

Reduceret post partum-blødning efter sublingval misoprostol: et randomiseret dobbeltblindt klinisk studie i et udviklingsland – sekundærpublikation

Afdelingslæge Birgitte Bruun Nielsen, overlæge Lars Høj, overlæge Lone Egly Hvidman, statistiker Jens Nielsen, læge Placido Cardoso & professor Peter Aaby

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y, og Statens Serum Institut, Afdelingen for Epidemiologisk Forskning

Resume

Post partum-blødning er den hyppigste årsag til mødredødsfald i tredje verdenslande. Dette randomiserede studie er udført i Guinea Bissau, Vestafrika, med det formål at undersøge effekten af sublingval administration af 600 µg misoprostol på blodtabet i fødselens tredje stadium. Sammenlignet med placebogruppen havde signifikant færre kvinder alvorlig post partum-blødning med et blodtab på ≥ 1.000 ml (11% vs. 17%; 0,66 (0,45-0,98)) eller ≥ 1.500 ml (2% vs. 8%; 0,28 (0,12-0,64)). Sublingval misoprostol kan reducere frekvensen af alvorlig post partum-blødning.

I tredje verdenslande er mange gravide kvinder anæmiske. Mødredødeligheden er fire gange højere blandt svært anæmiske kvinder end blandt kvinder, der ikke er anæmiske [1]. I Guinea Bissau, Vestafrika, har 31% af kvinderne anæmi, og mødredødeligheden er på mere end otte ud af 1.000 kvinder, der har fået levendefødte børn [2]. Den hyppigste dødsårsag er post partum-blødning forårsaget af atonia uteri.

Adskillige medikamenter kan reducere post partum-blødning ved at fremme kontraktionen af uterus. Ergotaminpræparater har været brugt i mange år, men oxytocin er det foretrukne stof i moderne obstetrik. Mange prostaglandinpræparater bliver anvendt som andet- eller tredjevalg. Disse stoffer kræver imidlertid kølig opbevaring for at forblive effektive. Endvidere skal disse uteruskontraherende stoffer gives som

injektion. Det kræver sterilt udstyr og uddannelse i sikker administration, hvilket gør det utilgængeligt for de fleste fødende kvinder i tredje verdenslande.

Misoprostol er en prostaglandin E1-analog, som er varme-stabil og kan administreres oralt, vaginalt, rektalt og sublingualt. I et multicenterstudium har man påvist, at misoprostol var mindre effektivt end oxytocin til at reducere det normale blodtab efter fødsel under hospitalsforhold [3]. I alle tidligere studier er der anvendt oral eller rektal administration; men i nyere studier har man påvist, at sublingval administration medfører den højeste *peak*-koncentration og den bedste biotilgængelighed [4]. På et resursefattigt sundhedscenter i Guinea Bissau, Vestafrika, undersøgte vi, om profylaktisk anvendelse af sublingval misoprostol kunne reducere incidensen af post partum-blødning blandt kvinder.

Metode

På Centre de Saúde de Bandim føder cirka 500 kvinder om året assisteret af fire jordemødre. Jordemødrene kan tilkalde en almen læge ved behov. Hvis der opstår komplikationer, overflyttes patienterne til det nærliggende tertiære Hospital Nacional de Simão Mendes. Overflytningen forsinkes dog ofte på grund af mangel på transportmuligheder. På sundhedscentret er der sædvanligvis ikke elektricitet, og centrets generator fungerer kun halvdelen af tiden på grund af mangel på diesel og løsele. Der er ingen vandforsyning på sundhedscentret. Det bliver forsynet med basal medicin, men ofte er lagrene tomme, hvorfor pårørende i stedet bliver sendt til apoteket for at hente nødvendig medicin.

Misoprostol og identiske placebo-tabletter blev produceret af U-liang Pharmaceutical, Taipei, Taiwan, og pakket i 350 kuverter med tre tabletter a 200 µg misoprostol og tilsvarende antal med tre placebo-tabletter, hvorefter rækkefølgen blev randomiseret.

