

Induktion av förlossning

2016-06-30

Alla patienter ska alltid informeras om potentiella fördelar/nackdelar med att inducera förlossningen eller avvakta spontan förlossningsstart innan beslut fattas. Information ska också ges om eventuella fördelar/nackdelar med de induktionsmetoder som är aktuella.

Rekommenderade förstahandsbehandlingar för olika patientgrupper:

| Patientgrupp | Rekommenderade förstahandsbehandlingar | Styrkan på det vetenskapliga underlaget (GRADE) | Styrkan av rekommendationen (GRADE) |
|--|---|---|-------------------------------------|
| Förstföderska mogen cervix | Amniotomi följt av oxytocin vid behov. | ⊕⊕⊕○ | Stark rekommendation |
| Förstföderska omogen cervix | Förstahand Misoprostol per os eller ballongkateter. | ⊕⊕⊕○ | Stark rekommendation |
| Omföderska (utan sectio) mogen cervix | Amniotomi följt av oxytocin vid behov. | ⊕⊕⊕○ | Stark rekommendation |
| Omföderska (utan sectio) omogen cervix | Ballongkateter <u>eller</u> misoprostol per os. | ⊕⊕○○ | Svag rekommendation |
| Omföderska (med sectio) mogen cervix | Amniotomi följt av oxytocin vid behov. | ⊕⊕⊕○ | Stark rekommendation |
| Omföderska (med sectio) omogen cervix | Ballongkateter | ⊕⊕○○ | Svag rekommendation |

Rekommenderade behandlingar vid flerstegsinduktion:

| Patientgrupp | Rekommenderad behandling | Styrkan på det vetenskapliga underlaget (GRADE) | Styrkan av rekommendationen (GRADE) |
|--|---------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Cervix har mognat efter behandling med ballongkateter och/eller misoprostol per os | Amniotomi följt av oxytocin vid behov | ⊕⊕○○ | Svag rekommendation |
| Cervix är fortfarande omogen efter misoprostol per os | Ballongkateter | ⊕⊕○○ | Svag rekommendation |
| Cervix är fortfarande omogen efter ballongkateter | Misoprostol per os | ⊕⊕○○ | Svag rekommendation |

Förslag på kvalitetsindikatorer: induktionsfrekvens, sectiofrekvens vid induktion, uterusruptur, infektion hos moder och barn.

Sammanfattning av rekommendationer för induktion

Mekaniska metoder för induktion av förlossning

Amniotomi oftast följt av oxytocin

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

Vid **mogen cervix** kan amniotomi utföras för induktion av förlossning. Om man inte kompletterar med oxytocin vid behov finns ingen bevisad effekt.

Hinnsvepning

Hinnsvepning minskar risken för att inte vara förlöst inom angivna tidsintervall och behovet av induktion.

Akupunktur

Ingen effekt av akupunktur för induktion av förlossning.

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.

”Tvåstegsinduktion” eller sekventiell induktion av förlossning

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

Alternativt kan man börja med ballongkateter och fortsätta induktionen med prostaglandin.

Medicinska metoder för induktion av förlossning

Misoprostol 20-25 µg per os varannan timme föreslås för medicinsk induktion av förlossning. Efter 8 doser bör annan metod övervägas.

Oxytocin

Med vattenavgång utan värkar (PROM) föreslås induktion med oxytocin efter 1-3 dygns exspektans. Med vattenavgång utan värkar (PROM) hos förstföderskor med omogen cervix kan oralt misoprostol övervägas efter 1-3 dygns exspektans.

Induktion efter tidigare sectio

Vid omogen cervix rekommenderas i första hand ballongkateter.

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

Induktion av överviktiga kvinnor

Uterusmuskulatur hos feta kvinnor visat en sämre kontraktionsförmåga. Det finns dock endast ett fåtal studier publicerade varför det i nuläget saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera annan dosering av prostaglandin och/eller oxytocin för induktion av kvinnor med fetma.

Innehållsförteckning:

| | |
|---|-----------|
| Rekommenderade förstahandsbehandlingar för olika patientgrupper: | 1 |
| Rekommenderade behandlingar vid flerstegsinduktion: | 2 |
| Sammanfattning av rekommendationer för induktion | 3 |
| Mekaniska metoder för induktion av förlossning | 3 |
| Medicinska metoder för induktion av förlossning | 3 |
| Induktion efter tidigare sectio | 3 |
| Induktion av överviktiga kvinnor | 3 |
| Förkortningar: | 6 |
| Avgränsning av ämnet | 7 |
| Bakgrund | 7 |
| Metodbeskrivning | 8 |
| GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) | 9 |
| Bedömning av cervixmognad | 10 |
| Resultat | 10 |
| Metoder för induktion av förlossning | 11 |
| Mekaniska metoder för induktion av förlossning | 11 |
| Hinnsvepning | 11 |
| Amniotomi | 12 |
| Ballongkateter | 12 |
| Medicinska induktionsmetoder | 14 |
| Bakgrund | 14 |
| Dinoproston | 15 |
| Preparat registrerade i Sverige: | 15 |
| Bakgrund | 15 |
| Effektivitet dinoproston vs placebo | 15 |
| Effektivitet dinoproston vaginal gel vs intracervikal gel | 15 |
| Effektivitet dinoproston pessar/suppositorium (vaginalinlägg) vs dinoproston gel | 16 |
| Effektivitet dinoproston slow release (SR) vaginalinlägg vs dinoproston övriga beredningsformer | 16 |
| Effektivitet vaginaltablett vs gel | 16 |
| Effektivitet dinoproston låg dos < 3mg vs dinoproston hög dos > 3mg | 16 |
| Dinoproston vaginal gel vs intracervikal gel: | 18 |
| Dinoproston vaginalinlägg vs dinoprostongel: | 18 |
| Dinoproston vaginalinlägg jämfört med övriga dinoprostonberedningar: | 18 |
| Dinoprostone vaginaltablett jämfört med gel: | 18 |

| | |
|--|-----------|
| Misoprostol | 18 |
| Preparat registrerade i Sverige: | 18 |
| Oralt misoprostol | 18 |
| Oralt misoprostol jämfört med placebo | 19 |
| Oralt misoprostol jämfört med annat läkemedel eller annan administrationsväg | 20 |
| Jämförelse av olika dosregim för oralt misoprostol | 23 |
| Beredning av oralt misoprostol | 23 |
| Vaginalt misoprostol | 23 |
| Bakgrund | 23 |
| Misoprostol vaginalinlägg | 24 |
| Oxytocin | 24 |
| Preparat registrerade i Sverige: | 24 |
| Oxytocin vs placebo | 25 |
| Oxytocin vs slow release dinoproston | 26 |
| Oxytocin vs oralt misoprostol | 27 |
| Oxytocin för induktion: | 27 |
| Tvåstegsinduktion eller sekventiell induktion av förlossning | 27 |
| Amniotomi följt av oxytocin för induktion av förlossningen | 28 |
| Prostaglandin och/eller ballongkateter | 28 |
| Ballongkateter och prostaglandinbehandling vs prostaglandinbehandling | 28 |
| Övriga induktionsmetoder | 29 |
| Akupunktur | 29 |
| Samlag | 29 |
| Bröststimulering | 29 |
| Induktion av överviktiga kvinnor | 29 |
| Sannolikhet för sectio för överviktiga kvinnor | 30 |
| Komplikationer för överviktiga kvinnor | 30 |
| Induktion p.g.a. preeklampsi eller överburenhet för överviktiga kvinnor | 30 |
| Bishop score vid högt BMI | 30 |
| Läkemedelsdoser för överviktiga kvinnor | 30 |
| Induktion vid svår övervikt/fetma (BMI>30) sammanfattning: | 30 |
| Induktionsmetoder för kvinnor med tidigare kejsarsnitt | 31 |
| Patientperspektivet vid induktion | 32 |
| Referenser | 33 |

Arbetsgruppens medlemmar på uppdrag av SFOG, Perinatal-ARG:

Karin Hilden, Specialistläkare, Universitetssjukhuset, Örebro

Lars Ladfors, Docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Maria Jonsson, Docent, överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Maria Sennström, Medicine doktor, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Från SFOGs vetenskapliga nämnd har Annika Strandell, docent och Christina Bergh, professor handlett arbetsgruppen avseende evidensgradering enligt GRADE.

Inga jäv föreligger.

Förkortningar:

ACOG - The American Congress of Obstetricians and Gynecologists

BMI – Body mass Index

CI – Confidence Interval

CTG – Cardio- TocoGraf

KI – Konfidensintervall

DSOG - Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

MFR – Medicinska födelseregistret

NICE – National institute for Health and Care

NGF - Norsk gynekologisk forening

OR – Odds Ratio

PGD – Prostaglandin D, PGE – Prostaglandin E, PGF – Prostaglandin F

PROM – Premature rupture of membranes / Pre-labour rupture of membranes

RCT – Randomized controlled trial / Randomiserad kontrollerad studie

RR – Relativ Risk

SBU- Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering

SD – standard deviation

SMFM – Society of Maternal and Fetal Medicine

vs – versus

Avgränsning av ämnet

Denna riktlinje omfattar: Metoder för induktion av förlossning vid enkelbörd.

