

I henhold til ”Bekendtgørelse om prøver og eksamen i erhvervsrettede uddannelser nr. 1016 af 24/08/2010” bekræfter undertegnede med min underskrift, at opgaven er udfærdiget uden uretmæssig hjælp, jf. § 19, stk. 6.

Maia Grønbæk

Maiken Maillo Madsen

Kathrine Kongstad Westergaard

Maia Grønbæk

afsnit: 6.2.2 , 6.3.5 , 6.6.1 , 6.6.2 , 7.1 , 7.1.1

antal anslag: 18.675

Maiken Maillo Madsen

**afsnit: 6.2.3 , 6.2.5 , 6.2.6 , 6.2.8 , 6.3.2 , 6.3.3 , 6.6.5 ,
7.2 , 7.2.1**

antal anslag: 16.549

Kathrine Kongstad Westergaard

afsnit: 6.2.1 , 6.2.4 , 6.3.4 , 6.6.4 , 7.4 , 7.4.1 , 7.4.2

antal anslag: 16.984

0 Resume

Projektets formål er at undersøge, hvordan den observerede forbeholden over for Misoprostol til igangsættelse af fødsler stemmer overens med evidensen på området, og hvordan jordemoderen bør forholde sig til anvendelsen af Misoprostol ifølge den gældende lovgivning. I projektets første del analyseres den udvalgte systematiske oversigtsartikel med begreber fra evidensbaseret medicin. I projektets anden del analyseres udvalgte kliniske retningslinjer med lovgivningen på området. Analysekonklusioner diskuteres med tankegangen bag evidensbaseret medicin som ramme. Det konkluderes at evidensen for anvendelsen af Misoprostol hverken kan be- eller afkræftes samt at jordemoderen bør frasige sig administrationen af Misoprostol for at kunne overholde lovgivningen.

Indholdsfortegnelse

1 Problemstilling	4
2 Problemformulering	6
3 Begrebsafklaring	6
4 Afgrænsning.....	7
5 Metode	7
5.1 Videnskabsteoretiske overvejelser.....	7
5.2 Opgavens teori og empiri	8
5.2.1 Teori anvendt i projektets første del	8
5.2.2 Empiri anvendt i projektets første del.....	9
5.2.3 Teori anvendt i projektets anden del	9
5.2.4 Empiri anvendt i projektets anden del	10
5.3 Projektets opbygning.....	10
5.4 Søgestrategi.....	11
5.4.1 Cochrane biblioteket	11
5.4.2 Søgning i Cochrane bibliotekets database.....	11
5.4.3 Søgning i databasen PubMed	12
6 Redegørelse og analyse	13
6.1 Redegørelse af systematisk oversigtsartikel	13
6.2 Analyse af systematisk oversigtsartikel	14
6.2.1 Studiepopulationen	15
6.2.2 Inklusionskriterier.....	15
6.2.3 Randomisering.....	17
6.2.4 Blinding.....	18
6.2.5 Indsamling af data	18
6.2.6. Dispenseringsform, frekvens og dosering af Misoprostol og Dinoproston.....	19
6.2.7 Metaanalysernes resultater	19
6.2.8 Heterogenitet	22
6.3 Analyse af de ti inddragne studier.....	22
6.3.1 Kvalitetsscoring og validitetsvurdering	22
6.3.2 Studiernes alder.....	23
6.3.3 Studiernes geografi.....	24
6.3.4 Baseline karakteristika.....	24

