



Jordemoderens anvendelse af misoprostol til postpartum blødning

-Et bachelorprojekt om DSOG's evidensgrundlag og retlige problemstillinger ved **off-label behandling**

Camilla Høxbroe Nielsen (63080248)

Tabia P. M. Volqvartz (63080183)

Cathy Käthe Andersen (63080257)

Modul 14

Juni 2015

Vejleder: Eva Rydahl
Jordemoderuddannelsen
Professionshøjskolen Metropol

Antal anslag inkl. mellemrum: 107.719

"Dette projekteksemplar er ikke rettet eller kommenteret af Jordemoderuddannelsen, Professionshøjskolen Metropol"

Resumé

I opgaven undersøges DSOG's evidensgrundlag for angivelsen af off-label lægemidlet misoprostol som behandling af postpartum blødning. Endvidere afprøves det legale grundlag for jordemoderens off-label anvendelse af misoprostol.

Dette gøres ved at analysere DSOG's referencer omhandlende misoprostols effekt ved hjælp af værktøjerne JADAD og CONSORT. Det legale grundlag analyseres med udgangspunkt i relevante lovtekster. Derudover inddrages blandt andet Kammeradvokatens rapport.

Vi når frem til, at der ikke er evidens for anvendelsen af misoprostol til postpartum blødning i Danmark samtidigt med, at der er signifikant flere bivirkninger ved misoprostol. Endvidere finder vi, at jordemoderen kan anvende misoprostol off-label legalt under visse forudsætninger.

Indholdsfortegnelse

1.0 Problemstilling	4
2.0 Problemformulering	6
2.1 Begrebsafklaring	7
3.0 Metode	7
3.1 Videnskabsteoretiske overvejelser	7
3.2 Teoretisk tilgang	8
3.3 Præsentation af analytiske værktøjer	9
3.4 Søgestrategi	10
3.5 Opgavens empiriske afsæt	11
4.0 Analyse af studierne bag DSOG's guideline	12
4.1 Studier, der har til formål at sammenligne misoprostol med oxytocin	12
4.1.1 Studieperiode og geografisk ophav	12
4.1.2 JADAD-score: Randomisering, blinding og bortfald	13
4.1.3 Studiepopulationen	14
4.1.4 Active management og profylaktisk oxytocin	16
4.1.5 Dosis og administrationsmåde	17
4.1.6 Resultater	17
4.1.7 Bivirkninger	18
4.1.8 Intern validitet	19
4.2 Studier, der har til formål at sammenligne misoprostol med placebo	20
4.2.1 Studieperiode og geografisk ophav	20
4.2.2 JADAD-score: Randomisering, blinding og bortfald	20
4.2.3 Studiepopulationen	22
4.2.4 Active management og profylaktisk oxytocin	24
4.2.5 Dosis og administrationsmåde	24

4.2.6 Resultater	25
4.2.7 Bivirkninger	26
4.2.8 Intern validitet	27
4.3 Sammenfatning	28
5.0 Analyse af det legale aspekt ved jordemoderens anvendelse af off-label medicin	28
5.1 Jordemoderens ansvar og kompetence ved anvendelse af lægemidler	28
5.2 Off-label behandling	30
5.3 Delegation og jordemoderen som lægens medhjælp	31
5.4 Indberetning af bivirkninger	33
5.5 Information og samtykke	34
5.6 Omhu og samvittighedsfuldhed	35
5.7 Sammenfatning	36
6.0 Diskussion	37
6.1 Evidensgrundlaget for DSOG's guideline	37
6.1.1 Misoprostols effekt på postpartum blødning	37
6.1.2 Bivirkning efter anvendelse af misoprostol	39
6.2 Evidensgrundlaget for dansk praksis	40
6.3 DSOG og de kliniske retningslinjers autoritet	42
6.4 Misoprostols berettigelse på danske fødestuer	44
6.5 Jordemoderens brug af misoprostol i praksis	44
6.6 Vurdering af eget arbejde	46
6.6.1 Søgestrategien bag det empiriske materiale	46
6.6.2 Den anvendte litteratur	47
6.6.3 Opgavens fokus	47
7.0 Konklusion	48
8.0 Litteraturliste	49

Bilagsliste

Bilag 1: CONSORT-tjeklisten

Bilag 2: Skematisk oversigt over RCT-erne

Bilag 3: Verdenskort, der viser studiernes geografiske ophav

1.0 Problemstilling

I Danmark oplever 5-15 % af fødende kvinder at bløde mere end 500 ml. efter fødslen, hvilket er definitionen på postpartum blødning (DSOG, 2013, s. 5). I langt de fleste tilfælde er dette ikke truende for kvinden, men ikke desto mindre er det en potentielt livstruende fødselskomplikation, der på verdensplan forårsager 25 % af alle materielle dødsfald (WHO, 2012, s. 8).

Endvidere er der betydelig maternal sygelighed forbundet med postpartum blødning, som blandt andet kan omfatte anæmi, forlænget indlæggelse og dissemineret intravaskulær koagulation (Gibbens et al., 2013). På den baggrund er det essentielt at kunne behandle postpartum blødning med effektive lægemidler således, at vi som jordemødre kan søge at hindre maternal sygelighed og dødelighed. Uterusatoni er den hyppigste årsag til komplikationen (WHO, 2012, s. 8) og derfor er medicinsk behandling, der øger uterus' muskelcellers kontraktilitet essentiel for behandlingen.

Vores erfaringer fra jordemoderuddannelsens klinikperioder stammer fra forskellige fødeafdelinger i henholdsvis Region Hovedstaden og Region Sjælland. Her har vi først og fremmest iagttaget, at jordemødrene iværksætter behandling med 400 µg Cytotec® når de skønner, at blødningsmængden efter fødslen ikke længere er tilladelig. Endvidere er præparatet ofte til rådighed på fødestuen, og vi har ikke sjældent oplevet, at jordemødrene anvender det førend et blodtab når op på 500 ml., førend uterusatoni er bekræftet eller før tilkald af obstetrisk læge. Vi har desuden i flere tilfælde erfaret, at kvinder, som behandles for postpartum blødning med Cytotec®, udvikler behandlingskrævende temperaturforhøjelse. Udover, at dette er til gene for kvinderne, kan det ligeledes medføre brug af antibiotika og dermed forlænget indlæggelse.

Ligeledes er vi blevet bekendt med, at der er en divergens mellem sygehusenes retningslinjer i brugen af Cytotec® til postpartum blødning. På Næstved Sygehus må præparatet gives enten rektalt eller sublingualt, og behandlingen af postpartum blødning indledes med Cytotec® uanset årsagen til blødningen (Næstved Sygehus, 2014). Herlev Hospital administrerer udelukkende Cytotec® sublingualt, og betegner det som fjerde valg når primær atoni mistænkes, og kun hvis der ikke er effekt af den indledende behandling (Herlev Hospital, 2015).

Som vi også selv har oplevet i vores kliniske perioder af jordemoderuddannelsen, anvendes Cytotec® til behandling af postpartum blødning i Danmark. Dette sker på trods af, at indholdsstoffet misoprostol ikke er målrettet obstetrikken. På pro.medicin.dk står der, at det anvendes som:

"Profylakse mod NSAID-induceret ulcus ventriculi til fx ældre og patienter med tidligere ulcussygdom"

(Dansk Lægemiddel Information A/S, 2012), men intet sted nævnes, at misoprostol anvendes i obstetrikken til behandling af gravide og fødende kvinder.

Misoprostol bruges således off-label inden for obstetrikken, hvilket vil sige, at lægemidlet bruges til noget, som det rent faktisk ikke er godkendt til (Allen & O'Brien, 2009). Det kan eksempelvis skyldes, at der ikke foreligger godkendt medicin til formålet eller off-label medicinen virker bedre til den enkelte patient end den godkendte medicin (Sundhedsstyrelsen, 2015, s. 3). "International Federation of Gynecology and Obstetrics" anbefaler i deres nyeste guideline angående brug af misoprostol til postpartum blødning, at misoprostol bruges under omstændigheder, hvor der ikke er adgang til oxytocin (FIGO, 2012). Brugen af misoprostol inden for obstetrisk praksis kan således retfærdiggøres i ikke-industrialiserede lande, hvor der ikke er adgang til oxytocin, som blandt andet kræver kølig opbevaring (Gibbens et al., 2013), men spørgsmålet er hvorvidt brugen kan berettiges på de danske sygehuse, hvor der er adgang til flere andre godkendte præparater.

Vi finder det interessevækkende, at fødestederne, som nævnt i ovenstående, lader til at have forskellige retningslinjer på området. Retningslinjer, som bestemmer den obstetriske praksis på landets fødesteder, bør ifølge Sundhedsstyrelsen opstå på baggrund af en form for evidensbaseret forskning, og endvidere tilstræbes det, at retningslinjerne ensartes på tværs af sygehusene (Sundhedsstyrelsen, 2014). Forfatterne bag de obstetriske retningslinjer på sygehusene henviser i mange tilfælde til DSOG's guideline om det pågældende emne. DSOG er det danske selskab for obstetrik og gynækologi. Selskabet nedsætter arbejdsgrupper, der udarbejder guidelines ud fra en særlig skabelon (DSOG, u.å. a) og disse guidelines danner ofte udgangspunkt for de enkelte sygehuses retningslinjer.

I DSOG's guideline for håndtering af postpartum blødning, er misoprostol angivet som førstevalg ved uterusatoni, under samtidig etablering af oxytocininfusion (DSOG, 2013, s. 21). DSOG foreskriver derved, at et off-label lægemiddel kan anvendes til postpartum blødning; oven i købet førend methylergometrin og carboprost, der er godkendte til formålet (Dansk Lægemiddel Information A/S, 2013; Dansk Lægemiddel Information A/S, 2015). Ifølge *Etiske Retningslinjer for Jordemødre* har jordemoderen et "(...) medansvar for, at praksis bygger på veldokumenteret viden" (Iversen et al., 2010, s. 6) og det er således relevant at undersøge hvilken viden, der ligger bag DSOG's guideline.

Som kommende jordemødre kommer vi med stor sandsynlighed til at skulle administrere misoprostol til postpartum blødning, og spørgsmålet er om dette faktum sætter vores jordemoderfaglighed på prøve, på grund af de lovmæssige forpligtelser, som gælder for jordemoderens selvstændige virksomhedsområde. Jordemoderen har blandt andet ifølge *Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.:* "(...) pligt til at sikre, at behandlingen gives under forsvarlige forhold (...)" (Sundhedsstyrelsen, 2001). I den forbindelse er det en nærmere undersøgelse værd, om det er muligt for jordemoderen at bruge misoprostol til postpartum blødning under forsvarlige forhold, idet det administreres off-label.

Alt i alt tegner der sig et spændingsfelt inden for jordemoderfaglig praksis på dette område. Spændingsfeltet indeholder både spørgsmålet om hvilken viden, der ligger til grund for, at misoprostol bruges til håndteringen af postpartum blødning på danske fødesteder, samt spørgsmålet om hvordan jordemoderen kan forholde sig ved anvendelsen af misoprostol som off-label lægemiddel ifølge den lovgivning, der er gældende for hendes virksomhedsområde.

På den baggrund finder vi det både interessant og aktuelt at undersøge om der foreligger evidens, der kan anskueliggøre hvorvidt det giver mening at anvende misoprostol som behandling for postpartum blødning i Danmark. Dette vil vi gøre ved at gennemgå DSOG's guideline, da denne – som nævnt i ovenstående – er toneangivende for dansk obstetrik, og dermed også for praksis på de danske fødeafdelinger. Som følge af ovenstående er det ligeledes relevant at undersøge, hvilke retlige problemstillinger jordemoderen kommer ud for ved off-label brug af et lægemiddel. Det leder os således frem til følgende:

2.0 Problemformulering

Hvilken evidens ligger til grund for, at DSOG angiver, at off-label lægemidlet misoprostol kan anvendes som behandling ved postpartum blødning? Og på hvilket legalt grundlag kan jordemoderen anvende et off-label lægemiddel som misoprostol?

2.1 Begrebsafklaring

I denne opgave undersøges blandt andet evidensen for at bruge misoprostol til behandling af postpartum blødning. Når termen ”postpartum blødning” bruges, er der tale om blødninger efter fødslen, som er forårsaget af uterusatoni.

Vi benævner de omtalte præparater ved deres aktive indholdsstof. På den baggrund er det relevant at afklare, at når misoprostol er nævnt, henviser dette til misoprostol i form af indholdsstoffet i præparatet Cytotec®.

3.0 Metode

Dette afsnit indeholder de videnskabsteoretiske overvejelser, som vi har gjort os på baggrund af vores problemformulering. Derudover præsenteres opgavens teoretiske afsæt og analytiske værktøjer. Slutteligt gøres der rede for søgestrategien bag udvælgelsen af empirien og den benyttede empiri præsenteres. En egentlig teoretisk redegørelse vil indgå som en del af analysen.

3.1 Videnskabsteoretiske overvejelser

Jordemoderuddannelsen befinder sig inden for sundhedsvidenskaben, der indeholder såvel human-, samfunds- som naturvidenskabelige aspekter.

På baggrund af vores problemformulering, er det oplagt at benytte empiri, hvor resultaterne er fremkommet ved objektive målinger, som analyseres med henblik på at finde sammenhænge, der er statistisk signifikante (Thisted, 2013, s. 33). Som følge heraf benyttes kvantitative studier, hvor formålet er at undersøge om misoprostol er en velegnet behandling til postpartum blødning. Opgaven er på den baggrund placeret inden for den naturvidenskabelige tradition, nærmere betegnet den kritiske rationalisme, der opstod som en modpol til den klassiske positivisme (Thisted, 2013, s. 43).

Den positivistiske opfattelse af verden lægger vægt på, at virkeligheden består af det, som vi kan iagttage. Retningen blev grundlagt af den franske filosof og sociolog Auguste Comte, og kaldes positivismen, fordi Comte brugte begrebet *positiv videnskab* om den viden, der bygger på empiriske kendsgerninger (Thisted, 2013, s. 37). Ifølge positivismen kan virkeligheden således observeres og måles, og man har fokus på at afprøve en hypotese gennem eksperimenter (Andersen et al., 2006, s. 266). Positivismen bygger på kvantitative metoder, der undersøger forbindelser og kausale forhold

mellem variable. Positivister har et ideal om værdifrihed og stræber derfor mod fuldstændig objektivitet. Som en direkte følge heraf, anser positivismen den kvantitative metode som værende den eneste gyldige metode til at frembringe videnskab (Thisted, 2013, s. 39).

Positivismen har gennem tiden været udsat for en del kritik, blandt andet fordi den overvejende bygger på induktive slutninger, hvor enkeltstående iagttagelser ligges til grund for generelle love om verden (Thisted, 2013, s. 41). Én af positivismens kritikere var den østrigske filosof Karl Popper. Han mente, at positivisterne forgæves stræbte efter et sikkert grundlag for deres antagelser. Popper var i modsætning hertil af den overbevisning, at viden aldrig kan definitivt verificeres, idet vores antagelser om virkeligheden altid kan vise sig at være forkerte. Man skal således blive ved med at forholde sig kritisk til sine egne antagelser, og netop derfor navngav Popper denne naturvidenskabelige position "kritisk rationalisme" (Thisted, 2013, s. 43-44).

Kritisk rationalisme bekender sig til den hypotetisk-deduktive metode, hvor man opstiller en hypotese, som man derefter forsøger at modbevise. Jo mere hypotesen er forsøgt afkræftet – og ikke bliver det – jo mere bestyrkes dens rigtighed (Thisted, 2013, s. 44-45). Eksempelvis vil vi i denne opgave blandt andet afprøve den hypotese, at misoprostol ikke er bedre at anvende end det godkendte oxytocin i forhold til at undgå postpartum blødning. Hvis dette udsagn findes statistisk signifikant, vil det bestyrke vores hypotese, men vi kan ikke tillade os at slutte noget endegyldigt om brugen, men blot blive bestyrket i vores antagelse; jævnfør Popper og den kritiske rationalisme.

Den kritiske rationalisme danner baggrund for holdninger til evidens og ønsket om, at kvantitative undersøgelses resultater skal bygge på statistiske signifikanstest. De syv artikler, som udgør opgavens empiri, tager netop udgangspunkt i denne videnskabsteoretiske position, og vores analyse af disse artikler vil gøre det samme.

