

# Induktion av förlossning – SFOG riktlinje

2015-06-17, preliminärt förslag, skall presenteras på SFOGVECKAN i Jönköping.

torsdag 12.30-14.00

Tacksam för synpunkter på innehåll, ”korrekturfel” mm

<mailto:induktion@ladfors.com>

## Sammanfattning av metoder för induktion

### Mekaniska metoder för induktion av förlossning

#### Amniotomi

Induktion med amniotomi vid **omogen cervix** rekommenderas **inte**.

Vid **mogen cervix** kan amniotomi utföras för induktion av förlossning.

*Rekommendationsgrad A*

#### Hinnsvepning

Enkel intervention, som kan stimulera förlossningsstart och därmed minska behovet av induktion.

*Rekommendationsgrad A*

#### Akupunktur

Ingen effekt av akupunktur finns för induktion av förlossning.

*Rekommendationsgrad A*

#### Ballongkateter

Ballongkateter för induktion av förlossning hos kvinnor utan tidigare sectio är lika effektivt som användning av prostaglandinpreparat. Risken för överstimulering är mindre än med prostaglandinpreparat.

*Rekommendationsgrad A*

#### ”Tvåstegsinduktion” eller sekventiell induktion av förlossning

Med kvarvarande omogen cervix 48 timmar efter induktion med prostaglandin kan man överväga inläggning av ballongkateter.

*Rekommendationsgrad C*

Efter amniotomi med mogen cervix kan fortsatt induktion av förlossningen efter 1-4 timmar ske med oxytocin.

*Rekommendationsgrad C*

## Medicinska metoder för induktion av förlossning

### Oralt misoprostol – förstahandsval av prostaglandiner

Misoprostol 20-25 µg per os varannan timme föreslås för induktion av förlossning. Doseras maximalt 8 gånger.

*Rekommendationsgrad A*

Misoprostol per os rekommenderas inte för induktion av förlossning hos kvinnor med ärr på uterus (tidigare sectio, myomoperation). Om dinoproston ges krävs noggrann övervakning av patienten.

*Rekommendationsgrad C*

### Oxytocin

Med PROM utan värkar föreslås induktion med oxytocin eller oral misoprostol (förstföderskor med omogen cervix) efter 1-3 dygns exspektans.

*Rekommendationsgrad C*

### Induktion av överviktiga kvinnor

Det finns ett fåtal studier där det i nuläget inte finns evidens för annan dosering av prostaglandin och/eller oxytocin för induktion av kvinnor med fetma även om studier av uterusmuskulatur hos feta kvinnor visat en sämre kontraktionsförmåga.

Extra viktigt med klar medicinsk indikation eftersom överviktiga kvinnor är en riskgrupp.

*Rekommendationsgrad C*

# UTKAST

## Innehållsförteckning

<b>Sammanfattning av metoder för induktion</b>	<b>1</b>
<b>Mekaniska metoder för induktion av förlossning</b>	<b>1</b>
Amniotomi	1
Hinnsvepning	1
Akupunktur	1
Ballongkateter	1
”Tvåstegsinduktion” eller sekventiell induktion av förlossning	1
<b>Medicinska metoder för induktion av förlossning</b>	<b>2</b>
Oralt misoprostol – förstahandsval av prostaglandiner	2
Oxytocin	2
<b>Induktion av överviktiga kvinnor</b>	<b>2</b>
<b>Innehållsförteckning</b>	<b>3</b>
<b>Evidensgradering och kliniska rekommendationer bygger på Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence (March 2009)(2).</b>	<b>5</b>
<b>Grades of Recommendation</b>	<b>8</b>
<b>Avgränsning av ämnet</b>	<b>9</b>
<b>Bakgrund</b>	<b>9</b>
<b>Bedömning av cervixmognad</b>	<b>10</b>
<b>Metoder för induktion av förlossning</b>	<b>11</b>
<b>Mekaniska metoder för induktion av förlossning</b>	<b>11</b>
Amniotomi      Evidens I	11
Hinnsvepning <i>Evidens I</i>	11
Ballongkateter <i>Evidens I</i>	12
<b>Medicinska induktionsmetoder</b>	<b>14</b>
<b>Bakgrund</b>	<b>14</b>
<b>Dinoproston</b>	<b>15</b>
Bakgrund:	15
Dinoproston vs. Placebo	15
Dinoproston vaginal gel vs. intracervikal gel	15
Dinoproston i depåform vs Dinoproston gel	15
Dinoproston i depåform vs Dinoproston ospec.	16
Vaginaltablett vs. Gel	16
Dosering dinoproston	16
Av NICE(61) rekommenderad handläggning, Dinoproston-vaginalgel	16
Resumé av evidens, Dinoproston	17
<b>Misoprostol</b>	<b>17</b>
<b>Oralt misoprostol (OM)</b>	<b>17</b>
Bakgrund	17
Oralt misoprostol jämfört med placebo	17

Oralt misoprostol jämfört med annat läkemedel eller annan administrationsväg	18
Jämförelse av olika dosregim för oralt misoprostol	19
Oralt misoprostol: sammanfattning av evidens	19
Föreslagen regim: oralt misoprostol	20
Beredning av OM	20
<b>Vaginalt misoprostol (VM)</b>	<b>20</b>
Bakgrund	20
Misoprostol vaginalt pessar	20
<b>Oxytocin</b>	<b>20</b>
Oxytocin vs placebo	21
Oxytocin enbart vs vaginalt prostaglandin	21
Oxytocin vs slowrelease dinoproston	21
Oxytocin vs OM	21
Oxytocin: sammanfattning av evidens	22
Föreslagen regim: oxytocin	22
<b>Tvåstegsinduktion eller sekventiell induktion av förlossning</b>	<b>23</b>
<b>Amniotomi följt av medicinsk induktion av förlossningen</b>	<b>23</b>
<b>Prostaglandin och/eller ballongkateter:</b>	<b>24</b>
Ballongkateter och prostaglandinbehandling vs prostaglandinbehandling (se tabell nedan)	24
Rekommendation tvåstegsinduktion:	24
<b>Övriga induktionsmetoder</b>	<b>25</b>
Akupunktur <i>Evidens I++</i>	25
Samlag <i>Evidens I++</i>	25
Bröststimulering <i>Evidens I++</i>	25
<b>Induktion av överviktiga kvinnor</b>	<b>25</b>
Induktionsfrekvens	26
Sannolikhet för vaginal förlossning	26
Sannolikhet för sectio	26
Komplikationer	26
Induktion pga preeklampsi eller överburenhet vid högt BMI	26
Bishop score vid högt BMI	26
Läkemedelsdoser	26
Induktion vid svår övervikt/fetma (BMI>30) konklusion:	26
<b>Induktionsmetoder för kvinnor med tidigare kejsarsnitt</b>	<b>27</b>
<b>Patientperspektivet vid induktion</b>	<b>28</b>
<b>Referenser</b>	<b>28</b>

På uppdrag från perinatal-ARG har en arbetsgrupp utarbetat svenska riktlinjer för induktion av förlossning. Danska organisationen DSOG (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi) publicerade riktlinjer ”Igangsættelse af fødsel” år 2014(1). Den gedigna genomgång som utfördes av DSOG har legat till grund för detta arbete. Arbetsgruppens medlemmar har utfört en litteraturgenomgång med tillägg av nya referenser och granskning av övriga referenser.

**Sökord som använts:** amniotomy, balloon catheter, dinoprostion, dinoprostion slow-release, sweeping of the membranes, membrane sweep, induction of labour, induction of labor, misoprostol, orally, vaginally, sublingually, off-label use, oxytocin, partus provocatus medicamentalis

## Evidensgradering och kliniska rekommendationer bygger på Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence (March 2009)(2).

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR” validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR” with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval”j)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR” validated in a single population	Validating** cohort study with good” ” ” reference standards; or CDR” tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi- way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case- series	Absolute SpPins and SnNouts” “	All or none case- series	Absolute better- value or worse- value analyses ” ” ” “
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies

$\pi$	<b>Therapy / Prevention, Aetiology / Harm</b>	<b>Prognosis</b>	<b>Diagnosis</b>	<b>Differential diagnosis / symptom prevalence study</b>	<b>Economic and decision analyses</b>
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR” or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good” ” ” reference standards; CDR” after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or “first principles”

## Notes

Users can add a minus-sign “-” to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

- • **EITHER** a single result with a wide Confidence Interval
- **OR** a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-” at the end of their designated level.
“	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
“ <sub>i</sub>	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.

§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into “derivation” and “validation” samples.
” “	An “Absolute SpPin” is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An “Absolute SnNout” is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
“;”;	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
” ” “	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the ‘test’ is included in the ‘reference’, or where the ‘testing’ affects the ‘reference’) implies a level 4 study.
” ” ” “	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are ‘significant’.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 – 5 years chronic)

### Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies <i>or</i> extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies <i>or</i> extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence <i>or</i> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

*“Extrapolations” are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.*

---

### Arbetsgruppens medlemmar på uppdrag av SFOG, Perinatal-ARG:

Karin Hilden, Specialistläkare, Universitetssjukhuset Örebro

Lars Ladfors, Docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Maria Jonsson, Medicine doktor, överläkare, Akademiska sjukhuset Uppsala

Maria Sennström, Medicine doktor, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

---



## Avgränsning av ämnet

*Denna riktlinje omfattar:* Metoder för induktion av förlossning, och handläggning under induktion av förlossning.

*Denna riktlinje omfattar inte:* Indikationer för induktion av förlossning.

## Bakgrund

Induktionsmetoderna idag innefattar medicinska induktionsmetoder där främst prostaglandinderivat används för utmognad av cervixvävnaden medan oxytocin används för stimulering av uteruskontraktilitet. Mekaniska metoder används, där mekanismen troligen är att kroppsegna ämnen frigörs vid separation av hinnorna samt vid direktkontakt med vävnaden. Vid utformandet av dessa riktlinjer har vi koncentrerat oss på metoder som för närvarande används i Sverige. Till exempel är inte vaginal applikation av vaginaltabletter (PGE<sub>2</sub>) à 3 mg medtaget. Induktion efter tidigare förlossning med sectio är kontroversiellt och kunskapsläget kring detta tas upp i riktlinjerna. Rekommendationerna gäller induktion vid intakta hinnor men även vid PROM (vattenavgång utan värkar) utan spontan värkstart. Det saknas stark evidens för bästa handläggning av induktion vid duplexgravitet och behandlas inte i rekommendationerna. Vid induktion av duplexgraviteter föreligger en ökad risk för värksvaghet vilket måste tas hänsyn till vid handläggningen och vid val av induktionsmetod.

SFOG publicerade 2013-02-01 ett uttalande om användning av misoprostol vid förlossningsinduktion(2). Analyser vid Läkemedelverket(3) av misoprostol upplöst i vatten visades uppfylla kraven på dosnoggrannhet enligt Europafarmakopén. I uttalandet står ”Mot bakgrund av det vetenskapliga underlaget och beprövad erfarenhet ställer sig SFOG bakom användning av misoprostol i doseringen 20-25 µg per os varannan timme för att inducera förlossningen vid omogen cervix. Det är kontraindicerat att använda misoprostol hos kvinnor som är sectioförlösta tidigare.”

Indikationer för induktioner behandlas inte i detta dokument. Registerdata från Sverige visar en ökad frekvens induktioner. År 1991 inducerades 7.1 % av alla förlossningar i Sverige och 2013 14.8 % (4). Det är stor variation mellan svenska kliniker i andel induktioner. År 2014 inducerades 9-28 % av fullgångna förstföderskor med barnet i huvudändläge(5). Samtliga kliniker hade avsevärt högre andel sectio vid induktion än vid spontan start av förlossningen. Det nationella medelvärdet för sectio hos fullgångna förstföderskor med barnet i huvudändläge vid spontan start var 8 % mot 27 % vid induktion. I länder med hög andel kejsarsnitt har man vid analyser inte funnit någon skillnad i andel sectio mellan induktion eller exspektans(6).

I en opublicerad analys av 96444 förlossningar (enkelbörd, frisk moder, normal graviditet, huvudändläge, ej sectio tidigare) vid Sahlgrenska under åren 2000-2014 jämfördes förlossningssätt efter induktion i vecka 39 (n=985) med de som förlöstes efter vecka 39 (n=57262)(personlig kommunikation). Det var signifikant fler sectio i induktionsgruppen (OR 1.7, 95 % KI 1.4, 2.2). Liknande resultat från Dublin presenterades på SMFM mötet i San Diego(7). Deras tolkning var att det är ökad sectiofrekvens efter induktion i jämförelse med spontan förlossningsstart på kliniker med låg sectiofrekvens.