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 applikation av vaginaltabletter (PGE₂) 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 eller vid PROM (vattenavgång utan värkar) utan spontan värkstart. Vid induktion av duplexgraviditeter 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.¹ Analyser vid Läkemiddelverket² 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 %.³ Det är stor variation mellan svenska kliniker i andel induktioner. År 2014 inducerades 9-28 % av fullgångna förstföderskor med barnet i huvudändläge.⁴ 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 expektans.⁵

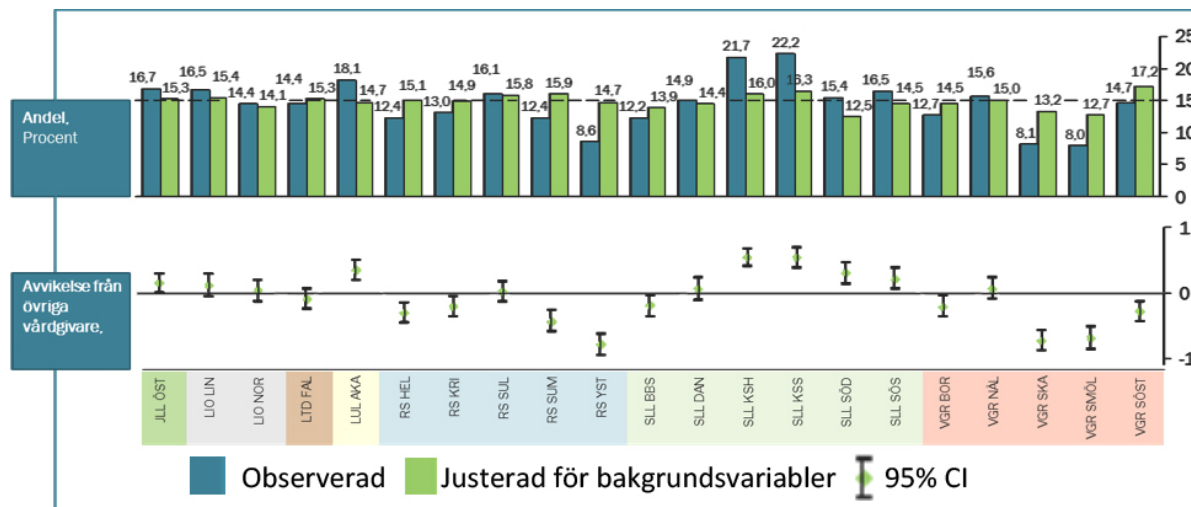
I en opublicerad analys av 96 444 förlossningar (enkelbörd, frisk moder, normal graviditet, huvudändläge, ej sectio tidigare) vid Sahlgrenska universitetssjukhuset under åren 2000-2014 jämfördes förlossnings sätt efter induktion utan medicinsk indikation i vecka 39 (n=985) med de som förlöstes efter vecka 39 (n=57 262).⁶ Det var signifikant fler sectio i induktionsgruppen (OR 1,7; 95 % KI 1,4-2,2). Liknande resultat från Dublin presenterades på SMFM:s möte i San Diego⁷ 2015. Deras tolkning var att det är ökad sectiofrekvens efter induktion i jämförelse med spontan förlossningsstart på kliniker med låg sectiofrekvens.

Vid en genomgång av databasen för alla förlösta på normalenheten (friska kvinnor med okomplicerade graviditeter) Sahlgrenska/Östra år 2010 analyserades tid från inskrivning på förlossningsavdelning till förlossning. För fullgångna förstföderskor, huvudändläge med spontan start var mediantiden 9,2 timmar, för induktioner var mediantiden 18,3 timmar (opublicerade data). För omföderskor från för övrigt liknande patientgrupp var mediantiden 3,1 timmar vid spontan start och 9,2 timmar efter induktion (opublicerade data). I en randomiserad studie av induktion jämfört med expektans hos förstföderskor studerades tid på förlossningen mellan de båda grupperna; induktionsgruppen var i genomsnitt 1521 minuter på förlossningen (SD 567) jämfört med 1068 minuter (SD 533) i expektansgruppen (p <001).⁸

I en nationell rapport publicerad maj 2015⁹ förelåg stor variation i andelen inducerade förlossningar mellan olika vårdgivare, både i observerade nivåer och efter justering för bakgrundsvARIABLER (ålder, född utanför EU, förstföderska, tidigare kejsarsnitt, icke huvudbudning, 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, hepato). 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.

Figur 1. Analys av andel induktioner av samtliga förlossningar under åren 2011-2012 vid 21 svenska förlossningsavdelningar; observerad frekvens induktioner och justerad för bakgrundsvariabler. Nedre panelen visar varje kliniks avvikelse från det justerade värdet.



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.

Metodbeskrivning

Litteratursökningen har utförts i följande steg:

Inventering av aktuella riktlinjer, DSOG-riktlinjer, NGF, NICE, ACOG

Systematiska översikter, i huvudsak Cochrane Library

Sökning av originalartiklar i PubMed

Sökord som använts i DSOGs riktlinjer: amniotomy, balloon catheter, dinoproston, dinoproston slow-release, sweeping of the membranes, membrane sweep, induction of labour, induction of labor, misoprostol, orally, vaginally, sublingually, off-label use, oxytocin, partus provocatus medicinalis

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

GRADE – för klassificering av styrkan på det vetenskapliga underlaget

Gradering av evidensstyrkan enligt GRADE⁹ baseras på det samlade vetenskapliga underlaget. Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är när den samlade litteraturen bedöms. Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering (SBU) tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias. Evidensstyrka graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)** När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare vetenskapligt underlag, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

GRADE – för klassificering av styrkan på rekommendationen

Rekommendationen kan vara stark eller svag, för eller emot en intervention.

Den baseras på fyra komponenter:

1. Styrkan i det vetenskapliga underlaget graderat enligt GRADE.
2. Nyttå-risk balans för interventionen.
3. Eventuella etiska implikationer och andra värderingar.
4. Kostnadsaspekter.

En svag rekommendation kan innebära att vissa villkor måste vara uppfyllda eller att det är en nytta-risk balans som kan värderas olika av olika patienter.

Bedömning av cervixmognad

Uterus är till största delen uppbyggd av glatt muskulatur medan cervix till ca 85 % består av bindväv. Under mognadsprocessen påverkar östrogen, progesteron, 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.¹⁰⁻¹⁴

Cervix mognadsgrad bedöms oftast vid vaginalpalpation med skattning enligt Cervix score (Tabell 1). Metoden har stor variabilitet både inom och mellan olika observatörer, men används vid bedömning av cervix inför induktion. En prospektiv studie av Xenakis¹⁵ (n=597) visade att induktioner med mycket omogen cervix (Cervix score 0-3), hade högre andel kejsarsnittsförlossningar än gruppen kvinnor med halvmogen cervix (Cervix score 4-6), beträffande både förstföderskor och omföderskor.¹⁶⁻¹⁸

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.¹⁶

Tabell 1. Cervix score (modifierad Bishop Score)

| Poäng | 0 | 1 | 2 |
|------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|
| Öppningsgrad | ≤0,5 cm | <0,5cm- ≤1,5 cm | >1.5 cm |
| Utplåning | Ingen | ≤ 50% | >50% |
| Konsistens | Fast | Medium | Mjuk |
| Position | Sakralriktad | Mediumriktad | Framåriktad |
| Station föregående fosterdel | Ovan/vid bäckeningång | Ovan spinae | Vid/nedom spinae |

Resultat

Litteratursökning:

Sökningen identifierade en aktuell guideline från DSOG (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi) ”Igangsættelse af fødsel” år 2014.¹⁹ Den genomgång som utfördes av DSOG har legat till grund för detta arbete.

Av systematiska översikter i Cochrane-biblioteket selekterades 19 systematiska översikter.

Fyra ytterligare/senare publicerade RCT identifierades i PubMed.

Metoder för induktion av förlossning

Mekaniska metoder för induktion av förlossning

Hinnsvepning

Litteratur: En systematisk översikt från Cochrane, ytterligare en RCT, NICE guideline.

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 till effekten av hinnsvepning är lokal frisättning av prostaglandin. Med frisättning av prostaglandin initieras en kaskad som resulterar i ytterligare produktion av prostaglandin (PGE-2- α -metaboliter och ökad fosfolipas-A2-aktivitet).

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

Effektivitet: se Tabell 2.

Patientupplevelse: I en metaanalys rapporterades obehag och smärta hos 70 % av kvinnorna.¹⁸ Boulvain et al. beskriver också obehag (31%) och smärta (22%) i förbindelse med hinnpolslösning.²⁰ Obetydliga blödningar är vanligare efter hinnsvepning jämfört med expektans (45% vs 26%, $p=0,02$). Majoriteten (77%) av kvinnorna tyckte att fördelarna övervägde nackdelarna och 87% rekommenderade hinnsvepning till andra patienter.

Tabell 2. Hinnsvepning jämfört med expektans, sammanfattning av vetenskapligt underlag.

| Referens | Utfall | Resultat Relativ risk (95% KI) | Slutsats | Kommentar |
|---|---|---|---|---|
| Cochrane; Boulvain, 2005 ¹⁸ n=2797, 22 studier, RCT | Ej förlöst inom 48 timmar 5 studier | RR 0,77 (0,70-0,84) | Rutinmässig hinnsvepning minskar risken att inte bli förlöst inom respektive tidsintervall samt minskar behovet av induktion. | Kan medföra obehag, blödning och oregelbundna kontraktioner. |
| | Ej förlöst inom 7 dagar | RR 0,71 (0,65-0,78) | | |
| | Induktion med andra metoder | RR 0,60 (0,51-0,71) NNT=8 (obs heterogena studier) | | |
| de Miranda, 2006 ²¹ n=742, RCT | Ej förlöst inom 7 dagar | RR 0,57 (0,46-0,71) | Hinnsvepning i vecka 41 minskar antalet överburna graviditeter och behovet av induktion. | |
| | Induktion med andra metoder | RR 0,56 (0,42-0,75) | | |

NICE – guidelines²² baseras på studierna ovan, och visar på minskat behovet av induktion ffa hos omfödreskor, fler spontana förlossningar, fler med okomplicerad vaginal blödning och fler upplever smärtor eller obehag.

Konklusion: Hinnsvepning minskar risken för att inte vara förlöst inom angivna tidsintervall och behovet av induktion.

GRADE ⊕⊕⊕⊕ starkt vetenskapligt underlag

Amniotomi

Litteratur: En systematisk översikt från Cochrane²³ med en RCT (n=20).

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 hål 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 stimulera värkar.

Effektivitet:

Det saknas studier av hög kvalitet där man inducerat med amniotomi utan samtidig medicinsk behandling. En RCT i Cochrane (n=20) var för liten för att dra slutsatser från.

Fördelar: Mer ”naturlig” induktion. Ger möjlighet att bedöma fostervattnet och för fosterövervakning med skalpelektrod.

Risker: Navelsträngsframfall. Uppåtstigande infektion.

Konklusion: Enbart amniotomi är otillräckligt studerat

GRADE ⊕○○○ otillräckligt vetenskapligt underlag

Ballongkateter

Litteratur: En systematisk översikt och en RCT.