3.2 Teoretisk tilgang

Vi har valgt at benytte os af Peter Gøtzsche og Henrik Wulffs bog *Rationel Klinik* fra 2007. Peter Gøtzsche er doktor i medicin og direktør for Det Nordiske Cochrane Center. Henrik Wulff er doktor i medicin og professor i klinisk beslutningstagning og etik ved Københavns Universitet (Wulff og Gøtzsche, 2007). *Rationel Klinik* bruger vi til at analysere og vurdere de resultater, som vores benyttede studier når frem til. *Evidensbaseret Medicin* fra 2014 indeholder ligeledes afsnit, som er

relevante for os i vores kvantitative analyse. Forfatterne bag bogen er henholdsvis Inger Bak Andersen, som er speciallæge i intern medicin og medicinsk gastroenterologi samt Peter Matzen, der er pensioneret overlæge og doktor i medicin (Andersen og Matzen, 2014, s. 7). Evidensbaseret medicin som begreb anvendes ikke direkte i denne opgave, men i bogen præsenteres værktøjer, som er nyttige i det analytiske arbejde. Desuden benyttes *Cancer Epidemiology*, som er skrevet af Isabel dos Santos Silva, der er ph.d. i epidemiologi (London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2012). Bogen inddrages, fordi den er et omfattende metodeopslagsværk, som indeholder dybdegående afsnit om blandt andet randomisering.

I en besvarelse af problemformuleringens anden del om det legale grundlag for jordemoderens anvendelse af off-label lægemidler, vil vi som teoretisk baggrund benytte os af den lovgivning, der er gældende for jordemoderens ansvar og kompetence ved anvendelse af lægemidler. Følgende lovtekster er udgivet af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse: *Autorisationsloven* (2011) *Sundhedsloven* (2014), *Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler mm.*(2014). Lovteksten *Cirkulære om jordemodervirksomhed* (2001) og den faglige vejledning ”*Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.*” (2001) er udgivet af Sundhedsstyrelsen.

I analysen vil vi ydermere inddrage Kammeradvokatens rapport *Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin: Anbefaling af anvendelse af lægemidler udenfor deres godkendte indikationer* (2011). Motivationen for dens udarbejdelse var rådets anmodning om en vurdering af retlige problemstillinger, forud for deres påtænkte anbefalinger til sygehusene om, at lægemidler anvendes udenfor de indikationer.

Derudover benyttes *Sundhedsjura* af Kent Kristensen, som er ph.d. i jura (Syddansk Universitet, 2015). I bogen gennemgår han den juridiske fremstilling af reglerne, samtidigt med, at han relaterer sin gennemgang til sundhedspersoners kliniske hverdag (Kristensen, 2014, s. 9).

3.3 Præsentation af analytiske værktøjer

I denne opgave bruges den såkaldte JADAD-score til en overordnet vurdering af studiernes kvalitet. JADAD-scoren blev udviklet i ønsket om at kunne validere randomiserede kontrollerede undersøgelser (fremover RCT) for at sikre sig, at deres resultater var pålidelige (Jadad et al., 1996). Ved en JADAD-scoring bedømmes et studie ud fra parametrene randomisering, blinding og bortfald, og gives fra nul til fem point alt efter hvorvidt de beskrives og efterleves (Jadad et al., 1996). Det

første point gives, hvis studiet er beskrevet som randomiseret og studiet gives endnu et point, hvis randomiseringsmetoden er beskrevet, og den er tilrettelagt således, at informanterne har lige stor chance for at ende i henholdsvis den ene eller den anden gruppe sådan, at forskerne ikke har kunnet forudse udfaldet og dermed påvirke det (Jadad et al. 1996). Hvis randomiseringsmetoden er beskrevet, og den er uegnet, fratrækkes et point. Studiet opnår yderligere et point, hvis det er beskrevet som dobbeltblindet samt endnu et, hvis metoden bag blindingen er beskrevet, og den er velegnet. Som ved randomisering gælder det også for blinding, at såfremt der er beskrevet en uegnet metode, fratrækkes et point. Slutteligt gives et point, hvis studiet gør rede for eventuelle bortfald. (Jadad et al., 1996)

Derudover bruges CONSORT, som er en udførlig tjekliste, udviklet til at gennemgå et RCT fra ende til anden. CONSORT er indført for at skabe opmærksom omkring udførslen af RCT'er, som skal være veludførte for, at deres resultater er valide (Moher et al., 2010). Ved brug af CONSORT vil vi søge at skabe overblik og dermed have et godt udgangspunkt for vores videre analyse. Se bilag 1.

3.4 Søgestrategi

Under normale omstændigheder fordrer den naturvidenskabelige tilgang, at man foretager en systematisk litteratursøgning (Andersen & Matzen, 2014, s. 58). En sådan søgning er relevant som følge af vores videnskabsteoretiske tilgang, hvor søgningen er rettet mod et særligt emne frem for bestemte forfattere eller teoretiske retninger (Rienecker & Jørgensen, 2006, s. 209-210). I det formålet med denne opgave er at gennemgå DSOG's kilder, der omhandler brugen af misoprostol til postpartum blødning, er det dog ikke aktuelt at foretage en sådan søgning for at finde empiri – empirien er jo netop givet af DSOG's litteraturliste.

DSOG's guideline for postpartum blødning indeholder flere afsnit, og på baggrund af denne opgaves fokus, har vi taget udgangspunkt i afsnittet om atoni samt kilderne bag dette afsnit. Der indgår i alt femten artikler på litteraturlisten (DSOG, 2013, s. 21-22). For at gennemskue hvilke artikler blandt referencerne, der falder inden for vores fokus på misoprostol, har vi fremsøgt samtlige artikler i PubMed. Vi frasorterede syv artikler, fordi de ikke omhandler misoprostol og dermed er irrelevante i en besvarelse af vores problemformulering. Blandt kilderne var desuden en artikel om feber postpartum som følge af sublinguallt indtag af misoprostol. Selvom denne artikel omhandler

misoprostol, falder den uden for opgavens fokus, fordi den ikke undersøger effekten af misoprostol til behandling af postpartum blødning. Den er derfor ligeledes valgt fra.

Dermed er i alt syv artikler relevante for vores fokus. De vil blive præsenteret i næstkommende afsnit og gennemarbejdet i opgavens analyseafsnit.

3.5 Opgavens empiriske afsæt

Som følge af ovenstående er det disse syv artikler, der repræsenterer opgavens empiri:

- Blum, Jennifer et al. (2010). Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial
- Hofmeyr, G. Justus et al. (2004). Misoprostol for treating postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial
- Lokugamage, Amali U. et al. (2001). A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage
- Walraven, Gijs et al. (2004). Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomised controlled trial
- Widmer, Mariana et al. (2010). Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial
- Winikoff, Beverly et al. (2010). Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial
- Zuberi, Nadeem F. et al. (2008). Misoprostol in addition to routine treatment of postpartum hemorrhage: A hospital-based randomized-controlled trial in Karachi, Pakistan

Alle syv studier er RCT-er. Tre af dem sammenligner misoprostol med oxytocin, målt på evnen til at stoppe postpartum blødning, og de resterende fem sammenligner misoprostol med placebo. Der er således ikke studier blandt referencerne, der sammenligner misoprostol med methylergometrin (Methergin) eller carboprost (Prostinfenem).

4.0 Analyse af studierne bag DSOG's guideline

I dette afsnit vil vi foretage en redegørelse og analyse af det empiriske materiale. Studierne er inddelt således, at de studier, der sammenligner misoprostol med oxytocin analyseres sideløbende, og det samme gør sig gældende for de studier, der sammenligner misoprostol med placebo. Studiernes randomisering, blinding og bortfald er vurderet med udgangspunkt i JADAD, og dette arbejde vil blive præsenteret. Derudover har vi benyttet CONSORT til en dybere gennemgang af studierne, som vi har brugt til at blive opmærksom på væsentligheder ved studierne design samt forskelle studierne imellem. Se bilag 2. I den kommende redegørelse og analyse vil vi derfor fremhæve punkter, der har betydning for studierne interne og eksterne validitet samt gennemgå deres resultater.

4.1 Studier, der har til formål at sammenligne misoprostol med oxytocin

Der er i alt tre studier, der sammenligner misoprostol med oxytocin til behandling af atoni, nemlig Winikoff et al., Blum et al. og Lokugamage et al., og det drejer sig om tre RCT-er. Dermed giver det mening at vurdere dem ved brug af JADAD og CONSORT.

4.1.1 Studieperiode og geografisk ophav

Studierne af Blum et al. og Winikoff et al. foregår begge i perioden fra august 2005 til januar 2008. De to studier er således udført sideløbende, og de er begge bygget på data, som er mindre end ti år gammel. Det er ikke muligt at redegøre for, hvornår data er indsamlet i studiet af Lokugamage et al., da dette ikke er beskrevet i artiklen. Indgangskriterierne i et studie skal være veldefinerede, førend det er muligt at bedømme, om forsøgets resultater er overførbare (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 167). Derfor er det et kritikpunkt, at man som læser mangler viden omkring, hvornår informanterne i Lokugamage et al. er rekrutteret, da dette faktum gør det svært at vurdere, om de tilnærmelsesvis ligner nutidens danske kvinder. Den eneste information vi har, er, at studiet er publiceret i 2001, og derfor må datamaterialet være indsamlet forud for dette årstal.

I Blum et al. er data indsamlet i Burkina Faso, Egypten, Tyrkiet og Vietnam. I Winikoff et al. er data indsamlet i Ecuador, Egypten og Vietnam, mens data i Lokugamage et al. er indsamlet i Sydafrika. Ifølge Wulff og Gøtzsche er det vigtigt at vurdere, om der kan være forskelle imellem lande, når man skal afgøre om informanterne i tilstrækkelig grad ligner målpopulationen (2007, s. 169). I den

forbindelse er det værd at bemærke, at ingen af studierne er udført i europæiske lande, men om dette faktum alene kompromitterer overførbareheden til danske kvinder, er svært at afgøre. For at nærme sig en konklusion på dette område, må in- og eksklusionskriterierne studeres, for at sikre at informanterne i studierne er repræsentative (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 168).

4.1.2 JADAD-score: Randomisering, blinding og bortfald

Studierne vurderes overordnet i forhold til JADAD-scoren. Winikoff et al. og Blum et al. scorer 5 point og er på den baggrund umiddelbart veludførte studier. Lokugamage et al. scorer 3 point.

Det er principperne bag randomisering, der først og fremmest har givet RCT-studier deres høje placering i evidenshierakiet (Andersen & Matzen, 2014, s. 57). Ifølge Wulff og Gøtzsche er randomisering den eneste pålidelige metode til at fordele informanterne tilfældigt og dermed gøre grupperne så ens som muligt (2007, s. 169), og samtidig sikrer randomisering en ligelig fordeling af såvel kendte som ukendte confoundere – forudsat, at studiepopulationen er tilstrækkelig stor (dos Santos Silva, 1999, s. 143). De tre studier opnår de maksimale 2 point for randomisering. Blum et al. og Winikoff et al. beskriver, at de benyttede sig af blokrandomisering, som sikrer, at informanterne fordeles ligeligt i de to grupper (dos Santos Silva, 1999, s. 145), hvilket betyder, at stort set lige mange informanter behandles med henholdsvis misoprostol og oxytocin. Blokkene var i begge tilfælde på 10 informanter og var i begge studier computergeneret. Hertil blev behandlingen, der var opbevaret i forseglede bokse, åbnet i henhold til den allokation, som computeren genererede. Det blev først afsløret hvem, der havde fået hvilket medikament efter dataindsamlingsperiodens afslutning.

Lokugamage et al. benytter sig af simpel randomisering, hvor informanterne fordeles efter et princip, som svarer til at slå plat og krone (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 170). Ved denne metode er det altså ikke givet, at grupperne ender med at have samme størrelse, men ikke desto mindre ender dette studie med at have 32 informanter i hver gruppe. De redegør dog ikke yderligere for dette faktum i artiklen. Deres randomisering er ligeledes udført af et computerprogram og herefter blev medikamenterne fordelt i nummererede lukkede konvolutter.

Blinding er et vigtigt princip inden for RCT, som tilsigter at mindske risikoen for bias (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 173). Studierne af Winikoff et al. og Blum et al. er dobbeltblindede, det vil sige, at hverken informanterne eller behandlerne vidste, hvem der fik hvilken behandling (Wulff & Gøtzsche,

2007, s. 175). Begge studier får fulde 2 point for blinding, jævnfør JADAD-scoren. Gennemførelsen af blindingen blev sikret ved, at begge grupper modtog placebobehandling, der modsvarede den modsatte intervention. Således modtog misoprostolgruppen et placebodrop med saltvandsopløsning, og oxytocingruppen modtog en sublingualt administreret placebotablet, som var magen til misoprostoltabletterne. På baggrund heraf kan det konkluderes, at studierne har gennemført sufficient blinding.

I modsætning hertil er studiet af Lokugamage et al. kun enkeltblindet, ifølge deres egen metodebeskrivelse. I henhold til god studiekvalitet er denne fremgangsmåde tvivlsom og medfører risiko for bias (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 176). Derfor gives et studie, der ikke er dobbeltblindet heller ikke point på JADAD-scoren og Lokugamage et al. får således 0 point for blinding. Informanterne i dette studie har ikke været blindet, men det har jordemødre, der har varetaget behandlingen. Ifølge Wulff og Gøtzsche er det altid vigtigt at vurdere om blindingen er reel eller blot tilsyneladende (2007, s. 175). I dette studies tilfælde har der været læger til stede under interventionen, som ikke har været blindet. Som følge heraf kan det ikke udelukkes, at blindingen reelt ikke har fundet sted. Manglende blinding giver generelt en øget risiko for bias, hvis behandlerne eksempelvis har større tiltro til det ene af medikamenterne, og derfor lader det påvirke deres fortolkning af resultaterne (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 174). Derfor er det vigtigt at have denne mangelfulde blinding for øje i den videre analyse, for at vurdere om det lader til at have påvirket resultaterne og dermed studiets interne validitet.

I to af studierne har de ingen bortfald (Blum et al., 2010; Winikoff et al., 2010), mens det tredje studie har et enkelt bortfald (Lokugamage et al., 2001). Dette lader således ikke til at have været et problem i nogen af studierne. Alle tre studier anskueliggør, hvorvidt de har bortfald, og Lokugamage et al. gør rede for, hvorfor deres ene informant faldt bort. Derfor får alle tre studier 1 point på JADAD-scoren (Jadad et al., 1996). Den bortfaldne informant i Lokugamage et al. indgår fortsat i analysen, og dermed benytter forskerne sig af intention-to-treat (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 185), som er den mest pålidelige metode.

4.1.3 Studiepopulationen

Blum et al. og Winikoff et al. er forholdsvis store studier, mens Lokugamage et al. har et noget mindre antal informanter (se *skema 1*).

Skema 1 Forfatter og publiceringsår	Studiepopulation (n)		
	Misoprostol	Oxytocin	I alt
Blum et al. (2010)	407	402	809
Lokugamage et al. (2001)	32	32*	64
Winikoff et al. (2010)	488	490	978

* Syntometrine i.m. + oxytocin iblandet saltvand i.v.

Alle tre studier beskriver, at de er planlagt således, at antallet af informanter er tilstrækkeligt til at påvise en forskel mellem de to behandlinger, og dette er også den typiske fremgangsmåde for RCT-studier (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 182). Alligevel springer det i øjnene, at Lokugamage et al. kun har 64 informanter, da den tilfældige fordeling af confoundere, som tidligere nævnt, er afhængig af en studiepopulation af en vis størrelse (dos Santos Silva, 1999, s. 143). Derudover vil en lille studiepopulation give risiko for større standardfejl samt, at resultaterne er behæftet med usikkerhed, hvilket i sidste ende vil få betydning for studiets interne validitet (dos Santos Silva, 1999, s. 106).

I alle tre studier er in- og eksklusionskriterierne veldefinerede. En god beskrivelse af disse kriterier er et krav for, at man kan vurdere studiets eksterne validitet (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 167). I det kriterierne er tilgængelige for læseren, bliver man således i stand til at vurdere om studiets resultater kan overføres til dansk praksis.

Der inkluderes som udgangspunkt alle kvinder, der bløder nok til at få interventionen (se skema 2). Blodtabet blev målt ved at veje det blod, der løb ud på et særligt sugende underlag, men det kan ikke udelukkes, at der er løbet blod fra eksempelvis bristninger og episiotomi ned på underlaget. Dette kan give misklassifikation, men medfører ikke bias, såfremt den er ikke-differentieret, det vil sige ens grupperne imellem (Juul, 2008, s. 105). I dette tilfælde er det sandsynligt, at der er tale om ikke-differentieret misklassifikation, og dermed har det ikke betydning for tolkningen af resultaterne.

Skema 2 Forfatter og publiceringsår	Intervention (blødning ml.)
Winikoff et al. (2010)	700
Blum et al. (2010)	700
Lokugamage et al. (2001)	500

Der opsættes til gengæld en række eksklusionskriterier, der ikke er helt ens de tre studier imellem (se skema 3). Ud af disse kan man blandt andet iagttage, at Lokugamage et al. – i modsætning til de

to andre studier – ikke ekskluderer kvinder, der føder ved sectio. Dette faktum kan i sidste ende få betydning for den eksterne validitet (dos Santos Silva, 1999, s. 139).