Induktion leder till längre förlossningar och bör utföras endast på medicinsk indikation.

I en nationell rapport publicerad maj 2015(8) förelåg stor variation i andelen inducerade förlossningar mellan olika vårdgivare, både i observerade nivåer och efter justering för casemix (ålder, född utanför EU, förstföderska, tidigare kejsarsnitt, icke huvudbjudning, flerbörd, prematuritet, BMI, cervixinsufficiens, intrauterina infektioner, preeklampsi, överburenhet, graviditetsdiabetes, polyhydramnios, oligohydramnios, placenta previa, för tidig hinnbristning innan v 37+0, blödning under graviditeten, placentaavlossning, herpes, intrauterin tillväxthämning, hepatos). Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge och Solna var de vårdgivare som hade högst andel induktioner, medan frekvensen var lägst vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset Mölndal, Skaraborgs sjukhus och Lasarettet i Ystad. Flera skillnader på landstingsnivå kan också urskiljas; både Skåne och Västra Götaland hade generellt låg andel induktioner, medan Stockholm över lag låg högt.

Tabell 1. Analys av andel induktioner under åren 2011-2012 vid 21 svenska förlossningsavdelningar, observerad frekvens induktioner och prejudicerad andel utifrån casemix.



Förklaring till kliniker: Östersund, Linköping, Norrköping, Falun, Uppsala, Helsingborg, Kristianstad, Lund, Malmö, Ystad, BB Stockholm, Danderyd, Huddinge, Solna, Södertälje, Södersjukhuset, Borås, Vänersborg, Skövde, Mölndal, Göteborg.

## Bedömning av cervixmognad

Uterus är till största delen uppbyggd av glatt muskulatur medan cervix till ca 85 % består av bindväv. Under mognadsprocessen påverkar hormoner, proteolytiska enzymer, cytokiner och prostaglandiner bindväven så att den blir mjukare och mer eftergivlig. Cervixmognad är den viktigaste faktorn för att förutsäga sannolikheten för en lyckad induktion(9-13).

Cervix mognadsgrad bedöms oftast vid vaginalpalpation med skattning enligt Bishop score (tabell 2). Metoden har stor inter- och intraobservervariabilitet, men används vid bedömning av cervix inför induktion. En prospektiv studie av Xenakis(14) (n=597) visade att induktioner med mycket omogen cervix (Bishop score 0-3), hade högre andel kejsarsnittsförlossningar än gruppen kvinnor med halvmogen cervix, detta gällde både förstföderskor och omföderskor(15-17).

Ultraljud för att mäta cervixlängd har använts för att förutsäga förloppet vid induktion. I en systematisk översikt av 20 prospektiva studier var cervixlängden inte bättre än Bishop score för att förutsäga utfallet(15). Tabell 2. Bishop score

Poäng	0	1	2
<b>Öppningsgrad</b>	≤0,5 cm	>0,5 – ≤1,5 cm	>1,5 cm
<b>Utplåning</b>	Ingen	≤50 %	>50 %
<b>Station ffd</b>	ovan/vid bäckeningång	ovan spinae	vid/nedom spinae
<b>Konsistens</b>	fast	medium	Mjuk

## Metoder för induktion av förlossning

### Mekaniska metoder för induktion av förlossning

#### Amniotomi

Evidens I

**Indikation:** Induktion av förlossning vid moget cervixstatus.

**Kontraindikation:** Vasa previa, placenta previa

**Metoden:** Metoden förutsätter, att undersökaren kan föra in sitt pekfinger i cervixkanalen, känna fosterhinnor och fostrets huvud. Ett instrument används för att ta håll på hinnorna. Man kan också utföra amniotomi med en skalpelektrod.

En möjlig förklaring till effekten av amniotomi är frisättning av endogent prostaglandin, som kan påverka cervix och värkar. Det saknas studier av hög kvalitet där man inducerat med amniotomi utan samtidig medicinsk behandling. Vid induktion och mogen cervix (Bishop score >5) var det ökad risk för användning av oxytocin efter amniotomi i jämförelse med efter medicinsk induktion (vaginalt prostaglandin) (RR=2,9, 95 % KI 1,8 – 4,5)(18). Utifrån begränsad evidens kan induktion med amniotomi med omogen cervix inte föreslås. Vid mogen cervix kan amniotomi utföras för induktion av förlossning.

**Fördelar:** Mer ”naturlig” induktion. Mindre risk för överstimulering. Mindre risk för uterusruptur hos patienter med tidigare sectio. Ger möjlighet att bedöma fostervattnet och för fosterövervakning med skalpelektrod.

**Risker:** Navelsträngsframfall. Uppåtstigande infektion.

#### Hinnsvepning

Evidens I

**Definition:** Digital separation av korion från det nedre uterinsegmentet.

**Indikation:** Att förkorta graviditetens längd eller att förbereda cervix för induktion med andra metoder.

**Kontraindikation:** Placenta previa.

**Metoden:** Undersökaren för in sitt pekfinger i cervixkanalen. Innanför den inre modermunnen utförs en cirkulär rörelse på 360 grader längs det nedre segment för att frigöra korion från decidua.

En möjlig förklaring på effekten av hinnsvepning är lokal frisättning av prostaglandin. Med frisättning av prostaglandin initieras en kaskad som resulterar i ytterligare produktion av prostaglandin (PGE-2- $\alpha$ -metaboliter och ökad fosfolipas-A2-aktivitet).

Hinnpolslösning är en enkel intervention som kan stimulera till förlossningsstart och därmed minska behovet av induktion.

**Patientupplevelse:** I en metaanalys rapporterades obehag och smärta hos 70 % av kvinnorna(17). Boulvain et al beskriver också obehag i en RCT (31 %) och smärta (22 %) i förbindelse med hinnpolslösning(19). Obetydliga blödningar är vanligare i denna grupp (45 % versus 26 %, p=0.02). Majoriteten 77 % av kvinnorna tyckte att fördelarna övervägde nackdelarna och 87 % rekommenderade hinnsvepning till andra patienter.

Tabell 3. Hinnsvepning, sammanfattning av evidens.

Referens	Utfall	Resultat	Slutsats
<b>Cochrane; Boulvain, 2005(17)</b> <b>n=2797, 22 studier</b>	Spontan förlossning <48 timmar	RR=0,77 (95 % KI 0,70-0,84)	Rutinmässig hinnsvepning från vecka 38 visade ingen klinisk fördel förutom att det minskar behovet av induktion. Kan medföra obehag, blödning och oregelbundna kontraktioner.
	Vaginal förlossning <7 dagar	RR=0,71 (95 % KI 0,65-0,78)	
	Undgå induktion med andra metoder	RR=0,60 (95 % KI 0,51-0,71) NNT = 8 (OBS heterogena studier)	
<b>RCT; de Miranda, 2006(20)</b> <b>n=742</b>	Vaginal förlossning <7 dagar	RR=0,57 (95 % KI 0,46–0,71)	Hinnsvepning i vecka 41 minskar antalet överburna graviditeter.
	Undgå induktion med andra metoder	RR=0,56 (95 % KI 0,42-0,75)	
<b>NICE 2008(21)</b> <b>n=2839, 23 studier</b>	Baseras på de 2 studierna ovan	Se ovan	Minskar behovet av induktion ffa hos omfödernor. Fler spontana förlossningar. Fler med okomplicerad vaginal blödning. Fler upplever smärtor eller obehag.

## Ballongkateter

### Evidens 1

**Indikation:** Induktion av förlossning vid omogen cervix (Bishops score <6). När det är kontraindicerat att använda Prostaglandin (t.ex. glaukom, överkänslighet, tidigare uterusoperationer).

#### Kontraindikationer:

- Förlossningsvärkar (risk för överstimulering).
- Vattenavgång (risk för infektion).
- Vaginal infektion eller korioamnionit.
- Placenta previa eller lågt sittande placenta (risk för blödning).

**Metod:** Kompression av cervix medför en ökad frisättning av prostaglandin och/eller oxytocin lokalt, samt en hinnpöslösande effekt av ballongen mot inre modermunnen. Studier har visat samma effekt av ballongkateter för induktion vid omogen cervix som för prostaglandinpreparat(22).

**Typer av ballongkatetrar:** Inkluderar olika typer av hydrofile- eller syntetisk osmotisk verkande dilatatorer och ballongkatetrar som införs i cervikalkanalen. Bara ballongkatetrar används i Sverige.

- **Enkelballongkateter** (t.ex. Foley kateter nr 14-16-18-24, med 25-50 ml ballong). Införs genom cervikalkanalen, sedan fylls ballongen med NaCl. Ballongen dras tillbaka så att den ligger mot inre modermunnen. Man kan eventuellt dra i katetern. Katetern tas bort efter 12-18 timmar, vid vattenavgång eller när förlossningen börjar.
- **Dubbelballongkateter** (t.ex. ARD-kateter (Atad Ripener device) med en uterin och en cervikovaginal ballong samt tre-vägsventil). Katetern med tomma ballonger införs genom cervikalkanalen och placeras på var sin sida av orificium. Ballongen vid inre modermunnen och därefter ballongen med yttre modermunnen fylls stegvis med 20 ml NaCl åt gången till totalt max 80 ml NaCl i varje ballong. Katetern fixeras sedan på patientens lår. Det är inte nödvändigt att dra i katetern. Katetern tas bort efter 12-18 timmar, vid vattenavgång eller när förlossningen börjar.

#### **Effektivitet: (se tabell nedan)**

**Ballongkateter vs ingen behandling:** Två studier, båda med få deltagare, har jämfört användning av ballongkateter med konservativ behandling. De ena studien (n=127) jämförde cervix elasticitet hos kvinnor som fick ballongkateterbehandling i 12 timmar med kvinnor som fick konservativ behandling(23)

Omogen cervix fanns hos 6 % av kvinnorna behandlade med ballongkateter jämfört med 86 % av kvinnorna i kontrollgruppen. Den andra studien (n=44) visade samma frekvens kejsarsnitt hos kvinnor med ballongkateter och de kvinnor som fick konservativ behandling(24).

**Ballongkateter vs prostaglandinbehandling (alla typer):** En Cochraneanalys av totalt 23 studier (n=3474 kvinnor) jämförde användning av ballongkateter med användning av prostaglandinpreparat(25). Efter Ballongkateter var 52 % vaginalt förlösta inom 24 timmar jämfört med 62 % i prostaglandingruppen. Kejsarsnittsfrekvensen var också likadan i båda grupperna (27 % versus 25 %). I en meta-analys med 1603 kvinnor (totalt 9 studier) jämfördes användning av ballongkateter med vaginal misoprostolbehandling. De fann ingen skillnad i tid till förlossning eller förekomst av kejsarsnitt mellan grupperna(26). I en randomiserad studie utvaldes 825 kvinnor med okomplicerad enkelbörd utan tidigare kejsarsnitt till antingen induktion med ballongkateter (n=412) eller behandling med vaginal prostaglandin E2 gel (n=412)(27). Andelen spontan vaginal förlossning var lika i grupperna (66 % vs 67 %), liksom förekomsten av kejsarsnitt (23 % vs 20 %)(27).

**Komplikationer:** Användning av ballongkateter är associerat med lägre risk för överstimulering med CTG-påverkan (0.4 %) jämfört med prostaglandin (3 %, RR=0.19; 95 % KI 0.08-0.43; 9 studier, n=1931). Risken för uterusruptur verkar inte vara högre än vid spontan förlossningsstart vid användning hos kvinnor utan tidigare sectio eller andra större operativa ingrepp på uterus i anamnesen(22). Det finns inte data som visar ökad neonatal eller maternell morbiditet, bara enstaka studier har studerat obehag hos modern. Obehagen kommer i samband med inläggningen, eller består av smärtor nedtill i buken som leder till att katetern omedelbart måste tas bort. Det är inte visat någon förhöjd risk för infektion hos ballongkateteranvändare. Det finns en teoretisk risk för blödning men inga studier har redovisat detta eller beskrivet det som vanligt förekommande. I en jämförande studie där kvinnor randomiserades till manuell applikation eller användande av spekulum vid insättningen av ballongkatetern skattades smärtupplevelsen lägre vid manuell applikation(28).