Indikation: Induktion av förlossning vid omogen cervix (Bishops score <6). När det är tveksamt/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: Tryck mot 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.²⁴

Typer av ballongkatetrar: Inkluderar olika typer av hydrofila- eller syntetiska osmotiskt verkande dilatatorer och ballongkatetrar som införs i cervixkanalen. Bara ballongkatetrar används i Sverige.

Enkelballongkateter (t.ex. Foleykateter nr 14-16-18-24, med 25-50 ml ballong). Införs genom

cervixkanalen, därefter fylls ballongen med NaCl-lösning 0,9%. Ballongen dras tillbaka så att den ligger mot inre modermunnen. Katetern fixeras sedan på patientens lår. Man kan eventuellt dra i katetern. Katetern kommer ut av sig själv eller 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 cervixkanalen och placeras på var sin sida av inre modermunnen. 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. Det är inte nödvändigt att dra i katetern. Katetern tas bort efter 12-18 timmar, vid vattenavgång eller när förlossningen börjar.

Vanligen utförs sedan amniotomi och ett oxytocindropp sätts.

Effektivitet: Se Tabell 3.

Ballongkateter vs ingen behandling: Två RCT, båda med få deltagare, har jämfört användning av ballongkateter med ingen behandling. I den ena studien (n=127) jämfördes cervix elasticitet hos kvinnor som fick ballongkateterbehandling i 12 timmar med kvinnor utan behandling.²⁵

Omogen cervix påvisades 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 ingen behandling.²⁶

Ballongkateter vs prostaglandinbehandling (alla typer): I en Cochraneanalys av totalt 23 RCT (n=3 474 kvinnor) jämfördes användning av ballongkateter med prostaglandinpreparat.²⁴ Efter ballongkateter var 52 % vaginalt förlösta inom 24 timmar jämfört med 62% i prostaglandingruppen. Kejsarsnittsfrekvensen var ungefär lika i båda grupperna (27% jämfört med 25%). I en meta-analys med 1 603 kvinnor (totalt 9 studier) jämfördes användning av ballongkateter med vaginal misoprostolbehandling. Det sågs ingen skillnad i tid till förlossning eller förekomst av kejsarsnitt mellan grupperna.²⁷ I en studie randomiserades 825 kvinnor med okomplicerad enkelbörd utan tidigare kejsarsnitt till antingen induktion med ballongkateter (n=412) eller behandling med vaginalt prostaglandin E₂ gel (n=412).²⁸ Andelen spontan vaginal förlossning var lika i grupperna (66% vs 67%), liksom förekomsten av kejsarsnitt (23% vs 20%).²⁸

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; nio RCT, n=1 931).²⁹ Det finns inte data som visar ökad neonatal eller maternell morbiditet, några enskilda 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. Studierna är gjorda på kvinnor med intakta hinnor. 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.³⁰

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 utgörs av 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.³¹ Denna studie uppvisade sectiofrekvensen 22,3%, men kontrollgrupp saknades.

Tabell 3. Ballongkateter, sammanfattning av vetenskapligt underlag

| Referens | Utfall (n=studiepop) | Resultat Relativ risk (95% KI) | Slutsats |
|--|--|--------------------------------------|---|
| Ballongkateter versus ingen behandling | | | |
| Cochrane; Jozwiak 2012 ²⁴ : n=171, 2 RCT | Omogen cervix efter 12 timmar (En studie n=127) | 86% vs 6%, RR 0,07 (0,03-0,19) | Ballongkateter ger cervixmognad. |
| Ballongkateter versus alla former av prostaglandin behandling | | | |
| Cochrane; Jozwiak 2012 ²⁴ n=3474, 23 RCT | Kejsarsnitt (n=3202) | 27% vs 25%, RR 1,01; (0,90-1,13) | Ingen skillnad i andelen kejsarsnitt. |
| | Ej vaginalförlösta inom 24 timmar (n=1142) | 48% vs 38%, RR 1,26 (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 (0,08-0,43) | Risken för överstimulering var mindre vid användning av ballongkateter. |
| | Korioamnionit (n=232) | 3% vs 2%, RR 1,00 (0,21-4,75) | Ingen skillnad i frekvens av korioamnionit. |
| RCT; Jozwiak 2011 ²⁸ (inte med i Cochraneöversikt) n=824 | Kejsarsnitt (n=824) | 23% vs 20%, RR 1,13 (0,87-1,47) | Ingen skillnad i andelen kejsarsnitt. |

Konklusion:

Ballongkateter jämfört med ingen behandling kan ge cervixmognad **GRADE ⊕⊕○○**

Ballongkateter jämfört med prostaglandin:

- ger ingen skillnad i andel kejsarsnitt **GRADE ⊕⊕⊕⊕**
- ger sannolikt ingen skillnad i andel vaginalförlösta inom 24 timmar **GRADE ⊕⊕⊕○**
- minskar sannolikt risken för överstimulering med CTG-påverkan **GRADE ⊕⊕⊕○**
- kan ge samma risk för korioamnionit **GRADE ⊕⊕○○**

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, ruptur 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 cervix uteri och även i corpus. 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.³² Inflammatoriska mediatorer som cytokiner och inflammationsceller

ökar³³ och endokrina faktorer som östrogen, progesteron och androgennivåer är involverade utmognadsprocessen.^{34,35}

Ovanliga biverkningar av prostaglandiner, som dock sällan behöver medikamentell behandling, är feber, kräkningar och diarré. PGE₂ verkar bronkdilaterande – inte bronkkonstringerande.³⁶

Studier av effekten på myometriet 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.³⁷

Uppgifter om optimalt tidsintervall efter applikation av prostaglandin till stimulering med oxytocin är sparsamma. I en systematisk översikt från Canada³⁸ rekommenderas att oxytocinstimulering inte skall påbörjas förrän fyra timmar förflutit efter senaste applikation av PGE₁.

Dinoproston

Preparat registrerade i Sverige:

Minprostin[®], 2 mg vaginalgel; Minprostin[®] 1mg, vaginalgel; Propess[®] 10mg vaginalinlägg; Minprostin 0,5mg intracervikal gel är avregistrerat.

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 påverkan³³ liksom hormonbalansen med påverkan av östrogen, progesteron och androgennivåer verkar vara av betydelse.^{34,35} Nedan kommer behandling med intracervikal gel, intravaginal gel och depåpreparat behandlas. Dinoproston har i många år varit förstaval bl.a. pga. officiell licens för användning vid induktion. Det finns ett flertal beredningsformer för vaginal applikation där doser och tider för applikation samt behandlingstid skiljer sig åt avsevärt.

Litteratur: Två systematiska Cochrane-översikter och NICE-guideline.

Vaginalt prostaglandin (PGE₂ and PGF_{2a}) för induktion av förlossning i tredje trimestern har blivit utvärderat i en Cochraneöversikt 2014³⁹, som är en uppdatering av en systematisk översikt som publicerades 2009 av Kelly et al.⁴⁰ I Cochranerapporten utvärderas effekten av induktion med vaginal applikation av PGE₂ (dinoproston) och PGF_{2a} (karboprost) jämfört med placebo eller ingen behandling och man 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=11 487). Jämfört med översikten från 2009 har 7 nya RCTs med sammanlagt 778 kvinnor tillkommit.

Effektivitet dinoproston vs placebo

Av totalt 39 RCT med 6761 kvinnor angavs i 15 studier tidsmått till förlossning men bara två^{41, 42} 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% KI 0,02-4,83). Risken för överstimulering med fosterhjärtpåverkan ökade RR 3,16 (95% KI 1,67 -5,98),⁴³⁻⁵⁵ (n=1359). Ingen skillnad i risk för kejsarsnitt RR 0,91 (95% KI 0,81-1,02), 36 studier^{36,41-44,46,49-53,56-78} (n=6599). För utvärdering av neonatala och maternella komplikationer bedöms alla studier vara för små. Subanalyser med multipara, primipara, omogen cervix och mogen cervix visade liknande utfall.

Effektivitet dinoproston vaginal gel vs intracervikal gel

I en Cochrane review 2008⁷⁹ analyserades sammanlagt 29 RCT studier^{42,51,80-105} med sammanlagt 3 881 kvinnor där induktion med intracervikal applikation av PGE₂ jämfördes med intravaginal applikation av

PGE₂. Elva RCT studier^{42,82,86,88,89,98,99,101,102,105,106} visade att vaginal administration resulterade i fler vaginala förlossningar inom 24 timmar efter induktionsstart RR 1,26 (95% KI 1.12-1.42). Kejsarsnittsfrekvensen skiljde sig inte åt mellan grupperna, 28 studier^{42,51,80-105}; RR 1,07 (95% KI 0,93-1,22). Resultat från 13 studier^{51,82,84,86,88,89,92,94-96,98,100,104}, visade ingen skillnad i antal överstimuleringar med fosterhjärtpåverkan; RR 0,76 (95% KI 0,39-1,49).

Effektivitet dinoproston pessar/suppositorium (vaginalinlägg) vs dinoproston gel

Två studier med sammanlagt 159 kvinnor analyserades. Utfallet förlossningar inom 24 timmar rapporterades ej. Överstimulering med fosterhjärtpåverkan hade lägre frekvens vid behandling med dinoproston som vaginalgel (1,3% vs 11,2%, RR 0,16, 95% KI 0,03-0,87).^{107,108} I en av studierna¹⁰⁷ användes 5 mg PGE₂ som engångsdos både i slowrelease form och som gel där gelen var högre doserad än den som vanligen används i Sverige. Den andra studien¹⁰⁸ 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% KI 0,38-1,11). En studie (n=90)¹⁰⁷ visade inga skillnader i frekvensen överstimulering med fosterhjärtljudspåverkan mellan grupperna (0% vs 4,4%, RR 0,20, 95% KI 0,01-4,05) medan den andra studien ej hade med detta utfall. Subanalyser med multipara, primipara, omogen cervix och mogen cervix visade liknande utfall.