Skema 3	
Forfatter og publiceringsår	Eksklusionskriterier
Winikoff et al. (2010)	Prostaglandinallergi, uteruskontraheerede medicin u. fødslen, sectio, fødsel uden for hospitalet, PPH der ikke skyldes atoni
Blum et al. (2010)	PPH som ikke skyldes atoni, manglende profylaktisk oxytocin, sectio
Lokugamage et al. (2001)	Hypertension, kardielle abnormiteter, astma, bindevævssygdomme, kontraindikationer for prostaglandin, PPH som skyldes traume

Winikoff et al. beskriver, at baseline karakteristika er sammenlignelige for de to grupper, men de gør ikke rede for, hvordan de er nået frem til den konklusion. For at afgøre om der er reelle forskelle på de pågældende parametre, kunne det have været hensigtsmæssigt, hvis der var foretaget en signifikantstest på forholdet mellem grupperne. Dette er der muligvis også, men det vides ikke med sikkerhed på baggrund af artiklen. I *tabel 2* i artiklen ses dog, at der ikke umiddelbart er nævneværdige forskelle på grupperne, og derfor vurderes grupperne til at være ens på baseline karakteristika i en sådan grad, at resultaterne bør kunne tolkes som valide (Winikoff et al., 2010). Blum et al. og Lokugamage et al. viser ligeledes en skematisk fremstilling af informanternes baseline karakteristika og beskriver desuden, at de har gennemført en statistisk test for at undersøge om grupperne er homogene. Herved har de i begge studier fundet dem tilstrækkeligt ens til at være sammenlignelige.

Der er en del faktorer, der prædisponerer til postpartum blødning. Dette gælder blandt andet hydramnios, tidligere postpartum blødning, præeklamsi samt en række andre (DSOG, 2013, s. 10). Ingen af de tre studier har valgt at ekskludere disse risikogrupper. I princippet bør randomiseringen være med til at sikre, at kvinder, der er særligt disponerede for postpartum blødning, fordeles ligeligt i grupperne (dos Santos Silva, 1999, s. 143), men det havde været en styrke, såfremt forskerne havde inddraget disse prædisponerende faktorer som en del af baseline karakteristika. Dermed ville det være tydeliggjort, om de er ligeligt fordelt.

4.1.4 Active management og profylaktisk oxytocin

I Blum et al. og Winikoff et al. beskriver de, at der er foretaget tidlig afnavling, kontrolleret træk i navlesnoeren samt uterin massage i de fleste tilfælde. Dermed kan det konkluderes, at der i disse studier er tale om active management af efterbyrdsfasen. Derudover har informanterne i Blum et

al. modtaget profylaktisk oxytocin intramuskulært. Det har informanterne i studiet af Winikoff et al. ikke. Lokugamage et al. beskriver ikke, hvorvidt der ydes active management og de manglende oplysninger nedsætter muligheden for at vurdere, om studierne resultater er sammenlignelige med dansk praksis. Informanterne i dette studie har ligeledes ikke modtaget profylaktisk oxytocin.

4.1.5 Dosis og administrationsmåde

I *skema 4* ses det, at såvel dosis som administrationsmåde varierer studierne imellem. Blum et al. og Winikoff et al. har samme dosis og administrationsmåde for såvel oxytocin som misoprostol, som administreres henholdsvis intravenøst og sublingualt. I Lokugamage et al. benyttes samme dosis misoprostol, men det administreres rektalt. Dette faktum kan have indflydelse på resultaternes sammenlignelighed på tværs af studierne, da den rektale administration giver et lavere maksimalt indhold af misoprostol i blodet sammenlignet med sublingual administration og dermed også færre bivirkninger (Allen & O'Brien, 2009). Derudover administreres oxytocin anderledes i Lokugamage et al., hvor de vælger at bruge en kombination af en intramuskulær injektion (kombinationen af medicin i denne kaldes Syntometrine, og bruges flere steder som blødningsprofylakse) samt et oxytocindrop til intravenøs indgift. Droppets koncentration er desuden halveret i forhold til de andre studier og kan derfor ikke forventes at have samme effekt.

Skema 4 Forfatter og publiceringsår	Oxytocin		Misoprostol	
	Dosis	Administration	Dosis	Administration
Winikoff et al. (2010)	40 IU i 1 L saltvand	i.v.	800 µg	sublingualt
Blum et al. (2010)	40 IU i 1 L saltvand	i.v.	800 µg	sublingualt
Lokugamage et al.(2001)	5 IU oxytocin + 500 µg ergometrine	i.m.	800 µg	rektalt
	Og 10 IU oxytocin i 500 ml. saltvand			

4.1.6 Resultater

De tre studier måler på samme primære udfald, som er hvorvidt, lægemidlet stopper blødningen inden for 20 minutter efter interventionen. Studierne resultater er på mange punkter langt fra enslydende (se *skema 5*). Blum et al. finder ikke signifikant forskel på effekten af misoprostol og oxytocin i forhold til det primære udfald. Det er værd at bemærke, at det netop er dette studie, hvor informanterne har fået profylaktisk oxytocin som en del af active management. Forfatterne nævner,

at det kan tænkes, at dette har medført, at oxytocinreceptorernes følsomhed efterfølgende er nedsat (Blum et al., 2010).

Winikoff et al. finder, at oxytocin er signifikant bedre til at stoppe blødning end misoprostol.

Slutteligt finder Lokugamage et al., at misoprostol er mere effektiv end oxytocin i forhold til at stoppe blødningen, dog målt på en forskel mellem henholdsvis 30 patienter i misoprostolgruppen og 21 patienter i oxytocingruppen. Vi vender tilbage til studiepopulationens størrelses betydning for resultaterne i et senere afsnit.

Skema 5	
Forfatter og publiceringsår	Resultat - primære udfald RR (CI)
Winikoff et al. (2010)	0,94 (0,91-0,98) p=0,001
Blum et al. (2010)	0,99 (0,95-1,04) p=0,867
Lokugamage et al. (2001)	p=0,01

4.1.7 Bivirkninger

To af studierne når frem til, at der er signifikant flere kvinder, der udvikler rystelser i misoprostolgruppen. Lokugamage et al. nævner i teksten, at der ikke er signifikant forskel på rystelser. Herudover finder både Blum et al. og Winikoff et al., at der er signifikant flere i misoprostolgruppen, der oplever feber (se skema 6). I studiet af Winikoff et al. er det kun misoprostolgruppen, der udvikler feber over 40°C med en p-værdi <0,0001. Endvidere finder Winikoff et al., at der er signifikant flere, der oplever at kaste op – ligeledes i misoprostolgruppen RR 3,44 (1,50-7,92). Dermed er der konsensus omkring det faktum, at der generelt er flere kvinder, der oplever at få bivirkninger, hvis de har fået misoprostol frem for oxytocin, og det styrker generaliserbarheden, at studierne er samstemmende på dette punkt (Juil, 2008, s. 135). Det bør bemærkes, at Lokugamage et al., der administrerer misoprostol rektalt generelt ikke finder en så markant overvægt af bivirkninger i misoprostolgruppen, som de to andre studier. En del af forklaringen på forskellen mellem studierne kan muligvis være administrationsvejen.

Skema 6		
Forfatter og publiceringsår	Rystelser RR (CI)	Feber RR (CI)
Winikoff et al. (2010)	2,80 (2,25-3,49)	8,07 (5,52-11,8)
Blum et al. (2010)	2,54 (1,95-3,32)	1,47 (1,09-1,99)
Lokugamage et al. (2001)	p=0,08	ingen data

4.1.8 Intern validitet

Studiernes design og metode er overordnet valgt i forhold til deres forskningsspørgsmål og dermed er den interne validitet som udgangspunkt god. Studierne af Blum et al. og Winikoff et al. har en god metodisk fremgang, som er anskueliggjort for læseren, og fremstår derfor mere internt valide end Lokugamage et al.

I forbindelse med Lokugamage et al.'s resultater er det værd at bemærke, at studiet kun består af i alt 64 informanter. Det beskrives i studiet, at de oprindeligt regnede med at skulle rekruttere 142 informanter for at opnå statistisk signifikant styrke (dos Santos Silva, 1999, s. 334), men de slutter studiet førend dette antal er rekrutteret, da de mener at have opnået en styrke på 80 % (Lokugamage et al., 2001). Ifølge Wulff og Gøtzsche bør et studie ikke stoppes på dette vilkår, da det ikke kan afgøres om udfaldet tilfældigvis kom den ene behandling frem for den anden til gode, lige netop da forskerne valgte at stoppe studiet (2007, s. 183). Idet Lokugamage et al. slutter deres forsøg, netop som de kan vise, at misoprostol virker bedre end oxytocin, på trods af, at de kun har 64 informanter, foranlediges man til at mistænke publikationsbias. Studiet fremlægger ganske rigtigt statistisk signifikante resultater, men studiet har ikke en gennemskuelig databehandling og samtidig har denne måske ikke været fuldstændig objektiv. Dermed er deres interne validitet kompromitteret (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 167).

Samtidig må det bemærkes, at når resultaterne er beregnet på baggrund af så få individer, skal der kun en minimal ændring til i de målte værdier, førend det rykker ved signifikansniveauet og dermed studiets konklusion. Derfor er studiets resultater ikke nødvendigvis reproducerbare (dos Santos Silva, 1999, s. 334).

Studierne af Blum et al. og Winikoff et al. vurderes som værende veludførte studier (jævnfør blandt andet deres JADAD-score) og de inddrager det antal informanter, som de oprindeligt har udregnet, at de har behov for, for at påvise statistisk signifikans. Det store antal informanter minimerer risikoen for stokastisk variation, og det veludførte design mindsker risikoen for bias (Andersen & Matzen, 2014, s. 85). Som følge heraf er der en god mulighed for, at deres fundne forhold er reelle. Forskerne bag disse to studier har fremlagt såvel relative risici (RR) som de tilhørende konfidensintervaller (CI) for læseren. Dette er med til at øge studiernes gennemskuelighed og dermed den interne validitet (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 193).

4.2 Studier, der har til formål at sammenligne misoprostol med placebo

DSOG benytter sig i deres guideline vedrørende atoni af i alt fire studier, der sammenligner misoprostol med placebo. De er skrevet af henholdsvis Hofmeyr et al., Widmer et al., Walraven et al. og Zuberi et al. De er alle fire RCT-er, og dermed giver det mening at gøre brug af JADAD og CONSORT som analyseværktøjer (Jadad et al., 1996; Moher et al., 2010).

4.2.1 Studieperiode og geografisk ophav

Nedenfor ses en skematisk oversigt over dataindsamlingsperiode og -lande for de fire studier, der sammenligner misoprostol med placebo til behandling af postpartum blødning (se skema 7). Ifølge Wulff og Gøtzsche er en af de vigtigste betingelser for, at et studie er relevant for ens egne patienter, at der er lighed mellem patienterne i studiet, og dem vi møder i klinikken (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 167). Idet alle fire studier foregår i ikke-europæiske lande – hvoraf nogle endvidere er udviklingslande – og for mere end 12 år tilbage, kan det ikke nødvendigvis forventes, at de kan sammenlignes med og være opdateret i forhold til obstetrisk praksis i Danmark. Dette må undersøges nærmere, blandt andet ved at studere in- og eksklusionskriterierne, som nævnt i den forrige analyse.

Skema 7 Forfatter og publiceringsår	Dataindsamlingsperiode	Geografisk ophav
Widmer et al. (2010)	juli 2005 - august 2008	Argentina, Egypten, Sydafrika, Thailand, Vietnam
Zuberi et al. (2008)	december 2005 - april 2007	Pakistan
Walraven et al. (2004)	november 2002 - oktober 2003	Gambia
Hofmeyr et al. (2004)	januar 2002 - december 2003	Sydafrika

4.2.2 JADAD-score: Randomisering, blinding og bortfald

Disse fem studier vurderes ligeledes i forhold til JADAD. Widmer et al. og Zuberi et al. scorer 5 point. Hofmeyr et al. scorer 4 point og Walraven et al. scorer 2 point.

Som nævnt tidligere er randomisering en vigtig faktor, som giver RCT-erne deres store værdi inden for videnskabelige studier (Andersen & Matzen, 2014, s. 57). Alle fire studier er randomiserede, og opnår derfor deres første point på JADAD-scoren herved. Studiet af Walraven et al. beskriver, at informanterne får enten misoprostol eller placebo i en lukket kuvert. De får den kuvert, som er den næste i en serie af randomiserede behandlingspakker. Denne forklaring er ikke helt gennemskuelig, og det er ikke muligt at vurdere om behandlerne har kunnet forudsige, hvad der lå i den næstkommende kuvert. Således får dette studie kun 1 point for randomisering. Hofmeyr et al.

gør rede for deres randomisering, som består af en computergenereret simpel randomisering. Herefter er enten misoprostol eller placebo placeret i behandlingspakker og dette er foregået uafhængigt af hinanden, så forskerne ikke kan få indflydelse på hvem, der modtager interventionen. På den baggrund får studiet yderligere 1 point for randomiseringen. Widmer et al. benytter sig af stratificeret randomisering, som er en lidt mere avanceret randomiseringsform, hvor man deler informanterne i grupper og randomiserer inden for grupperne (dos Santos Silva, 1999, s. 146). Widmer et al. deler deres informanter ind efter oprindelsesland og laver herefter en blokrandomisering med blokke på 6-8 sekvenser. Når informanterne blev diagnosticeret med postpartum blødning, fik de en tilfældig allokeret behandling af den tilstedeværende sundhedsperson. Det vurderes, at studiet har en velbeskrevet og velvalgt randomisering og derfor opnår det andet point for randomiseringen. Slutteligt bruger Zuberi et al. ligeledes en kombination af blokrandomisering og stratificeret randomisering, hvor de stratificerer efter hospital. Deres blokke består af 10 sekvenser. Ved selve interventionen var det et medlem af studieteamet, der gav informanten pillen fra den næste randomiserede studiekuvert. Dette studie får altså også endnu 1 point for randomiseringen.

Widmer et al. og Zuberi et al. er begge dobbeltblindede studier, som beskriver, at deres placebotabletter matcher misoprostoltabletterne i udseende. Derfor opnår disse studier fulde to point for blinding. Hofmeyr et al. er ligeledes et dobbeltblindet studie, men de får ikke eksplicit beskrevet hvorvidt placebotabletter matcher misoprostoltabletterne. Derfor opnår dette studie 1 enkelt point for blinding. Blindingen vurderes ikke til at være foregået optimalt i studiet af Walraven et al., idet misoprostol og placebotabletter ikke var ens i formen. Således har studiet ikke opfyldt en double dummy teknik, hvor hverken patienter eller personale kan kende forskel på aktive og inaktive tabletter (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 174). Studiet beskriver sig selv som dobbeltblindet, men som sagt er det ikke utænkeligt, at det reelt kun er enkeltblindet. Ifølge Jadad et al. gives 1 point for blinding, hvis studiet beskrives som dobbeltblindet, men der skal fratrækkes 1 point, hvis denne blinding er beskrevet og vurderes uegnet til formålet (Jadad et al. 1996). Derfor opnår Walraven et al. rent faktisk 0 point for blinding.

Studierne af Zuberi et al. og Walraven et al. har ingen registrerede bortfald. Widmer et al. beskriver i alt tre informanter, der ikke modtog interventionen og i alt 5 informanter, der var lost to follow-up. Endvidere står det beskrevet, at alle analyser benytter sig af intention-to-treat. Intention-to-treat

indebærer, at alle informanter placeres i den gruppe, de blev randomiseret til, uanset om de rent faktisk får behandlingen. Herved sikrer man, at fordelingen ved at randomisere består (Juul, 2008, s. 156). Det regnes altså som værende positivt i en vurdering af studiet, at de benytter intention-to-treat. I studiet af Hofmeyr et al. er der 6 bortfald, grundet deres datamateriale ikke var udfyldt fyldestgørende. Ifølge Wulff og Gøtzsche bør forskerne være blindet, når de beslutter om data på en informant afviger så meget, at denne informant bør falde bort (2006, s. 184). Ifølge Walraven et al. blødte de bortfaldne informanter under 500 ml., og dermed ville de ikke være blevet diagnosticeret med postpartum blødning. Det betyder, at disse bortfald kan anses som værende af mindre betydning for studiets troværdighed. Som nu redegjort for, opnår alle fire studier 1 point for deres beskrivelse af eventuelle bortfald.

4.2.3 Studiepopulationen

Som det fremgår af *skema 8* er studierne noget forskellige i forhold til størrelsen af deres studiepopulation.