6.3.5 Dosering og frekvens af Misoprostol og Dinoprostol.....	25
6.4 Diskussion af den systematiske oversigtsartikel og de ti inddragne studier.....	26
6.5 Delkonklusion	27
6.6 Analyse af kliniske retningslinjer	27
6.6.1 Informeret samtykke	27
6.6.2 Journalføringspligt	28
6.6.3 Anden lægefagligt forsvarlig behandlingsmulighed	29
6.6.4 Generel bemyndigelse	29
6.6.5 Omhu og samvittighedsfuldhed	30
6.7 Delkonklusion	32
7 Diskussion	33
7.1 Evidensen som aspekt	33
7.1.1 Evidensen bag de respektive kliniske retningslinjer.....	34
7.2 Patientens valg som aspekt	35
7.2.1 Ethiske Retningslinjer for Jordemødre	36
7.3 Klinikerens vurdering og erfaring som aspekt	37
7.4 Misoprostol i praksis.....	38
7.4.1 Anvendelsen af Misoprostol i et økonomisk perspektiv	39
7.4.2 Hvad kan jordmoderen gøre for patient og sig selv når hun anvender Misoprostol?	40
8 Metodekritik	41
9 Konklusion	43
10 Referenceliste	44
11 Bilagsfortegnelse	49
11.1 Bilag 1	49
11.2 Bilag 2	50
11.3 Bilag 3	53
11.4 Bilag 4	54
11.5 Bilag 5	55

1 Problemstilling

Dinoproston er det aktive stof i præparatet Minprostin, og dette præparat er registreret til igangsættelse af fødsler (Medicin.dk, 2012a). Brugen af Dinoproston til igangsættelser af fødsler i Danmark er over en årrække blevet erstattet af præparatet Cytotec, som indeholder det aktive stof Misoprostol. Dette bliver Sundhedsstyrelsen opmærksom på i oktober 2004, hvor der udsendes en officiel anbefaling i forhold til anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler (Sundhedsstyrelsen, 2004).

På Jordemoderuddannelsen i København blev vi gennem undervisning gjort opmærksom på, at Misoprostol oprindeligt er udviklet til at være et ventrikelsekretionshæmmende middel. På Medicin.dk er præparatet i overensstemmelse med ovenstående registreret til behandling af ulcus ventriculi og ikke til igangsættelse af fødsler (Medicin.dk, 2012b). Dette gør præparatet til et off-label præparat, når det anvendes til igangsættelse af fødsler. Ifølge Sundhedsstyrelsen har læger bemyndigelse til at anvende off-label præparater i behandlingsøjemed, hvis der foreligger en vurdering af, at patientens behandlingsbehov ikke kan tilgodeses af godkendte præparater (Sundhedsstyrelsen, 2004). Denne vurdering stiller vi os kritiske overfor, idet præparatet Dinoproston, som tidligere nævnt, er et godkendt præparat til igangsættelse af fødsler og således findes der en alternativ godkendt behandling.

Idet Misoprostol ikke er registreret til igangsættelse af fødsler, er det ikke muligt at slå bivirkninger op ved anvendelsen af præparatet til dette formål. Manglen på en opgørelse over bivirkninger har resulteret i en række uklare udmeldinger fra sundhedsfaglige organisationer omkring eventuelle bivirkninger.

Der gøres i anbefalingen fra Sundhedsstyrelsen opmærksom på en række problemstillinger forbundet med anvendelsen af Misoprostol. Sundhedsstyrelsen fremhæver blandt andet, at Misoprostol er mere potent end tidligere anvendte præparater og der formodes at være en sammenhæng mellem hyperstimulation af uterus og brugen af Misoprostol. Dog påpeges det at der ikke foreligger sufficente undersøgelser på området (ibid.). Også den internationale organisation World Health Organisation (WHO) peger på, at brugen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler, qua dets styrke, kan resultere i alvorlige komplikationer for henholdsvis mor og barn, samt at præparatet kun bør anvendes i situationer, hvor behandling med et alternativt præparat ikke er mulig (WHO, 2011). Idet Dinoproston er tilgængeligt i Danmark, modsætter dansk praksis sig således anbefalingerne fra WHO.