Gemensamt för studierna är att det var små studiepopulationer, vilket leder till svårvärderade resultat. Dessutom är exponeringen olika i de studier som sammanställts. De flesta studiepopulationer baseras på förstföderskor eller kvinnor som inte tidigare haft en komplicerad förlossning. I en mindre studie (n=37) utvärderas användning av ballongkateter hos kvinnor, som tidigare förlöstes med sectio(29). Denna studie uppvisade sectiofrekvensen 22.3 %, men kontrollgrupp saknades.

Tabell 4. Ballongkateter, sammanfattning av evidens

Referens	Utfall	Resultat	Slutsats
<b>Ballongkateter versus konservativ behandling</b>			
<b>Cochrane; Jozwiak 2012(22): n=171, 2 studier</b>	Mogen cervix efter 12 timmar	86 % vs 6 %, RR=0,07 (95 % KI 0,03-0,19)	Ballongkateter ger cervixmognad.
<b>Ballongkateter versus alla former av prostaglandin behandling</b>			
<b>Cochrane; Jozwiak 2012(22) n=3474, 23 studier</b>	Kejsarsnitt (n=1784)	27 % vs 25 %, RR=1.07; (95 % KI 0.92, 1.25)	Ingen skillnad i andelen kejsarsnitt.
	Ej vaginalförlösta inom 24 timmar (n=200)	48 % vs 38 %, RR=1,26 (95 % KI 0,94, 1.68)	Ingen skillnad i andelen förlösta vaginalt inom 24 timmar.
	Överstimulering med CTG påverkan (n=1931)	0,3 % vs 4.0 %, RR=0.19 (95 % KI 0,08, 0,43)	Risken för överstimulering var mindre vid användning av ballongkateter.
	Korioamnionit (n=232)	3 % vs 2 %, RR=1.00 (95 % 0.21, 4.75)	Ingen skillnad i frekvens av korioamnionit.
<b>Fox 2011(26) n=1603, 9 studier</b>	Kejsarsnitt (n=1603)	RR=1.0 (95 % KI 0.8, 1.3)	Ingen skillnad i andelen kejsarsnitt.
	Korioamnionit (n=500)	RR=1,1 (95 % KI 0.6, 2.1) (95 % KI 0,90-1,10)	Ingen skillnad i frekvens av korioamnionit.
<b>RCT; Jozwiak 2011(27) n=824,</b>	Kejsarsnitt (n=824)	23 % vs 20 % RR=1.13 (0.87–1.47)	Ingen skillnad i andelen kejsarsnitt.

## Medicinska induktionsmetoder

### Bakgrund

Prostaglandiner (PG) är omättade fettsyror härstammande från arachidonsyra som förekommer naturligt i kroppen som PGE2, PGD2, PGF2, PHI2 (prostacyclin) och TXA2 (tromboxan A2). De har olika verkningsmekanismer och varierande effekt i olika målorgan. Såväl PGE2 (dinoproston) som PGF2-alfa (karboprost trometamin) är välkända prostaglandiner involverade i förlossningsstarten via effekter på uteruskontraktilitet, rupturen av fosterhinnor samt cervix utmognad. Endast PGE1 (misoprostol) och PGE2 (dinoproston) är aktuella för induktion av förlossning i tredje trimestern där utmognad av cervix önskas. De bidrar till enzym- och receptoraktivering i såväl corpus men framförallt i cervix uteri. Vid induktion är effekten på cervix det primära. Vid förlossningens start och utmognad av cervix påverkas bindväven med nedbrytning och omlagring av kollagenet samt förändringar i proteoglykansammansättning via bindvävspåverkande enzymer som metalloproteinaser(30). Inflammatoriska mediatorer som cytokiner och inflammationsceller ökar(31) och endokrina faktorer som östrogen, progesteron och androgennivåer är involverade utmognadsprocessen(32, 33).

Ovanliga biverkningar av prostaglandiner, som dock sällan behöver medikamentell behandling är feber, kräkningar och diarré. PGE2 verkar bronkdilaterande – inte bronkkonstringerande(34).

Studier av effekten på uterusmyometriet från patienter i slutet på tredje trimestern har visat att oxytocin ger den största effekten på kontraktilitet. Även PGE1 ger en signifikant ökad kontraktilitet jämfört med kontrollgruppen och jämfört med PGE2. PGE2 ökar däremot inte tonus i myometriet(35).

Uppgifter på optimal tidsintervall efter applikation av prostaglandin till stimulering med oxytocin är sparsamma. I en reviewartikel från Canada(36) rekommenderas att oxytocinstimulering inte skall påbörjas förrän fyra timmar förlutit efter senaste applikation av PGE1.

## Dinoproston

### Bakgrund:

Prostaglandin E2 (dinoproston) är ett sedan länge använt prostaglandinpreparat. Det administreras vaginalt som tablett, gel eller depåpreparat. Dinoproston påverkar cervix och gör den mjukare och mer eftergivlig. Mekanismen är inte klarlagd men inflammatorisk påverkan(31) liksom hormonbalansen med påverkan av östrogen, progesteron och androgennivåer verkar vara av betydelse ((32, 33). Nedan kommer behandling med intracervikal gel, intravaginal gel och depåpreparat behandlas. Dinoproston har i många år varit förstaval bl.a. pga. officiell licens vid användning för induktion. Det finns ett flertal beredningsformer för vaginal applikation där doser och tider för applikation samt behandlingstid skiljer sig åt avsevärt. Internationellt används dinoproston på de flesta indikationer. Dinoproston har i många år varit förstaval bl.a. pga. officiell licens vid användning för induktion.

Vaginalt prostaglandin (PGE2 and PGF2a) för induktion av förlossning i tredje trimestern har blivit utvärderat i en review Cochrane Databases 2014 (37),( som är en uppdatering av den systematisk översikt som publicerades 2009 av Kelly et al. (38). Den utvärderar effekten av induktion med vaginal applikation av PGE2 (dinoproston) och PGF2alfa (karboprost) jämfört med placebo eller ingen behandling och jämför utfallet vid olika vaginala applikationsformer för dessa prostaglandiner. Jämförelser med Misoprostol (PGE1) ingår inte i denna systematiska översikt. Totalt 70 RCTs är inkluderade i översikten (n=11487). Jämfört med översikten från 2009 har 7 nya RCTs med sammanlagt 778 kvinnor tillkommit. Sammanfattningen av översiktsartikeln 2014 visar att dinoproston vaginalt vs placebo eller ingen behandling ökar sannolikheten för vaginal förlossning inom 24 timmar. Risken för överstimulering med hyperkontraktilitet av uterus med påverkan på fetal hjärtfrekvens ökar (4,8% vs 1,0% (RR) 3.16, 95% CI 1.67 – 5.98, 15 studier, n=1359).

Kejsarsnittsfrekvensen minskade inte signifikant från 14.8.% till 13.5%, RR0.91, 95% CI 0.81-1.02, 36 studier, 6599 kvinnor). Sannolikheten för att uppnå cervixmognad vid behandling med dinoproston ökar utan samtidig ökning av andelen kejsarsnittsförlossningarna. Det var inte någon nämnvärd skillnad mellan olika beredningsformer och de små skillnader man noterat ansågs kunna bero på slumpen. Neonatalt utfall skiljde sig inte.

### Dinoproston vs. Placebo

Totalt 39 studier med 6761 kvinnor. 15 studier angav tidsmätt till förlossning men bara två (39) (40) kunde inkluderas i översikten (n=384). Dinoproston påverkade inte sannolikheten för förlossning inom 24 timmar jämfört med ingen behandling eller placebo, RR 0.32, 95% CI (0.02 - 4.83), låg evidensnivå, risken för överstimulering med fosterhjärtpåverkan ökade RR 3.16, 95% CI (1.67 -5.98), 15 studier (n=1359), moderat evidensnivå, men stor risk för bias. Risken för kejsarsnitt minskade RR 0.91, 95% CI (0.81 - 1.02), 36 studier, (n=6599), hög evidensgrad, risk för bias men den största studien som genererade hälften av materialet hade en låg risk för bias. För utvärdering av neonatala och maternella komplikationer bedöms alla studier ha för låg power.

### Dinoproston vaginal gel vs. intracervikal gel

I en Cochrane review 2008,(41) analyserades 11 studier som visade att vaginal administration resulterade i fler vaginal förlossningar inom 24 timmar efter induktionsstart RR1.26; 95% CI (1.12-1.42). Kejsarsnittsfrekvensen skiljde sig inte åt mellan grupperna.

Applikation av intracervikal gel med dinoproston kan ha sin plats vid behandling av mycket omogen cervix där eventuell effekt med ökad uteruskontraktilitet vill undvikas. En förutsättning är då att amnionhinnan är intakt eftersom intraamniotisk applikation är kontraindicerat.

### Dinoproston i depåform vs Dinoproston gel

Två studier med sammanlagt 159 kvinnor analyserades. Inga data talade om antal förlossningar inom 24 timmar. Överstimulering med fosterhjärtpåverkan var lägre vid behandling med dinoproston som vaginalgel jämfört med dinoprostone i vaginalpessar (1,3% vs 11.2%, RR0.16, 95% CI 0.03 -0.87) (42, 43). I en av studierna (42) användes 5 mgPGE2 som engångsdos både i slowrelease form och som gel vilket är en högre dos än vanligt. Den andra studien (43) jämförde 2.5 mg PGE2 gel med ett

vaginalinlägg med 3-3.5 mg PGE2 vilket gör att data bör tolkas med försiktighet. Kejsarsnittsfrekvensen skiljde sig inte åt (20.3% vs 31.3%, RR 0.65, 95% CI 0.38-1.11). En studie (n=90)(42) visade inga skillnader i frekvensen överstimulering med fosterhjärtljudspåverkan mellan grupperna (0.0%vs 4.4%, RR 0.20, 95%CI 0.01 - 4.05) medan den andra studien ej hade med denna parameter.

### **Dinoproston i depåform vs Dinoproston ospec.**

Totalt tretton studier (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) med sammanlagt 1436 kvinnor jämförde dinoproston i depåform jämfördes med dinoproston, alla typer av beredning, tre studier inkluderade med 450 kvinnor. Ingen skillnad sågs mellan grupperna för (RR 1.15, 95% CI, 0.92-1.45) sannolikhet för vaginal förlossning inom 24 timmar jämför med andra beredningsformer, måttlig evidensgrad, oklar risk för bias. Analys från fem studier (n=643) visade ingen skillnad i risken för överstimulering med fosterhjärtpåverkan, RR 2.15, 95% CI, 0.89-5.21), måttlig evidensgrad med oklar risk för bias. Ej heller risken för kejsarsnitt skiljde sig mellan grupperna, 11 studier, 1262 kvinnor, (20.4% vs 20.1%, RR 1.02, 95 % CI 0.82 - 1.26). Materialet var för litet för att utvärdera maternella och fetala komplikationer.

### **Vaginaltablett vs. Gel**

I den systematiska översikten från 2014 (37) analyserade sju studier (n= 1086) med vaginaltablett och gel administration. Utfallet med antal vaginala förlossningar inom 24 timmar efter behandlingsstart var lika i grupperna. Behovet av oxytocinstimulering var lägre i grupper som fick vaginalgel (49.5% vs. 59.2%, RR 0.84, 95% CI 0.72 - 0.97). I fem studier (577 kvinnor) skiljde det sig inte mellan grupperna. En RCT tillkom 2011 (57) som jämför induktion med vaginalgel 0,5-1 mg applicerat med 6h intervall vs vag-tablett 3 mg/24 h. Ingen skillnad sågs i antal förlossningar inom 24 timmar men hos förstföderskor var tiden från induktion till förlossning kortare i gruppen som behandlades med vaginalgel (1400 min (690-2280) vs. 1780 min. 8960-2640) p=0.03. Det var även högre andel misslyckade induktioner i vaginaltablett gruppen (10.8% vs. 1,2%; p=0.01). En retrospektiv studie(58) visade ett ökat behov av oxytocinstimulering vid induktion med vaginaltablett, medan andra utfall var likartade.