<i>Skema 8</i> Forfatter og publiceringsår	Studiepopulation (n)		
	Misoprostol	Placebo	I alt
Widmer et al. (2010)	705	717	1422
Zuberi et al. (2008)	29	32	61
Walraven et al. (2004)	79	81	160
Hofmeyr et al. (2004)	117	121	238

Alle fire studier beskriver, at de har lavet en statistisk udregning af det antal informanter, der er nødvendigt for at frembringe signifikante resultater. Widmer et al., Walraven et al. samt Hofmeyr et al. opnår deres mål for et tilstrækkeligt stort antal informanter. Zuberi et al. burde ifølge deres egne beregninger have 420 kvinder i hver gruppe, men får rekrutteret langt færre end dette i studieperioden. Dette skyldes simpelthen, at der er færre der bløder i den periode, end hvad der ellers er normalt i Pakistan (Zuberi et al., 2008).

Som tidligere nævnt er veldefinerede in- og eksklusionskriterier essentielt for at kunne vurdere studiets eksterne validitet (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 182). Inklusionskriterierne er overordnet ens studierne imellem, da alle kvinder, der bløder grundet mistanke om primær atoni modtager interventionen og indgår i studiet (se *skema 9*). Desuden forudsætter inklusion en accept fra den enkelte patient. Hofmeyr et al. vurderer ud fra et skøn af blødningen inden for de første 10 min.

efter fødslen, om der skal intervereres – uden, at definitionen på normal blødning konkretiseres. Således initieres behandlingen, når personalet skønner blødningen som værende kraftigere end normal, hvilket formentlig er den metode, der også praktiseres på danske fødesteder. Widmer et al. beskriver heller ikke en konkret definition af normal blødning, men nævner blot, at behandlingen iværksættes, når postpartum blødning er diagnosticeret. Zuberi et al. og Walraven et al. intervererer begge ved en blødning på 500 ml.

Skema 9	
Forfatter og publiceringsår	Intervention (blødning ml.)
Widmer et al. (2010)	Klinisk diagnosticering af PPH*
Zuberi et al. (2008)	500
Walraven et al. (2004)	500
Hofmeyr et al. (2004)	Kraftigere blødning end forventet**

*Blødningsmængde ikke beskrevet

**Vurderes 10 min. efter forløsningen. Blødningsmængde er ikke beskrevet

Som i den forrige analyse, er eksklusionskriterierne ikke helt enslydende, men de har dog flere samstemmende kriterier (se skema 10). Hofmeyr et al. angiver ingen eksklusionskriterier, hvilket ikke er typisk for en RCT. Oftest er en RCT bygget op med mange eksklusionskriterier, som sikrer en ren studiepopulation. Fordelen herved er, at grupperne bliver sammenlignelige, mens ulempen er, at det mindsker generaliserbarheden (Andersen & Matzen, 2014, s. 66). For at bedømme betydningen af Hofmeyr et al.'s manglende kriterier for eksklusion, må baselinekarakteristika studeres nøje i en vurdering af, om disse er tilstrækkelige til, at confounding kan udelukkes.

Skema 10	
Forfatter og publiceringsår	Eksklusionskriterier
Widmer et al. (2010)	Sectio, kendt med alvorlig allergi eller koagulationsforstyrrelser, temp. > 38,5 °C, senaborter, placentae retentio
Zuberi et al. (2008)	Sectio, GA <28. uge
Walraven et al. (2004)	Ikke ønsket deltagelse, sectio, blødning under 500ml, GA <28. uge, blødning der ikke skyldes atoni
Hofmeyr et al. (2004)	Ikke opgivet

Ligesom det gjorde sig gældende for et af studierne i den forrige analyse, gør Walraven et al. ikke rede for, hvorvidt de har efterprøvet gruppernes sammenlignelighed med en statistisk signifikant test. Ud fra tabel 1 i artiklen vurderes baselinekarakteristika umiddelbart til at være ens i tilstrækkelig stor grad. Det er dog værd at nævne, at der er 10,1 % gemelligravide i misoprostolgruppen og kun 6,1 % i placebogruppen (Walraven et al., 2004). Dette er særligt relevant, fordi gemelli prædisponerer for postpartum blødning (DSOG, 2013, s. 10).

Zuberi et al. og Widmer et al. viser en skematisk fremstilling af baselinekarakteristika for deres informanter, og de beskriver at have udført statistisk signifikanstest for at sikre homogenitet.

Dog er der, som i forrige analyse, flere prædisponerende faktorer, som forskerne ikke tager højde for. Det gælder både Widmer et al., Walraven et al. og Zuberi et al. Som tidligere nævnt bør randomiseringen sikre, at kendte og ukendte confoundere er ligeligt fordelt (dos Santos Silva, 1999, s. 143). Det styrker et studie at inddrage dem i baselinekarakteristika, især for et lille studie som Zuberi et al., der kun har 61 informanter, og hvor chancen for ulighed i grupperne dermed er større.

Som sagt angiver Hofmeyr et al. ikke nogle eksklusionskriterier, og det viser sig, at de kun inddrager meget få baselinekarakteristika. De beskriver, at grupperne var sammenlignelige, men det ville øge gennemskueligheden og i kraft heraf studiets validitet, hvis de enten havde beskrevet in- og eksklusionskriterier eksplicit, eller hvis de havde redegjort for flere baselinekarakteristika.

4.2.4 Active management og profylaktisk oxytocin

I både Walraven et al., Zuberi et al. og Hofmeyr et al. gives der et uteruskontraherende middel som blødningsprofylakse. Dette varierer mellem at være oxytocin og ergometrine eller en kombination af disse. Dette er sammenligneligt med dansk praksis, hvor det er en del af active management at give blødningsprofylakse (DSOG, 2013, s. 2). Zuberi et al. beskriver eksplicit, hvad de forstår som værende active management, nemlig kontrolleret træk i navlesnoeren og uterinmassage efter placentas fødsel. De to andre kommer ikke nærmere ind på hvad active management består af, men skriver blot, at de udfører det. I studiet af Widmer et al. modtager informanterne ikke profylaktisk uteruskontraherende medicin. Til gengæld får alle informanter oxytocin – enten intramuskulært eller intravenøst – så snart postpartum blødning er diagnosticeret. Endvidere beskriver de ikke hvorvidt, der er tale om active management af efterbyrdsfasen. De nævner dog, at der i nogle tilfælde er givet uterinmassage.

4.2.5 Dosis og administrationsmåde

Skema 11 viser, at der i tre ud af de fire studier er konsensus omkring dosis. Kun studiet af Hofmeyr et al. administrerer en noget større dosis, nemlig i alt 1000 µg. Endvidere er de 1000 µg fordelt på tre administrationsmåder således, at informanterne modtager 200 µg oralt, 400 µg

sublingualt og 400 µg rektalt. I studiet af Walraven et al. vælger de ligeledes at dele dosis op i flere administrationsmåder, idet de giver 200 µg oralt og 400 µg sublingualt. I Danmark er det sædvanlig praksis, at misoprostol administreres i en dosis på 400 µg enten sublingualt eller rektalt, endvidere kan indgiften gentages en enkelt gang ved udeblivende effekt (Danske Regioner et al., 2013). Således er den eksterne validitet muligvis kompromitteret, både grundet den forøgede dosis samt den orale administration i Walraven et al., som ikke benyttes i Danmark ved behandling af postpartum blødning.

Skema 11		
Forfatter og publiceringsår	Dosis af misoprostol (µg)	Administrationsmåde
Widmer et al. (2010)	600	Sublingualt
Zuberi et al. (2008)	600	Sublingualt
Walraven et al. (2004)	600	Sublingualt og oralt
Hofmeyr et al. (2004)	1000	Sublingualt, oralt og rektalt

4.2.6 Resultater

Tre af studierne måler på samme primære udfald, nemlig det antal informanter, der bløder yderligere 500 ml. og derover efter interventionen. Walraven et al. skiller sig ud, idet deres primære udfald er det gennemsnitlige blodtab efter interventionen. Fælles for alle studier er, at ingen af dem finder statistisk signifikant forskel på misoprostol og placebo i forhold til deres primære udfald (se skema 12). Forskerne bag Walraven et al. nævner selv, at den manglende signifikans kan skyldes, at informanterne har modtaget profylaktisk oxytocin. Dermed opstår der en formodet farmakologisk synergi mellem misoprostol og oxytocin, idet den højeste koncentration af misoprostol ses efter 20 til 30 minutter, hvorimod den allerede ses efter 3 minutter ved indgift med oxytocin (Walraven et al, 2004). Dette er i tråd med den tidligere analyse, hvor Blum et al. havde et lignende argument for, at de ikke fandt forskel på virkningen af misoprostol og oxytocin.

Skema 12	
Forfatter og publiceringsår	Primære udfald RR (CI)
Widmer et al. (2010)	1,02 (0,79-1,32)
Zuberi et al. (2008)	0,59 (0,12-2,99)
Walraven et al. (2004)	-85 (-191 til + 20,5)*
Hofmeyr et al. (2004)	0,56 (0,21-1,46)

* Angivet som differencen mellem gennemsnitsværdien i de to grupper og er altså ikke angivet som en relativ risiko.

Ifølge Isabel dos Santos Silva vil man normalt sammenligne en ny behandling, i dette tilfælde misoprostol, med en eksisterende behandling, fordi spørgsmålet ikke er om det virker, men om det

virker bedre end den oprindelige. Når der i et studie vælges at sammenligne den undersøgte behandling med placebo, er det forventeligt at en behandlingseffekt kan påvises, og således er det ofte kontroversielt at bruge dette studiedesign (1999, s. 142). Det forholder sig imidlertid sådan, at ingen af de fire studier, der analyseres her, formår at fremvise statistisk signifikant forskel på misoprostol og placebos evne til at behandle postpartum blødning. Dette faktum understreger desto mere misoprostols manglende effekt, da man altså normalt ville forvente, at placebostudier som hovedregel falder ud til den undersøgte behandlings favør.

4.2.7 Bivirkninger

Som i den forrige analyse er der konsensus omkring det faktum, at informanter, der er behandlet med misoprostol, oplever flere bivirkninger. Alle fire studier finder, at der er signifikant flere, der oplever rystelser. Hofmeyr et al., Widmer et al. og Zuberi et al. finder desuden, at der er signifikant flere, der udvikler feber (se *skema 13*). Derudover finder Widmer et al. også, at der er signifikant flere i misoprostolgruppen, der kaster op efter behandlingen (RR 1,83 (1,14-2,96)). Endvidere opdeler Widmer et al. feber og rystelser efter sværhedsgrad, og igen finder de statistisk signifikans for, at der er flere, som er behandlet med misoprostol, der får slemme rystelser og/eller høj feber over 40 °C.

<i>Skema 13</i>		
Forfatter og publiceringsår	Rystelser RR (CI)	Feber RR (CI)
Widmer et al. (2010)	2,08 (1,86-2,32)	3,00 (2,55-3,53)
Zuberi et al. (2008)	8,28 (2,1-33,1)	5,52 (1,8-17,1)
Walraven et al. (2004)	2,95 (1,40-6,19)	2,05 (0,93-4,52)
Hofmeyr et al. (2004)	2,14 (1,50-3,04)	5,69 (1,29-25)

Som flere af de relative risici viser, er der markant forskel på grupperne på flere parametre. Eksempelvis oplever informanterne, der har fået misoprostol i studiet af Zuberi et al., en otte gange forøget risiko for rystelser i forhold til de informanter, der modtager placebo. Forskerne bag studiet af Hofmeyr et al. angiver den høje misoprostoldosis (1000 µg), samt den hurtige absorption ved sublingual og oral administration, som værende en mulig grund til de oplevede bivirkninger. De anbefaler derfor en lavere dosis, end de selv har benyttet i studiet (Hofmeyr et al., 2004). Her bør opmærksomheden dog ledes hen på, at de andre studier, der analyseres her, oplever tilstedeværelse af bivirkninger, selvom dosis i disse studier er på 600 µg.

Ifølge Andersen og Matzen bør ”størrelsen af effekten ses i lyset af interventionens karakter” (2014, s. 91). I den forbindelse er det interessant, at samtlige studier finder, at der er markant flere, der oplever at få bivirkninger af misoprostol, når misoprotols effekt på postpartum blødning ikke kan fremvise signifikans. Dette paradoks vil blive berørt nærmere i diskussionen.

4.2.8 Intern validitet

Studierne af Zuberi et al. og Widmer et al. opnår som tidligere nævnt fuldt pointantal, når de JADAD scores, og deres metoder samt design er velbeskrevne og fremstår velegnede til studierne formål. Dermed er deres interne validitet som udgangspunkt god. Zuberi et al. har det problem, at de ikke formåede at indsamle det antal informanter, som de havde regnet med. De ender derfor med et lille datamateriale, og på trods af deres umiddelbart udmærkede design, er deres resultaters reproducerbarhed diskuterbar (dos Santos Silva, 1999, s. 333).

Hverken Walraven et al. eller Hofmeyr et al. opnåede fuldt pointantal ved deres JADAD-scoring. Walraven et al. har ikke produceret en veludført blinding, idet placebotabletterne ikke var identiske med misoprostoltabletter. Det kan derfor ikke udelukkes, at jordemødrene har opdaget denne forskel. Som tidligere nævnt, giver manglende blinding generelt en øget risiko for bias, hvis behandlerne eksempelvis har større tiltro til det ene af medikamenterne, og derfor lader det påvirke deres fortolkning af resultaterne (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 174). På den baggrund bliver studiets interne validitet kompromitteret.

Det er et krav til valid forskning, at der skal være veldefinerede in- og eksklusionskriterier (Wulff & Gøtzsche, 2007, s. 167), men studiet af Hofmeyr et al. lader ikke til at have nogen eksplicite eksklusionskriterier. Derfor er deres interne validitet ligeledes svækket. Begge studiers datamateriale er desuden begrænset, og dette faktum kan ligeledes kompromittere den interne validitet. Randomisering sikrer normalt en lige fordeling af kendte og ukendte confoundere (dos Santos Silva, 1999, s. 143), men ved meget små studiepopulationer er en ligelig fordeling ikke altid givet. I forbindelse med dette svækkes Hofmeyr et al. yderligere af, at de angiver meget få baselinekarakteristika, og dermed er det ikke muligt at vurdere, om deres randomiserede grupper er tilstrækkeligt ens nok til at kunne sammenlignes.

4.3 Sammenfatning

De syv studiers resultater er inkonsistente. Blandt de tre studier, der sammenligner misoprostol med oxytocin, finder ét studie, at oxytocin er misoprostol overlegen (Winikoff et al., 2010). Ét studie når frem til, at misoprostol virker bedre end oxytocin (Lokugamage et al., 2001), mens det tredje studie ikke kan finde signifikant forskel på effekten af de to (Blum et al., 2010). De resterende fem studier sammenligner misoprostol med placebo, og her formår ingen af studierne at vise signifikant forskel på misoprostol og placebo. Det er dog interessant at bemærke, at der i alle studierne er konsensus omkring en signifikant øgning af bivirkninger iblandt de informanter, der modtager misoprostol – og dette gælder, hvad enten misoprostol sammenlignes med oxytocin eller placebo.

Ud af de syv studier er det kun studierne af Blum et al., Winikoff et al. og Widmer et al., der vurderes at have en god intern validitet, og dermed er det deres resultater, der bør veje tungest i en vurdering af, hvorvidt misoprostol kan bruges i håndteringen af postpartum blødning.

For at besvare problemformuleringens første spørgsmål omhandlende DSOG's evidensgrundlag for anvendelsen af misoprostol, bliver det nødvendigt at vurdere studiernes eksterne validitet. Dette vil blive behandlet i opgavens diskussion.

5.0 Analyse af det legale aspekt ved jordemoderens anvendelse af off-label medicin

Vi vil nu behandle den anden del af det spændingsfelt, vi indledningsvist beskrev i opgavens problemstilling nemlig, at evidensgrundlaget ikke er eneste faktor af betydning, når misoprostol anvendes i obstetrikken. Som vi indledningsvist fastslog bruges misoprostol off-label, når indikationen er uterusatoni, og jordemoderens håndtering af lægemidler, som ikke er godkendte, bliver således også væsentlig. I en besvarelse af problemformuleringens anden del vil vi i det følgende først redegøre for den gældende lovgivning og de retlige problemstillinger på området, for videre at analysere om jordemoderen kan handle i overensstemmelse med sine retlige forpligtelser, når hun anvender et off-label præparat.

5.1 Jordemoderens ansvar og kompetence ved anvendelse af lægemidler

Regler for sundhedspersoners ansvar findes i Autorisationsloven, og *"Formålet med at indføre en autorisationsordning er at styrke patientsikkerheden og fremme kvaliteten af sundhedsvæsenets ydelser."* (Kristensen, 2014, s. 254). Autorisationslovens kapitel 14 indeholder bestemmelser specifikt for jordemødre. Endvidere er jordemødre juridisk forpligtede af Cirkulære om

jordemodervirksomhed (Sundhedsstyrelsen, 2001a). Heri uddybes hvad det selvstændige virksomhedsområde omfatter, og hvilke lægemidler jordemoderen har kompetence til at anvende selvstændigt i forbindelse med fødslen. Cirkulærets indhold præciseres i Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv. (Sundhedsstyrelsen, 2001b), og om jordemoderens anvendelse af receptpligtig medicin står: *"Det er en forudsætning for jordemoderens anvendelse af lægemidler, at hun har kendskab til disses virkning, sædvanlige dosering, mulige bivirkninger og interaktioner"* (Sundhedsstyrelsen, 2001b). På vejledningens liste over de lægemidler hun selvstændigt må anvende, finder vi, at de uteruskontraherende midler, hun må give efter fødslen, omfattes af: *"injektionsvæske oxytocin 10 i.e./ml, injektionsvæske methylergometrin 0,3 mg/ml og tabletter methylergometrin 0,125 mg"* (Sundhedsstyrelsen, 2001b).