I vores praktik på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet oplevede vi en forbeholdenhed over for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler fra gravide kvinder og deres partnere. De var bange for hyperstimulation, intrauterin fosterdød og asfyxi med cerebral parese til følge. Denne forbeholdenhed syntes, i de fleste tilfælde, at have afsæt i mediernes belysning af emnet. Som eksempel herpå kan det nævnes, at DR Nyheder den 11. marts 2012 sendte en udsendelse vedrørende brugen af Cytotec til igangsættelse af fødsler (DR Nyheder, 2012). Udsendelsen portrætterede et norsk barn der var blevet hjerneskadet som følge af iltmangel grundet en hyperstimulation af uterus. Denne hyperstimulation blev relateret til anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødslen. Endvidere omhandlede udsendelsen anvendelsen af Misoprostol som off-label præparat. Udsendelsen skabte røre hos den almindelige befolkning og vi oplevede på de respektive praktiksteder, at fødende kvinder stillede sig kritiske og bekymrede over for en igangsættelse med Misoprostol. Denne røre resulterede i, at der til danske fødesteder blev udarbejdet et notat med faglig begrundelse for anvendelsen af præparatet i praksis (Rigshospitalet, 2012a). Notatet tog udgangspunkt i en guideline udarbejdet af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) i år 2003. Denne anbefaler brugen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler (DSOG, 2003). Ifølge DSOG skal det hvert tredje år vurderes, om en guideline bør revideres (DSOG, 2012). Således formodes det, at guidelinen vedrørende igangsættelse af fødslen fra år 2003 har været gennem tre vurderinger uden at blive revideret. Dette synes opsigtsvækkende, idet anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler, som tidligere nævnt, i netop denne årrække har fået opmærksomhed fra diverse organisationer og medier. Denne opmærksomhed har peget på problemstillinger i forbindelse med anvendelsen af præparatet. Endvidere synes det usandsynligt, at der ikke er publiceret ny evidensafklarende litteratur på så omtalt et område siden år 2003.

Som kommende jordemødre skal vi administrere Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Ifølge *Bekendtgørelse af sundhedsloven* skal patienten forud for behandling med et lægemiddel oplyses om præparatets bivirkninger samt risikoen for komplikationer (Retsinformation, 2010, kap. 5). Idet Misoprostol er et off-label præparat kommer jordemoderen her i karambolage med lovgivningen. Dette idet bivirkninger og komplikationer ikke er registreret for Misoprostol til igangsættelse af fødsler, og således har jordemoderen ikke mulighed for at indhente information på området.

Forud for behandlingen med et præparat skal jordemoderen, ifølge *Bekendtgørelse af sundhedsloven*, indhente et informeret samtykke. Dette gøres blandt andet ved at oplyse om andre lægefagligt forsvarlige behandlingsmuligheder (ibid.). Også her opstår der en divergens mellem

lovgivningen på området og praksis på fødestederne, fordi det i retningslinjerne for de respektive fødesteder ikke anbefales at informere om muligheden for at blive igangsat med Dinoproston (Rigshospitalet, 2012b og Hvidovre Hospital, 2012a). Dinoproston er, som tidligere nævnt, registreret til igangsættelse af fødsler, hvorfor denne behandling må anses som værende lægefagligt forsvarlig.

Ovenstående erfaringer, udtalelser og observationer leder fokus hen på, om der foreligger en tidssvarende evidensbaseret begrundelse for anvendelsen af et off-label præparat til igangsættelse af fødsler, når der findes et godkendt præparat til formålet. Endvidere synes det relevant at undersøge i hvilket omfang jordemoderen overskrider kravene fra lovgivningen ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler.

2 Problemformulering

På baggrund af ovenstående problemstilling udledes følgende problemformulering:

Hvordan stemmer anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston, til igangsættelse af fødsler, overens med evidensen på området og hvordan bør jordemoderen forholde sig til anvendelsen af Misoprostol som off-label præparat ifølge lovgivningen gældende for jordemoderens virksomhedsområde?

3 Begrebsafklaring

Misoprostol

Begrebet *Misoprostol* bliver løbende anvendt i projektet. Med mindre andet er angivet, henviser begrebet til Misoprostol dispenseret oralt, idet dette knytter sig til praksis oplevet på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet.