### **Dosering dinoproston**

Åtta studier inkluderande 1615 kvinnor där lågdos PGE2 vs. högdos PGE2 jämfördes. Sju studier med 1546 kvinnor visade ingen skillnad i kejsarsnittsfrekvens (12.1% vs 12.1%, RR 1.02, 95%CI 0.78 - 1.33). Inga skillnader sågs i neonatal utfall. Oxytocinanvändning var jämförbar, fem studier (n=1370), (47% vs 45%, RR 0.96, 95% CI 0.77 - 1.20) men i en studie med 955 kvinnor (59) sågs i undergruppen multipara som fick låg-dos regim en ökad oxytocinanvändning (30.5% vs 15.7% RR 1.94, 95% CI 1.35 - 2.80). Det är dock stor skillnad mellan metoder som använts (pessar vs. gel vs. tablett).

Vad gäller tidsintervall innan efterföljande behandling med oxytocin för fortsatt induktion och eller värkstimulering kan påbörjas anges ingen minimitid. Enligt tillverkarens rekommendationer skall dock inte oxytocinstimulering startas tidigare än 6-12 timmar efter föregående applikation av PGE2 i dosen 1,5 mg intracervikalt eller 2,5 mg vaginalt. Efter avlägsnande av depåpreparat är det tillräckligt att vänta 30-60 minuter innan oxytocinstimulering kan påbörjas.(60)

Ett flertal internationella guidelines har utarbetats. Enligt utdrag från NICE (61) föreslås följande regim.

### **Av NICE(61) rekommenderad handläggning, Dinoproston-vaginalgel**

Dinoproston gel administration: 1-2 mg vaginalt var 6-8 timme, med maximalt 6 mg/dygn. Vid varje applikation



## Resumé av evidens, Dinoproston

Jämfört med placebo ökar dinoproston chansen för vaginal förlossning utan ökad sectiofrekvens.

*Evidensgrad 1*

Administrationsformerna tablett, gel eller slow-release har likvärdig effektivitet.

*Evidensgrad 1*

Säkraste administrationsform kan inte konkluderas, men biverkningsfrekvensen är på nivå med vanligen använda induktionsmetoder.

*Evidensgrad 1*

## Misoprostol

Misoprostol är en syntetisk prostaglandin E1-analog. Läkemedlet är registrerat för behandling av ventrikelsår vid samtidig behandling med antiinflammatoriska medel (salicylater och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och som profylax mot peptiskt ulcus hos patienter med ökad benägenhet för att utveckla NSAID-relaterat peptiskt ulcus.

Internationellt är det stor användning av misoprostol för induktion av förlossning då det har flera fördelar jämfört med dinoproston. Det finns evidens från över 11 000 graviditeter igångsatta med misoprostol i jämförelse med dinoproston. Det är 14 412 förlossningar i Cochrane och inte så många pågående studier.

Misoprostol kan användas peroralt, sublinguallt, vaginallt och rektalt. Nedan genomgår de tre förstnämnda administrationsformerna.

### Oralt misoprostol (OM)

#### Bakgrund

Det är uppenbart lättare att ge och ta medicin peroralt. Vid vattenavgång kan man reducera antalet vaginalundersökningar och studier tyder på att detta ger färre infektioner(64).

De första studierna som jämförde OM med placebo eller vaginal misoprostol (VM) och dinoproston, publicerades strax efter år 2000. Sedan dess har många sammanställningar presenterats, varav 76 studier (14 412 kvinnor) är bedömda i den senaste Cochraneöversikten från 2014(65), vilken nedanstående genomgång bygger på. I Cochraneöversikten rapporteras i studierna 27 olika effektmål (i växlande grad), och vi har företrädesvis fokuserat på förlossning inom 24 timmar, sectiofrekvens, överstimuleringsyndrom och inläggning på neonatalavdelning. Flera studier i metaanalysen visar att kvinnor är mer nöjda med OM jämfört med andra metoder(66-68).

#### Oralt misoprostol jämfört med placebo

Nio studier med sammanlagt 1109 kvinnor jämförde OM med placebo/ingen behandling. OM-gruppen hade större sannolikhet för förlossning inom 24 timmar i en studie omfattande 96 kvinnor (RR=0.16, 95 % KI 0.05-0.49), lägre sectiofrekvens (RR=0.72, 95 % KI 0.54- 0.95) och mindre andel oxytocininfusion (RR=0.42, 95 % KI 0.37-0.49). Det var färre som vårdades på neonatalavdelning i OM-gruppen (RR=0.42, 95 % KI 0.32- 0.56) men i övrigt fanns ingen skillnad i neonatal eller maternell morbiditet. Det var ingen skillnad i andel överstimuleringar. De flesta kvinnorna i studierna hade vattenavgång och subanalyser på denna grupp visade liknande resultat som i huvudresultatet, dock fanns en association mellan OM och överstimulering med CTG-påverkan (RR=4.62 95 % KI 1.01–21.19). I subgruppsanalyser av alla kvinnor med intakta hinnor och förstföderskor med vattenavgång förändrades inte de primära utfallen.

## Oralt misoprostol jämfört med annat läkemedel eller annan administrationsväg

### *OM vs vaginalt dinoprostol*

Totalt 3859 födande (11 studier) blev randomiserade till OM eller vaginalt dinoprostol. Den vanligaste använda doseringen av OM var 20 µg var annan timme. Dinoprostol administrerades vaginalt i form av gel 1-3 mg eller tablett 2-3 mg.

I OM-gruppen var antalet sectio signifikant lägre (21 % vs 26 % RR=0.88, 95 % KI 0.78-0.99). Det var ingen skillnad på antal förlossningar inom 24 timmar (RR=1.09, 95 % KI 0.99-1.20), men fler kvinnor hade omogen cervix efter 12-24 timmar i OM-gruppen (RR=1.41, 95 % KI 1.01-1.96). I övrigt fanns ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna.

I subanalyser för kvinnor med intakta hinnor, sju studier (n=2481), sågs en liknande reduktion av sectiofrekvensen (RR=0.81, 95 % KI 0.70-0.93); men ett litet högre antal kvinnor med omogen cervix efter 12-24 timmar (RR=1.51, 95 % KI 1.03-2.20). I gruppen med PROM var risken för inte att uppnå förlossning inom 24 timmar reducerad i OM- gruppen (RR=0.60, 95 % KI 0.37-0.9).

### *OM vs vaginalt misoprostol (VM)*

I Cochraneöversikten ingår 37 RCT med totalt 6417 kvinnor som blev randomiserade till varierande doser av OM (20-200 µg) och VM (20-100 µg). I de flesta studierna användes 50 µg OM och 25 eller 50 µg VM.

För flera av utfallsvariablerna förelåg betydande heterogenitet: förlossning inom 24 timmar, sectio och överstimulering med CTG-påverkan. I sensitivitetanalyser där studier med låg kvalitet exkluderades förändrades inte resultaten. Interaktionstest visade att överstimulering med CTG-påverkan var beroende av dos med reduktion i gruppen OM med 25 µg (RR=0.30 95 % KI 0.07-1.19) och ökad risk med 200 µg (RR=1.61 95 % KI 1.07-2.43).

Övergripande var de enda statistiskt signifikanta effektmåten en reduktion i Apgar <7 vid 5 min (RR=0.60, 95 % KI 0.44-0.82) och en reduktion av postpartumblödning (RR=0.57 95 % KI 0.34-0.95) i OM-gruppen. OM ökade risken för mekoniumfärgat fostervatten (RR=1.22 95 % KI 1.03-1.44).

OM medförde ett ökat behov för efterföljande användning av oxytocindropp (RR=1.20, 95 % KI 1.08-1.34) men även här fanns heterogenitet.

I undergruppen av kvinnor med intakta hinnor (17/34 studier med informationen) fanns inga skillnader mellan OM och VM. Hyperstimulationssyndrom (överstimulering med CTG-förändringar) var effektmått i 15 studier. Sammantaget fanns inte någon skillnad mellan de två administrationsätten (RR=0.71, 95 % KI 0.47-1.08)(65) då det gäller överstimulering. Dosen 200 µg OM gav en signifikant ökad andel med överstimulering. Om dessa studier togs bort ur analysen sågs en lägre andel med hyperstimulering med CTG-påverkan med OM (RR=0.41 95 % KI 0.19-0.91).

I Cochranes översikt (n=285) redovisas resultat beroende av paritet. För förstföderskor (n=106) fanns fler kvinnor i OM-gruppen som inte hade fött inom 24 timmar (RR1.25, 95 % KI 1.01-1.55).

I undergruppen av kvinnor med vattenavgång fanns endast två studier (n=373) i vilka ingen skillnad mellan administrationsätten för utfallen sectio och överstimulering med CTG-påverkan uppvisades.

### *OM vs vaginalpessar dinoprostol*

En studie (160 kvinnor) jämförde OM 20 µg varje timme som successivt ökades till 30-40-60 µg med dinoprostol 10 mg vaginalinlägg i 24 timmar. Det fanns inga skillnader i utfallen.

### *OM vs vaginalpessar misoprostol*

Inga studier har hittats.

### *OM vs sublingualt misoprostol*

I en studie omfattande 150 kvinnor som fick 50 µg misoprostol oralt, sublingualt eller vaginalt fanns ingen skillnad i kejsarsnittsfrekvens mellan grupperna men färre instrumentella vaginala förlossningar och fler med mekoniumfärgat fostervatten i OM-gruppen.

I Cochraneöversikten konkluderas att peroral administration, 20-25 µg rekommenderas pga.

sammantaget bättre resultat och hög acceptans hos kvinnorna. Doseringen ger inte högre frekvens överstimulering med eller utan CTG-påverkan jämfört med andra prostaglandiner eller administrationsätt. Tablett misoprostol finns i 200 µg och att dela tablett kan innebära risk för dålig dosnoggrannhet. Genom att bereda en lösning kan detta problem undvikas.

### *OM vs oxytocin*

Totalt finns 9 studier med 1282 kvinnor som randomiserats till OM eller oxytocin. Fem studier använde 100µg misoprostol (818 kvinnor), 2 använde 50µg (178 kvinnor), en studie hade en lösning med 25 µg (256 kvinnor) och 1 studie använde 20µg (30 kvinnor).

Sectiofrekvensen var reducerad i OM-gruppen (RR=0.77, 95 % KI 0.60-0.98) medan förekomst av mekoniumfärgat fostervatten var vanligare (RR=1.65, 95 % KI 1.04-2.60). En känd biverkan av misoprostol hos vuxna är magknip och diarré. Mekoniumavgång hos fostret kan vara ett uttryck för denna biverkning, som oxytocin inte har. I övrigt fanns inga skillnader mellan grupperna.

Effekt målet överstimulering visade heterogenitet, en studie (75µg var 4:e timme) rapporterade reduktion i OM-gruppen; men de övriga kunde inte påvisa skillnad.

En subanalys av 758 kvinnor med PROM avvek inte från huvudresultatet men då antalet var mindre uppnåddes inte signifikans vad gäller mekoniumfärgat fostervatten.

### **Jämförelse av olika dosregim för oralt misoprostol**

#### *OM 20 µg varje timme vs OM 50 µg var 4:e timme*

I en studie med 64 kvinnor fanns inga skillnader mellan doseringarna (lösning).

#### *OM 50 µg vs OM 100 µg*

Två studier med 317 kvinnor undersökte dosresponsförhållande. Det var ingen signifikant skillnad på 11 rapporterade effektmål.

#### *OM 50 µg var 3-4:e timme vs var 6:e timme*

En studie med 89 kvinnor undersökte olika tidsintervall. Det fanns ingen signifikant skillnad på de parametrar som registrerades.

#### *OM 100 µg var 3-4:e timme vs var 6:e timme*

En studie med 133 kvinnor undersökte olika tidsintervall. I gruppen som fick ny dos var 3-4 timme reducerades behovet av oxytocinstimulering (RR=0.72 95 % KI, 0.54-0.96), i övrigt fanns inga signifikanta skillnader.

### **Oralt misoprostol: sammanfattning av evidens**

Misoprostol 20-25 µg peroralt varannan timme inducerar förlossning lite långsammare än dinoproston vaginalt, men med lägre kejsarsnittsfrekvens utan ökad frekvens av överstimulering, mekoniumfärgat fostervatten eller biverkningar hos den födande.

Utifrån evidensgrad 1-studier

Misoprostol 50 µg po var 4:e timme inducerar förlossning lika effektivt som dinoproston vaginalt och utan ökad frekvens av överstimulering, mekoniumfärgat fostervatten eller biverkningar hos den födande.

