

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

øgede brug af paracetamol ikke risikoen for abort, hvorfor *confounding by indication* syntes at være usandsynligt [9].

**Konklusion**

På trods af stort forbrug af NSAID hos kvinder i den fertile alder er vores viden om de mulige negative effekter under en graviditet stadig sparsomme. Risikoen ved brug af NSAID i tredje trimester er velbeskrevet og omfatter præmatur lukning af ductus arteriosus, forstyrrelse af nyrefunktionen hos fosteret, forlænget blødningstid hos fosteret og moderen samt hæmning af uteruscontraktionerne. På baggrund af nye undersøgelser er der imidlertid også rejst mistanke om en øget risiko ved brug af NSAID tidligt i graviditeten: I to epidemiologiske undersøgelser har man påvist en signifikant association mellem indtagelse af NSAID og tidlig abort, særligt omkring konceptionstidspunktet eller ved mere end en uges anvendelse. Der er tale om et signal, der kræver nærmere undersøgelse i studier specifikt designet til formålet. Endelig har man i to registerstudier fundet en mulig sammenhæng mellem indtag af NSAID tidligt i graviditeten og udvikling af kardiovaskulære malformationer. Resultaterne af andre studier har dog ikke kunnet bekræfte dette. Den observerede, absolutte risiko for udvikling af kardiale malformationer var lav (1,5%) sammenholdt med en baggrundsrisiko på 0,8-1,0%. Med den foreliggende dokumentation er der således ikke belæg for, at man alene af hensyn til risikoen for fostermisdannelser tilråder abort til gravide kvinder, der har anvendt NSAID tidligt i graviditeten. Indtil flere data foreligger, bør anvendelse af

NSAID generelt frarådes under hele graviditeten. Ved tvingende indikation for behandling med NSAID tidligt i graviditeten bør lavest mulige dosis anvendes i kortest mulige tid ledsaget af fyldestgørende information til patienten.

Korrespondance: Steffen Thirstrup Pedersen, Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S. E-mail: sth@dkma.dk

Antaget: 13. marts 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

- Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:139-44.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- Cook JC, Jacobson CF, Gao F et al. Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Research (Part B)* 2003;68:5-26.
- Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.
- Ericson A, Källén BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5.
- Källén BAJ, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
- Ferencz C, Correa-Villaseñor A, Loffredo CA et al. Genetics and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981-1989. *Percept Ped Cardiol* 5. New York: Futura Publishing Comp., 1997.
- Kozer E, Nikfar S, Costei A et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623-30.
- Li D-K, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-74.

## Misoprostol – et sikkert præparat til igangsætning af fødsler?

Læge Dorthe Munch Andresen,  
jordemoder Johanne Siegumfeldt Jensen &  
professor Niels Ulbjerg

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus,  
Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y

**Resume**

**Introduktion:** Igangsætning af fødsler med vaginal applikation af prostaglandin er en velkendt og anerkendt behandling. De senere år har man diskuteret effekt af og bivirkninger ved forskellige prostaglandinpræparater og -doseringer. Specielt er der beskrevet en øget forekomst af bivirkning ved anvendelse af misoprostol med applikation hver 4.-8. time. Formålet med dette studie var at sammenholde 50 µg misoprostol med dinoproston (3 mg) og 25 µg misoprostol i et regimen med applikation en gang i døgnet.

**Materiale og metoder:** Der blev foretaget en retrospektiv opgørelse

af tre perioder, hvor tre forskellige prostaglandinpræparater har været anvendt ved igangsættelse af fødsel.

**Resultater:** Tiden fra første vaginale prostaglandinapplikation til fødsel viser, at 50 µg misoprostol (25 timer) er klart mere potent end 25 µg (38 timer) og dinoproston (35 timer). Prisen herfor er øget forekomst af hyperstimulation (10% vs. 4% og 1%) og hyppigere sectio på indikationen foetus mortuus imminens. Fordelen ved 50 µg-doseringen er til gengæld færre sectio på indikationen dystoci, således at den samlede sectiohyppighed er uændret. Der er desuden sjældnere anvendelse af syntocinondrop, færre instrumentelle fødslinger, færre sfinkterrupturer og færre postpartale blødninger.