Tabel 1. Blodtab og ændring i hæmoglobin-koncentration hos kvinder fordelt på behandlings-gruppe. Gennemsnits-værdier er vist med 95% konfidensintervaller (KI).

	Misoprostol n = 330	Placebo n = 331	Relativ risiko (95% KI)
Patienter med blodtab ≥ 500 ml, n (%)	150 (45)	170 (51)	0,89 (0,76-1,04)
Målt blodtab, ml, gennemsnit ^a (95% KI)	443 (408-481)	496 (456-538)	10,5 (-0,5-20,4) ^b
Patienter med blodtab ≥ 1.000 ml, n (%)	37 (11)	56 (17)	0,66 (0,45-0,98)
Patienter med blodtab ≥ 1.500 ml, n (%)	7 (2)	25 (8)	0,28 (0,12-0,64)
Hæmoglobinfald (mmol/l) (gennemsnit (95% KI))	0,29 (0,17-0,41)	0,45 (0,33-0,57)	0,16 (-0,01-0,32) ^b
Antal patienter med 10% fald i hæmoglobinniveau, n (%)	105 (32)	115 (35)	0,92 (0,74-1,14)

a) Log-transformeret.

b) Gennemsnitlig forskel.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Kvinderne blev informeret om undersøgelsen, og før fødslen blev de bedt om at vælge en kuvert med medicinen, de senere skulle modtage. Tabletterne blev lagt under kvindernes tunge umiddelbart efter fødslen – for de fleste kvinders vedkommende inden for to minutter efter fødslen. I tilfælde af svær post partum-blødning blev centerets sædvanlige retningslinjer fulgt. I projektperioden var centerets oxytocin-forsyning sikret med eksterne midler.

Efter barnet var født og fostervandet kvitteret, blev kvinden placeret på et rent, sugende underlag for at alt blod kunne opsamles. Underlaget blev skiftet så ofte, det var nødvendigt. Kvinden blev liggende på underlaget eller havde et bind på i de efterfølgende 60 minutter. Hæmoglobin blev målt på kappillærblod før og 24 timer efter fødslen ved hjælp af et Hemo-Cue-apparat. Hvis kvinden havde forladt sundhedscentret inden 24 timer efter fødslen, fik hun målt hæmoglobin ved et hjemmebesøg.

Effektmål

Det primære effektmål var post partum-blødning defineret som et blodtab på ≥ 500 ml. Jordemødrene registrerede potentielle bivirkninger.

Resultater

I alt 661 kvinder blev inkluderet: 330 i misoprostolgruppen og 331 i placebogruppen. Alle, der i studieperioden gennemførte en fødsel på sundhedscenteret, blev inkluderet, og der var ingen frafald i studiegruppen.

Få kvinder i Bissau har en »dåbsattest«, hvilket gør aldersregistrering vanskelig. Den mediane rapporterede alder var 23 år. Den mediane vægt var 61 kg. Der var ingen signifikant forskel på længde af fødselens tredje stadium, fødselsvægt og apgarscore mellem misoprostol- og placebogruppen.

Ud af de 661 kvinder havde 150 (45%) i misoprostolgruppen og 170 (51%) i kontrolgruppen et blodtab på ≥ 500 ml, relativ risiko 0,89 (0,76-1,04). Det gennemsnitlige blodtab var 10,5% (-0,5-20,4%) mindre i misoprostolgruppen end i kontrolgruppen. Signifikant færre kvinder i misoprostolgruppen (11%) havde alvorlig post partum-blødning med et blodtab på ≥ 1.000 ml (11% vs. 17%; 0,66 (0,45-0,98)). For blodtab ≥ 1.500 ml var den relative risiko mellem misoprostolgruppen (2%) og kontrolgruppen (8%) 0,28 (0,12-0,64). Forskelle i hæmoglobinkoncentration ved indlæggelse og et døgn efter fødslen varierede meget (**Tablet 1**); hos 33% (218 ud af 661) af kvinderne steg den. Det gennemsnitlige fald i hæmoglobinkoncentration var 0,16 mmol/l (-0,01-0,32 mmol/l) lavere i misoprostolgruppen end i placebogruppen.