Misoprostol er således ikke et lægemiddel, jordemoderen må anvende selvstændigt, men derimod skal der foreligge en ordination eller en bemyndigelse, også kaldet en delegation, fra en læge. Endvidere er postpartum blødning en fødselskomplikation, og behandlingen omfattes ydermere ikke af jordemoderens selvstændige virksomhedsområde. Jævnfør cirkulærets §7 og §8 er der fastsat en ansvarsfordeling mellem jordemoder og læge ved komplikationer, og for jordemoderen gælder, at hun har pligt til at tilkalde læge, yde den fornødne hjælp til behandlingen overtages af læge, samt ansvar for at bistå lægen ved den behandling, som lægen beslutter (Sundhedsstyrelsen, 2001a). Derudover har jordemoderen også en retlig pligt til at indberette bivirkninger, når hun anvender lægemidler. Den 1. maj 2014 bevirkede en ændring af Bekendtgørelse af indberetning af bivirkninger ved lægemidler mm. (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2014b) nemlig, at jordemødre, fra tidligere at have adgang til at indberette bivirkninger, fik pligt til dette (Jordemoderforeningen, 2014).

Et andet væsentligt forhold ved jordemoderens ansvar ved medicingivning er, at hun skal indhente kvindens informerede samtykke til enhver behandling. De grundlæggende principper for den enkelte patients selvbestemmelse og rettigheder er lovfæstede i Sundhedsloven (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2014a). Kapitel 5 beskriver de retlige rammer for patienters medinddragelse i beslutninger, og heri uddybes hvad informationen skal indeholde.

Dette redegørende afsnit vil vi afslutte med at fremhæve jordemoderens helt overordnede pligt til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed i udøvelsen af sit virke (Sundhedsstyrelsen, 2001a). Denne

pligt er i øvrigt enslydende for alle autoriserede sundhedspersoner jævnfør Autorisationslovens § 17 (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse 2011), og pligten er ydermere essentiel i en vurdering af om jordemoderen lever op til sit ansvar og sine kompetencer i de ovenfor nævnte aspekter i hendes anvendelse af lægemidler.

I det næste afsnit vil vi redegøre for hvad off-label behandling er. I de efterfølgende afsnit vil vi gennemgå de retlige problemstillinger for de nu nævnte lovmæssige aspekter af jordemoderens anvendelse af lægemidler, når de ikke er godkendte. Med disse for øje vil vi da analysere hvilket legalt grundlag jordemoderen vil kunne anvende et off-label lægemiddel på, under følgende overskrifter: "Delegation og jordemoderen som lægens medhjælp", "Indberetning af bivirkninger", "Information og samtykke" og "Omhu og samvittighedsfuldhed".

5.2 Off-label behandling

I erkendelse af et tiltagende fokus på sikkerheden ved off-label brug af medicin, har Sundhedsstyrelsen i januar 2015 udarbejdet rapporten *Overvågning af sikkerheden ved off label-brug af medicin i Danmark*. I denne fastslås, at off-label brug af medicin ikke et klart defineret begreb, men der refereres til Det Europæiske Lægemiddelagenturs definition: "*This relates to situations where the medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the authorised product information.*" (2015, s. 5). Det vil sige når medicin gives til andre indikationer, i andre doseringer, dispenseringsformer eller til andre behandlingsgrupper, end de ifølge lægemidlets produktresumé er godkendt til (Sundhedsstyrelsen, 2015, s. 6).

Det afgørende, når et lægemiddel anvendes off-label, er, at læger i Danmark har fri ordinationsret, og de retskilder, som gælder herfor, er gennemgået af Kammeradvokaten i dennes rapport *Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin – Anbefaling af anvendelse af lægemidler udenfor deres godkendte indikation* (2011, s. 16-23). Dennes vurdering lyder først og fremmest: "*at en læge har ret til at ordinere et receptpligtigt og godkendt lægemiddel udenfor dets godkendte indikationer under forudsætning af, at dette sker under iagttagelsen af lægens almindelige pligt til at handle med omhu og samvittighedsfuldhed, jf. Autorisationslovens § 17*". (2011, s. 23).

Herved tilgodeses de hensigtsmæssige forhold, der kan gøre sig gældende for off-label behandling, fordi patienten kan modtage behandling, hvor der ikke findes andre godkendte behandlinger, samt at lægen har mulighed for at fravælge den godkendte behandling, fordi det i den enkelte situation vurderes, at patienten vil have større gavn af off-label behandlingen (Sundhedsstyrelsen, 2015, s. 3).

Dette bakkes også op af Jens Ersbøll, overlæge i Lægemiddelstyrelsen, som har udtalt: *"Det skal understreges, at vi ikke kan undvære off-label behandling. Vi var ikke kommet videre i behandling af mange sygdomme, hvis ikke læger havde valgt en gang i mellem at give patienter behandling uden for indikationen."* (Vedel-Petersen, 2011). Men i lyset af vores analyse er det ikke hensyn af denne slags, der gør sig gældende, når misoprostol anvendes ved postpartum blødning, fordi misoprostol ikke er mere effektiv end oxytocin, som er et godkendt lægemiddel. Ydermere har misoprostol en bivirkningsproblematik, jævnfør analysen af evidensgrundlaget for DSOG's guideline. Jens Ersbøll fortsætter desuden sin udtalelse med: *"Men samlet set vil jeg sige, at off-label skal undgås, dér hvor man kan."* (Vedel-Petersen, 2011).

Kammeradvokatens vurdering af det lægefaglige ansvar fortsætter med, at det ikke kan udelukkes, at lægen forsømmer sin pligt til at handle med omhu og samvittighedsfuld, når medicin bruges off-label i tilfælde, hvor der findes andre lægemidler, som er godkendte til behandling af samme indikation. Slutteligt slår denne fast: *"Hvorvidt det er tilfældet beror på en konkret vurdering af grundlaget for det lægefaglige skøn i de enkelte tilfælde"*. (2011, s. 23).

Afslutningsvist om de generelle forhold ved off-label behandling vil vi vende tilbage til Sundhedsstyrelsens førromtalte rapport om overvågning af off-label brug af medicin. Motivationen for udarbejdelsen af rapporten var, at der ved off-label behandling kan mangle dokumenteret viden om medicinsk virkning og bivirkninger (2015, s. 3). Den begrænsede viden vanskeliggør myndighedernes lægemiddelovervågning og mulighed for opfølgning i en samlet vurdering af sikkerheden – og netop dette forhold udgør de retlige problemstillinger, når jordemoderen anvender et lægemiddel udenfor dets godkendte indikationer. Derfor bliver tilgængelig viden om behandlingen det helt centrale aspekt, i vores analyse af det legale grundlag, for jordemoderens anvendelse af et off-label præparat.

5.3 Delegation og jordemoderen som lægens medhjælp

Når jordemoderen anvender andre receptpligtige lægemidler, end dem hun jævnfør cirkulæret har lovhjemmel til at anvende selvstændigt, kan dette enten foregå efter en konkret eller en generel delegation fra den ansvarshavende læge. Konkret delegation omfatter situationer, hvor patienten er set af lægen, og forekommer i forbindelse med en medhjælps efterfølgende udførelse af lægens ordination til behandling af den aktuelle indikation. Generel delegation omfatter situationer, hvor det er overladt til lægens heri udnævnte medhjælp at vurdere behovet for at indlede og afslutte

behandling af patienter indenfor nærmere fastlagte sygdomsområder og retningslinjer. (Kristensen, 2014, s. 281)

Når det ordinerede lægemiddel ikke er godkendt til indikationen, er vores iagttagelse først og fremmest den, at Kammeradvokaten, som nævnt i ovenstående, understreger princippet i, at forud for off-label behandling bør et konkret lægefagligt skøn have fundet sted i den enkelte situation. Vores analyse af den retlige problemstilling, når jordemoderen handler som lægens medhjælp, er derfor, at off-label behandling kun kan delegeres konkret, og ikke indgå i en generel delegation, fordi lægens ordination heri er standard for indikationen frem for tiltænkt den enkelte patient. På trods af, at det overordnede legale grundlag for generel delegation af off-label behandling således mangler, vil vi i dette analyseafsnit se nærmere på jordemoderens ansvar i situationer, hvor en generel delegation af et ikke godkendt lægemiddel alligevel foreligger. Dette er relevant fordi vi, som indledningsvist nævnt i opgavens problemstilling, i vores uddannelses klinikperioder har erfaret, at behandling med misoprostol i flere tilfælde findes i kliniske retningslinjer for postpartum blødning på danske fødegange.

I Vejledning om jordemødres virksomhedsområde sidestilles konkret delegation med "lægeordination" og generel delegation kaldes "generel bemyndigelse". Om sidstnævnte står:

"Afdelingens lægechef kan i en skriftlig instruks give generel bemyndigelse til, at jordemoderen ved veldefinerede tilstande kan vurdere behandlingsbehovet og iværksætte et indgreb som beskrevet i instruksen, når en læge har taget stilling til, at den pågældende patient kan behandles efter instruksen." (Sundhedsstyrelsen, 2001b)

Når jordemoderen skal handle efter de omtalte instrukser, som også kendes som en afdelings kliniske retningslinjer, skal hun, som vi tidligere har redegjort for, ydermere også have kendskab til lægemidlets virkning, administrationsmåde, dosis, mulige bivirkninger og interaktioner. I senere analyseafsnit om "Information og samtykke" vil vi uddybe, hvor jordemoderen almindeligvist kan indhente disse detaljerede oplysninger om lægemidler, samt at disse oplysninger netop ikke er tilgængelige fra lægemiddelproducenten, når det bruges til andre end de godkendte indikationer. Det er derfor vores analyse, at de instrukser, der indeholder en generel delegation af anvendelse af off-label behandling, også bør indeholde detaljeret information om både de veldefinerede

indikationer, der forudsætter jordemoderens vurdering af behandlingsbehovet, samt lægemidlets specifikationer ved off-label anvendelsen, der forudsætter hendes håndtering af lægemidlet.

Det overordnede ansvar, når eksempelvis misoprostol anvendes til postpartum blødning, er således lægens, og jordemoderen handler som dennes medhjælp. Dog har jordemoderen fortsat et selvstændigt ansvar for den medhjælp hun udøver, når hun udfører ordinationer (Sundhedsstyrelsen, 2001b). Om medhjælpens ansvar skriver Kristensen: *"Det forhold, at der er tale om behandling, der ikke sædvanligvis hører til fx en sygeplejerskes opgaver, friholder ikke denne for ansvar. Sygeplejersken er under udførelsen af opgaverne omfattet af autorisationslovens ansvarsbestemmelser."* (2014, s. 284) I rollen som medhjælp kan jordemoderen således drages til ansvar, såfremt hun i udførelsen af delegationen forsømmer sine øvrige retlige forpligtelser om at indhente kvindens informerede samtykke til indgrebet samt at handle med omhu og samvittighedsfuldhed. Jordemoderen er således forpligtet til at afvise at udføre delegationer, der efter hendes faglige vurdering kompromitterer dette, og i senere analyseafsnit vil vi uddybe de særlige aspekter ved off-label behandling i forhold til netop disse af jordemoderens pligter.

5.4 Indberetning af bivirkninger

Den retlige problemstilling, når jordemoderen skal leve op til sin forpligtelse om at indberette bivirkninger, udgøres først og fremmest af, at der for off-label lægemidler ikke er klart definerede regler på området. Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler mm. er den lovtekst hvori bestemmelserne for indberetningspligten findes. Men jævnfør de i § 1 oplyste typer af lægemidler loven gælder for, omfatter loven ikke særlige bestemmelser i de tilfælde, hvor et lægemiddel anvendes til andre indikationer, end de er godkendt til. Vores konkrete analyse er derfor, at jordemoderen må følge de regler, der gælder for godkendte lægemidler, og for disse gælder, at hun skal indberette alvorlige samt uventede bivirkninger. De mere almindeligt forekommende bivirkninger ved hendes brug af lægemidlet skal kun indberettes de første 2 år efter lægemidlets markedsførelse jf. § 4 stk. 3. (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2014b) Derudover defineres uventede bivirkninger således i bekendtgørelsens § 3 stk. 6: *"Ved en uventet bivirkning forstås en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresumet."* (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2014b). Men netop ved off-label anvendelse kan producenten af præparatet ikke stilles til ansvar for dets produktresumé.

Vi vil dog tilføje, at Sundhedsstyrelsen, i rapporten om overvågning af off-label brug af medicin, imidlertid selv lægger vægt på vigtigheden af, at de kliniske erfaringer, der efterhånden opnås med off-label behandling, bliver systematisk registrerede. (2015, s. 15) Her spiller bivirkningsindberetninger en central rolle i forhold til indsamling af viden, hvor der netop mangler dokumentation for sikkerheden. Men i det ordinære indberetningssystem som er lovfæstet i bekendtgørelsen, finder vi altså ingen særlige bestemmelser eller indskærpelser for, hvordan jordemoderen skal håndtere indberetning ved off-label anvendelse.

5.5 Information og samtykke

Sundhedslovens bestemmelser om patienters retsstilling hviler på et grundprincip om patienters ret til medinddragelse og selvbestemmelse. Ingen behandling må indledes eller fortsættes uden patientens informerede samtykke, hvorfor den sundhedsperson, der yder omsorgen, har pligt til at give kvinden tilpasset men fyldestgørende information (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2014a). Loven præciseres endvidere også i Vejledning om jordemødres virksomhedsområde. Heri uddybes at jordemoderen har pligt til at informere kvinden om hendes tilstand og om undersøgelser, behandlinger og indgreb, herunder risiko for komplikationer og bivirkninger. (Sundhedsstyrelsen, 2001b). Derudover har Kammeradvokaten også forholdt sig til, hvad der er særligt, når sundhedspersoner skal informere patienter om off-label behandling. Igen har denne foretaget en detaljeret gennemgang af retskilderne, og vurderingen lyder:

"(...) at en patient der behandles med et lægemiddel uden for dets godkendte indikationer, har krav på at blive gjort bekendt med og samtykke til dette. Endvidere er det vores vurdering, at patienten har krav på at få oplyst, om der foreligger eventuelle fagligt ligeværdige behandlingsmuligheder, herunder navnlig, om der foreligger en behandlingsmulighed, der er fagligt ligeværdig, og som er godkendt til den pågældende behandling."(2011, s. 31).

Ud fra denne analyse kan jordemoderen således leve op til sit ansvar for kvindens ret til medinddragelse i beslutning om off-label behandling, ved at overholde disse indskærpelser af informationspligten.

Når et lægemiddel anvendes uden for dets godkendte indikation er problematikken imidlertid atter, at kendskabet til virkning og risikoen for bivirkninger ikke umiddelbart foreligger – idet lægemidlets

produktresumé alene er målrettet og tilpasset den godkendte anvendelse. Som eksempel på en uoverensstemmelse mellem den tilgængelige information og off-label anvendelsen, finder vi i Cytotec® produktresumé at *"uterusblødning"* er anført under bivirkninger, samt at præparatet ikke bør anvendes af ammende mødre (Lægemiddelstyrelsen, 2012). Ydermere kan information om lægemidler også slås op på pro.medicin.dk og om lægemiddelinformationen på pro.medicin.dk skriver udgiveren netop, at hjemmesiden er *"den mest anvendte lægemiddelinformation i Danmark. Den bruges bredt på alle hospitaler og sygehuse i Danmark og er integreret i en lang række læge- og omsorgssystemer"* (Dansk Lægemiddel Information A/S, 2015b). Men her kan jordemoderen ikke finde oplysninger om medicinens off-label brug, fordi denne ligeledes beskriver præparater i henhold til den markedsførte anvendelse. Det er derfor afgørende for jordemoderen, at viden, svarende til den fyldestgørende og indskærpede information kvinden har ret til, er eksplicit anført sammen med lægens ordination der foreskriver off-label anvendelsen af lægemidlet – uanset om denne er konkret for den aktuelle indikation eller generelt delegeret i for eksempel en instruks på hendes arbejdsplads.