**Diskussion:** Valget synes at stå mellem en effektiv behandling med 10% risiko for hyperstimulation og en mindre effektiv behandling med øget risiko for et langvarigt forløb, instrumentel fødsel og sfinkterruptur.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Igangsætning af fødsel (partus provocatus) anvendes ved tilstande hos fosteret eller moderen, som betyder, at graviditeten bør afsluttes, og hvor der ikke foreligger kontraindikation mod vaginal forløsning eller igangsætning. Ved såkaldt umodne cervikale forhold kan igangsætning af fødsel med fordel indledes med vaginal applikation af et prostaglandinpræparat [1-5].

Man har i over 20 år anvendt Minprostin (3 mg dinoproston, prostaglandin E2-analog) i forskellige dispenseringer. Disse præparater er relativt dyre, og de skal opbevares i et køleskab. I mange lande har man i de senere år anvendt Cytotec (misoprostol, prostaglandin E1-analog), som er billigere og varmestabil [6-10].

Sundhedsstyrelsen sendte den 18. oktober 2004 et brev til landets obstetrisk/gynækologiske afdelinger med en henstilling om anvendelsen af misoprostol til igangsætning af fødsler. Styrelsen henviste heri til obstetriske retningslinjer fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG): »Der er evidens for, at Cytotec er et effektivt middel til igangsætning af fødsler, at det er mere effektivt til at opnå vaginal fødsel inden for 24 timer, men at der ved doser over 25 µg er en øget risiko for hyperstimulation af uterus uden påvirket fosterhjerteraktion. Selskabet anbefaler derfor en startdosis på 25 µg, et minimumdoseringsinterval på 3-6 timer og at stoffet ikke anvendes ved tidligere kejsersnit eller tidligere større operation på uterus.« [1].

På Skejby Sygehus appliceres vaginalt prostaglandin sædvanligvis kun en gang i døgnet, som det fremgår af afdelingens obstetriske instruksbog. Argumentet for denne procedure er, at igangsætningen ubesværet kan foregå ambulant, og at risikoen for hyperstimulation herved mindskes. Vores hypotese er, at applikation af 50 µg misoprostol er forsvarligt, når det anvendes i dette forsigtige regimen.

Formålet med dette studie var at sammenligne effekt og

sikkerhed ved anvendelsen af 50 µg misoprostol med dinoproston (3 mg) og 25 µg misoprostol i et regimen med applikation en gang i døgnet.

## Materiale og metoder

Dataindsamlingen foregik på Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y, Skejby Sygehus. Inklusionskriterium: gravide, hos hvem fødsel blev igangsat med vaginal applikation af prostaglandin (SKS-kode BKHD20). Eksklusionskriterium: flerfoldsgraviditet.

Der blev foretaget en retrospektiv opgørelse af tre perioder, hvor tre forskellige prostaglandinpræparater har været anvendt ved igangsættelse af fødsel: 1) 50 µg misoprostol: 112 konsekutive partus provocatus medicamentalis (pp-med) fra perioden fra den 27. februar 2003 til den 31. juli 2003 (Sundhedsstyrelsens henstilling er dateret oktober 2004), 2) 25 µg misoprostol: 100 konsekutive pp-med fra perioden fra den 24. november 2003 til den 20. juni 2004 og 3) dinoproston: 108 konsekutive pp-med fra perioden fra den 26. september 2002 til den 30. januar 2003.

DSOG's daværende retningslinjer har været fulgt [1]. Dvs. prostaglandin har været anvendt, hvis orificium var under 2-3 cm. Prostaglandinapplikationen blev gentaget en gang dagligt, hvis orificium fortsat var under 2-3 cm. Var orificium over 2-3 cm, blev der i stedet foretaget hindsprængning. Sædvanligvis gives prostaglandin maksimalt i 3-4 dage efter samråd med den gravide. Er fødslen ikke i gang herefter, lægges der om muligt en cervikal ballon, eller igangsættelsen må erklæres for mislykket (0% vs. 1% og 2%), og der foretages elektivt sectio. Syntocinondrop blev ikke anvendt før hindsprængning. Selve fødslen blev overvåget efter afdelingens sædvanlige retningslinjer.