Projektets første del og projektets anden del

Begreberne *projektets første del* og *projektets anden del* refererer til, at besvarelsen af problemformuleringen er todelt. Projektets første del knytter sig til besvarelsen af hvordan anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston til igangsættelse af fødsler stemmer overens med evidensen på området. Projektets anden del knytter sig til besvarelsen af, hvordan jordemoderen bør forholde sig til anvendelsen af Misoprostol ifølge lovgivningen på området.

4 Afgrænsning

De i projektet nævnte oplevelser og observationer knytter sig til henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet. Således afgrænser vi os til at vurdere den danske praksis i anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler på de respektive praktiksteder. Vi er opmærksomme på, at den danske praksis på området kan variere på andre hospitaler og sygehuse.

Idet Misoprostol, på de respektive praktiksteder, anvendes til igangsættelse af fødsler på adskillige indikationer, har vi ikke begrænset os til at undersøge evidensen for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler til en bestemt patientgruppe.

5 Metode

I følgende afsnit redegøres der indledningsvist for projektets videnskabsteoretiske grundlag. Herefter redegøres der for henholdsvis teorien og empirien inddraget i projektet. Slutteligt redegøres der for projektets opbygning og den anvendte søgestrategi.

5.1 Videnskabsteoretiske overvejelser

I følgende afsnit beskrives projektets videnskabsteoretiske grundlag.

Jordemoderen arbejder inden for det sundhedsvidenskabelige perspektiv. Dette perspektiv er en syntese af human-, natur- og samfundsvidenskab (Birkler, 2005, s. 46-47). Således rummer jordemoderens virksomhedsområde alle tre paradigmer indenfor videnskaben.

Positivismen er en grundposition indenfor det naturvidenskabelige paradigme. I positivismen er idealet at alle forhold i naturen beskrives gennem årsagsforbindelser ud fra en metodisk indsamling af data (Birkler, 2005, s. 52-56). Ved årsagsforbindelser er målet, ”... at finde *dén lovmæssighed, som forbinder årsag og virkning.*” (Birkler, 2005, s. 56). Første del af projektets problemformulering har til formål at undersøge evidensen for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler sammenlignet med Dinoproston. Dette gøres ved at fokusere på årsagssammenhængen mellem brugen af henholdsvis Misoprostol og Dinoproston til igangsættelse af fødsler og eventuelle forskelle i udfaldet af effektmål. Således er tilgangen til besvarelsen af projektets første del naturvidenskabelig. Herved begrænses projektets videnskabsteoretiske grundlag til at omhandle et af de tre nævnte paradigmer indenfor videnskaben.

Den naturvidenskabelige tilgang til besvarelsen af projektet giver os således mulighed for at udtale os om evidensen på området på baggrund af målbare resultater. Vi ser imidlertid også en begrænsning i anvendelsen af den naturvidenskabelige tilgang, idet denne ikke giver os mulighed for at klarlægge hvorvidt forhold der ikke er målbare kan ligge til grund for anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston. Som eksempel herpå kan nævnes samfundsøkonomiske forhold og forhold såsom patienters personlige oplevelser.

5.2 Opgavens teori og empiri

I følgende afsnit redegøres der indledningsvist for teori og empiri anvendt til besvarelse af projektets første del og herefter redegøres der for teori og empiri anvendt til besvarelse af projektets anden del.

5.2.1 Teori anvendt i projektets første del

Som det fremgår af projektets problemformulering, ønsker vi at sammenligne anvendelsen af Dinoproston med anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Dette gøres ved at vurdere evidensen for anvendelsen af Misoprostol. Til dette formål synes det relevant at introducere begrebet *evidensbaseret medicin*. Den grundlæggende tankegang bag evidensbaseret medicin er, at al behandling af patienter bør tage udgangspunkt i en kombination af tre aspekter; bedst foreliggende evidens, klinisk vurdering og erfaring samt patientens eget valg (Sackett, 1996, s. 72). Således belyser første del af vores problemformulering aspektet omhandlende evidens og herved bliver evidensbaseret medicin relevant for besvarelsen af vores problemformulering.