Bivirkninger

Signifikant flere kvinder i misoprostolgruppen rapporterede om kulderystelser (57% vs. 24%; 2,43 (1,96-3,01)) og feber (24% vs. 3%; 7,09 (3,84-13,1)). Få kvinder i begge grupper oplevede kvalme, opkastninger eller diare.

Diskussion

Vi forventede i vores styrkeberegning, at 12% af kvinderne i placebogruppen havde et blodtab på > 500 ml, men vores målinger viste, at ikke mindre end 51% af dem havde et blodtab af denne størrelse. Vi redefinerede derfor alvorlig post partum-blødning til at være et blodtab på ≥ 1.000 ml eller ≥ 1.500 ml. Efter denne definition havde hhv. 17% og 8% af kvinderne i kontrolgruppen alvorlig blødning. Dette randomiserede dobbeltblindede studium viser således, at rutinemæssig anvendelse af misoprostol havde en beskyttende effekt mod post partum-blødning over 1.000 ml. Endvidere var faldet i hæmoglobinkoncentrationen efter fødslen mindre i misoprostolgruppen.

Sammenligning med andre studier

Som man har rapporteret om i andre studier, var der flere kvinder med kulderystelser og feber i misoprostolgruppen. Jordemødrene beskrev dog disse bivirkninger som forbigående og uden væsentlige gener for kvinderne.

I fire randomiserede, kontrollerede studier har man undersøgt oral og rektal administreret misoprostol mod placebo og ikke fundet nogen signifikant reduktion i antallet af kvinder med post partum-blødning ved en grænse på 500 ml. Forklaringen på dette kan måske findes i *Tang et als* studium, hvori man undersøgte farmakokinetiske forhold ved hhv. sublingval, oral og rektal administration [4]. *Peak*-koncentration opnåedes hurtigst ved sublingval administration; 26 minutter. Da blødning sædvanligvis stopper inden for ti minutter ved et normalt ukompliceret tredje stadium, kan man derfor ikke forvente nogen særlig effekt af misoprostol ved normal blødning. Ved blødning ud over 15-25 minutter opnås den her beskrevne effekt.

Studiets styrker

De fleste studier af effekten af misoprostolbehandling mod post partum-blødning er utilstrækkeligt blindede, da firmaet, som hidtil har haft patent på stoffet, ikke har været villig til at deltage i forskning inden for det obstetriske område. Man har derfor været henvist til at anvende lignende, men ikke identiske præparater som placebo. Rettighederne er nu udlicite-rede, hvilket gjorde det muligt at fremskaffe identisk produceret og pakket aktivt stof og placebo.

Måling af blodtab er vanskelig og behæftet med usikkerhed. I flere andre studier er blodtabet estimeret af fødselshjælperne, hvilket sædvanligvis bevirker, at det underestimeres med 30% [5]. Vi har forsøgt at måle blodtabet mere præcist, dog med risiko for at overestimere på grund af tilblending af fostervand eller for underestimering grundet tab af blod uden for underlaget. Da disse måleusikkerheder må antages at være ligeligt fordelt i de to grupper, har det næppe påvirket resultatet.

Konklusion

På landet i Guinea Bissau føder 75% af kvinderne hjemme, og på verdensplan føder kun ca. 50% på sundhedscentre. Derfor er det

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

nødvendigt at finde strategier, der kan minimere den risiko, der er forbundet med at føde med en utrænnet fødselshjælper. I et studie i Indonesien har man fundet det sikkert og relevant at uddele misoprostol til gravide i forbindelse med svangreomsorg og at uddanne fødselshjælpere i at anvende medicinen på sikker vis [6]. Resultatet af vores randomiserede undersøgelse tyder på, at misoprostol kan spille en vigtig rolle i sådanne strategier. Vi tilråder, at der gennemføres flere studier på sundhedscentre med få resurser og ved hjemmefødsler. Hvis stoffet fortsat viser sig at være effektivt og sikkert, bør sublingval misoprostol tilbydes alle fødende ved begyndelsen af tredje stadium af fødslen, når oxytocin ikke er til rådighed. Kvinderne skal informeres om risikoen for kulderystelser og let feber.