Effektmålene fremgår af **Tablet 1**. Det skal bemærkes, at ikke alle fødende blev kontinuerligt kardiokografi (CTG)-

Tablet 1. Effektmål. Statistisk metode: tid (t-test), procentangivelser ( $\chi^2$ -test).

	Dinoproston 3 mg (n = 108)	Misoprostol 25 µg (n = 100)	Misoprostol 50 µg (n = 112)
Tid fra induktion til forløsning, timer (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	35 (0,05)	38 (0,05)	25
Tid fra induktion til vaginal fødsel, timer (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	34 (0,05)	38 (0,05)	24
Hyperstimulation, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	1 (0,05)	4 (0,10)	10
Sectio, total, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	25 (ns)	17 (ns)	20
Sectio (foetus mortuus imminens), % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	10 (ns)	5 (0,07)	12
Sectio (dystoci), % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	9 (ns)	8 (0,13)	4
Syntocinondrop, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	58 (0,05)	57 (0,05)	43
Vakuumeaktion, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	21 (0,05)	15 (ns)	12
Sfinkterruptur, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	5 (0,09)	2 (ns)	1
Blødning > 500 ml, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	11 (ns)	15 (0,05)	5
Epidural analgesi, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	40 (ns)	45 (0,08)	30
Læge tilkaldt til kardiokografi, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	33 (ns)	24 (0,05)	38
Navlesnors-pH < 7,10, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	4 (ns)	2 (ns)	2
Navlesnors-pH < 7,15, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	12 (ns)	10 (ns)	6
Apgar < 7 efter 5 min, % (p-værdi) <sup>a</sup> . . . . .	3 (ns)	0 (ns)	1

a) I forhold til misoprostol 50 µg.  
ns = nonsignifikant.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

overvåget, hvorfor hyperstimulation er defineret ved journalnotat med angivelse af meget hurtigt progredierende og voldsom fødsel vurderet af jordemoderen eller den fødende.

DSOG foreslår løbende monitorering af den obstetriske kvalitet som minimum ved registrering af navlesnors-pH < 7,10 som er korreleret med let og dermed forbigående asfyksi hos den nyfødte [1].

Misoprostolkapsler blev fremstillet magistralt på Sygehusapoteket, Århus Amt i henhold til gældende god medicinsk praksis (GMP). Gelatinekapsler med 25 µg misoprostol blev fremstillet på basis af knuste tabletter a 200 µg misoprostol.

### Resultater

Af **Tabel 2** ses det, at kvinderne i 25 µg misoprostolgruppen var lidt yngre end kvinderne i de andre grupper og bestod af relativt mange førstegangsfødende. Forskellen mellem gruppernes andel af førstegangsfødende, kvinder, der tidligere havde fået sectio, og kvinder, der havde haft graviditas prolongata, var dog ikke statistisk signifikant, mens forskellen i aldersfordeling var statistisk signifikant ( $p = 0,01$ ), men skønnes at være uden praktisk betydning.

Resultaterne fremgår af Tabel 1. Tiden fra induktion til forløsning var kortere ved brug af 50 µg misoprostol (25 timer) sammenlignet med 25 µg (38 timer) og dinoproston (35 timer, samtidig med at syntocinondrop blev anvendt sjældnere, ligesom der blev observeret færre post partum-blødninger på over 500 ml. Til gengæld var der øget forekomst af hyperstimulation og hyppigere tilkald af læge til suspekt CTG. Ved 50 µg-doseringen var der en tendens til færre instrumentelle forløsninger og færre sfinkterrupturer samt mindre brug af epiduralanalgesi. Der var også en tendens til færre sectio på indikationen dystoci, men i modsætning hertil en tendens til hyppigere sectio på indikationen foetus mortuus imminens. Den samlede sectiohyppighed var således uændret (Tabel 1).

Apgar score < 7 efter fem minutter (1% vs. 0% og 3%) udtrykker ligeledes barnets tilstand og prognose ved fødslen. Forekomsten af pH < 7,10 var 2% vs. 2% og 4%. Der var således ikke forskel på de tre grupper mht. børnenes generelle status ved fødslen (Tabel 1).

Der forekom kun en uterusruptur hos en kvinde i 50 µg-gruppen med tidligere sectio: akut sectio, navlesnors-pH = 6,77, men med et barn, der ni måneder gammelt var helt rask og i normal udvikling.