Effektivitet dinoproston slow release (SR) vaginalinlägg vs dinoproston övriga beredningsformer

Totalt tretton studier¹⁰⁹⁻¹²¹ med sammanlagt 1436 kvinnor jämförde dinoproston i depåform jämfördes med dinoproston, alla typer av beredning. Tre studier^{114,117,120}, n=450, visade ingen skillnad i sannolikheten för vaginal förlossning inom 24 timmar, måttlig evidensgrad. Analys från fem studier^{110, 114, 117, 118, 120} (n=643) visade ingen skillnad i risken för överstimulering med fosterhjärtpåverkan; RR 2,15 (95% KI 0,89-5,21), måttlig evidensgrad med oklar risk för bias. Ej heller risken för kejsarsnitt skiljde sig mellan grupperna, 11 studier^{110-115,117-121}, 1262 kvinnor, (20,4% vs 20,1%, RR 1,02, 95% KI 0,82-1,26). Materialet var för litet för att utvärdera maternella och fetala komplikationer.

Effektivitet vaginaltablett vs gel

I den systematiska översikten från 2014³⁹ analyserades sju studier (n=1086) med vaginaltablett eller gel. Utfallet med antal vaginala förlossningar inom 24 timmar, i tre studier^{99,122,123} (n=566) RR 1,03 (95% KI 0,85-1,26), efter behandlingsstart var lika i grupperna. En RCT¹²³ med vaginalgel 0,5-1 mg applicerat med 6h intervall vs vag tablett 3 mg/24 h visade ingen skillnad 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 minuter (8960-2640), p=0,03). Sex studier med sammanlagt 1046 kvinnor^{99,122-126} visade ingen skillnad i sectiofrekvens; RR 0,91 (95% KI 0,72-1,17). Studien av Murray¹²⁵ inkluderade 200 kvinnor och visade ingen skillnad i risk för överstimulering med fosterhjärtljudpåverkan; RR 2,0 (95% KI 0,18-21,7). Det var även högre andel misslyckade induktioner i vaginaltablett gruppen (10,8% vs 1,2%, p=0.01).

Effektivitet dinoproston låg dos < 3mg vs dinoproston hög dos > 3mg

Sammanlagt åtta RCT med 1615 kvinnor ingick.^{108,111,113,115,119,126-128} Som lågdospreparat, dinoproston < 3mg/dos, användes vaginalinlägg i en studie¹²⁸ och i de övriga sju vaginalgel.^{108,111,113,115,119,126,127} För högdos behandling, dinoproston > 3 mg/dos, användes vaginalinlägg slow release 10 mg i fyra studier, vaginalinlägg med annan styrka i två studier, en studie använde upprepade vaginaltabletter och en studie använde upprepade gel applikationer. Här jämfördes bland annat frekvensen överstimulering med fosterhjärtpåverkan, kejsarsnittsfrekvensen och neonatalt utfall redovisat som låg Apgar score vid förlossningen.

En RCT¹⁰⁸, (n=69) hade som utfallsvariabel överstimulering med fosterhjärtpåverkan, där ingen skillnad kunde påvisas; RR 0,15 (95% KI 0,02-1,13). I sju RCTs (n=1546) skiljde sig inte kejsarsnittsfrekvensen mellan hög och lågdosbehandling RR 1,02 (95% KI 0,02-1,31). Låg Apgar score jämfördes i tre RCT^{108,115,127} (n=955) och visade ingen skillnad mellan grupperna; RR 0,51 (95% KI 0,24-1,09).

Ett flertal internationella riktlinjer har utarbetats.

Enligt utdrag från NICE¹²⁹ som kom 2008 föreslås följande:

Dinoproston gel administration: 1-2 mg vaginalt var 6-8 timme, maximalt 6 mg/dygn. Maxdos 4 mg vid varje applikation.

Tabell 4. "Vaginal prostaglandin (PGE₂ and PGF₂α) for induction of labour at term" (Cochrane review 2014³⁹). PGE₂ (alla regimer) jämfört med placebo eller ingen behandling för induktion av förlossning hos fullgångna gravida. Evidensgradering enligt GRADE från Cochrane.

| Referens Antal patienter (studier) | Utfall | Resultat Relativ Risk (95% KI) | Slutsats GRADE | Kommentar |
|---|--|--------------------------------------|---|--|
| 384 (2 RCT) | Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar. | RR 0,32 (0,02-4,83) | ⊕○○○ Otillräckligt vetenskapligt underlag | Användbara data i bara 2 av 15 RCT som rapporterar tid som utfall. Totalt 39 studier. |
| 1359 (15 RCT) | Överstimulering med påverkan av fosterhjärtfrekvens. | RR 3,16 (1,67-5,98) | Sannolikt ökad risk för överstimulering med påverkan av fosterhjärtfrekvens. ⊕⊕⊕○ Måttligt starkt vetenskapligt underlag | Risken för bias oklar i alla studier vilket är en begränsning. |
| 6599 (36 RCT) | Kejsarsnitt | RR 0,91 (0,81-1,02) | Sannolikt ingen skillnad. ⊕⊕⊕○ Måttligt starkt vetenskapligt underlag | Den största studien med en fjärdedel av patienterna har låg risk för bias. I de övriga oklar bias. |
| 3638 (9 RCT) | Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet. | RR 0,46 (0,09-2,31) | Kan resultera i inga skillnader i neonatal morbiditet och mortalitet. ⊕⊕○○ Begränsat vetenskapligt underlag | Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader. |
| 530 (3 RCT) | Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet. | RR 2,23 (0,34-14,76) | Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ | Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader. |

Konklusion :**Dinoproston vaginalt jämfört med placebo:**

- ökar sannolikt risk för överstimulering med påverkan av fosterhjärtfrekvens. **GRADE ⊕⊕⊕○**
- ger sannolikt ingen skillnad i sectiofrekvens **GRADE ⊕⊕⊕○**
- kan resultera i inga skillnader i neonatal morbiditet och mortalitet **GRADE ⊕⊕○○**
- för utfallen ”ingen vaginal förlossning inom 24 timmar” och ”allvarlig maternell morbiditet och mortalitet” var det vetenskapliga underlaget otillräckligt. **GRADE ⊕○○○**

Dinoproston vaginal gel vs intracervikal gel:

Ingen evidensgradering eftersom inget preparat för intracervikal applikation är registrerat i Sverige efter 2015-12-31.

Dinoproston vaginalinlägg vs dinoprostongel:

Ingen evidensgradering eftersom inget preparat är registrerat i Sverige.

Dinoproston vaginalinlägg jämfört med övriga dinoprostonberedningar:

Ger sannolikt ingen skillnad i vaginal förlossning inom 24 timmar, överstimulering medpåverkan av fosterhjärtfrekvens eller kejsarsnitt. **GRADE ⊕⊕⊕○**

Dinoprostone vaginaltablett jämfört med gel:

Ger sannolikt ingen skillnad i vaginal förlossning inom 24 timmar eller sectiofrekvens

GRADE ⊕⊕⊕○

Misoprostol**Preparat registrerade i Sverige:**

Tablett Cytotec[®] 200 µg ,Vaginalinlägg Misodel[®] 200 µg

Misoprostol är en syntetisk prostaglandin E₁-analog. Läkemedlet i tablettform används ”off-label”. Sedan hösten 2014 finns ett vaginalinlägg som är godkänt av Läkemedelsverket för induktion av förlossning.

Internationellt är det stor användning av misoprostol för induktion av förlossning då det har flera fördelar jämfört med dinoproston. Det finns data från över 11 000 graviditeter igångsatta med misoprostol i jämförelse med dinoproston.

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

Oralt misoprostol**Bakgrund**

Det är uppenbart lättare att ge och ta medicin peroralt. Vid vattenavgång kan antalet

vaginalundersökningar reduceras och studier tyder på att detta ger färre infektioner.¹³⁰

De första studierna som jämförde oralt misoprostol med placebo eller vaginal misoprostol och dinoprostol, publicerades strax efter år 2000. Sedan dess har många sammanställningar presenterats, varav 76 studier (14 412 kvinnor) är bedömda i den senaste Cochraneöversikten från 2014¹³¹, 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 oralt misoprostol jämfört med andra metoder.¹³²⁻¹³⁴

Litteratur: En Cochrane översikt¹³⁵

Oralt misoprostol jämfört med placebo

Nio studier med sammanlagt 1109 kvinnor jämförde oralt misoprostol med placebo/ingen behandling. Oralt misoprostol-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 oralt misoprostol-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. Det fanns en association mellan oralt misoprostol 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.

Tabell 5. Oralt misoprostol jämfört med placebo.

| Referens Antal patienter (studier) | Utfall | Resultat Relativ Risk (95% KI) | Slutsatser och kommentarer |
|---|---|--------------------------------------|--|
| 1 studie n=96 | Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar | 0,16 (0,05-0,49) | Misoprostol ökar sannolikheten för förlossningen inom 24 timmar |
| 7 studier n=669 | Överstimulering med påverkan av fosterhjärtfrekvens | 3,15 (0,13-75,1) | Kan resultera i ingen skillnad |
| 8 studier n=1029 | Kejsarsnitt | 0,72 (0,54-0,95) | Minskar sannolikheten för kejsarsnitt |
| 1 studie n=80 | Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet | Går inte att beräkna | Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna |
| 1 studie n=80 | Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet | Går inte att beräkna | Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna |

Konklusion:**Misoprostol oralt jämfört med placebo:**

- ökar sannolikheten för vaginal förlossning inom 24 timmar **GRADE ⊕⊕⊕○**
- inga skillnader i överstimulering med påverkan av fosterhjärtfrekvens har beskrivits **GRADE ⊕⊕○○**
- minskar sannolikt risken för kejsarsnitt **GRADE ⊕⊕⊕○**
- för utfallen av neonatal och maternell morbiditet samt mortalitet var det vetenskapliga underlaget otillräckligt **GRADE ⊕○○○**

Oralt misoprostol jämfört med annat läkemedel eller annan administrationsväg**Oral misoprostol vs vaginalt dinoproston**

Totalt 3859 födande (11 RCT) blev randomiserade till oralt misoprostol eller vaginalt dinoproston. Den vanligaste använda doseringen av oralt misoprostol var 20µg varannan timme. Dinoproston administrerades vaginalt i form av gel 1-3 mg eller tablett 2-3 mg.