I de senere år er der sket en stigning i antallet af publicerede studier, hvilket betyder at personalet indenfor sundhedssektoren skal forholde sig til megen ny viden (Andersen og Matzen 2010, s. 17). I dag har evidensbaseret medicin udviklet sig til et redskab, hvormed sundhedspersonalet har mulighed for at vurdere validiteten af naturvidenskabelige studier og derved basere sin praksis på evidensbaseret viden (Andersen og Matzen, 2010, s. 17-18). Redskabet består i, at evidensbaseret medicin arbejder med en række begreber, som er anvendelige i vurderingen af et studies validitet. Disse begreber vil der løbende blive redegjort for og anvendt i projektets analyse. Dette giver os mulighed for slutteligt at kunne foretage en vurdering af validiteten af den inddragne empiri. På baggrund af denne validitetsvurdering vil vi vurdere evidensen for anvendelsen af Misoprostol sammenlignet med Dinoproston til igangsættelse af fødsler.

Begreberne fra evidensbaseret medicin introduceres og redegøres for på baggrund af følgende materiale: *Evidensbaseret medicin* af Andersen og Matzen (2010), *Epidemiologi og evidens* af Juul (2012), *Epidemiologi for sundhedspersonale – en introduktion* af Andersson (2008), *Rational klinik – evidensbaserede diagnostiske og terapeutiske beslutninger* af Wulff og Gøtzsche (2006) og *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* af The Cochrane Collaboration (2012).

5.2.2 Empiri anvendt i projektets første del

For at kunne vurdere evidensen for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler har vi udvalgt en systematisk oversigtsartikel. Den systematiske oversigtsartikel er *Oral Misoprostol for Induction of Labour (Review)* af Alfirevic og Weeks (2010). Denne inddrager i alt 56 studier, hvoraf ti studier sammenligner Misoprostol med Dinoproston til igangsættelse af fødsler. Således afspejler disse ti studier den danske praksis på såvel Hvidovre Hospital som Rigshospitalet og derfor tager analysen af den systematiske oversigtsartikel udelukkende afsæt i resultater fra metaanalyser af de ti studier.

5.2.3 Teori anvendt i projektets anden del

Idet vi i anden del af projektet ønsker at besvare, hvorledes jordemoderen bør forholde sig til anvendelsen af Misoprostol ifølge lovgivningen på området, bliver den lovgivning som er gældende for jordemoderens virksomhedsområde således inddraget som teoretisk perspektiv.

Følgende lovttekster er inddraget: *Bekendtgørelse af sundhedsloven* (2010), *Cirkulære om jordemodervirksomhed* (2001) og *Bekendtgørelse om lægers, tandlægers, kiropørators, jordemødres, kliniske diætisters, kliniske tandteknikeres, tandplejeres, optikeres og kontaktlinseoptikeres patientjournaler (journalføring, opbevaring, videregivelse og overdragelse m.v.)* (2006).

Følgende vejledninger til ovenstående lovttekster er inddraget: *Vejledning om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv.* (1998) og *Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.* (2001).

Endvidere anvendes bogen *Sundhedsjura – Patienters retsstilling, Sundhedspersoners ansvar, Myndigheders tilsyn* (2011) af Kent Kristensen. Bogen belyser juridiske problemstillinger, der relaterer sig til det udøvende sundhedspersonales kliniske hverdag.

5.2.4 Empiri anvendt i projektets anden del

For at belyse under hvilke omstændigheder den enkelte jordemoder på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet arbejder med Misoprostol til igangsættelse af fødsler inddrages følgende kliniske retningslinjer: *Partus provocatus* (Hvidovre Hospital, 2012a) og *Igangsættelse af fødsel* (Rigshospitalet, 2012b).

5.3 Projektets opbygning

Projektets problemformulering består af to delspørgsmål som besvares adskilt på baggrund af to separate analyser.