### Diskussion

Da der er tale om et ikke-randomiseret, observationelt studie, skal resultaterne tolkes med behørig forsigtighed. Formålet var at opgøre effekt og sikkerhed ved anvendelse af misoprostol i et regimen med applikation en gang i døgnet. I mange studier har man anvendt intervaller på 2-8 timer [2-5, 10]. I *Hofmeyrs* Cochrane-review konkluderes det, at der generelt er stor overensstemmelse mellem resultater i de forskellige studier: misoprostol (25-100 µg, hver 3.-12. time) er mere

Tabel 2. De fødendes karakteristika.

	Dino- proston 3 mg (n = 108)	Miso- prostol 25 µg (n = 100)	Miso- prostol 50 µg (n = 112)
Førstegangsfødende, % . . . . .	56	68	53
Sectio antea, % . . . . .	3	4	9
Graviditas prolongata > 292 dage, % . . . . .	46	46	31
Alder, år . . . . .	31	30	31

effektivt end dinoproston, men samtidig ses en øget forekomst af hyperstimulation, idet det dog anføres, at denne variabel er usikker pga. risiko for bias. Hyppigheden af indlagte på neonatalafsnit er lidt større ved højere dosering af misoprostol. Der er en tendens i retning af hyppigere sectio på indikationen foetus mortuus imminens og færre på indikationen dystoci i misoprostolgruppen [6]. Vores opgørelse viser samstemmende, at dinoproston ganske vist resulterer i sjældnere forekomst af hyperstimulation, men til gengæld er det mindre effektivt, hvilket bl.a. resulterer i flere vakuumeekstraktioner og sfinkterrupturer.

Vore resultater er således stort set i overensstemmelse med resultaterne i *Cochrane-review'et*. Fraset hyppigheden af hyperstimulation, defineret ved den fødendes og jordemoderens oplevelse heraf, fandt vi, at 50 µg-gruppen havde færre bivirkninger end 25 µg og dinoproston-gruppen. For at undgå, at komplikationshyppigheden ved misoprostolbehandling overstiger hyppigheden ved behandling med dinoproston, tilråder *Hofmeyr*, at startdosis ikke overstiger 25 µg hver fjerde time [6]. DSOG anbefaler ligeledes, at startdosis indtil videre er 25 µg med et minimumdoseringsinterval på 3-6 timer [1].

Uterusruptur er en meget sjælden, men velkendt risiko ved vaginal fødsel efter tidligere sectio eller anden større kirurgi på uterus. Da stimulation med prostaglandin øger risikoen for hyperstimulation af uterus, er det ikke overraskende, at også risikoen for uterusruptur øges. *Ravasia et al* rapporterer om en rupturstigning fra 0,45% ved spontan fødsel (n = 1.544) til 2,9% ved igangsætning af fødsel med dinoprostongel (n = 172) svarende til en relativ risiko (RR) på 6,41 [11]. Til sammenligning beskriver *Lin et al* retrospektivt en rupturfrekvens på 1,4% hos kvinder, der tidligere har fået sectio og er blevet igangsat med misoprostol (n = 142), mod 0,4% hos kvinder med spontan fødsel (n = 2.523). Forskellen er ikke signifikant (odds-ratio (OR) = 2,68) [12]. Misoprostoldosis var varierende i observationsperioden, men formodentlig ikke lavere end 25 µg pr. døgn, idet man på samtlige udenlandske afdelinger tilsyneladende anvender højere eller hyppigere dosering [2-5, 7, 10]. I vores studie havde 3-9% af patienterne tidligere fået foretaget sectio og kun en enkelt fik ruptur. Det samlede billede er således ikke helt entydigt, hvilket formentlig til dels kan forklares med, at opgørelserne er retrospektive, og hver igangsætning har været en individuel bedømmelse afhængigt af patient og

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

behandler. Der foreligger ikke større studier med sammenligning af rupturrisikoen ved brug af enten dinoprostol eller misoprostol, så reelt kan man ikke konkludere, at misoprostol i et forsigtigt regimen indebærer en større risiko for uterusruptur end dinoprostol. Hofmeyr konkluderer i sit *review*, at de spredte meddelelser om uterusruptur efter igangsætning med misoprostol giver anledning til bekymring, men at de randomiserede studier, der foreligger, ikke er store nok til, at man kan evaluere sikkert på sådanne sjældne begivenheder [6].

