-dependent alterations and effects on the newborn. *Obstet Gynecol* 1987;70:21-5.
48. Feng X, Yang J, Cao S, Yi J, Ji S, Bai Y, et al. Patient-controlled epidural analgesia is superior to nitrous oxide inhalation in controlling childbirth pain. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2016;9:13122-6.
49. Bobb LE, Farber MK, McGovern C, Camann W. Does nitrous oxide labor analgesia influence the pattern of neuraxial analgesia usage? An impact study at an academic medical center. *J Clin Anesthesia* 2016;35:54-7.
50. Arfeen Z, Armstrong PJ, Whitfield A. The effects of Entonox and epidural analgesia on arterial oxygen saturation of women in labour. *Anaesthesia* 1994;49:32-4.
51. Stirk P, Staines J, Brown DW. Maternal diamorphine administration during labour: the effect on neonate admissions to NNU. *Journal of Neonatal Nursing* 2002;8:56-7.
52. Westling F, Milsom I, Zetterstrom H, Ekstrom-Jodal B. Effects of nitrous oxide/oxygen inhalation on the maternal circulation during vaginal delivery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992;36:175-181.