I oralt misoprostol-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 oralt misoprostol-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 oralt misoprostol-gruppen; RR 0,60 (95% KI 0,37-0,9).

Tabell 6. Oralt misoprostol jämfört med vaginalt dinoproston.

| Referens Antal patienter (studier) | Utfall | Resultat Relativ Risk (95% KI) | Slutsats och kommentar |
|--|---|--------------------------------------|--|
| 11 studier n=3859 | Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar | 1,09 (0,99-1,20) | Ingen skillnad i andelen förlösta vaginalt inom 24 timmar. |
| 8 studier n=2677 | Överstimulering av uterus med påverkan av fosterhjärtfrekvens | 0,94 (0,61-1,44) | Ingen skillnad i frekvens av överstimulering med fosterljudspåverkan |
| 10 studier n=3592 | Kejsarsnitt | 0,88 (0,78-0,99) | Minskad risk för kejsarsnitt med oralt misoprostol |
| 1 studie n=741 | Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet | Går inte att beräkna | Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna |
| 2 studier n=1436 | Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet | Går inte att beräkna | Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna |

Konklusion:

Misoprostol oralt jämfört med dinoproston vaginalt

- sannolikt ingen skillnad i andelen vaginalt förlösta inom 24 timmar. **GRADE ⊕⊕⊕○**
- kan resultera i inga skillnader i överstimulering med påverkan av fosterhjärtfrekvens **GRADE ⊕⊕○○**
- minskar sannolikt risken för kejsarsnitt **GRADE ⊕⊕⊕○**
- för utfallen av neonatal och maternell morbiditet samt mortalitet var det vetenskapliga underlaget otillräckligt **GRADE ⊕○○○**

Oralt misoprostol vs vaginalt misoprostol

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

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 oralt misoprostol 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 effektmått 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 oralt misoprostol-gruppen. Oralt misoprostol ökade risken för mekoniumfärgat fostervatten; RR 1,22 (95% KI 1,03-1,44).

Oralt misoprostol 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 oralt misoprostol och vaginalt misoprostol. Hyperstimulationssyndrom (överstimulering med CTG-förändringar) var effektmått i 15 studier. Sammantaget fanns inte någon skillnad mellan de två administrationssätten; RR 0,71 (95% KI 0,47-1,08)¹³¹ då det gäller överstimulering. Dosen 200µg oralt misoprostol gav en signifikant ökad andel med överstimulering. Om dessa studier togs bort ur analysen sågs en lägre andel med överstimulering med CTG-påverkan med oralt misoprostol; 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 oralt misoprostol-gruppen som inte hade fött inom 24 timmar; RR 1,25 (95% KI 1,01-1,55).

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

Tabell 7. Oralt misoprostol jämfört med vaginalt misoprostol.

| Referens Antal patienter (studier) | Utfall | Resultat Relativ Risk (95% KI) | Slutsats och kommentar |
|---|---|--------------------------------------|---|
| 14 studier n 2448 | Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar | 1,08 (0,86-1,36) | Ingen skillnad i andelen förlösta vaginalt inom 24 timmar. |
| 19 studier n 2507 | Överstimulering av uterus med påverkan av fosterhjärtfrekvens | 0,71 (0,47-1,08) | Ingen skillnad i frekvens av överstimulering med fosterljudspåverkan. Dosberoende effekt, risken är signifikant minskad med 25 mikrogram och ökad med 200 mikrogram oralt misoprostol |
| 36 studier n 6326 | Kejsarsnitt | 0,93 (0,81-1,07) | Ingen skillnad i kejsarsnittsfrekvens. |
| 10 studier 1772 | Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet | 0,90 (0,60-1,33) | Ingen skillnad av risk för allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet. |
| 9 studier 1789 | Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet | 2,00 (0,19-20,90) | Enstaka fall i en av studierna, i övriga fanns inga fall i någon av grupperna. |

Konklusion:

Misoprostol oralt jämfört med misoprostol vaginalt:

- ger sannolikt ingen skillnad i andelen vaginal förlösta inom 24 timmar **GRADE ⊕⊕⊕○**
- ger sannolikt ingen skillnad i kejsarsnittsfrekvens **GRADE ⊕⊕⊕○**
- kan resultera i inga skillnader av neonatal morbiditet och mortalitet **GRADE ⊕⊕○○**
- för utfallet allvarlig maternell morbiditet och mortalitet var det vetenskapliga underlaget otillräckligt **GRADE ⊕○○○**

Oralt misoprostol vs vaginalinlägg dinoproston

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

Oralt misoprostol vs vaginalinlägg misoprostol

Inga studier har hittats.

Oralt misoprostol vs sublinguallt misoprostol

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

Oralt misoprostol vs oxytocin

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

Sectiofrekvensen var reducerad i oralt misoprostol-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.

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

En subanalys av 758 kvinnor med PROM avvek inte från huvudresultatet, förutom för effektmaßtet mekoniumfärgat fostervatten, som inte nådde statistisk signifikans.

Jämförelse av olika dosregim för oralt misoprostol

oralt misoprostol 20 µg varje timme vs oralt misoprostol 50 µg var 4:e timme

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

Oralt misoprostol 50 µg vs oralt misoprostol 100 µg

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

Oralt misoprostol 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 utfall som registrerades.

Oralt misoprostol 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.

Beredning av oralt misoprostol

Baseras på Läkemedelverkets laborietredning kring beredning av tablett Cytotec från 2012.¹³⁶ För dosnoggrannhet rekommenderas att en 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 tre timmar från första dosen).

Vaginalt misoprostol

Bakgrund

En Cochraneöversikt från 2010¹³⁷ 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.¹³¹ Detta är orsaken till att vi inte fördjupar oss på vaginalt administrerat misoprostol i form av tabletter i denna riktlinje.

Misoprostol vaginalinlägg

Misoprostol kan administreras som vaginalinlägg som kontinuerligt frisätter det aktiva ämnet. Inlägget 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 vaginalinlägg med peroralt misoprostol. Man har i en RCT jämfört dinoprostol och misoprostol vaginalinlägg (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.¹³⁸

Oxytocin

Preparat registrerade i Sverige:

Syntocinon[®], Oxytocin Pilum[®], Oxytocin Ebb[®]

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 vid sekundär värksvaghet men även för induktion av förlossningen. Oxytocin är förstahandsmetod i huvudsak vid förlossningar som börjar med vattenavgång utan värkar.

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 uttrötts 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 uterusmuskulaturen 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.

Litteratur: Cochrane review från 2009.¹³⁹

Oxytocin vs placebo

Cochraneöversikten inkluderar 25 studier med 6660 kvinnor i analysen.

Effektivitet: se Tabell 8.

Tabell 8. ”Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour” (Cochrane review 2009¹³⁹) oxytocin jämfört med placebo eller ingen behandling för induktion av förlossning. Evidensgradering enligt GRADE.

| Referens Antal patienter (studier) | Utfall | Resultat Relativ Risk (95% KI) | Slutsats GRADE | Kommentar |
|---|--|--------------------------------------|---|---|
| Tre RCT n=399 | Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar | RR 0,16 (0,10-0,25) | Oxytocin jämfört med placebo ökar sannolikheten för förlossning inom 24 timmar. ⊕⊕⊕⊕ Starkt vetenskapligt underlag | Studier av kvinnor med PROM (Vattenavgång utan värkar) |
| 24 RCT n=6620 | Kejsarsnitt | RR 1,17 (1,01-1,35) | Oxytocin jämfört med placebo ökar andelen kejsarsnitt ⊕⊕⊕⊕ Starkt vetenskapligt underlag | 21 RCT med PROM 3 RCT utan PROM (n=161) |
| 10 RCT n=4816 | Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet | RR 0,63 (0,26-1,51) | Kan resultera i inga skillnader i neonatal morbiditet och mortalitet ⊕⊕○○ Begränsat vetenskapligt underlag. | Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader. |

Undergrupper

Mogen vs omogen cervix. När omogen cervix var inklusionskriterium, visade resultaten på samma sätt som ovan. Relativ risk för sectio var 1,20 (95% KI 0,89-1,62). Bara två studier bidrog med data till analyserna av kvinnor med mogen cervix, men det var ingen skillnad från huvudgruppen. Eftersom de flesta av kvinnorna i studierna hade PROM vid tidpunkten för inklusion (20 av 25 studier) var subanalysen för kvinnor med PROM inte annorlunda än för huvudgruppen.

I en RCT har man analyserat riskgrupper för ökad sectiofrekvens vid PROM.¹⁴⁰ Man fann att förstföderskor med omogen cervix hade en ökad risk för sectio¹⁴¹; OR 5,6 (95% KI 2,5-12,6). I denna grupp kan man teoretiskt sett ha nytta av att inducera med prostaglandin men detta har inte visats i någon studie. Det finns studier där man observerat högre andel maternella/neonatala infektioner om man utfört en vaginal undersökning >24 timmar före förlossningen.^{130,142} Det finns inga randomiserade studier med denna frågeställning, men om man överväger prostaglandinbehandling vid omogen cervix hos förstföderskor kan peroral behandling innebära mindre risker för infektion än vaginal behandling.

Litteratur: En Cochrane översikt¹³⁹ som bygger på 27 studier med 4564 kvinnor.

Effektivitet: se Tabell 9

Tabell 9. Oxytocin jämfört med vaginal PGE₂ för induktion av förlossning (Cochrane översikt 2009¹³⁹). Evidensgradering enligt GRADE.

| Referens Antal patienter (studier) | Utfall | Resultat Relativ Risk (95% KI) | Slutsats GRADE | Kommentar |
|---|---|---|---|---|
| 5 RCT n=323 | Omogen cervix efter 12-24 timmar | RR 2,42 (1,43-4,09) | Oxytocin resulterar sannolikt i högre andel kvinnor med omogen cervix efter 12-24 timmar jämfört med vaginalt PGE ₂ Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | |
| Två RCT n=260 | Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar | RR 1,77 (1,31-2,38) | Oxytocin resulterar sannolikt i högre andel oförlösta Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ | |
| 26 RCT n=4514 | Kejsarsnitt | RR 1,11, (0,94-1,30) | Ingen skillnad ⊕⊕⊕⊕ Starkt vetenskapligt underlag. | |
| 3 RCT n=2759 | Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet | RR 3,00 (0,31-28,82) | ⊕○○○ Otillräckligt vetenskapligt underlag | Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader. |
| 3 RCT n=175 | Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet | RR 0,37 (0,02-8,93) | ⊕○○○ Otillräckligt vetenskapligt underlag | Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader. |

Det var ingen skillnad i överstimulering med påverkat CTG. Det var bara två rapporterade fall av 843 kvinnor i båda grupper. 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.