Evidensgrad 1

Misoprostol 20-25 µg inducerar förlossning lika effektivt som misoprostol vaginalt men med lägre frekvens barn med Apgar <7 vid 5 minuter samt färre postpartumblödningar.

Evidensgrad 1

## Föreslagen regim: oralt misoprostol

Misoprostol 20-25µg per os varannan timme kan föreslås till induktion av förlossning vid omoget cervixstatus. Doserar maximalt 8 gånger.

*Rekommendationsgrad A*

Misoprostol per os föreslås inte till induktion av förlossning hos kvinnor med tidigare ärr i uterus.

*Rekommendationsgrad C*

## Beredning av OM

Baseras på Läkemiddelverkets laboratorieutredning kring beredning av tablett Cytotec från 2012(69).

För dosnoggrannhet rekommenderas att 1 tablett (200 µg) löses i en burk med 100 ml vatten och skakas ordentligt under någon minut. Med en spruta aspireras 10 ml lösning från burken och ges till kvinnan. Ytterligare en dos kan, efter omrörning, aspireras från samma burk (inom 3 timmar från första dosen).

## Vaginalt misoprostol (VM)

### Bakgrund

En Cochraneöversikt från 2010(70) har utvärderat effekten av vaginalt administrerat misoprostol i tablettform för induktion av förlossning. Sammanfattningsvis leder denna metod till fler vaginala förlossningar inom 24 h jämfört med andra metoder. Man såg ökad förekomst av hyperstimulering av uterus (RR=3,52, 95 % KI 1.78-6.99). I en annan Cochraneöversikt visas att peroral administrering av misoprostol är att rekommendera framför vaginal administrering med tabletter(65). Detta är orsaken till att vi inte fördjupar oss på vaginalt administrerat misoprostol i form av tabletter i denna riktlinje.

### Misoprostol vaginalt pessar

Misoprostol kan administreras som vaginalpessar som kontinuerligt frisätter det aktiva ämnet. Pessaret kan ligga inne upp till 24 h, och kan tas bort, när kvinnan går in i aktiv förlossning. Det finns inga studier där man jämfört misoprostol i pessar med peroralt misoprostol. Man har i en RCT jämfört dinoprostol och misoprostol pessar, n =1358. Man visade då kortare tid till förlossning samt mindre behov av oxytocin för misoprostol. Det var vanligare med mekoniumfärgat fostervatten i gruppen med misoprostol. Det fanns inga skillnader i andel sectio eller neonatala utfall(71).

## Oxytocin

Oxytocin är ett hormon från hypofysens baklob, som framkallar eller förstärker uteruskontraktioner via specifika receptorer i myometriecellerna. I rätt dosering framkallas välkoordinerade värkar under förlossningen. Oxytocin används både för induktion av förlossningen och vid sekundär värksvagheter.

Det fysiologiska hormonet oxytocin har stor betydelse för uterusaktivitet under förlossningen. Oxytocin stimulerar de receptorer i myometriet som är känsliga för oxytocin till kontraktion. Receptorerna uttröttas och töms under förlossningen och ingår i en dynamisk process med oxytocin som utsöndras pulserande från hypofysens baklob.

Receptortätheten i myometriet verkar ha betydelse för uterusaktiviteten. Det är visat att myometriet hos födande med diagnosen dystoci har låg täthet av receptorer, medan myometriet hos födande med spontan förlossning och normal dilatation och progression har högre täthet av oxytocinkänsliga receptorer.

Oxytocin är ett potent ämne. Under förlossningen kan det leda till överstimulering av uterusrmuskulaturen eller ökad uterustonius mellan värkarna. Hyperstimulering kan förorsaka förändringar i barnets hjärtfrekvens och asfyxi. Detta ökar risken för instrumentella ingrepp under förlossningen som sugklocka/tång/akut kejsarsnitt. Sällsynta biverkningar är uterusruptur, särskilt hos kvinnor med tidigare kejsarsnitt. Ökad förekomst av neonatal gulsot är beskrivet.

Nedanstående sammanställningar och tabell kommer från Cochrane review från 2009(72).

## Oxytocin vs placebo

Cochraneöversikten inkluderar 25 studier med 6660 kvinnor i analysen av induktion med oxytocin-infusion vs placebo och visar en signifikant ökad andel som föder < 24 timmar hos oxytocingruppen (8,3 % vs 54 %. RR=0.16, 95 % KI 0.10 – 0.25) (399 kvinnor). Dock var det en låg sectiofrekvens i studiepopulationen.

Det förelåg ingen skillnad i andel överstimulerade (100 kvinnor). En uterusruptur fanns i kontrollgruppen i en studie (Hannah 1996)(72). Man kunde inte se någon skillnad mellan de två grupperna då det gällde instrumentell förlossning. Det fanns 17 tillfällen av allvarlig neonatal morbiditet eller perinatal död hos 4936 inkluderade patienter (RR=0.63, 95 % KI 0.26-1.51).

Bara en liten studie rapporterade specifikt om maternell morbiditet/mortalitet(73) och ingen mortalitet/morbiditet rapporterades hos de 40 deltagarna. För parametrarna grönt fostervatten, Apgar score <7/5, vård på neonatalavdelning eller postpartumbldningar var det ingen skillnad mellan de två grupperna. Ingen signifikant skillnad i frekvens av korioamnionit (5.9 % vs 7.1 %, RR=0.83, 95 % KI 0.68-1.01), men användningen av antibiotika på maternell indikation var reducerat i gruppen igångsatta med oxytocin (8.6 % vs 13.0, RR=0.69, 95 % KI 0.57-0.85). Likaledes var neonatal infektion reducerat i oxytocingruppen (1.5 % vs 2.4 %, RR=0.63, 95 % KI 0.43-0.91).

### *Undergrupper*

Mogen vs omogen cervix. När omogen cervix var inklusionskriterium, visade resultaten på samma sätt som ovan. T.ex. var RR=för sectio 1.20 (95 % KI 0.89-1.62) mot 1,17. Bara två studier bidrog med data till analyserna av kvinnor med mogen cervix, men det var ingen skillnad från huvudgruppen. PROM jämfört med intakta hinnor: Eftersom de flesta av kvinnorna i studierna hade PROM vid tidpunkten för inklusion (20 av 25 studier) var subanalysen inte annorlunda än för huvudgruppen.

## Oxytocin enbart vs vaginalt prostaglandin

Nedanstående analys bygger på 27 studier med 4564 kvinnor och visade att: Jämfört med vaginal PGE2 sågs färre vaginala förlossningar inom 24 timmar (70 % vs 21 %, RR=3.33, 95 % KI 1.61-6.89) (2 studier, 58 kvinnor). Det fanns ingen skillnad i sectiofrekvens (12.1 % vs 10.9 %. RR=1.11, 95 % KI 0.94-1.30). Det var ingen skillnad i uterus överstimulering med påverkat CTG. Bara två rapporterade fall av 843 kvinnor i båda grupper. I jämfört med vaginalt PGE2 var det ökad risk för omogen cervix efter 12-24 timmar (23 % vs 9.2 %, RR=2.42, 95 % KI 1.43-4.09). Det fanns inte tillräckligt med data för att kunna dra konklusioner om neonatal och maternell morbiditet. Andelen korioamnionit var lägre i oxytocingruppen än i vaginal PGE2-gruppen (3.9 % vs 6.0 %, RR=0.66, 95 % KI 0.47-0.92) (4 studier, 2742 kvinnor). Användning av antibiotika till barnet var reducerat i oxytocingruppen (7.3 % vs 10.9 %, RR=0.68 95 % KI 0.53-0.87). För parametrarna endometrit, neonatal infektion, maternell antibiotika, neonatal ikterus hittades ingen skillnad.

### *Undergrupper*

PROM vs intakta membraner: De flesta studier rekryterade kvinnor med PROM. Det uppvisades därför inte skillnad i analyserna i denna undergrupp.

## Oxytocin vs slowrelease dinoproston

I En RCT från Turkiet (n=100)(74) jämfördes slow-release dinoproston (10 mg) följt av oxytocin 6 timmar därefter med oxytocin enbart hos kvinnor med PROM och omogen cervix. Vaginal förlossning inom 24 timmar var signifikant ökad (78.5 % vs 63.3 %, RR=1.23, 95 % KI 1.09-1.39) utan skillnad i induktion till förlossning intervallet eller maternella och neonatala komplikationer jämfört med oxytocin enbart. Sectiofrekvensen var 6% (n=3) i studiegruppen och 2% (n=1) i oxytocingruppen, p=0.365.

## Oxytocin vs OM

Se avsnitt under oral misoprostol.

## Oxytocin: sammanfattning av evidens

Om man ger oxytocin stället för placebo till patienter med PROM så blir andel förlösta inom 24 timmar högre.

Evidensgrad 1

Vid PROM är oxytocin likvärdigt med oral misoprostol 25-50 µg var 2-4 timmar då det gäller förlossning inom 24 timmar.

Evidensgrad 1

Oxytocin är mindre effektivt för förlossning inom 24 timmar än vaginalt dinoproston och misoprostol vid omogen cervix; vid PROM ger det en lägre risk för korioamnionit och behov av antibiotika till barnet jämfört med vaginalt prostaglandin.

Evidensgrad 1

### Föreslagen regim: oxytocin

Med PROM utan värkar föreslås induktion med oxytocin. Vid omogen cervix hos förstföderskor föreslås oral misoprostol.

*Rekommendationsgrad A*

UTKAST

Tabell 5. Jämförelse dinoprostion vs misoprostol. Olika outcome-parametrar (Signifikans=röd)

Studiens namn (dos av hhv. dino/miso)	Ingen förlossning <24h	Hyperstimulations-syndrom	Sectio	Behov av oxytocindropp	Hyperstimulation (% CTG)	VE/tång
<b>Calder 2008(75)</b> (3mg/6h, 25-50µg/4h)		0.92 (0.50, 1.69)	1.30 (0.99, 1.71)	0.87 (0.74, 1.03)		0.86 (0.61, 1.2)
<b>Sifakis 2007(76)</b> (3mg /6h, 50µg/6h)	0.91 (0.77, 1.08)		0.96 (0.69, 1.33)	0.61 (0.49, 0.77)	2.07 (1.23, 3.47)	
<b>Kovavisarach 1998(77)</b> (3mg/6h, 50µg/6h)		3.00 (0.33, 27.63)	1.50 (0.46, 4.91)	0.47 (0.21, 1.02)	2.09 (1.18, 3.69)	0.38 (0.11, 1.3)
<b>Chang 1997(78)</b> (3mg/6h, 50µg/4h)		1.33 (0.33, 5.45)	1.50 (0.27, 8.34)	0.67 (0.21, 2.13)		1.50 (0.27, 8.34)
<b>Saggaf 2001(79)</b> (3mg/6h, 50µg/3h)		0	0.18 (0.02, 1.45)	0.54 (0.14, 2.05)	0	0.13 (0.01, 2.39)
<b>Lee 1997(80)</b> (3mg/6h, 200µg/6h)		0.33 (0.01, 7.81)	0.50 (0.10, 2.49)	0.63 (0.24, 1.65)	2.33 (0.68, 8.01)	1.50 (0.27, 8.22)
<b>Kovavisarach 1997(81)</b> (3mg x2, 100µg/12h)		0.50 (0.05, 5.22)	0.57 (0.19, 1.75)	0.18 (0.06, 0.54)	3.00 (1.25, 7.21)	0.67 (0.12, 3.71)
<b>Papanikalaou 2004(82)</b> (3mg/9h, 50µg/9h)	3.11 (0.13, 75.26)	2.08 (0.19, 22.44)	0.57 (0.22, 1.46)	0.82 (0.68, 0.99)	3.46 (0.99, 12.11)	1.45 (0.89, 2.36)
<b>Majoko 2001(83)</b> (3mg pessar/8h, 50µg/8h)	0.37 (0.22, 0.63)		0.50 (0.23, 1.05)	0.82 (0.57, 1.19)		

## Tvåstegsinduktion eller sekventiell induktion av förlossning

**Definition:** Man kompletterar mekaniska metoder med farmakologisk eller omvänt efter ett visst tidsintervall om den första metoden inte har haft tillräcklig effekt.