5.6 Omhu og samvittighedsfuldhed

I afsnit 4 i Vejledning om jordemødres virksomhedsområde præciseres forpligtelsen om omhu og samvittighedsfuldhed, og heri genfinder vi tidligere nævnte uddybelse af jordemoderens ansvar ved medicingivning: *"Jordemoderen skal kunne vurdere indikationer/kontraindikationer, have kendskab til behandlingernes/lægemidlernes virkninger og bivirkninger, og kunne håndtere komplikationer ved behandling og anvendelse af lægemidler"* (Sundhedsstyrelsen, 2001b). Dette understreger således vores argumenter for, at jordemoderen står overfor en retlig problemstilling, når hun administrerer off-label behandling af post partum blødning med misoprostol.

De generelle retlige forhold vedrørende pligten om at udvise omhu og samvittighedsfuldhed i udøvelsen af sundhedsfagligt virke indebærer, at sundhedspersonen skal handle i overensstemmelse med den til enhver tid almindeligt anerkendte faglige standard på området (Kristensen, 2014, s. 262). Hvad der anses for værende god faglig standard for jordemodervirksomhed finder vi i nævnte vejledning (Sundhedsstyrelsen, 2001b). Vejledninger er imidlertid ikke direkte juridisk bindende, men det må forventes at dennes ordlyd vil indgå i en vurdering af, om jordemoderen har forsømt sine pligter. Om fastlæggelsen af standarden for hvad der skal opfattes som omhu og samvittighedsfuldt skriver Kristensen nemlig: *"Autorisationslovens ansvarsbestemmelser skal så at*

sige fyldes ud. Det sker i de enkelte sager ved at inddrage Sundhedsstyrelsens sundhedsfaglige vejledninger og sygehusafdelingens interne retningslinjer og instrukser.” (2014, s. 266). Det forhold at de interne retningslinjer ligeledes kan indgå i vurderingen af, om en sundhedsperson har handlet med omhu og samvittighedsfuldhed, udgør en kompleksitet i vores analyse af det legale grundlag for jordemoderens anvendelse af off-label lægemidler. Vi har netop argumenteret for, at pligten til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed indebærer et selvstændigt ansvar for, at jordemoderen siger fra over for opgaver, hun ikke mener hun er i stand til at løse forsvarligt, hvilket gør sig gældende hvis sikker viden, om anvendelsen af et lægemiddel udenfor deres godkendte indikationer, mangler. Vores analyse heraf er, at der da kan blive tale om et dilemma for jordemoderen, i det tilfælde at off-label behandling er indskrevet i en klinisk retningslinje. Dette tydeliggør, at en analyse af retspraksis og sundhedsjuridiske forhold ikke kan afsluttes med endegyldigheder, og den nu nævnte kompleksitet vedrørende jordemoderens pligt til at handle med omhu og samvittighedsfuldhed, når lægemidler anvendes off-label, vil vi derfor vende tilbage til i opgavens diskussionsafsnit ”DSOG og kliniske retningslinjers autoritet”.

5.7 Sammenfatning

Vi har nu analyseret, at jordemoderens viden om et off-label lægemiddel som misoprostol er forudsat af, at informationerne om præparatet eksplicit er givet eller anført af den ansvarshavende læge sammen med dennes ordination – i en konkret situation såvel som generelt delegeret i for eksempel en klinisk retningslinje.

Såfremt jordemoderen af lægen bliver gjort bekendt med de detaljerede oplysninger om lægemidlets virkning, bivirkninger, dosis, anvendelsesform og risici ved dets off-label anvendelse, kan hun overholde sine retlige forpligtelser når hun handler som medhjælp, indberetter bivirkninger, indhenter kvindens informerede samtykke samt udviser omhu og samvittighedsfuldhed. Hun skal yderligere indhente kvindens samtykke til, at det pågældende lægemiddel ikke er godkendt til behandlingen, samt oplyse om eventuelle lægefagligt ligeværdige behandlingsmuligheder med godkendte lægemidler.

Af hensyn til opgavens omfang, samt fokus på det jordemoderfaglige ansvar, vil vi ikke gå yderligere i dybden med de mangelfulde forhold vi i analysen har fundet vedrørende systemet for indberetning

af off-label lægemidlers bivirkninger, samt generel delegation af off-label behandling, der principielt kun må ordineres specifikt til den enkelte.

Hvis jordemoderen ikke har den nødvendige viden om off-label præparatet, er det vores analyse, at anvendelsen af det, vil kompromittere hendes retlige forpligtelse om at handle med omhu og samvittighedsfuldhed i samtlige af de aspekter af hendes ansvar, vi har inddelt analysen i. Hvorvidt jordemoderen forsømmer sine retlige forpligtelser beror på en vurdering af, hvad omhu og samvittighedsfuldhed indebærer i den enkelte sag. Sundhedsstyrelsens faglige vejledninger samt sygehusafdelingens interne kliniske retningslinjer kan indgå i retspraksis, når standarden for jordemoderens omhu og samvittighedsfuldhed fastlægges.

6.0 Diskussion

I denne opgave har vi fokus på evidensen, der ligger bag DSOG's guideline for håndteringen af postpartum blødning samt de retlige problemstillinger, der kan opstå, når jordemoderen administrerer et off-label præparat som misoprostol.

I de nedenstående afsnit vil vi, på baggrund af begge analyseafsnits fund, diskutere evidensen bag DSOG's guideline samt dennes referencers overførbare til dansk praksis. Desuden diskuteres den autoritet, som gives DSOG og de kliniske retningslinjer, samt om misoprostol bør forefindes på danske fødestuer og hvorledes jordemoderen kan forholde sig i praksis, når hun administrerer misoprostol. Slutteligt vil vi vurdere og diskutere vores metodiske arbejde med denne opgave.

6.1 Evidensgrundlaget for DSOG's guideline

I analysen af DSOG's kilder, har vi lagt vægt på studierne primære udfaldsmål, som er effekten af misoprostol til behandling af postpartum blødning, og derudover har vi haft fokus på bivirkninger, da den statistiske signifikans for tilstedeværelsen af disse går igen i stort set alle studierne.

6.1.1 Misoprostols effekt på postpartum blødning

I afsnit 4 har vi behandlet studierne data omhandlende effekten af misoprostol versus enten oxytocin eller placebo ved postpartum blødning. Gennem analysen nåede vi frem til, at resultaterne langt fra er homogene.

De tre studier, der sammenligner misoprostol med oxytocin når frem til forskellige resultater. Blum et al. finder ingen statistisk signifikant forskel i lægemidlernes evne til at stoppe blødning, hvorimod Winikoff et al. når frem, at oxytocin er signifikant bedre til at stoppe blødning. I modsætning til Winikoff et al., finder Lokugamage et al., at misoprostol er signifikant bedre til at stoppe blødning. Således må vi konstatere, at deres resultater på ingen måde er enslydende.

Ingen af de fire studier, der sammenligner misoprostol med placebo, kan fremvise statistisk signifikans på deres primære udfaldsmål. Det er værd at bemærke, at flere af studierne selv benævner, at de finder en trend gående mod, at misoprostol er mere effektivt end placebo, på trods af deres insignifikante resultater (Hofmeyr et al., Zuberi et al.). En sådan fortolkning kan tyde på, at forfatterne gerne vil fremhæve misoprostol som værende effektivt, uagtet, at de ikke kan eftervise dette i deres egen undersøgelse.

I lyset af studiernes modstridende resultater, er en entydig anbefaling, omkring misoprostols evne til at stoppe postpartum blødning, ikke mulig. DSOG lader misoprostol indgå som førstevalg – under samtidig etablering af oxytocininfusion – i deres guideline, men refererer således ikke til nogen evidens, der kan underbygge denne beslutning. DSOG har i deres bilag gennemgået de præparater, der indgår i deres guideline. Ved misoprostol har de fokus på off-label anvendelsen og her skriver de, at misoprostol ikke har yderligere effekt, ved samtidig behandling med oxytocin (DSOG, 2013, s. 50). Alligevel angiver de misoprostol til behandling af postpartum blødning i en dansk kontekst, hvor der gives profylaktisk oxytocin, og de foreslår endvidere, at misoprostol gives under samtidig etablering af oxytocininfusion (DSOG, 2013, s. 2).

DSOG afslutter deres litterære gennemgang af det videnskabelige grundlag for atonibehandling med en syntese. De angiver, at den samlede syntese opnår evidensgrad "III" og rekommendationsgrad "C". "III" refererer, ifølge deres eget skema, til blandt andet case-control undersøgelser og "C" refererer til evidens, som er af grad "III" eller ekstrapoleret fra grad "I" eller "II". For at forstå begrebet ekstrapolering, benytter vi os af DSOG's egen kilde *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence* (2009). I denne kan vi læse, at RCT'er normalt regnes som værende evidensgrad "I", men at de kan ekstrapoleres til en lavere evidensgrad, når de er udført under omstændigheder, der adskiller sig væsentligt fra den praksis, den skal gælde i. Vi vurderer, at DSOG formentlig har valgt at give studierne evidensgrad "III", på trods af at de er

RCT-er, fordi de er udført i ikke-vestlige lande og dermed ikke nødvendigvis er velegnede i den kontekst, som guidelinen er tiltænkt til. En nærmere diskussion af overførbareheden vil finde sted i nedenstående afsnit.

6.1.2 Bivirkning efter anvendelse af misoprostol

Samtlige syv studier finder, at der er flere af de informanter, der har modtaget misoprostol, der udvikler bivirkninger, end hvis de har modtaget henholdsvis oxytocin eller placebo. Resultaterne for bivirkninger er statistisk signifikante i seks af studierne, således at kun Lokugamage et al. ikke er i stand til at finde statistisk signifikans. Det varierer fra studie til studie, hvilken type af bivirkninger, der er signifikant flere af i misoprostolgruppen (se afsnit 4.1.7 og 4.2.7), men rystelser og feber går igen i majoriteten af studierne.

Forfatterne bag flere af studierne vurderer selv, at bivirkningerne kan være dosisafhængige (Blum et al., 2010; Winikoff et al., 2010; Widmer et al., 2010; Hofmeyr et al., 2004) og mener dermed, at hvis dosis af misoprostol blev nedsat, ville der udvikles færre bivirkninger. En sådan observation er et udtryk for en dosis-respons sammenhæng, og ifølge Bradford Hills retningslinjer for vurdering af evidens for årsagssammenhænge bliver kausaliteten mere sandsynlig, når incidensen stiger proportionelt med eksponering (Juul, 2008, s. 53). Således øges sandsynligheden for, at det er misoprostol, der er årsagen til de oplevede bivirkninger, netop fordi der ses en dosis-respons sammenhæng. Studiernes dosis varierer fra 600 µg til 1000 µg, men da samtlige studier finder et øget antal bivirkninger blandt informanter, der modtager misoprostol, vurderer vi, at en dosis på 600 µg ikke er tilstrækkelig lille til at undgå de medfølgende bivirkninger. I overensstemmelse hermed oplyser DSOG, at ved gentagende behandling med misoprostol, øges risikoen for bivirkninger (DSOG, 2013, s. 50). Alligevel må dosis være på i alt 800 µg efter gentaget behandling (DSOG, 2013, s. 2), og det faktum medfører, at DSOG angiver en dosis, som er inden for den margin, flere af studierne vurderer, kan være årsag til en øget bivirkningsprofil.

Endvidere gør et af studierne opmærksom på, at administrationsmåden ligeledes kan tænkes at øge antallet og styrken af bivirkningerne (Hofmeyr et al., 2004). Dette underbygges i artiklen af Allen og O'Brien, som angiver, at misoprostol optages med forskellig hastighed og biotilgængelighed alt efter administrationsmåden. Eksempelvis opnås der en noget højere maksimal koncentration i blodet ved sublingual administration end ved rektal administration (2009). Derved kan man opnå en større

effekt af misoprostol med sublingual administration, men man risikerer også, at det har flere bivirkninger til følge. Igen er det (som nævnt i afsnit 4.1.7) værd at bemærke, at studiet af Lokugamage et al, der som det eneste ikke finder signifikant flere bivirkninger i misoprostolgruppen, også er det eneste studie, hvor misoprostol udelukkende administreres rektalt. Det kan ikke udelukkes, at der er en sammenhæng mellem administrationsmåden og det insignifikante resultat. DSOG kommer ikke ind på hvilken administrationsmåde, der er mest optimal. Dette vækker vores undren, idet vi som jordemødre burde kunne være sikre på, at misoprostol har den samme virkning, uanfægtet den valgte administrationsmåde. Vi vurderer, at de variationer som administrationsmåden kan medføre, burde give anledning til en genovervejning af hvilke administrationsveje, der skal være tilladte og om det skal være en mulighed at vælge mellem flere administrationsveje.

I analysen lagde vi op til det interessante ved, at samtlige studier finder, at der er markant flere der udvikler bivirkninger i forbindelse med behandling af misoprostol, når behandlingens effekt i sig selv ikke kan fremvise signifikans. Vi mener, det fremstår kontroversielt at benytte en behandling, som ikke er signifikant bedre end andre godkendte behandlinger, og som oven i købet giver signifikant flere bivirkninger. Ifølge *Vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet* skal en faglig vurdering af fordele og ulemper for patienten finde sted, førend der indføres en ny behandling (Sundhedsstyrelsen, 1999). I forbindelse med brugen af misoprostol til postpartum blødning vækker det derfor vores undren, at misoprostol anvendes på trods af den manglende evidens for effekten og den berørte bivirkningsproblematik.

I forlængelse heraf vil disse bivirkninger have konsekvenser umiddelbart efter fødslen. Som nævnt i problemstillingen vil temperaturforhøjelse ofte medføre forlænget indlæggelse og antibiotikabehandling. Som konsekvens heraf, kan det tænkes også at påvirke såvel tilknytningen mellem mor og barn som ammeetableringen, hvis kvinden har feber og rystelser, og derfor ikke er i stand til at have barnet hos sig.

6.2 Evidensgrundlaget for dansk praksis

Gennem vores analytiske arbejde med empirien har vi vurderet, at kun tre af de inkluderede studier er tilstrækkeligt internt valide, nemlig studierne af Blum et al., Winikoff et al. og Widmer et al. Dermed må disse studier antages som værende de bedste i en belysning af hvorvidt misoprostol kan

anvendes i behandlingen af postpartum blødning, og deres resultater bør tillægges større værdi end de andre inkluderede studier.

Som nævnt i ovenstående afsnit er resultaterne ikke konsistente på tværs af studierne, og på den baggrund er det ikke muligt at give en entydig vurdering af sandsynligheden for, at misoprostol kan stoppe postpartum blødning. Idet ingen af de tre studier, der er vurderet som værende mest internt valide, finder misoprostol overlegen i forhold til hverken oxytocin eller placebo, må den umiddelbare konklusion dog være, at der på nuværende tidspunkt ikke er evidensgrundlag for en anbefaling af misoprostol som behandling af postpartum blødning.

Ifølge CONSORT er det irrelevant at bedømme et studies eksterne validitet, hvis studiet ikke besidder en god intern validitet (Moher et al., 2010). Derfor vil vi i det følgende kun tage stilling til de tre studier, hvis interne validitet vurderes som værende god.

Den eksterne validitet er blandt andet et udtryk for generaliserbarheden (Juul, 2008, s. 242). Således er den eksterne validitet afgørende for om studierne resultater kan overføres til dansk praksis. Ifølge Wulff og Gøtzsche bør man altid vurdere, om der kan være forskelle fra land til land (2007, s. 169). Som skrevet tidligere er ingen af studierne gennemført i vestlige lande, hvilket synliggøres i bilag 3, og de inkluderede landes sundhedssystemer er derfor formodentlig ikke sammenlignelige med det danske. I tråd hermed er ingen af informanterne kaukasiske kvinder og det kan ikke udelukkes, at der er særlige karakteristika ved oprindelsen, der i sidste ende kan påvirke overførbareheden til dansk praksis. Ifølge DSOG's egen liste over prædisponerende faktorer er kvinder af asiatisk oprindelse mere disponeret for postpartum blødning end danske kvinder. Her vil vi, som tidligere nævnt, henlede opmærksomheden på, at data blandt andet er indsamlet i Vietnam og Thailand. Slutteligt er vores afgørelse, at de studier, der har en høj grad af intern validitet, således ikke nødvendigvis kan benyttes til at drage beslutninger om praksis på danske fødesteder.

Vi vurderer, at de studier, der ligger bag DSOG's guideline om postpartum blødning forårsaget af uterusatoni, ikke er velegnede til at danne præcedens for dansk praksis. Disse studier er de eneste, der til dato behandler problematikken og dette kan forklare, at DSOG ikke har valgt studier med bedre overførbarehed til dansk praksis. Som nævnt i ovenstående vækker det vores undren, at DSOG vælger at lade misoprostol være førstevalg til behandling af atoni, da evidensen for en sådan

anbefaling ikke er til stede i deres kildeangivelser, og da det desuden kan diskuteres om disse kilders oprindelse er brugbare i en dansk kontekst.