I undergruppen PROM visade en stor randomiserad studie⁶⁴ ingen skillnad i andel förlösta med kejsarsnitt men en ökad andel neonatala infektioner i prostaglandingruppen.

Oxytocin vs slow release dinoproston

I en RCT från Turkiet (n=100)⁴⁷ jämfördes slow-release dinoproston (10 mg) följt av oxytocin sex 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 tidsintervallet induktion till förlossning eller maternella och neonatala komplikationer jämfört med oxytocin enbart.

Sectiofrekvensen var 6% (n=3) i dinoprostongruppen och 2% (n=1) i oxytocingruppen, p=0,365.

Oxytocin vs oralt misoprostol

Se avsnitt under oralt misoprostol.

Konklusion

Oxytocin för induktion:

-ger jämfört med placebo till patienter med PROM sannolikt högre andel förlösta inom 24 timmar. **GRADE ⊕⊕⊕○**

-vid PROM kan oxytocin ge en lägre risk för korioamnionit och behov av antibiotika till barnet jämfört med vaginalt prostaglandin. **GRADE ⊕⊕○○**

-Vid PROM och omogen cervix hos förstföderska kan man inte bedöma effekten av oralt misoprostol jämfört med oxytocin avseende risken för sectio **GRADE ⊕○○○**

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:

Amniotomi, sedan oxytocindropp.

Ballongkateter, sedan amniotomi (+ oxytocindropp).

Prostaglandin, sedan amniotomi (+oxytocindropp).

Prostaglandin, sedan ballong.

Ballong, sedan prostaglandin.

Sekventiell induktion används ofta men det finns få studier och stora skillnader mellan studierna och det är därför svårt att dra slutsatser.

Amniotomi följt av oxytocin för induktion av förlossningen

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

Litteratur: Cochrane översikt 2009¹³⁹

Effektivitet: se Tabell 10

Tabell 10. Amniotomi följt av oxytocin jämfört med enbart oxytocin för induktion av förlossning (Cochrane översikt 2009¹³⁹). Evidensgradering enligt GRADE.

| Referens Antal patienter (studier) | Utfall | Resultat Relativ Risk (95% KI) | Slutsats GRADE |
|---|---|--------------------------------------|---|
| Två RCT ^{143, 144} n=296 | Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar | RR 0,13 (0,04-0,41) | Oxytocin resulterar sannolikt i högre andel förlösta inom 24 timmar Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ |
| Två RCT n=511 | Kejsarsnitt | RR 0,46 (0,16-1,30) | Kan resultera i inga skillnader i neonatal morbiditet och mortalitet ⊕⊕○○ Begränsat vetenskapligt underlag |

Prostaglandin och/eller ballongkateter

Ballongkateter och prostaglandinbehandling vs prostaglandinbehandling

I ett tysk randomiserad studie från 2011 (n=122) blev kvinnorna lottade till antingen misoprostol (kontrollgrupp) eller ballongkateter med samtidig administrering av misoprostol (studiegruppen).¹⁴⁵ Man fann en signifikant kortare tid från induktion till förlossning i studiegruppen men ingen skillnad i sectiofrekvens.

En Cochraneöversikt²⁴ (n=1295, 8 RCT) 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 skattningarna är därför osäkra. Detsamma gäller för studier som jämför enkel ballongkateter vs dubbel ballongkateter med prostaglandinpreparat.

Konklusion

Amniotomi följt av oxytocin för induktion resulterar sannolikt i högre andel förlösta inom 24 timmar.

GRADE ⊕⊕⊕○

Övriga induktionsmetoder

Akupunktur

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 cervix¹⁴⁶ medan andra studier inte har kunnat visa effekt av akupunktur för induktion.^{147,148}

Tabell 1. Akupunktur

| Referens | Utfall | Resultat Relativ Risk (95% KI) | Slutsats |
|---|---|--------------------------------------|---------------|
| Cochrane review; Smith 2013 ¹⁴⁸ n=212, 3 RCT | Behov av induktion. | RR 1,03 (0,91-1,16) | Ingen effekt. |
| RCT: Modlock 2010 ¹⁴⁷ n=125 | Behov av induktion 24 timmar efter behandling. | RR 0,85 (0,33-2,2) | Ingen effekt. |
| RCT: Smith 2008 ¹⁴⁹ n=364 | Behov av induktion 52 timmar efter behandling. | p=0,83 | Ingen effekt. |

Samlag

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.¹⁵⁰

Bröststimulering

Bröststimulering anses inducera förlossning med en ökad produktion av oxytocin som leder till kontraktioner. En systematisk review¹⁵¹ (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 en 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 MFR¹⁵² 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.^{153,154} Litteraturen är dock mycket sparsam om induktion relaterat till kvinnans BMI, finns bara få kohortstudier.

Vid litteraturgenomgång omkring induktion vid högt BMI är finner man följande samband: Induktionsfrekvens för överviktiga kvinnor; BMI > 29 är en riskfaktor för induktion. Det finns ingen koppling mellan viktökning under graviditeten och risk för induktion.¹⁵⁹

Sannolikhet för sectio för överviktiga kvinnor

BMI > 29 är en riskfaktor för sectio.¹⁵⁹ Man har inte hittat någon koppling mellan viktökning under graviditeten och sectio.¹⁵⁹ I en retrospektiv kohortstudie (n=80 887) fanns ökande risk för sectio med ökande BMI innan graviditeten.¹⁵⁶ Risk kopplas bl.a. ihop med större barn (Bishop score, indikation och induktionsmetod är inte beskrivet). Ett linjärt förhållande mellan ökande BMI och akut sectio efter induktion finns beskrivet.¹⁶⁰

Komplikationer för överviktiga kvinnor

I en retrospektiv kohortstudie (n=1273) fanns ökad risk för sectio, oxytocinbehov och längre förlossningsduration med ökande BMI.¹⁵⁵ Induktionsmetoderna var vaginalt dinoprostol 10 mg, vaginalt misoprostol 50 µg eller 100 µg. 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 (gestationsålder 41+3 veckor).¹⁵⁸ Bishop score var inte beskrivet.

Induktion p.g.a. preeklampsi eller överburenhet för överviktiga kvinnor

Hos kvinnor som induceras p.g.a. preeklampsi är sectiofrekvensen ökad vid fetma och stor viktökning under graviditeten.¹⁶¹ I samma studie är epidural en skyddande faktor mot sectio (p<0,001). Hos kvinnor, som induceras p.g.a. överburenhet (gestationsålder>42 veckor), ökar förhöjt BMI risken för sectio, risken ökar med ökande BMI.¹⁶²

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.¹⁶³

Läkemedelsdoser för överviktiga kvinnor

Det är ökad risk för misslyckad induktion med dinoprostol vid BMI >25; RR 3,5 (95% KI 1,7-7,1). Däremot finns ingen association mellan misslyckad induktion och viktökning under graviditeten (p=0,98).¹⁶⁴ I en retrospektiv kohortstudie (n =285), fann man att övervikt kunde vara kopplat till en lägre sensitivitet för prostaglandin (p<0,05) med induktionsmetoden dinoprostol vaginalt inlägg 10 mg i 12 timmar (Bishop <3) eller dinoprostol vaginalt inlägg 1mg i sex timmar (Bishop 4-6).¹⁵⁷ Man har i en studie visat nedsatt respons på oxytocin under förlossningen med ökande BMI, vilket medför ökad sectiofrekvens pga dystoci hos inducerade.¹⁶⁰

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

Konklusion

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna rekommendera annan dosering av prostaglandin och/eller oxytocin vid induktion av överviktiga och feta kvinnor.

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.

Uterusruptur och medföljande risk för mortalitet och allvarlig morbiditet för framförallt barnet, är kliniskt en viktig faktor att ha i åtanke vid induktion av kvinnor med tidigare kejsarsnitt i anamnesen. Val av induktionsmetod kan ha betydelse. Tidigare kejsarsnitt är den starkaste riskfaktorn för uterusruptur, andra riskfaktorer är induktion, stort barn, värkrubbnings, kortvuxenhet och ålder >35.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ 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%^{167,169,170} vilket kan jämföras med incidensen för kvinnor med tidigare vaginal förlossning; 0,18 promille.¹⁶⁷

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.¹⁷¹

Två randomiserade studier analyserades i en Cochrane översikt som publicerades 2013.¹⁷² I den ena, som omfattade 42 kvinnor, jämfördes dinoproston vaginalt med oxytocin.¹⁷³ Det fanns inga skillnader i det primära utfallet (kejsarsnitt) eller i några andra utfallsvariabler. Den andra studien, som jämförde misoprostol 25 µg vaginalt med oxytocin, stoppades av säkerhetsskäl efter 38 inkluderade kvinnor p.g.a. två uterusrupturer i misoprostolarmen.¹⁷⁴ Inga utfallsvariabler redovisades utöver fallen med uterusruptur.