Några vanliga metoder i är:

1. Amniotomi, sedan oxytocindropp.
2. Ballongkateter, sedan amniotomi (+ oxytocindropp).
3. Prostaglandin, sedan amniotomi (+oxytocindropp).
4. Prostaglandin, sedan ballong.

Sekventiell induktion används ofta men det finns inte mycket evidens inom området.

## Amniotomi följt av medicinsk induktion av förlossningen

**Indikation:** Vid mogen cervix utförs amniotomi. Om patienten inte är i aktivt förlossningsarbete inom några timmar ges oxytocindropp.

## Prostaglandin och/eller ballongkateter:

### Ballongkateter och prostaglandinbehandling vs prostaglandinbehandling (se tabell nedan)

I ett tysk randomiserad studie från 2011 (n=122) blev kvinnorna lottade till antingen misoprostol (kontrollgrupp) eller ballongkateter med samtidig administrering av misoprostol (studiegruppen)(84). Man fann en signifikant kortare tid från induktion till förlossning i studiegruppen men ingen skillnad i sectiofrekvens.

En Cochraneöversikt(22) (n=1295) visade att samtidig användning av ballongkateter och vaginal PGE2 jämfört med vaginal misoprostol verkar ge snabbare induktion (7,5 vs 12,0 timmar) och kortare tid till vaginal förlossning (17,4 vs 21,2 timmar). Dessutom visade studierna att 90 % av kvinnorna behandlade med både ballongkateter och vaginal PGE2 vaginalförlöstes inom 24 timmar jämfört med 69 % av kvinnorna med enbart vaginal misoprostol behandling.

Gemensamt för alla studierna är att det var små studiepopulationer och uppskattningarna är därför osäkra. Detsamma gäller för studier som jämför enkel ballongkateter vs dubbel ballongkateter med prostaglandinpreparat.

### Rekommendation tvåstegsinduktion:

Vid omogen cervix 48 timmar efter induktion med misoprostol/dinoproston föreslås inläggning av ballongkateter.

*Rekommendationsgrad C*

Tabell 6: Ballongkateter och prostaglandinbehandling versus prostaglandinbehandling

Ballongkateter och prostaglandinbehandling vs prostaglandinbehandling				
Studie	Mekanisk metod	Utfall	Resultat	Konklusion
<b>RCT Kehl 2011(84) n=122</b>	Oralt misoprostol (OM) och ballongkateter (B) vs misoprostol enbart.	Lyckad induktion vaginal förlossning inom 48 timmar. Exkluderade kejsarsnitt utförda inom 48 timmar.	p=0.007	Färre misslyckade induktioner med kombination OM+B: 9,3 % vs endast OM 21,2 %, exklusion av PROM gav i OM+B 10,8 %, vs 28,2 %.
<b>RCT Chung 2003(85) n=146</b>	Vaginalt misoprostol vs ballongkateter vs misoprostol och ballongkateter.	Vaginal förlossning samt tid till vaginal förlossning.		Ingen skillnad i andel vaginal förlossningar och ingen skillnad i tid från induktion till förlossning.
<b>Cochrane; Jozwiak 2012(22) n=1295, 8 studier</b>	Ballongkateter och prostaglandinbehandling vs Prostaglandinbehandling.	Vaginal förlossning inom 24 timmar (3 av 8 studier, n=698)	RR=0,45 (95 % KI 0.28-0,71)	Samtidig ballongkateter och prostaglandin ökar sannolikheten för vaginal förlossning inom 24 h.
		Förlossning med sectio (8 av 8 studier)	31 % vs 33 %, RR=0,92 (95 % KI 0.79-1.08)	Risken för kejsarsnitt jämförbar i båda grupper.
		Hyperstimulation (3 av 8 studier, n=509)	12 % vs 22 %, RR=0,53 (95 % KI 0.35-0.78)	Risken för överstimulering med fosterhjärtpåverkan var lägre vid samtidig användning av ballongkateter och prostaglandin.



## Övriga induktionsmetoder

### Akupunktur

*Evidens I++*

Akupunktur i samband med förlossning används som smärtlindring och för att stimulera värkar, men akupunktur har också studerats vid induktion av förlossning. Hypotesen är att den neurogena stimulationen ökar uterus kontraktilitet. Bara en liten studie (n = 20) har visat effekt i form av förkortning av cervix(86) medan andra studier inte har kunnat visa effekt av akupunktur för induktion(87, 88).

Tabell 7: Akupunktur

Referens	Outcome	Resultat	Konklusion
<b>Cochrane; Smith 2013(88)</b> <b>14: n=212, 3 studier</b>	Behov av induktion.	RR=1,03 (95 % KI 0,91-1.16)	Ingen effekt.
<b>RCT: Modlock 2010(87)</b> <b>n=125</b>	Behov av induktion 24 timmar efter behandling.	RR=0,85 (95 % KI 0,33-2,2)	Ingen effekt.
<b>RCT: Smith 2008(89)</b> <b>n=364</b>	Behov av induktion 52 timmar efter behandling.	p=0,83	Ingen effekt.

### Samlag

*Evidens I++*

Samband mellan samlag och cervixmognad/induktion av förlossning är okänt. Möjliga förklaringar är hög koncentration av prostaglandin i sädesvätska, stimulation av kontraktioner till följd av samlaget samt endogen frisättning av oxytocin vid orgasm.

Det finns bara en liten randomiserad studie (n = 28). Den visade ingen skillnad i Bishop score eller tid till förlossning hos kvinnor som haft samlag fram till förlossningen jämfört med kvinnor som inte haft samlag(90).

### Bröststimulering

*Evidens I++*

Bröststimulering anses inducera förlossning med en ökad produktion av oxytocin som leder till kontraktioner. En systematisk review(91).

(6 RCT, n=719) visade att bröststimulering ökade andelen förlossningar inom 72 timmar (RR=5,79, 95 % KI 3.41-9.81). Man såg också mindre andel postpartumblödningar (RR=0.16, 95 % KI 0.03-0.87) jämfört med en kontrollgrupp. Studierna är mycket heterogena och många är av dålig kvalitet.

### Induktion av överviktiga kvinnor

Fetma är ett ökande problem. Förekomsten av övervikt i hela västvärlden har ökat. Enligt MFR(92) var år 2013 25% av kvinnorna överviktiga (BMI  $\geq 25$  och BMI < 30) vid första MVC-besöket och andel feta (BMI  $\geq 30$ ) var 13%

Det finns flera studier som tyder på att induktion är vanligare hos kvinnor med övervikt pga sjukdomar som högt blodtryck och diabetes. Dessutom har dessa kvinnor ökad risk för överburenhet(93, 94).

Litteraturen är dock mycket sparsam om induktion relaterat till kvinnans BMI(95-98).

Det finns bara få kohortstudier, således *evidensgrad IIB*.

Vid litteraturgenomgång omkring induktion vid högt BMI är finner man följande samband:

## Induktionsfrekvens

BMI > 29 är en riskfaktor för induktion. Det finns ingen koppling mellan viktökning under graviditeten och risk för induktion(99).

### Sannolikhet för vaginal förlossning

Kvinnor med BMI <25 har 9 % större sannolikhet för vaginal förlossning efter induktion än de med BMI >25 (NS)(100). Sannolikheten för vaginal förlossning efter induktion ökade när BMI var <30 (OR 1.69, 95 % KI 1.32–2.22,  $p < 0.001$ )(95).

### Sannolikhet för sectio

BMI > 29 är en riskfaktor för sectio(99). Man har inte hittat någon koppling mellan viktökning under graviditeten och sectio(99). I en retrospektiv kohortstudie ( $n=80887$ ) fanns ökande risk för sectio med ökande BMI innan graviditeten(96). Risk kopplas bl.a. ihop med större barn (Bishop score, indikation och induktionsmetod är inte beskrivet). Ett linjärt förhållande mellan ökande BMI & akut sectio efter induktion finns beskrivet(101).

### Komplikationer

I en retrospektiv kohortstudie ( $n=1273$ ) fanns ökad risk för sectio, oxytocinbehov och förlossningsduration med ökande BMI(95). Induktionsmetoderna var vaginalt dinoproston 10 mg, vaginalt misoprostol 50 $\mu$ g eller 100  $\mu$ g. Skillnaden mellan grupperna avseende induktionsresultat är inte beskrivet. I en annan retrospektiv kohortstudie,  $n=3076$ , var det inte flera förlossningskomplikationer hos överviktiga än normalviktiga med induktion på indikationen överburenhet (GA 41+3)(98). Bishop score var inte beskrivet.

### Induktion pga preeklampsi eller överburenhet vid högt BMI

Hos kvinnor som induceras pga. preeklampsi är sectiofrekvensen ökad vid fetma och stor viktökning under graviditeten(102). I samma studie är epidural en skyddande faktor mot sectio ( $p < 0.001$ ). Hos kvinnor, som induceras pga. överburenhet (GA >42), ökar förhöjt BMI risken för sectio, risken ökar med ökande BMI(103). Ökad risk för sectio finns med ökande BMI innan graviditet vid induktion på överburenhet (GA 2' 41+3).

### Bishop score vid högt BMI

Den optimala Bishop score som predicerar lyckad induktion är Bishop >5, oavsett BMI. Det är större risk för misslyckad induktion hos överviktiga med Bishop <3 än hos normalviktiga(104).

### Läkemedelsdoser

Det är ökad risk för misslyckad induktion med dinoproston vid BMI >25 (3.5 (95 % KI 1.7– 7.1)). Däremot finns ingen association mellan misslyckad induktion och viktökning under graviditeten ( $p=0.98$ )(105). Kvinnor med förhöjt BMI har ett litet ökat behov av flera doser PGE2 (Ns)(100). I en retrospektiv kohortstudie( $n=285$ ) fann man att övervikt kunde vara kopplat till en lägre sensitivitet för prostaglandin ( $p < 0,05$ ) med induktionsmetoden dinoproston vaginalt inlägg 10 mg i 12 timmar (Bishop <3) eller dinoproston vaginalt inlägg 1mg i 6 timmar (Bishop 4-6)(97). Man har i en studie visat nedsatt respons på oxytocin under förlossningen med ökande BMI, vilket medför ökad sectiofrekvens pga. dystoci hos inducerade(101).

### Induktion vid svår övervikt/fetma (BMI>30) konklusion:

Sammanfattningsvis har man visat en ökad frekvens av induktion av förlossningen hos överviktiga, med mindre sannolikhet för vaginal förlossning och större sectiofrekvens. Den samvariationen är inte visad vid hög viktökning under graviditeten.

Bäst outcome vid förlossning är vid Bishop score >5 oavsett BMI. Det är lägre lyckandefrekvens med Bishop <3 hos de överviktiga.

Induktion med dinoproston misslyckas oftare och behov av högre doser av dinoproston ses vid övervikt.

Konklusionen är att det pga. begränsade data på i nuläget inte finns det inte evidens för annan dosering av prostaglandin och/eller oxytocin vid induktion av överviktiga.

## Induktionsmetoder för kvinnor med tidigare kejsarsnitt

I en situation där graviditeten behöver avslutas finns hos kvinnor med tidigare kejsarsnitt alternativen att sätta igång förlossningen eller att utföra ett upprepat kejsarsnitt. Båda alternativen har sina för- och nackdelar på kort och lång sikt. Sannolikt används i Sverige alla metoder för induktion av kvinnor med tidigare kejsarsnitt.

Tidigare kejsarsnitt är den starkaste riskfaktorn för uterusruptur, andra riskfaktorer är induktion, stort barn, värkrubning, kortvuxenhet och ålder >35(106) (106-109). Incidensen för uterusruptur hos kvinnor med ett tidigare kejsarsnitt som i sin andra graviditet gör ett försök till vaginal förlossning är 0.45-0.9 % (108, 110, 111) vilket kan jämföras med incidensen för kvinnor med tidigare vaginal förlossning: 0.18 promille (108).

Det är viktigt att känna till att det saknas randomiserade studier som har styrka nog att ge vägledning om effektivitet och säkerhet vad gäller induktionsmetod för kvinnor med tidigare snitt, aktuell litteratur i frågan baseras i huvudsak på observationsstudier (112).