Korrespondance: Birgitte Bruun Nielsen, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Gynækologisk-obstetriske Afdeling Y, DK-8200 Århus N. E-mail: birgitte.bruun.nielsen@dadlnet.dk

Antaget: 16. januar 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Tak til FIGO-fonden, Illum Fonden og Rådet for Udviklingsforskning.

This article is based on a study first reported in *BMJ* 2005;331:723-7.

Litteratur

1. Brabin BJ. An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull World Health Organ* 1983;61:1005-16.
2. Hoj L, Stensballe J, Aaby P. Maternal mortality in Guinea-Bissau: the use of verbal autopsy in a multi-ethnic population. *Int J Epidemiol* 1999;28:70-6.
3. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358:689-95.
4. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:332-6.
5. Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:69-70.
6. Maternal & Neonatal Health Program BU. Preventing Postpartum Hemorrhage: A Community-Based Approach Proves Effective in Rural Indonesia. http://pdf.dec.org/pdf_docs/PNADA622.pdf /dec. 2005.

Intestinale bivirkninger relateret til COX-2-hæmmere

Reservelæge Nadia Calvo, overlæge Esben Iversen & overlæge Lars Kristian Munck

Roskilde Amts Sygehus Køge,
Medicinsk Afdeling og Kirurgisk Afdeling

Den smertestillende og antiinflammatoriske effekt af COX-2-hæmmere (COXIBs) adskiller sig ikke fra effekten af non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID). NSAID kan medføre kronisk diare, ulcerationer, strikturer i og perforation af tyndtarm og colon samt eksacerbation af inflammatorisk tarmsygdom [1, 2]. COXIBs skadelige virkning på colon er mindre kendt. I nyere meddelelser forbindes COXIBs med intestinal ulceration og striktur samt eksacerbation af kronisk inflammatorisk tarmsygdom [3].

Herunder beskrives fem sygehistorier, hvor indtagelse af COXIBs relateres til intestinale bivirkninger.

Sygehistorier

I. En 32-årig kvinde med colitis ulcerosa og velfungerende J-pouch i 14 år blev indlagt med akut abdomen efter to måneders indtag af 25 mg rofecoxib daglig for sakroiliitis. En computertomografi viste fri luft i abdomen, og indhælding viste ruptur af pouchen 10 cm fra anus. Ved en pouchkopi efter tre uger sås der normal mucosa. Patienten blev behandlet med antibiotika og aflastet med loopileostomi i fire måneder. Rofecoxib blev seponeret, og lændesmerterne blev behandlet

med paracetamol. Hendes pouch har fungeret uden komplikationer i tre år efter denne episode.

II. En 64-årig kvinde med iskæmisk hjertesygdom og kronisk diare som følge af kollagen colitis var i remission på 6-mercaptopurin 25 mg daglig. Hun fik akut vandig diare få dage efter påbegyndelse af celecoxib 200 mg og sulcralphat 1 g daglig og måtte på grund af dehydrering behandles med intravenøs væske. Diareen ophørte ved seponering af celecoxib. Tre afføringsprøver var uden vækst af tarmpatogene bakterier eller parasitter. Efter et år var hun fortsat i remission.

III. En 60-årig kvinde med osteoartrose fik vandig diare mindre end en måned efter påbegyndelse af behandling med ibuprofen 1.200 mg daglig. Efter substitution med celecoxib 200 mg fordobledes hendes afføringer til 10-12 daglig, og hun tabte 6 kg. Der var ingen vækst af tarmpatogene bakterier eller parasitter, der var normal laktosebelastning og vitamin B12-absorption samt normale biokemiske forhold inkl. cøliakiscreening. Ved en sigmoideoskopi sås der lymfocytær kolitis. Efter seponering af celecoxib faldt afføringsfrekvensen langsomt til to daglig.

IV. En 48-årig kvinde med et tidligere mangeårigt NSAID-forbrug mod slidgigt blev i fire år behandlet med celecoxib 400 mg daglig. Hun blev indlagt med akut indsættende, stærke abdominalsmerter samt frisk blødning og koagler per rectum. Ved en koloskopi sås der striktur på grundlag af lang-