I två studier har rapporterats 10% uterusrupturer när misoprostol peroralt har använts på kvinnor med tidigare snitt.^{175,176} I en metaanalys¹³⁵ ingick 158 kvinnor med tidigare snitt i randomiserade studier, kvinnorna fick misoprostol peroralt (25-300 µg) och/eller vaginalt (25-100 µg), inga fall av uterusruptur inträffade bland dessa.^{177,178}

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 bakgrundsrisken 0,5% och RR 0,7).¹³⁵

Uterusruptur är vanligare vid induktion jämfört med spontan start av förlossning hos kvinnor med tidigare kejsarsnitt.^{166,167,169,170,179} I en svensk studie var risken för ruptur vid induktion ökad ungefär 2 gånger jämfört med spontan start.¹⁶⁷ Jämfört med elektivt snitt ökar risken vid induktion sexfaldigt.¹⁷⁰ 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 7,7/1000.¹⁷⁰ I en annan studie rapporterades frekvensen uterusrupturer till 5/1000 och 14/1000 för induktion utan respektive med prostaglandin.¹⁷⁹

Den bakomliggande orsaken till den eventuellt ökade risken med prostaglandin diskuteras och sannolikt finns ett samband med omoget cervix status. En annan tänkbar orsak är att prostaglandin påverkar bindväven i äret och leder till att det försvagas.^{180,181} Om prostaglandin ökar risken för uterusruptur jämfört med andra induktionsmetoder är svårt att studera och är fortfarande en öppen fråga.^{169,182}

Risken för uterusruptur med mekanisk metod (Foley) för cervixutmognad visade en icke signifikant lägre frekvens än för prostaglandiner.¹⁸³ Vid spontan start av förlossning var frekvensen uterusruptur 0,45% (7 av 1544) jämfört med 0,76% (1 av 129) vid induktion med ballong, ingen signifikant skillnad.¹⁸⁰ Studierna är små och resultaten ska därför tolkas med försiktighet.

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 (95% KI 1,66-5,46)).¹⁶⁹ I samma studie rapporterades också en ökad risk vid

värkstimulering med oxytocin; OR 2,42 (95% KI 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.^{169,184,185}

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.^{169,186} 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.¹⁷⁹

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.

Konklusion

Aktuell litteratur talar för att induktion är en riskfaktor för uterusruptur hos kvinnor med tidigare kejsarsnitt. Av induktionsmetoder ger, enligt observationsstudier, prostaglandin den högsta risken följt av oxytocin, jämfört med spontan start. Induktionsmetoderna är ”proxy” för cervixstatus och således är omoget cervix status en riskfaktor. Tidigare vaginal förlossning minskar risken för uterusruptur avsevärt.

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 2004.¹⁸⁷ Samma forskargrupp har också visat i en studie från 2011¹⁸⁸, 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.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.
- 2.Läkemedelsverket. Användning av misoprostol för förlossningsinduktion 2012. Available from: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Anvandning-av-misoprostol-for-forlossningsinduktion/>.
- 3.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>.
- 4.SFOG. Arg-rapport Robson. Available from: <https://www.sfog.se/start/arg-ig/argus-arg/robson-arg/rapporter/ar-2014/>.
- 5.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.
- 6.Ladfors L. personal communication. 2015.
- 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.Miller NR, Cypher RL, Foglia LM, Pates JA, Nielsen PE. Elective Induction of Labor Compared With Expectant Management of Nulliparous Women at 39 Weeks of Gestation: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(6):1258-64.
- 9.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.
- 10.Vrouenraets 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.
- 11.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.

12. 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.

13. 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.

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

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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>.

19. Helmig. DSOG Igangsættelse af fødsel 2014: DSOG; 2014. Available from:

<http://www.dsog.dk/obstetrik/>.

20. 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.

21. 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.

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

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

23. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews [Internet]. 2000; (4). Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002862/abstract>.

24.Jozwiak M, Bloemenkamp Kitty WM, Kelly Anthony J, Mol Ben Willem J, Irion O, Bouvain 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>.

25.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.

26.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.

27.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.

28.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.

29.Betran AP, Vindevoghel N, Souza JP, Gulmezoglu AM, Torloni MR. A systematic review of the Robson classification for caesarean section: what works, doesn't work and how to improve it. PloS one. 2014;9(6):e97769.

30.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.

31.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.

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

33.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.

34.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.
35. Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Human reproduction update*. 2014;20(4):542-59.
36. 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.
37. Chiosso 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.
38. 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.
39. 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>.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Buchanan D, Macer J, Yonekura ML. Cervical ripening with prostaglandin E2 vaginal suppositories. *Obstetrics and gynecology*. 1984;63(5):659-63.
44. Chua S, Arulkumaran S, Yap C, Selamat N, Ratnam SS. Premature rupture of membranes in nulliparas at term with unfavorable cervixes: a double-blind randomized trial of prostaglandin and placebo. *Obstetrics and gynecology*. 1995;86(4 Pt 1):550-4.
45. Curet LB, Gauger LJ. Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E2 gel. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1989;28(3):221-8.
46. Dommissse J, Davey DA, Allerton G. The induction of labour with prostaglandin E2 tablets

administered intravaginally. S Afr Med J. 1980;58(13):518-9.

47. 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.

48. Dunston-Boone G TE, Wapner RJ. . A randomized prospective trial of the slow release prostaglandin E2 (PGE2) vaginal pessary. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1991;164(405).

49. MacKenzie IZ, Embrey MP. A comparison of PGE2 and PGF2 alpha vaginal gel for ripening the cervix before induction of labour. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1979;86(3):167-70.

50. O'Brien JM, Mercer BM, Cleary NT, Sibai BM. Efficacy of outpatient induction with low-dose intravaginal prostaglandin E2: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(6):1855-9.

51. Thiery M, Decoster JM, Parewijck W, Noah ML, Derom R, Van Kets H, et al. Endocervical prostaglandin E2 gel for preinduction cervical softening. *Prostaglandins*. 1984;27(3):429-39.

52. Sawai SK, Williams MC, O'Brien WF, Angel JL, Mastrogiannis DS, Johnson L. Sequential outpatient application of intravaginal prostaglandin E2 gel in the management of postdates pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(1):19-23.

53. Witter FR, Rocco LE, Johnson TR. A randomized trial of prostaglandin E2 in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(3):830-4.

54. O'Brien JM MB, Cleary N, Sibai BM. . Efficacy of outpatient induction with low dose intravaginal prostaglandin E2: a randomised double-blind placebocontrolled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(424).

55. Rayburn W, Barss V, Caritis S, Mandsager N, Molina R, Spitzberg E. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of the efficacy and safety of an intravaginal hydrogel controlled release pessary for the delivery of prostaglandin E2 for cervical ripening prior to induction of labor.

Proceedings of 39th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists; 1991; USA [Internet]. 1991:[29 p.]. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/124/CN-00234124/frame.html>.

56. Al-Malt A AG, Amini S. Cervical ripening: effect of vaginal PGE2 on bishop score. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;172(297).

57. Campbell JM. Induction of labour using prostaglandin E2 pessaries. *Clinical and experimental*

obstetrics & gynecology. 1984;11(1-2):1-5.

58. Cardozo L, Fysh J, Pearce JM. Prolonged pregnancy: the management debate. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1986;293(6554):1059-63.

59. Chatterjee MS, Ramchandran K, Ferlita J, Mitrik L. Prostaglandin E2 (PGE2) vaginal gel for cervical ripening. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1991;38(3):197-202.

60. Chung T, Rogers MS, Gordon H, Chang A. Prelabour rupture of the membranes at term and unfavourable cervix; a randomized placebo-controlled trial on early intervention with intravaginal prostaglandin E2 gel. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1992;32(1):25-7.

61. Doany W, McCarty J. Outpatient management of the uncomplicated postdate pregnancy with intravaginal prostaglandin E2 gel and membrane stripping. *The Journal of maternal-fetal medicine*. 1997;6(2):71-8.

62. F. S. Management of premature rupture of membranes with unfavourable cervix at term, by prostaglandins. *Specialist*. 1994;10(3):227-32.

63. Graves GR, Baskett TF, Gray JH, Luther ER. The effect of vaginal administration of various doses of prostaglandin E2 gel on cervical ripening and induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(2):178-81.

64. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabour rupture of the membranes at term. *TERMPROM Study Group*. *The New England journal of medicine*. 1996;334(16):1005-10.

65. Liggins GC. Controlled trial of induction of labor by vaginal suppositories containing prostaglandin E2. *Prostaglandins*. 1979;18(1):167-72.

66. 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.

67. Mahmood TA, Dick MJ, Smith NC, Templeton AA. Role of prostaglandin in the management of prelabour rupture of the membranes at term. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1992;99(2):112-7.

68. McCaul JFt, Rogers LW, Perry KG, Jr., Martin RW, Allbert JR, Morrison JC. Premature rupture of membranes at term with an unfavorable cervix: comparison of expectant management, vaginal prostaglandin, and oxytocin induction. *South Med J*. 1997;90(12):1229-33.

69. Ohel G, Rahav D, Rothbart H, Ruach M. Randomised trial of outpatient induction of labor with vaginal PGE₂ at 40-41 weeks of gestation versus expectant management. *Archives of gynecology and obstetrics*. 1996;258(3):109-12.
70. Poornima B, Dharma Reddy DB. Premature Rupture of Membranes at Term: Immediate Induction With PGE₂ Gel Compared With Delayed Induction With Oxytocin. *J Obstet Gynaecol India*. 2011;61(5):516-8.
71. Prasad RNV AP, Arulkumaran S, Ratnam SS. Preinduction cervical priming with PGE₂ vaginal film in primigravidae - a randomised, double blind, placebo controlled study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1989;36:185-8.
72. Prins RP, Bolton RN, Mark C, 3rd, Neilson DR, Watson P. Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E₂ gel. *Obstetrics and gynecology*. 1983;61(4):459-62.
73. Rayburn W, Gosen R, Ramadei C, Woods R, Scott J, Jr. Outpatient cervical ripening with prostaglandin E₂ gel in uncomplicated postdate pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;158(6 Pt 1):1417-23.
74. Rayburn WF, Wapner RJ, Barss VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N, et al. An intravaginal controlled-release prostaglandin E₂ pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(3):374-9.
75. Roach VJ, Rogers MS. Pregnancy outcome beyond 41 weeks gestation. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1997;59(1):19-24.
76. Sawai SK, O'Brien WF, Mastrogiannis DS, Krammer J, Mastry MG, Porter GW. Patient-administered outpatient intravaginal prostaglandin E₂ suppositories in post-date pregnancies: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(5):807-10.
77. Hayashi R KM. PGE₂ gel (Prepidil gel) for preinduction cervical softening. 1988.
78. Newman M, Newman R. Multiple-dose PGE₂ cervical ripening on an outpatient basis: safety and efficacy. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 1997; 176(1 Pt 2):[S112 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/639/CN-00233639/frame.html>.
79. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):CD006971.
80. Ekman G, Forman A, Marsal K, Ulmsten U. Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E₂ in viscous gel for cervical priming and induction of labor at term in patients with an