Två randomiserade studier analyserades i en Cochrane översikt som publicerades 2013 (113). I den ena, som omfattade 42 kvinnor, jämfördes dinoproston vaginalt med oxytocin (114). Det fanns inga skillnader i det primära utfallet (kejsarsnitt) eller i några andra utfallsvariabler. Den andra studien, som jämförde misoprostol 25 mikrogram vaginalt med oxytocin, stoppades av säkerhetsskäl efter 38 inkluderade kvinnor p.g.a. två uterusrupturer i misoprostolarmen (115). Inga utfallsvariabler redovisades utöver fallen med uterusruptur.

I observationsstudier har rapporterats 10 % uterusrupturer när misoprostol vaginalt har använts på kvinnor med tidigare snitt (116, 117). I en metaanalys (118) ingick 158 kvinnor med tidigare snitt i randomiserade studier med misoprostol vaginalt, inga fall av uterusruptur inträffade bland dessa (119, 120).

Studierna ger motstridiga resultat och är som nämnts tidigare för små för det ovanliga utfallet uterusruptur, en jämförande studie skulle behöva mer än 60 000 kvinnor för att kunna utvärdera en riskökning (förändring på 0.35% från bakgrundsrisk 0.5% och RR 0.7)(118).

Uterusruptur är vanligare vid induktion jämfört med spontan start av förlossning hos kvinnor med tidigare kejsarsnitt (107, 108, 110, 111, 121). I en svensk studie var risken för ruptur vid induktion ökad ungefär 2 gånger jämfört med spontan start (108). Jämfört med elektivt snitt ökar risken vid induktion sexfaldigt (111). Risken för ruptur har rapporterats större vid induktion med prostaglandin jämfört med andra induktionsmetoder.

I en studie med 20 095 kvinnor med tidigare snitt var incidensen för uterusruptur vid spontan start 5.2/1000; för induktion överlag 10/1000; induktion med prostaglandin 24.5/1000 och induktion utan prostaglandin 7.7/1000 (111). I en annan studie rapporterades frekvensen uterusrupturer till 5/1000 och 14/1000 för induktion utan respektive med prostaglandin (121).

Den bakomliggande orsaken till den eventuellt ökade risken med prostaglandin diskuteras men sannolikt finns ett samband med omoget cervix status. En annan tänkbar orsak är att prostaglandin påverkar bindväven i ärret och leder till att det försvagas (122, 123).

Om prostaglandin ökar risken för uterusruptur jämfört med andra induktionsmetoder är svårt att studera och är fortfarande en öppen fråga (110, 124).

Risken för uterusruptur med mekanisk metod (Foley) för cervixutmognad visade en icke signifikant lägre frekvens än för prostaglandiner (125) och var i det närmaste jämförbar med spontan start av förlossning i en annan studie (122).

Jämfört med spontan start är risken för ruptur vid induktion med oxytocin ökad enligt en studie omfattande 17 898 kvinnor med tidigare snitt varav hälften också haft en vaginal förlossning, (0.4% respektive 1.1%, OR 3.01; 1.66-5.46) (110). I samma studie rapporterades också en ökad risk vid värkstimulering med oxytocin (OR 2.42; 1.49-3.93). Oxytocindos och behandlingstid har sannolikt betydelse för rupturrisken och ett dos-respons samband beskrivs i två amerikanska studier där en rekommenderad maxdos är 20 mU/min (110, 126, 127).

#### Betydelsen av tidigare vaginal förlossning

Vid vaginalt försök till förlossning hos en kvinna som genomgått kejsarsnitt reduceras risken för uterus ruptur avsevärt (40-80%) om hon tidigare fött vaginalt (110, 128). För en kvinna med tidigare snitt utan tidigare vaginal förlossning ökade risken 2.5 gånger jämfört med en kvinna med tidigare snitt som hade fött vaginalt (121).

Det är vanligt att kvinnor med tidigare vaginal förlossning ingår i de studier som avser att studera risker med tidigare snitt vilket försvårar tolkningen av resultaten och gör det svårt att jämföra studier.

## Patientperspektivet vid induktion

Induktion av förlossning är en av flera riskfaktorer för att få en negativ förlossningsupplevelse. Detta är visat i en svensk kohortstudie från 2004(129). Samma forskargrupp har också visat i en studie från 2011(130) att induktion av förlossning har en betydelse för kvinnans förlossningsupplevelse och behov av smärtlindring. De kvinnor som blev inducerade fick oftare epiduralblockad som smärtlindring (OR 2.3; 95 % KI 1.4-3.8) och användning av badkar och dusch var signifikant lägre (OR 0.3; 95 % KI 0.2-0.5). Induktion av förlossning var associerad med en mindre positiv förlossningsupplevelse (OR 1.5; 95 % KI 1.0-2.3) och högre andel kvinnor som blev inducerade uttryckte oro över att barnet skulle ta skada av förlossningen (OR 2.1; 95 % KI 1.2-3.9) men nivån av oro för barnet under förlossningen var självklart avhängig gestationsålder.

## Referenser

- 1.Helmig. DSOG Igangsættelse af fødsel 2014: DSOG; 2014. Available from: <http://www.dso.dk/obstetrik/>.
- 2.Uttalande från SFOG om användning av misoprostol för förlossningsinduktion vid omogen cervix [Statement]. Stockholm: Swedish Society of Obstetrics and Gynecology; 2013 [updated February 1, 2013]. 1]. Available from: [https://www.sfog.se/media/115239/sfog\\_uttalande.pdf](https://www.sfog.se/media/115239/sfog_uttalande.pdf).
3. Läkemedelsverket. Användning av misoprostol för förlossningsinduktion 2012. Available from: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Anvandning-av-misoprostol-for-forlossningsinduktion/>.
- 4.Socialstyrelsen. Graviditeter, förlossningar och nyfödda barn, Medicinska födelseregistret 1973-2013 2014. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19627/2014-12-19.pdf>.
5. SFOG. Arg-rapport Robson. Available from: <https://www.sfog.se/start/arg-ig/argus-arg/robson->

[arg/rapporter/ar-2014/](#).

6. Darney BG, Snowden JM, Cheng YW, Jacob L, Nicholson JM, Kaimal A, et al. Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(4):761-9.

7. Mackie A, Hehir M, Mahony R, Murphy M, Robson M. Caesarean delivery rates with induction of labour compared to expectant management – is it that simple? . *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(1):S284-S5.

8. Värdebaserad uppföljning av förlossningsvård – analys från framtagande av nya uppföljningssystem. Presentation av historiska resultat för att tydliggöra möjligheter och utmaningar i framtida uppföljning. Available from:

[http://www.sveus.se/documents/files/Vardebaserad\\_uppfoljning\\_av\\_forlossningsvard.pdf](http://www.sveus.se/documents/files/Vardebaserad_uppfoljning_av_forlossningsvard.pdf).

9. Vrouwenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(4):690-7.

10. Ennen CS, Bofill JA, Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, Morrison JC. Risk factors for cesarean delivery in preterm, term and post-term patients undergoing induction of labor with an unfavorable cervix. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2009;67(2):113-7.

11. Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(2 Pt 1):261-7.

12. Ehrenthal DB, Jiang X, Strobino DM. Labor induction and the risk of a cesarean delivery among nulliparous women at term. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):35-42.

13. Glantz JC. Term labor induction compared with expectant management. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(1):70-6.

14. Xenakis EM, Piper JM, Conway DL, Langer O. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(2):235-9.

15. Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(2):186-92.

16. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(1):52-6.

17. Boulvain M, Stan Catalin M, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2005; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000451.pub2/abstract>.

18. Mahmood TA, Dick MJ. A randomized trial of management of pre-labor rupture of membranes at term in multiparous women using vaginal prostaglandin gel. *Obstetrics and gynecology*. 1995;85(1):71-4.

19. Boulvain M, Fraser WD, Marcoux S, Fontaine JY, Bazin S, Pinault JJ, et al. Does sweeping of the membranes reduce the need for formal induction of labour? A randomised controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(1):34-40.

20. de Miranda E, van der Bom JG, Bonsel GJ, Bleker OP, Rosendaal FR. Membrane sweeping and prevention of post-term pregnancy in low-risk pregnancies: a randomised controlled trial. *BJOG : an*

international journal of obstetrics and gynaecology. 2006;113(4):402-8.

21. Induction of labour NICE clinical guideline 70 2008. Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg70/resources/guidance-induction-of-labour-pdf>.

22. Jozwiak M, Bloemenkamp Kitty WM, Kelly Anthony J, Mol Ben Willem J, Irion O, Boulvain M. Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001233.pub2/abstract>.

23. De Oliveira MGM. A prospective randomized study of the foley catheter for ripening of the unfavourable cervix before induction of labour

. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia. 2003;25(5):375.

24. Lewis GJ. Cervical ripening before induction of labour with prostaglandin E2 pessaries or a Foley's catheter. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1983;3:173-6.

25. Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BW, Irion O, Boulvain M. Mechanical methods for induction of labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;3:CD001233.

26. Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, Klauser CK, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2011;118(6):647-54.

27. Jozwiak M, Oude Rengerink K, Benthem M, van Beek E, Dijksterhuis MG, de Graaf IM, et al. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2011;378(9809):2095-103.

28. Jonsson M, Hellgren C, Wiberg-Itzel E, Akerud H. Assessment of pain in women randomly allocated to speculum or digital insertion of the Foley catheter for induction of labor. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011;90(9):997-1004.

29. Khotaba S, Volfson M, Tarazova L, Odeh M, Barenboym R, Fait V, et al. Induction of labor in women with previous cesarean section using the double balloon device. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2001;80(11):1041-2.

30. Ekman G, Malmstrom A, Ulldbjerg N, Ulmsten U. Cervical collagen: an important regulator of cervical function in term labor. Obstetrics and gynecology. 1986;67(5):633-6.

31. Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmstrom A, Bystrom B, Endresen U, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. Molecular human reproduction. 2000;6(4):375-81.

32. Smith R, Paul J, Maiti K, Tolosa J, Madsen G. Recent advances in understanding the endocrinology of human birth. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2012;23(10):516-23.

33. Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. Human reproduction update. 2014;20(4):542-59.

34. Witter FR, Mercer BM. Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E2 insert for cervical ripening at term. The Prostaglandin E2 insert Study Group. The Journal of maternal-fetal medicine. 1996;5(2):64-9.

35. Chioss G, Costantine MM, Bytautiene E, Betancourt A, Hankins GD, Saade GR, et al. In vitro myometrial contractility profiles of different pharmacological agents used for induction of labor. American journal of perinatology. 2012;29(9):699-704.

36. Leduc D, Biringer A, Lee L, Dy J. Induction of labour. Journal of obstetrics and gynaecology Canada

: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2013;35(9):840-60.

37. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly Anthony J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003101.pub3/abstract>.

38. Kelly AJ, Malik S, Smith L, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):CD003101.

39. Egarter C, Kofler E, Fitz R, Husslein P. Is induction of labor indicated in prolonged pregnancy? Results of a prospective randomised trial. Gynecologic and obstetric investigation. 1989;27(1):6-9.

40. Ulmsten U, Ekman G, Belfrage P, Bygdeman M, Nyberg C. Intracervical versus intravaginal PGE2 for induction of labor at term in patients with an unfavorable cervix. Archives of gynecology. 1985;236(4):243-8.

41. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(1):CD006971.

42. Perryman D, Yeast JD, Holst V. Cervical ripening: a randomized study comparing prostaglandin E2 gel to prostaglandin E2 suppositories. Obstetrics and gynecology. 1992;79(5 ( Pt 1)):670-2.

43. Smith CV, Rayburn WF, Connor RE, Fredstrom GR, Phillips CB. Double-blind comparison of intravaginal prostaglandin E2 gel and "chip" for preinduction cervical ripening. American journal of obstetrics and gynecology. 1990;163(3):845-7.

44. Duhl A, Tolosa J, Leiva M, Nemiroff R. Randomized trial of intravaginal gel, intravaginal time release insert, and intracervical gel with prostaglandin E2 for induction of labor. American journal of obstetrics and gynecology. 1997;176(1):S113.

45. El-Shawarby SA, Connell RJ. Induction of labour at term with vaginal prostaglandins preparations: a randomised controlled trial of Prostin vs Propess. J Obstet Gynaecol. 2006;26(7):627-30.

46. Ferraiolo A, Dellacasa I, Bentivoglio G, Ferrero S, Ragni N. Evaluation of patients' satisfaction of cervical ripening using dinoprostone by either intravaginal gel or pessary: an open-label, randomized, prospective study. The Journal of reproductive medicine. 2010;55(9-10):423-9.