Indtil videre må vi tilslutte os DSOG's rekommandation om omhyggeligt at vurdere indikationen for igangsættelse efter tidligere sectio og så vidt muligt afvente spontan fødsel. Ved behov for cervikal modning anbefaler selskabet brug af det velkendte dinoprostol frem for misoprostol og anvendt under nøje observation af den gravide [1].

Når der er behov for igangsættelse af en fødsel, synes valget således at stå mellem en effektiv behandling med 10% risiko for hyperstimulation og en mindre effektiv behandling med øget risiko for et langvarigt forløb, instrumentel forløsning og sfinkterruptur. På den baggrund finder vi det etisk forsvarligt at foreslå et randomiseret studie, hvor 25 µg og 50 µg misoprostol sammenlignes med hensyn til fødselsoplevelse, idet denne faktor formentlig bliver den vigtigste. Der er i litteraturen endnu ikke rapporteret om studier, hvori man har implementeret denne faktor [6].

Det kunne også overvejes, om en dosering midt imellem 25 µg og 50 µg misoprostol er rationel. Det er desuden meget muligt, at en mere tvangfri anvendelse af tokolytika ved begyndende hyperstimulation kan reducere hyppigheden af egentlig hyperstimulation samt af sectio pga. foetus mortuus imminens.

Korrespondance: *Dorthe Munch Andresen*, Skovvænget 7, DK-8680 Ry.  
E-mail: andresen@dadlnet.dk

Antaget: 8. februar 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. www.dsog.dk/guidelines-Sandbjergmøder /dec 2005.
2. Shetty A, Livingstone I, Acharya S et al. Oral misoprostol (100 µg) versus vaginal misoprostol (25 µg) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:1103-6.
3. Meydanli MM, Caliskan E, Haberal A. Prediction of adverse outcome associated with vaginal misoprostol for labor induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:143-8.
4. Has R, Batukan C, Ermis H et al. Comparison of 25 and 50 µg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:16-21.
5. Lokugamage AU, Forsyth SF, Sullivan KR et al. Dinoprostone versus misoprostol: a randomized study of nulliparous women undergoing induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:133-7.
6. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD000941. DOI: 10.1002/14651858.CD000941.
7. Sanchez-Ramos L, Chen AH, Kaunitz AM et al. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997;89:909-12.
8. Wing DA. Labor induction with misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:339-45.
9. Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S. Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E1) with those of dinoprostone (prostaglandin E2) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6 Pt 1):1551-9.
10. Nopdonrattakoon L. A comparison between intravaginal and oral misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynecol Res* 2003;29:87-91.
11. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1176-9.
12. Lin C, Raynor BD. Risk of uterine rupture in labor induction of patients with prior cesarean section: an inner city hospital experience. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1476-8.

## Forebyggelse af peritonitis hos patienter i peritoneal dialyse

Afdelingslæge Per Ramløv Ivarsen,  
overlæge Jens Kjølsest Møller &  
overlæge Johan Vestergaard Povlsen

Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, Nyremedicinsk  
Afdeling C og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Ved udgangen af 2004 var 4.137 danskere i behandling for kronisk nyresvigt. Der var 1.649 patienter, som havde fungerende nyretransplantat, 624 patienter, der var i peritoneal dialyse (PD), og 1.864 patienter, der var i hæmodialyse [1].

Dialyserelaterede infektiøse komplikationer i forbindelse med PD omfatter peritonitis, *exit site*-infektioner og tunnelinfektioner. Peritonitis er den alvorligste komplikation i forbindelse med PD og forekommer med en hyppighed på en episode pr. 18-48 patientbehandlingsmåneder [2]. Peritonitis er den hyppigste årsag til morbiditet, indlæggelser, fjernelse/omlægning af PD-kateter og ophør med PD, og det er medvirkende til PD-patienters i forvejen høje mortalitet. Peritonitis må således fortsat regnes for peritonealdialysens akilleshæl. Siden modalitetens introduktion i 1960'erne er der publiceret flere end 9.000 referencer om dialyserelateret peritonitis [2].