- unfavorable cervical state. American journal of obstetrics and gynecology. 1983;147(6):657-61.
- 81.El-Din NMN E-MD, editor Cervical ripening and induction of labour with misoprostol, prostaglandin E2 or prostaglandin E2 gel: a randomized comparative clinical trial. XVI FIGO World Congress of Obstetrics and Gynecology; 1983 2000 Sept 3-8.
- 82.Legarth J, Guldbaek E, Scher NJ. The efficiency of prostaglandin E2 vaginal suppositories versus intracervical prostaglandin gel for induction of labor in patients with unfavorable inducibility prospects. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 1988;27(2):93-8.
- 83.Zanini A, Norchi S, Beretta E, Cortinovis I, Fenaroli G, Scian A. [Cervical ripening and induction of labor in term pregnancy using prostaglandin E2. Controlled clinical study comparing the intracervical and intravaginal routes]. Ann Ostet Ginecol Med Perinat. 1989;110(5):209-16.
- 84.Lopes P, Besse O, Sagot P, Dantal F, de Morel P, Panel N, et al. [The value of the administration of prostaglandin E2 on the biodegradable support of the maturation of the cervix uteri and the induction of labor]. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction. 1991;20(6):827-32.
- 85.Lyndrup J, Nickelsen C, Guldbaek E, Weber T. Induction of labor by prostaglandin E2: intracervical gel or vaginal pessaries? European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 1991;42(2):101-9.
- 86.Poulsen HK, Moller LK, Westergaard JG, Thomsen SG, Giersson RT, Arngrimsson R. Open randomized comparison of prostaglandin E2 given by intracervical gel or vagitory for preinduction cervical ripening and induction of labor. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 1991;70(7-8):549-53.
- 87.Richardson CJ EJ, Meisel RL. Duration of intracervical prostaglandin and caesarean section. . American journal of obstetrics and gynecology. 1991;164(403).
- 88.Hales KA, Rayburn WF, Turnbull GL, Christensen HD, Patatanian E. Double-blind comparison of intracervical and intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and induction of labor. American journal of obstetrics and gynecology. 1994;171(4):1087-91.
- 89.Keirse MJ, de Koning Gans HJ. Randomized comparison of the effects of endocervical and vaginal prostaglandin E2 gel in women with various degrees of cervical ripeness. Dutch Collaborative Prostaglandin Trialists' Group. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;173(6):1859-64.
- 90.Peccerillo JA, Egan JFX, Borgida A, Campbell WA. Comparison of intracervical PGE2 to intravaginal PGE2 for preinduction cervical ripening. American journal of obstetrics and gynecology [Internet]. 1995; 172:[298 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/903/CN->

00233903/frame.html.

91. Seeras RC, Olatunbosun OA, Pierson RA, Turnell RW. Induction of labor using prostaglandin E2 (PGE2) vaginal gel in triacetin base. An efficacy study comparing two dosage regimens. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1995;22(2):105-10.
92. Nuutila M, Kajanoja P. Local administration of prostaglandin E2 for cervical ripening and labor induction: the appropriate route and dose. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1996;75(2):135-8.
93. Rix P, Ladehoff P, Moller AM, Tilma KA, Zdravkovic M. Cervical ripening and induction of delivery by local administration of prostaglandin E2 gel or vaginal tablets is equally effective. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1996;75(1):45-7.
94. Yuen PM, Pang HY, Chung T, Chang A. Cervical ripening before induction of labour in patients with an unfavourable cervix: a comparative randomized study of the Atad Ripener Device, prostaglandin E2 vaginal pessary, and prostaglandin E2 intracervical gel. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1996;36(3):291-5.
95. Chyu JK, Strassner HT. Prostaglandin E2 for cervical ripening: a randomized comparison of Cervidil versus Prepidil. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(3):606-11.
96. Stempel JE, Prins RP, Dean S. Preinduction cervical ripening: a randomized prospective comparison of the efficacy and safety of intravaginal and intracervical prostaglandin E2 gel. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;176(6):1305-9; discussion 9-12.
97. Irion O, Pedrazzoli J, Mermillod B. A randomized trial comparing vaginal and cervical prostaglandin gel for cervical ripening and labor induction. *Obstetrics and gynecology*. 1998;91(1):65-71.
98. Ottinger WS, Menard MK, Brost BC. A randomized clinical trial of prostaglandin E2 intracervical gel and a slow release vaginal pessary for preinduction cervical ripening. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(2):349-53.
99. Rath W KB, Heyl W. Prostaglandin E2 as a vaginal gel, intracervical gel or vaginal tablet for induction of labor: a prospective, randomized, multicenter trial. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1999;59(3):23-9.
100. Wieland D, Friedman F, Jr. Comparing two dinoprostone agents for preinduction cervical ripening at term. A randomized trial. *The Journal of reproductive medicine*. 1999;44(8):724-8.
101. Kemp B, Winkler M, Rath W. Induction of labor by prostaglandin E(2) in relation to the Bishop score. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International*

Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2000;71(1):13-7.

102.Corrado F, Cannata ML, Facciola G, Stella NC. Intravaginal vs. intracervical PGE2 gel first application for labor induction. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2001;75(2):195-7.

103.Perry MY, Leaphart WL. Randomized trial of intracervical versus posterior fornix dinoprostone for induction of labor. Obstetrics and gynecology. 2004;103(1):13-7.

104.Ramsey PS, Meyer L, Walkes BA, Harris D, Ogburn PL, Jr., Heise RH, et al. Cardiotocographic abnormalities associated with dinoprostone and misoprostol cervical ripening. Obstetrics and gynecology. 2005;105(1):85-90.

105.Strobelt N, Meregalli V, Ratti M, Mariani S, Zani G, Morana S. Randomized study on removable PGE2 vaginal insert versus PGE2 cervical gel for cervical priming and labor induction in low-Bishop-score pregnancy. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2006;85(3):302-5.

106.Ramsey PS, Harris DY, Ogburn PL, Jr., Heise RH, Magtibay PM, Ramin KD. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. American journal of obstetrics and gynecology. 2003;188(2):560-5.

107.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.

108.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.

109.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.

110.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.

111.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.

112.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.

- 113.Green C, Pedder G, Mason G. A randomised trial of proress against prostin gel for induction of labour at term. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 1998;105(suppl 17):82.
- 114.Kalkat RK, McMillan E, Cooper H, Palmer K. Comparison of Dinoprostone slow release pessary (Proress) with gel (Prostin) for induction of labour at term-a randomised trial. J Obstet Gynaecol. 2008;28(7):695-9.
- 115.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.
- 116.Mukhopadhyay M, Lim KJ, Fairlie FM. Is proress a better method of induction of labour in nulliparous women. J Obstet Gynaecol. 2002;22(3):294-5.
- 117.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.
- 118.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.
- 119.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.
- 120.Triglia MT, Palamara F, Lojaco 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 ≤ 4 . Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2010;89(5):651-7.
- 121.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.
- 122.Al-Sebai MAH, Manasse PR. Induction of labour in primigravid women with an unfavourable cervix: a prospective comparative study of prostaglandin E2 vaginal tablets and gel. Journal of obstetrics and gynaecology [Internet]. 1993; 13(2):[112-3 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/758/CN-00323758/frame.html>.
- 123.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.

124.Mahmood TA. A prospective comparative study on the use of prostaglandin E2 gel (2 mg) and prostaglandin E2 tablet (3 mg) for the induction of labour in primigravid women with unfavorable cervixes. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 1989;33(2):169-75.

125.Murray HG, Buonocore A, Hawley J. A randomized trial of two preparations of vaginal prostaglandin for pre-induction cervical ripening. Obstetrics and gynecology. 1995;86(6):880-5.

126.Payne E RM, Cietak KA, Anderson WR, Sant-Cassia LJ. . A comparison of prostaglandin E2 vaginal tablets with vaginal gel for ripening the unfavourable cervix and induction of labour. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1993;13:103–6.

127.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.

128.McLaren M, Greer IA, Smith JR, Godfree V, Graham N, Calder AA. Maternal plasma bicycling PGE2 levels following vaginal administration of prostaglandin E2 pessaries in full term pregnancies. Prog Clin Biol Res. 1987;242:199-203.

129.NICE. Induction of labour 2008. Available from:

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

130.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.

131.Alfirevic 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>.

132.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.

133.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.

134.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.

135. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;6:CD001338.
136. Läkemedelsverket. CYTOTEC 200 µg; Laboratorietredning kring beredning av Cytotec för förlossningsinduktion Uppsala 2012. Available from:
<https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2012/2012-10-24-bilaga-4-Labbrappport-Cytotec.pdf>.
137. 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>.
138. 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.
139. Alfirevic 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>.
140. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. A randomised trial of two expectant managements of prelabour rupture of the membranes at 34 to 42 weeks. British journal of obstetrics and gynaecology. 1996;103(8):755-62.
141. Ladfors L. Prelabour rupture of the membranes at or near term: clinical and epidemiological studies. Göteborg 1998.
142. Wagner MV, Chin VP, Peters CJ, Drexler B, Newman LA. A comparison of early and delayed induction of labor with spontaneous rupture of membranes at term. Obstetrics and gynecology. 1989;74(1):93-7.
143. Saleh YZ. Surgical induction of labour with and without oxytocin infusion. A prospective study. Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology [Internet]. 1975; 15:[80-3 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/372/CN-00234372/frame.html>.
144. Moldin PG, Sundell G. Induction of labour: a randomised clinical trial of amniotomy versus amniotomy with oxytocin infusion. British journal of obstetrics and gynaecology. 1996;103(4):306-12.
145. 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.
146. 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.

147.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.

148.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>.

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

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

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

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

153.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.

154.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.

155.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.

156.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.

157.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.

158.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.

159.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.

160.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.

161.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.

162.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.

163.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.

164.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.

165.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.

166.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.

167.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.

168.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.

169.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.

170.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.

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

172.Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;3:CD009792.

173.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.

174.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.

175.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.

176.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.

177.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.

178.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.

179.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.

180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.