47. Glanville T, Griffen C, Mason G. A randomised trial of single insertion of a 10mg dinoprostone pessary (Propess) vs. dinoprostone gel (Prostin) for induction of labour. . Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002;22(2suppl):s55.

48. Green C, Pedder G, Mason G. A randomised trial of propess against prostin gel for induction of labour at term. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 1998;105(suppl 17):82.

49. Kalkat RK, McMillan E, Cooper H, Palmer K. Comparison of Dinoprostone slow release pessary (Propess) with gel (Prostin) for induction of labour at term-a randomised trial. J Obstet Gynaecol. 2008;28(7):695-9.

50. Miller AM, Rayburn WF, Smith CV. Patterns of uterine activity after intravaginal prostaglandin E2 during preinduction cervical ripening. American journal of obstetrics and gynecology. 1991;165(4 Pt 1):1006-9.

51. Mukhopadhyay M, Lim KJ, Fairlie FM. Is propess a better method of induction of labour in nulliparous women. J Obstet Gynaecol. 2002;22(3):294-5.

52. Rabl M, Joura EA, Yucel Y, Egarter C. A randomized trial of vaginal prostaglandin E2 for induction of labor. Insert vs. tablet. The Journal of reproductive medicine. 2002;47(2):115-9.

53. Smith CV, Rayburn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and initiation of labor. Comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. *The Journal of reproductive medicine*. 1994;39(5):381-4.
54. Tomlinson AJ, Archer PA, Hobson S. Induction of labour: a comparison of two methods with particular concern to patient acceptability. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(3):239-41.
55. Triglia MT, Palamara F, Lojacono A, Prefumo F, Frusca T. A randomized controlled trial of 24-hour vaginal dinoprostone pessary compared to gel for induction of labor in term pregnancies with a Bishop score  $\leq 4$ . *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(5):651-7.
56. Zanconato G, Bergamini V, Mantovani E, Carlin R, Bortolami O, Franchi M. Induction of labor and pain: a randomized trial between two vaginal preparations of dinoprostone in nulliparous women with an unfavorable cervix. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24(5):728-31.
57. Taher SE, Inder JW, Soltan SA, Eliahoo J, Edmonds DK, Bennett PR. Prostaglandin E2 vaginal gel or tablets for the induction of labour at term: a randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(6):719-25.
58. Khan Z, Majoko F. Prostaglandin E2 vaginal gel or tablets for the induction of labour at term: a randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(13):1679-80; author reply 80-1.
59. MacKenzie IZ, Burns E. Randomised trial of one versus two doses of prostaglandin E2 for induction of labour: 1. Clinical outcome. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997;104(9):1062-7.
60. Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;160(3):529-34.
61. NICE. Induction of labour 2008. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg70/resources/guidance-induction-of-labour-pdf>.
62. Boulvain M, Kelly Anthony J, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2008; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006971/abstract>.
63. Khan ZA, Abdul B, Majoko F. Induction of labour with vaginal prostaglandin tablet vs gel. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(6):492-4.
64. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;146(4):395-400.
65. Alfirovic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2014; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001338.pub3/abstract>.
66. Nagpal MB, Raghunandan C, Saili A. Oral misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel for active management of premature rupture of membranes at term. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;106(1):23-6.
67. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Oral misoprostol for premature rupture of membranes at term. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(3):720-4.



68. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7540):509-13.
69. Läkemedelsverket. CYTOTEC 200 µg; Laboratorieutredning kring beredning av Cytotec för förlossningsinduktion Uppsala 2012. Available from: <https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2012/2012-10-24-bilaga-4-Labrapport-Cytotec.pdf>.
70. Hofmeyr GJ, G, Imezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2010; (10). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000941.pub2/abstract>.
71. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(2 Pt 1):201-9.
72. Alfrevic Z, Kelly Anthony J, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2009; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003246.pub2/abstract>.
73. van der Walt D, Venter PF. Management of term pregnancy with premature rupture of the membranes and unfavourable cervix. *S Afr Med J*. 1989;75(2):54-6.
74. Bezircioglu I, Akin MK, Baloglu A, Bicer M. The efficacy of dinoprostone vaginal insert for active management of premature rupture of membranes at term: a randomized controlled trial. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2012;39(3):356-8.
75. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(10):1279-88.
76. Sifakis S, Angelakis E, Avgoustinakis E, Fragouli Y, Mantas N, Koukoura O, et al. A randomized comparison between intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 for labor induction. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2007;275(4):263-7.
77. Kovavisarach E, Worachet W. Randomized controlled trial of intravaginal 50 mcg misoprostol and 3 mg dinoprostone for cervical ripening and labour induction at term with unfavorable cervix. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;10(1):27-32.
78. Chang CH, Chang FM. Randomized comparison of misoprostol and dinoprostone for preinduction cervical ripening and labor induction. *J Formos Med Assoc*. 1997;96(5):366-9.
79. Saggaf A, Rouzi AA, Radhan B, Alshehry S, Yamani T, Abduljabbar H. Misoprostol for preinduction cervical ripening and induction of labor: a randomized controlled trial. *Saudi Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;1(2):89-93.
80. Lee HY. A randomised double-blind study of vaginal misoprostol vs dinoprostone for cervical ripening and labour induction in prolonged pregnancy. *Singapore Med J*. 1997;38(7):292-4.
81. Kovavisarach E, Wattanasiri S. Comparison of intravaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labour induction at term with unfavorable cervix: a randomized controlled study. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;8(3):175-81.
82. Papanikolaou EG, Plachouras N, Drougia A, Andronikou S, Vlachou C, Stefos T, et al. Comparison of misoprostol and dinoprostone for elective induction of labour in nulliparous women at full term: a randomized prospective study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2004;2:70.
83. Majoko F, Zwizwai M, Lindmark G, Nystrom L. A randomised controlled trial of labour induction with misoprostol and prostaglandin F2α gel. 20th Conference on Priorities in Perinatal Care KwaZulu-

Natal, Southern Africa 2001.

84. Kehl S, Ehard A, Berlit S, Spaich S, Sutterlin M, Siemer J. Combination of misoprostol and mechanical dilation for induction of labour: a randomized controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;159(2):315-9.

85. Chung JH, Huang WH, Rumney PJ, Garite TJ, Nageotte MP. A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter, and combination misoprostol-Foley catheter for labor induction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(4):1031-5.

86. Rabl M, Ahner R, Bitschnau M, Zeisler H, Husslein P. Acupuncture for cervical ripening and induction of labor at term--a randomized controlled trial. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2001;113(23-24):942-6.

87. Modlock J, Nielsen BB, Uldbjerg N. Acupuncture for the induction of labour: a double-blind randomised controlled study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(10):1255-61.

88. Smith Caroline A, Crowther Caroline A, Grant Suzanne J. Acupuncture for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (8). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002962.pub3/abstract>.

89. Smith CA, Crowther CA, Collins CT, Coyle ME. Acupuncture to induce labor: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(5):1067-74.

90. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001(2):CD003093.

91. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001(4):CD003392.

92. Statistikdatabasen [Internet]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas>.

93. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(8):1175-82.

94. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(6):768-72.

95. Pevzner L, Powers BL, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(6):1315-21.

96. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(2):128 e1-7.

97. Gauthier T, Mazeau S, Dalmay F, Eyraud JL, Catalan C, Marin B, et al. Obesity and cervical ripening failure risk. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25(3):304-7.

98. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(5):578-88.

99. Graves BW, DeJoy SA, Heath A, Pekow P. Maternal body mass index, delivery route, and induction

of labor in a midwifery caseload. *Journal of midwifery & women's health*. 2006;51(4):254-9.

100. Memon F, Wijesiriwardana A, Jonker L. Maternal and prenatal factors influencing the outcome of prostaglandin E2 induced labour. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(3):220-3.

101. Walsh J, Foley M, O'Herlihy C. Dystocia correlates with body mass index in both spontaneous and induced nulliparous labors. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24(6):817-21.

102. Robinson CJ, Hill EG, Alanis MC, Chang EY, Johnson DD, Almeida JS. Examining the effect of maternal obesity on outcome of labor induction in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(4):446-56.

103. Roos N, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Kieler H, Stephansson O. Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labor induction. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(8):1003-10.

104. Zelig CM, Nichols SF, Dolinsky BM, Hecht MW, Napolitano PG. Interaction between maternal obesity and Bishop score in predicting successful induction of labor in term, nulliparous patients. *American journal of perinatology*. 2013;30(1):75-80.

105. Melamed N, Ben-Haroush A, Kremer S, Hod M, Yogev Y. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2010;23(6):536-40.

106. Dekker GA, Chan A, Luke CG, Priest K, Riley M, Halliday J, et al. Risk of uterine rupture in Australian women attempting vaginal birth after one prior caesarean section: a retrospective population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(11):1358-65.

107. Hesselman S, Hogberg U, Ekholm-Selling K, Rassjo EB, Jonsson M. The risk of uterine rupture is not increased with single- compared with double-layer closure: a Swedish cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014.

108. Kaczmarczyk M, Sparen P, Terry P, Cnattingius S. Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in Sweden. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(10):1208-14.

109. Weimar CH, Lim AC, Bots ML, Bruinse HW, Kwee A. Risk factors for uterine rupture during a vaginal birth after one previous caesarean section: a case-control study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;151(1):41-5.

110. Landon MB, Spong CY, Thom E, Hauth JC, Bloom SL, Varner MW, et al. Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(1):12-20.

111. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *The New England journal of medicine*. 2001;345(1):3-8.

112. Dodd JM CC, Grivell RM, Deussen AR. Elective repeat caesarean section versus induction of labour for women with a previous caesarean birth. 2014.

113. Jozwiak M1 DJ. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section.

114. Taylor AVG SS, Ah-Moye M, MacKenzie IZ. A prospective random allocation trial to compare vaginal prostaglandin e2 with intravenous oxytocin for labour induction in women previously delivered by caesarean section. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;13(5):333-6.
115. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1998;91(5 Pt 2):828-30.
116. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;113(1):45-8.
117. Gherman RB, Browning J, O'Boyle A, Goodwin TM. Oral misoprostol vs. intravaginal prostaglandin E2 for preinduction cervical ripening. A randomized trial. *The Journal of reproductive medicine*. 2001;46(7):641-6.
118. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;6:CD001338.
119. Carlan SJ, Bouldin S, Blust D, O'Brien WF. Safety and efficacy of misoprostol orally and vaginally: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(1):107-12.
120. How HY, Leaseburge L, Khoury JC, Siddiqi TA, Spinnato JA, Sibai BM. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(4):911-5.
121. Smith GC, Pell JP, Pasupathy D, Dobbie R. Factors predisposing to perinatal death related to uterine rupture during attempted vaginal birth after caesarean section: retrospective cohort study. *Bmj*. 2004;329(7462):375.
122. Bujold E, Blackwell SC, Hendler I, Berman S, Sorokin Y, Gauthier RJ. Modified Bishop's score and induction of labor in patients with a previous cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(5):1644-8.
123. Kayani SI, Alfirevic Z. Uterine rupture after induction of labour in women with previous caesarean section. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(4):451-5.
124. Guise JM, McDonagh MS, Osterweil P, Nygren P, Chan BK, Helfand M. Systematic review of the incidence and consequences of uterine rupture in women with previous caesarean section. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7456):19-25.
125. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(5):1176-9.
126. Cahill AG, Stamilio DM, Odibo AO, Peipert JF, Stevens EJ, Macones GA. Does a maximum dose of oxytocin affect risk for uterine rupture in candidates for vaginal birth after cesarean delivery? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(5):495 e1-5.
127. Cahill AG, Waterman BM, Stamilio DM, Odibo AO, Allsworth JE, Evanoff B, et al. Higher maximum doses of oxytocin are associated with an unacceptably high risk for uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(1):32 e1-5.
128. Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, Cohen A, Lieberman E. Effect of previous vaginal delivery on the risk of uterine rupture during a subsequent trial of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(5):1184-6.
129. Waldenstrom U, Hildingsson I, Rubertsson C, Radestad I. A negative birth experience: prevalence

and risk factors in a national sample. Birth (Berkeley, Calif). 2004;31(1):17-27.

130.Hildingsson I, Karlstrom A, Nystedt A. Women's experiences of induction of labour--findings from a Swedish regional study. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2011;51(2):151-7.

# UTKAST