6.3 DSOG og de kliniske retningslinjers autoritet

I analyseafsnittet om de legale aspekter, der er forbundet med jordemoderens ansvar, når hun anvender off-label præparater, som indeholder misoprostol, nåede vi frem til, at den detaljerede information om lægemidlet skal være tilgængelig. Denne information om et lægemiddels off-label anvendelse har vi ydermere argumenteret for, bør findes eksplicit sammen med den ordination eller kliniske retningslinje, der foreskriver anvendelsen.

I dette afsnit vil vi diskutere den principielle problematik, der kan opstå, når en generel delegation af off-label behandling i en klinisk retningslinje ikke lever op til de betingelser for informationens detaljer, som vi fandt i analysen. I sådanne tilfælde vil jordemoderen stå i et dilemma om på den ene side at overholde sine retlige forpligtelser, og på den anden side følge den kliniske retningslinje. Som nævnt i opgavens problemstilling refererer de kliniske retningslinjer for obstetrisk praksis på sygehusene i mange tilfælde til DSOG's guidelines for behandling. I det følgende vil DSOG's guideline og kliniske retningslinjer derfor ligestilles.

Guidelines er ikke juridisk gældende, som eksempelvis Sundhedsloven og Autorisationsloven, hvorfor det synes indlysende, at jordemoderen er forpligtet til at afvise at udføre delegationer heri, der efter hendes faglige vurdering kompromitterer det legale grundlag for hendes selvstændige virksomhedsområde. Men vi har undervejs i vores arbejde stødt på flere forhold, hvor de faglige retningslinjer må forventes at have betydning for retspraksis. I *Sundhed og Jura* har forfatterne et eksplicit fokus på dette, og skriver: *"På det fagligt medicinske niveau har de lægelige specialer i vidt omfang sluttet sig sammen og dannet faglige selskaber. Disse faglige selskaber udsteder blandt andet retningslinjer for udøvelsen af det konkrete speciale. (...)"* (2013, s. 38) og videre står:

"Sådanne retningslinjer udstedt af en faglig interesseorganisation har efter en traditionel retskildeopfattelse ikke betydning, og i denne bog vil de helt undtagelsesvist blive nævnt. Det skal dog tilføjes, at sådanne retningslinjer kan have en betydning ved vurderinger, hvori indgår faglige standarder, fx ved vurdering af, om sundhedspersonen har udvist "omhu og samvittighedsfuldhed (...)" (2013, s. 39)

Generelt om guidelines skriver DSOG selv i deres underafsnit *ansvarsfraskrivelse*, at de ikke kan garantere, at indholdet er fyldestgørende eller relevant, og de vil dermed heller ikke tage ansvar for konsekvenser, som kan opstå på baggrund af anvendelsen af disse guidelines. De skriver eksplicit, at den danske oversættelse af guidelines er "vejledende retningslinjer" og det betyder, at de kun er vejledende (DSOG, u.å. b).

Alligevel finder vi, at DSOG's guidelines ofte anvendes som reference i den offentlige debat, der har været omkring misoprostol til igangsættelse af fødsler, samt når Sundhedsministeren udtaler sig i samråd om emnet i Folketinget, og vi må således antage, at DSOG herved repræsenterer "best practice". Oprindeligt udsprang debatten som sagt af en kritik af misoprostols anvendelse til en anden off-label indikation. Men ved vores gennemgang af spørgsmål og Sundhedsministerens svar, udspringer et fokus på de generelle forhold ved off-label behandling. Eksempelvis stiller Folketingets sundhedsudvalg d. 13. Maj 2013 følgende spørgsmål til sundhedsministeren: "*Vil ministeren oplyse, hvordan jordemødre og læger kan overholde deres juridiske ansvar og pligter i forbindelse med administration af off-label medicin - herunder kravet om at have viden om effekt og bivirkninger?*" (Sundhedsministeren, 2013b). Sundhedsministeren undlader at svare på spørgsmålet, og henviser i stedet til sit svar på dette spørgsmål: "*På www.medicin.dk kan sundhedsprofessionelle og brugere finde oplysninger om godkendte lægemidler. Hvilken kilde vil ministeren henvise jordemødre og læger til, når de skal have viden om misoprostol til igangsættelse?*". I ministerens svar refereres der til DSOG på følgende vis:

"Når den enkelte læge eller en afdelings lægelige ledelse fastlægger afdelingens behandlingsparadigme, vil lægerne oftest følge de retningslinier/guidelines, der foreligger fra det videnskabelige selskab. DSOG's guideline fra 2013 indeholder bl.a. disse oplysninger. Jordemødrene følger den lægelige ordination og afdelingens lægelige ledelse er forpligtiget til at sikre sig at jordemødrene på afdelingen har den fornødne viden til medicingivning og observering, såfremt der anvendes et off label præparat." (Sundhedsministeren, 2013a)

Ud fra dette vurderer vi, at DSOG's guidelines opnår en lovmæssig autoritet, som de i kraft af deres ansvarsfraskrivelse ikke vedkender sig. Ydermere fandt vi i analysen, at guidelines kan indgå i konkrete vurderinger af, hvad god faglig standard er. Jordemoderen vil således kunne opleve, at hun skal følge en retningslinje for netop ikke at forsømme sin pligt til at handle med omhu og samvittighedsfuldhed. Vi vil derfor afslutningsvist henvise til vores tidligere pointe om, at retspraksis

er kompleks, og jordemoderens dilemma om enten at afvise eller følge retningslinjer for at handle i overensstemmelse med sine retlige forpligtelser, kan vi, trods grundig gennemgang af det legale grundlag for off-label anvendelse af lægemidler, ikke afgøre på det principielle plan. Når en retningslinje foreskriver off-label behandling, må jordemoderen handle ud fra sin faglige vurdering af off-label behandlingens berettigelse i den enkelte situation, ligesom en eventuel disciplinærsag om pligtforsømmelse vil bero på en konkret vurdering af forholdene i den enkelte sag.

6.4 Misoprostols berettigelse på danske fødestuer

Som nævnt i analyseafsnittet, er off-label behandling oprindeligt tiltænkt medicinering af enkeltpersoner, blandt andet hvis der ikke foreligger godkendt medicin, eller hvis off-label medicinen virker bedre end den godkendte. Således kan det påpeges, at det fremstår kontroversielt, at et off-label præparat anbefales i en generel retningslinje, der jo foreskriver hvordan man skal agere i alle tilfælde. I forhold til misoprostol bliver det blot mere kontroversielt, fordi der rent faktisk findes flere godkendte præparater, som er tilgængelige på danske fødeafdelinger, og fordi der ikke foreligger evidens for, at misoprostol har bedre effekt end de godkendte præparater – snarere tværtimod. I tråd hermed refererer mange af studierne til, at brugen af misoprostol er berettiget i lavindkomstlande, hvor der ikke findes andre alternativer til behandling af postpartum blødning. Denne berettigelse skyldes, at misoprostol er termostabil, nemt at administrere og billigt. På den baggrund giver studierne ikke belæg for at indføre misoprostol til postpartum blødning i en vestlig kontekst, som dansk obstetrik, hvor muligheden for at anvende de godkendte præparater er til stede. I forlængelse heraf undrer vi os over DSOG's beslutning om at angive misoprostol i deres guideline for håndtering af postpartum blødning på baggrund af de foreliggende kilder. Endvidere lader det til, at DSOG ikke har forholdt sig til den oprindelige hensigt bag brugen af off-label, når de vælger et inkludere et sådant lægemiddel i en generel guideline. Rationalet bag disse beslutninger er svært at få øje på.

6.5 Jordemoderens brug af misoprostol i praksis

Vi vil indlede dette diskussionsafsnit med to tænkte scenarier fra en fødestue. I det første bliver off-label behandling med misoprostol ordineret individuelt og i det andet indgår det i en retningslinje og er dermed generelt delegeret. Ved hjælp af scenarierne vil vi søge at bringe vores teoretisk funderede analyser tilbage til jordemoderens kliniske hverdag. Vi slutter afsnittet af med de etiske overvejelser, der følger af vores nyerhvervede viden om off-label brug af misoprostol.

Når jordmoderen efter placentas fødsel skønner, at der er tale om uterusatoni med blødning til følge, kalder hun vagthavende læge, fordi fødslen ikke længere er inden for hendes selvstændige virksomhedsområde. Indtil lægen når frem, er det jordmoderens ansvar at håndtere blødningen.

Scenarie 1: Jordmoderen må ikke administrere misoprostol, førend lægen er på stuen og foretager et individuelt skøn. På baggrund heraf kan lægen ordinere misoprostol og bede jordmoderen om at give det, herved agerer hun som lægens medhjælp. Det er lægens ansvar, at jordmoderen får den nødvendige viden om off-label brug af misoprostol, der er en forudsætning for hendes brug af lægemidlet. Jordmoderen bør afvise at give behandlingen, hvis lægen ikke har den nødvendige information, da hun ellers ikke handler i overensstemmelse med sin pligt om omhu og samvittighedsfuldhed.

Scenarie 2: Jordmoderen forholder sig til retningslinjen, hvori misoprostol står anført. Jordmoderen har kun adgang til detaljeret viden om misoprostols off-label anvendelse, hvis den foreligger i retningslinjen eller et dokument, der knytter sig hertil. Vælger hun at følge retningslinjen uden at have adgang til omtalte information, forsømmer hun sin pligt til at handle med omhu og samvittighedsfuldhed. Hvis hun har mulighed for at erhverve sig den nødvendige viden, så vil hun – i lighed med første scenarie – kunne administrere lægemidlet legalt.

I begge scenarier er det essentielt, at kvinden giver sit informerede samtykke til behandlingen. På grund af indskærpelserne i informationspligten, når lægemidler anvendes off-label, skal jordmoderen også oplyse kvinden om følgende: at misoprostol ikke er godkendt til postpartum blødning, at der ikke er evidens for dets virkning, at det har en bivirkningsproblematik, samt at der findes godkendte præparater, der er lægefagligt ligeværdige. Således får kvinden de rette forudsætninger at træffe sit valg om behandling. Vi tænker, at en sådan fyldestgørende information om misoprostol, med stor sandsynlighed medfører, at kvinden fravælger behandlingen.

Som nævnt i problemstillingen har jordmoderen et medansvar for, at jordmoderfaglig praksis er baseret på veldokumenteret viden (Iversen et al., 2010, s. 6). I den forbindelse har vi tidligere i denne opgave vurderet, at der ikke foreligger evidens for misoprostols effekt på postpartum blødning og dermed bruges præparatet altså ikke på et velfunderet grundlag. I Etiske Retningslinjer

for Jordemødre står der i forlængelse heraf: *"(...) handlinger, som står i modsætning til Etiske Retningslinjer for Jordemødre, bør imidlertid altid afføde en diskussion med den eller de pågældende, uanset om der er tale om jordemødre eller andre faggrupper."* (Iversen et al., 2010, s. 7). Ligesom der også står, at jordemoderen skal bidrage til faglig udvikling af jordemoderfaget, og hun skal anvende sine faglige kompetencer, eksempelvis i udviklingen af retningslinjer og guidelines (Iversen et al., 2010, s. 6). Således har vi som jordemødre et ansvar for at gøre opmærksom på de problemer, der er forbundet med brugen af misoprostol til postpartum blødning, og vi har også et generelt ansvar for ikke at godtage retningslinjer uden at sætte spørgsmålstegn ved evidensgrundlaget bag disse.

I kraft af vores analyse og diskussion, mener vi, at der er grund til at efterse arbejdsrutinerne og forholdene ved behandling af postpartum blødning, når der anvendes misoprostol. For at sikre, at kvinderne modtager behandling af høj faglig kvalitet, er det således af afgørende betydning, at jordemoderen initialt diskuterer brugen af misoprostol til postpartum blødning på sin arbejdsplads.

6.6 Vurdering af eget arbejde

I dette afsnit vil vores egne begrænsninger i forhold til søgestrategien bag vores inkluderede empiri, vores anvendte litteratur samt opgavens fokus og aktualitet blive diskuteret.

6.6.1 Søgestrategien bag det empiriske materiale

Som nævnt i vores metodeafsnit fordrer en naturvidenskabelig tilgang, normalt en systematisk litteratursøgning. I denne opgave har vi dog valgt at lade empirien være givet ved de kilder, som DSOG angiver i deres guideline for postpartum blødning forårsaget af atoni. Vi har sorteret i disse kilder med udgangspunkt i opgavens fokus, og inddrager derfor kun de studier, der undersøger effekten af misoprostol. Gennem dette valg, kan det umiddelbart ikke udelukkes, at der findes nyere studier med samme formål, som ikke er inkluderet i DSOG's guideline fra 2013. Vi har dog, som en del af det indledende arbejde forud for vores valg af empiri, foretaget en systematisk litteratursøgning i databaserne PubMed, CINAHL og Cochrane. Studierne, som vi fandt ved denne søgning, er inkluderet i DSOG's kilder, og dermed lader det ikke til, at der findes viden på området, som vi ikke forholder os til på grund af dette.

6.6.2 Den anvendte litteratur

I opgavens analyse af de retlige problemstillinger, der er til stede, når jordemoderen skal administrere misoprostol, gælder det for flere af kilderne, at de omhandler brugen af misoprostol til igangsættelse af fødslen. Dermed behandler de ikke decideret denne opgaves fokus, men idet misoprostol også bruges off-label ved igangsættelser, er problematikken tilsvarende. Derfor vurderer vi, at kilderne kan benyttes og deres argumenter er overførbare til vores problemstilling. Denne iagttagelse understreger, at brugen af misoprostol til behandling af postpartum blødning ikke lader til at være under så stor bevågenhed, da der ikke eksisterer tilsvarende litteratur om denne konkrete problematik.

6.6.3 Opgavens fokus

Vi har i denne opgave haft fokus på studierne primære udfald, der på forskellig vis måler på misoprostols evne til at stoppe postpartum blødning. Derudover har vi lagt fokus på et enkelt sekundært udfald, der går igen i alle studierne, nemlig de observerede bivirkninger. En konsekvens af dette valg er, at vi ikke er gået i dybden med studierne andre sekundære udfald, såsom hæmoglobinstatus, behovet for bimanuel kompression, blodtransfusion, og hysterektomi.

Problemstillingens aktualitet afhænger af, i hvor høj grad misoprostol fortsat bruges til behandling af postpartum blødning på danske fødeafdelinger. Vi har på Herlev Hospital set, at misoprostol er fjerde valg til håndtering af atoni, og det samme gælder for Nordsjællands Hospital. Endvidere står der om misoprostol i deres retningslinje for blødning postpartum: *"Lægeordineres p.gr.a bivirkninger (feber og kulderystelser) og manglende dokumentation for virkning på PPH. Anvendes kun ved manglende effekt af øvrige medicin"* (Nordsjællands Hospital, 2015). Her lader det altså til, at misoprostol til dels sluses ud af håndteringen af blødninger postpartum på grund af den manglende evidens samt tendensen til bivirkninger, som svarer til, hvad vi er nået frem til i denne opgave. Ikke desto mindre bliver misoprostol stadig brugt ved postpartum blødning på danske fødeafdelinger, for eksempel på Næstved Sygehus og – hvilket er den væsentligste pointe – det anbefales fortsat af DSOG i deres gældende guideline på området. Således vurderer vi, at opgavens fokus er berettiget, og at problematikken er såvel aktuel som jordemoderfaglig relevant.

7.0 Konklusion

Vi har i denne opgave undersøgt hvilken evidens, der ligger til grund for DSOG's beslutning om at angive misoprostol som behandling i deres guideline for håndtering af postpartum blødning, samt på hvilket legalt grundlag jordemoderen kan administrere et off-label lægemiddel som misoprostol.

Ved en analytisk gennemgang af de studier, som DSOG refererer til, når vi frem til, at kun tre ud af de syv inkluderede studier, besidder en god intern validitet. To af studierne sammenligner misoprostol med oxytocin, og det tredje sammenligner misoprostol med placebo. Disse tre studier finder ikke misoprostol signifikant mere effektiv til at stoppe postpartum blødning end henholdsvis oxytocin og placebo. Alle tre studier finder til gengæld, at der er signifikant flere bivirkninger blandt de kvinder, der modtager misoprostol. Ved en vurdering af studiernes eksterne validitet, finder vi, at deres overførbare til dansk praksis er tvivlsom. På baggrund af dette, undrer vi os over DSOG's grundlag for at inddrage misoprostol i deres guideline, da evidensen for misoprostols effekt på nuværende tidspunkt ikke er veldokumenteret.

I besvarelsen af problemformuleringens anden del, når vi frem til, at jordemoderens viden om et off-label lægemiddel som misoprostol er forudsat af, at informationerne om lægemidlet eksplicit er givet eller anført af den ansvarshavende læge sammen med dennes ordination – i en konkret situation såvel som generelt delegeret i for eksempel en klinisk retningslinje. Såfremt jordemoderen af lægen bliver gjort bekendt med de detaljerede oplysninger om lægemidlets virkning, bivirkninger, dosis, anvendelsesform og risici ved dets off-label anvendelse, kan hun anvende misoprostol i overensstemmelse med sine retlige forpligtelser. Hun skal ydermere overholde indskærpelserne af informationspligten for off-label behandling, og derfor også indhente kvindens samtykke til, at det pågældende lægemiddel ikke er godkendt til behandlingen, samt oplyse om eventuelle lægefagligt ligeværdige behandlingsmuligheder med godkendte lægemidler.

8.0 Litteraturliste

- Allen, R. & O'Brien, B. (2009). Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, Vol. 2.(3), 159-168
- Andersen, Hanne et al. (2006). *Videnskabsteori for de biologiske fag*. Frederiksberg: Biofolia
- Andersen, I. & Matzen, P. (2014). *Evidensbaseret Medicin* (4. udgave). København: Gads Forlag
- Blum, J., Winikoff, B., Raghavan, S., Dabash, R., Ramadan, M., Dilbaz, B. ... Ngoc, N. (2010). Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*, (375), 217-223
- Dansk Lægemiddel Information A/S (2012). *Cytotec®: Misoprostol*. Lokaliseret d. 3. april 2015 på <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1785>
- Dansk Lægemiddel Information A/S (2013). *Prostinfenem®: Carboprost*. Lokaliseret d. 14. maj 2015 på <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1419>
- Dansk Lægemiddel Information A/S (2015a). *Methergin®: Methylergometrine*. Lokaliseret d. 28. maj 2015 på <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/399>
- Dansk Lægemiddel Information A/S (2015b). *Om pro.medicin.dk*. Lokaliseret d. 31. maj 2015 på <http://pro.medicin.dk/Artikler/Artikel/52>
- Danske Regioner, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse og Kommunernes Landsforening (2013). *Postpartum blødning*. Lægehåndbogen: Sundhed.dk. Lokaliseret d. 3. april 2015 på <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/efter-foedssel/post-partum-bloedning/>
- dos Santos Silva, Isabel (1999). *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. International Agency for Research on Cancer. Frankrig: WHO
- DSOG (2013). *Postpartum blødning: Forebyggelse og håndtering*. Lokaliseret d. 26. april 2015 på http://gynobsguideline.dk/files/postpartum_bloedning.pdf
- DSOG (u.å. a). *Vedtægter*. Lokaliseret d. 26. april 2015 på <http://www.dsog.dk/dsog/om-selskabet/vedtaegter/>

- DSOG (u.å. b). *Generelt om guidelines*. Lokaliseret d. 14. maj 2015 på <http://www.dsog.dk/guidelines-2/om-guidelines/>
- FIGO (2012). *Treatment of Post-Partum Haemorrhage with Misoprostol*. Lokaliseret d. 27. april 2015 på <https://www.k4health.org/toolkits/postpartumhemorrhage/treatment-post-partum-haemorrhage-misoprostol-figo-guideline-annotated>
- Gibbens, K., Albright, C. & Rouse, D. (2013). Postpartum hemorrhage in the developed world: whither misoprostol? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181-183
- Hartlev, Mette et al. (2013). *Sundhed og Jura*. København: Jurist- og Økonomforbundets Forlag
- Herlev Hospital (2015). *Postpartum blødning og forebyggelse heraf*. Lokaliseret d. 13. april 2015 på <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=X2A39F5D1F8F5992CC125795000421E19&dbpath=/VIP/Redaktoer/1301XJ.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>
- Hofmeyr, G., Ferreira, S., Nikodem, D., Mangesi, L., Singata, M., Jafta, Z., ... Gülmezoglu, A. (2004). Misoprostol for treating postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. *BCM Pregnancy and Childbirth*, Vol. 4.(16), 1-7
- Iversen, Randi et al. (2001). *Etiske Retningslinjer for Jordemødre*. Lokaliseret d. 19. maj 2015 på <http://www.jordemoderforeningen.dk/fag-forskning/etiske-retningslinjer/>
- Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D., Gavaghan, D., McQuay, H. (1996). Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Elsevier Science inc*, 1-12
- Jordemoderforeningen (2014). Jordemødre får pligt til at indberette bivirkninger. *Tidsskrift for Jordemødre*, Vol. 4. Lokaliseret d. 5. maj 2015 på <http://www.jordemoderforeningen.dk/tidsskrift-for-jordemoedre/singleviisning/artikel/jordemoedre-faar-pligt-til-at-indberette-bivirkninger/>
- Juul, Svend (2008). *Epidemiologi og Evidens*. København: Munksgaard Danmark
- Kammeradvokaten (2011). *Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin: Anbefaling af anvendelse af lægemidler udenfor deres godkendte indikationer*. København: Advokatfirmaet Poul Schmith

- Kristensen, Kent (2014). *Sundhedsjura: Patienters retstilling, sundhedspersoners ansvar, myndigheders tilsyn* (5. udgave). København: Gads forlag
- Lokugamage, A., Sullivan, K., Niculescu, I., Tigere, P., Onyangunga, F., Refaey, H., ... Rodeck, C. (2001). A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, (80), 835-839
- London School of Hygiene & Tropical Medicine (2012). *Professor Isabel dos Santos Silva*. Lokaliseret d. 18. maj 2015 på <http://www.lshtm.ac.uk/aboutus/people/dos%20santos%20silva.isabel>
- Lægemiddelstyrelsen (2012) *PRODUKTRESUMÉ for Cytotec, tabletter*. Lokaliseret d. 31. maj 2015 på <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10>
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse (2011). *Autorisationsloven*. Lokaliseret d. 15. maj 2015 på <https://www.retsinformation.dk/forms/r0710.aspx?id=138178>
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse (2014a). *Sundhedsloven*. Lokaliseret d. 15. maj 2015 på <https://www.retsinformation.dk/Forms/r0710.aspx?id=152710>
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse (2014b). *Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler mm*. Lokaliseret d. 15. maj 2015 på <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=162794>
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K., Montori, V., Gøtzsche, P., Devereaux, P. ... Altman, D. (2010). Research Methods & Reporting: CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 1-28
- Nordsjællands Hospital (2015). *Blødning postpartum*. Lokaliseret d. 23. maj 2015 på <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html>
- Næstved Sygehus (2015). *Postpartum blødning version 5*. Lokaliseret via Region Sjællands interne netværk d4
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2009). *Levels of Evidence*. Lokaliseret d. 2. juni 2015 på <http://static.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/546e7754e4b0d969a4f6d265/546e7747e4b0d969a4f6cd90/1405898783000/Oxford-gradering-af-litteratur-Hindsgavl.pdf?format=original>

- Rienecker, L. & Jørgensen, P. (2006). *Den gode opgave* (3. udgave). København: Samfundslitteratur
- Sundhedsstyrelsen (1999). *Vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet*. Lokaliseret d. 30. maj 2015 på http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Vejledninger/99/nye_behand_sundv/Vejledning990702.htm
- Sundhedsstyrelsen (2001a). *Cirkulære om jordemodervirksomhed*. Lokaliseret d. 3. april 2015 på <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=21702>
- Sundhedsstyrelsen (2001b). *Vejledning om jordemoderens virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.* Lokaliseret d. 3. april 2015 på <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=21704>
- Sundhedsstyrelsen (2014). *Nationale Kliniske Retningslinjer*. Lokaliseret d. 19. april 2015 på <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinje>
- Sundhedsstyrelsen (2015). *Overvågning af sikkerheden ved off label-brug af medicin i Danmark*. Lokaliseret d. 19. april 2015 på https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/~/_media/CCA319CD33BB4C27B0CCC60BF22E4BF0.ashx
- Sundhedsministeren (2013a). *Besvarelse af spørgsmål nr. 552*. Lokaliseret d. 5. maj på <http://www.ft.dk/samling/20121/almdel/suu/spm/552/svar/1052485/1247638.pdf>
- Sundhedsministeren (2013b). *Besvarelse af spørgsmål nr. 553*. Lokaliseret d. 5. maj på <http://www.ft.dk/samling/20121/almdel/suu/spm/553/svar/1052482/1247634.pdf>
- Syddansk Universitet (2015). *Kent Kristensen*. Lokaliseret d. 14. maj 2015 på <http://findresearcher.sdu.dk/portal/da/person/kkr>
- Thisted, J. (2013). *Forskningsmetode i praksis: Projektorienteret videnskabsteori og forskningsmetodik*. København: Munksgaard
- Vedel-Petersen, N. (2011). Off-label behandling en stadig større udfordring. *Fokusmagasinet*, (1), 24-25
- Walraven, G., Dampha, Y., Bittaye, B., Sowe, M. & Hofmeyr, J. (2004). Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomised controlled trial. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, (111), 1014-1017

- WHO (2012). *WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage*. Lokaliseret d. 26. April 2015 på http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf
- Widmer, M., Blum, J., Hofmeyr, G., Carroli, G., Abdel-Aleem, H., Lumbiganon, P., ... Winikoff, B. (2010). Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *The Lancet*, (375), 1808-1813
- Winikoff, B., Dabash, R., Durocher, J., Darwish, E., Ngoc, N., León, W., ... Blum, J. (2010). Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*, (375), 210-216
- Wulff, H. & Gøtzsche, P. (2007). *Rationel klinik: Evidensbaserede diagnostiske og terapeutiske beslutninger* (5. udgave). København: Munksgaard.
- Zuberi, N., Durocher, J., Sikander, R., Baber, N., Blum, J., & Walraven G. (2008). Misoprostol in addition to routine treatment of postpartum hemorrhage: A hospital-based randomized-controlled trial in Karachi, Pakistan. *BMC Pregnancy and Childbirth*, Vol. 8.(40), 1-8

Bilag 1: CONSORT-tjeklisten

Ved interesse kan de udfyldte CONSORT-tjekliser, som ligger til grund for analysen af de syv studier, rekvireres ved at kontakte bachelorgruppen på cathy.kathe@gmail.com



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____

Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

Bilag 2: Skematisk oversigt over RCT-erne

	JADAD				
Forfatter og publiceringsår	Randomisering	Blinding	Bortfald i misoprostolgr.	Bortfald i oxytocin/placebogr.	JADAD-score
Winikoff et al. (2010)	Ja	Dobbelt	0	0	5
Blum et al. (2010)	Ja	Dobbelt	0	0	5
Lokugamage et al. (2001)	Ja	Enkelt	1	0	3
Widmer et al. (2010)	Ja	Dobbelt	1	2	5
Zuberi et al. (2008)	Ja	Dobbelt	2	0	5
Walraven et al. (2004)	Ja	Enkelt	0	0	2
Hofmeyr et al. (2004)	Ja	Dobbelt	0	0	4

Studiedesign 1/3								
Forfatter og publiceringsår	Studieperiode	Geografisk ophav	Studiepopulation		Intervention	Målemetode for blødning	Active management af 3. stadie	Profylaktisk oxytocin
			Misopro-stol	Oxytocin el. placebo				
Winikoff et al. (2010)	2005 - 2008	Equador, Egypten, Vietnam	488	490	700 ml.	Vejes på sugende underlag	Ja	Nej
Blum et al. (2010)	2005-2008	Burkina Faso, Egypten, Tyrkiet og Vietnam	407	402	700 ml.	ej oplyst	Ja	Ja
Lokugamage et al. (2001)	ej oplyst	Sydafrika	32	32	500 ml.	ej oplyst	ej oplyst	Nej
Widmer et al. (2010)	2005 - 2008	Argentina, Egypten, Sydafrika, Thailand og Vietnam	705	717	ej oplyst	Opsamles i spand	Ja	Nej
Zuberi et al. (2008)	2005 - 2007	Pakistan	29	32	500 ml	Opsamles i spand	Ja	Ja
Walraven et al. (2004)	2002 - 2003	Gambia	79	81	500 ml.	Vejes på sugende underlag	Ja	Ja
Hofmeyr et al. (2004)	2002 - 2003	Sydafrika	117	121	500 ml.	Vejes på sugende underlag	Ja	Ja

	Studiedesign 2/3	
Forfatter og publiceringsår	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Winikoff et al. (2010)	Blødning > 700 ml.	Prostaglandinallergi, vestimulation, sectio, fødsel uden for hospitalet, blødning der ikke skyldes atoni
Blum et al. (2010)	Blødning > 700 ml.	Blødning som ikke skyldes atoni, manglende profylaktisk oxytocin, sectio
Lokugamage et al. (2001)	Blødning > 500 ml., inkl. efter sectio	Hypertension, kardielle abnormiteter, astma, bindevævssygdomme, kontraindikationer for prostaglandin, blødning som skyldes traume
Widmer et al. (2010)	Blødning og mistanke om atoni	Sectio, kendt med alvorlig allergi eller koagulationsforstyrrelser, temp. > 38,5 °C, senaborter, placentae retentio.
Zuberi et al. (2008)	Blødning > 500 ml. og mistanke om atoni	Sectio, GA < 28, ej samtykke
Walraven et al. (2004)	Blødning > 500 ml.	Ikke ønsket deltagelse, sectio, blødning under 500 ml., GA < 28 uger, blødning der ikke skyldes atoni
Hofmeyr et al. (2004)	Blødning > 500 ml. samt fuldt informeret samtykke	ej oplyst

Studiedesign 3/3

Forfatter og publiceringsår	Dosis		Administrationsmåde for misoprostol	
	Misoprostol (µg)	Oxytocin eller placebo	Misoprostol	Oxytocin eller placebo
Winikoff et al. (2010)	800	40 IU i 1 L saltvand	Sublingualt	Intravenøst
Blum et al. (2010)	800	40 IU i 1 L saltvand	Sublingualt	Intravenøst
Lokugamage et al. (2001)	800	5 IU oxytocin + 500 mikrogram ergometrine	Rektalt	Intramuskulært
		10 IU oxytocin i 500 ml. saltvand		Intravenøst
Widmer et al. (2010)	600	Placebo	Sublingualt	Sublingualt
Zuberi et al. (2008)	600	Placebo	Sublingualt	Sublingualt
Walraven et al. (2004)	600	Placebo	Sublingualt og oralt	Sublingualt og oralt
Hofmeyr et al. (2004)	1000	Placebo	Sublingualt, oralt og rektalt	Sublingualt, oralt og rektalt

	Baselinekarakteristika				
Forfatter og publiceringsår	Aldersgennemsnit (mean)	GA ved fødsel (mean)	Multiparitet	Spontan fødsel/stimuleret	Er grupperne sammenlignelige
Winikoff et al. (2010)	25	39,2 vs. 39,3	(>4 børn) 13-18 %	Spontan	Ja
Blum et al. (2010)	25	39,4 vs. 39,5	(>5 børn) 2-3 %	2 % induceret i oxytocingr.	Ja
Lokugamage et al. (2001)	24,74 vs. 27,96	36,96 vs. 37,65	ej oplyst	ej oplyst	Ja
Widmer et al. (2010)	26	ej oplyst	ej oplyst	ej oplyst	Ja
Zuberi et al. (2008)	25 vs. 26	ej oplyst	(>4 børn) Intervention: 2 Kontrol: 3	ej oplyst	Ja
Walraven et al. (2004)	24,6 vs. 24,1	SF-mål 24,7 vs. 24,6	(>6 børn) Intervention: 12 Kontrol: 12	ej oplyst	Ja
Hofmeyr et al. (2004)	27,1 vs. 26,2	ej oplyst	Ikke oplyst Paritet: mean 1,61 vs. 1,75	ej oplyst	Ja

Resultater				
Forfatter og publiceringsår	Primært udfald	Sekundære udfald		
		Bivirkninger	Yderligere blodtab efter intervention	Behov for yderligere behandling
Winikoff et al. (2010)	Signifikant forskel (favours oxytocin)	Signifikant forskel (flere i misoprostolgr.)	Signifikant forskel	Signifikant forskel
Blum et al. (2010)	Ikke signifikant forskel	Signifikant forskel på rystelser og feber (flere i misoprostolgr.)	Ikke signifikant forskel	Ikke signifikant forskel
Lokugamage et al. (2001)	Signifikant forskel (favours misoprostol)	Ikke signifikant forskel	ej oplyst	Ikke signifikant forskel
Widmer et al. (2010)	Ikke signifikant forskel	Signifikant forskel på rystelser og feber (flere i misoprostolgr.)	Signifikant forskel	Ikke signifikant forskel
Zuberi et al. (2008)	For lille sample hvorfor ej statistisk testet	Signifikant forskel på rystelser og feber (flere i misoprostolgr.)	Signifikant forskel	For lille sample hvorfor ej statistisk testet
Walraven et al. (2004)	Ikke signifikant forskel	Signifikant forskel på rystelser (flere i misoprostolgr.)	Ikke signifikant forskel	Ikke signifikant forskel
Hofmeyr et al. (2004)	Ikke signifikant forskel	Signifikant forskel på rystelser og feber (flere i misoprostolgr.)	Kun 1 tilfælde i misoprostolgr. Ingen statistiske udregninger	Ikke signifikant forskel

Bilag 3: Verdenskort, der viser studiernes geografiske ophav