Første del af problemformuleringen omhandler evidensen for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Denne del forsøges besvaret ved initialt at redegøre for den udvalgte systematiske oversigtsartikel. Herefter analyseres denne ved inddragelse af begreber fra evidensbaseret medicin. Endvidere analyseres sammenligneligheden af de ti inddragne studier samt overførbareheden af disse til dansk praksis. På baggrund af de fremkomne analyser diskuteres validiteten af den udvalgte systematiske oversigtsartikel og resultaterne herfra. Slutteligt konkluderes der, på baggrund af diskussionen, på første del af problemformuleringen.

Anden del af problemformuleringen omhandler hvordan jordemoderen bør forholde sig til anvendelsen af Misoprostol som off-label præparat ifølge lovgivningen på området. Spørgsmålet forsøges besvaret ved at analysere de udvalgte kliniske retningslinjer med afsæt i relevante lovtekster. Denne analyse diskuteres i en samlet diskussion senere i projektet. Endeligt konkluderes der, på baggrund af analysen, på anden del af problemformuleringen.

Ovenfor fremkomne analyser og delkonklusioner sammenholdes herefter i en samlet diskussion. Tankegangen bag evidensbaseret medicin danner rammen om denne diskussion. De tre aspekter i evidensbaseret medicin diskuteres separat i forhold til anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Slutteligt kritiseres den i projektet anvendte metode.

Endeligt besvares projektets problemformulering på baggrund af ovenstående delkonklusioner og den samlede diskussion.

5.4 Søgestrategi

I følgende afsnit begrundes anvendelsen af Cochrane bibliotekets database. Herefter redegøres der for søgestrategien anvendt i projektet.

5.4.1 Cochrane biblioteket

Cochrane biblioteket er en database, som indeholder systematiske oversigtsartikler udarbejdet på baggrund af studier indsamlet fra syv forskellige sundhedsfaglige databaser. Systematiske oversigtsartikler befinder sig højest i *evidenshierarkiet*, og har derfor som udgangspunkt et højt evidensniveau. Evidenshierarkiet er en systematisk opdeling af publikationstyper opdelt efter den anvendte videnskabelige metode (Andersen og Matzen, 2010, s. 57). Hierarkiet giver således et overblik over, hvilke forskningsdesigns der viger for andre i forhold til evidensstyrke (se bilag 1). Cochrane bibliotekets database er udarbejdet af The Cochrane Collaboration, som er en international, tværfaglig organisation (Andersen og Matzen, 2010, s. 145). Formålet med The Cochrane Collaboration er, at udarbejde systematiske, opdaterede oversigter over alle relevante studier der beskæftiger sig med effekten af en given behandling (Andersen og Matzen, 2010, s. 154). Således har fagpersoner mulighed for at vurdere en given intervention på baggrund af stor mængde data (ibid.). En styrke ved publikationerne i Cochrane biblioteket er, at det er muligt at sende kommentarer eller kritik vedrørende de systematiske oversigtsartikler til The Cochrane Collaboration. Kritikken vil herved blive taget i betragtning og kunne ses med forfatternes kommentarer når den pågældende systematiske oversigtsartikel opdateres (Andersen og Matzen, 2010, s. 157). I The Cochrane Collaboration må forfattere til systematiske oversigtsartikler ikke have økonomisk eller politisk interesse i resultaterne, fordi dette kan give en skævvridning af den pågældende systematiske oversigtsartikels resultater (Cochrane Handbook, 2012, kap. 2.6.). Således synes Cochrane biblioteket at være et solidt udgangspunkt for indsamling af empiri til besvarelse af projektets problemformulering. Dette da vi i projektet ønsker at klarlægge evidensen for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler og derved som udgangspunkt ønsker at søge empiri med et højt evidensniveau.

5.4.2 Søgning i Cochrane bibliotekets database

Der er blevet søgt empiri i Cochrane bibliotekets database ved at søge på en række udvalgte relevante emneord. Disse emneord blev kategoriseret. Først søgte vi bredt indenfor de enkelte kategorier og herefter sammensatte vi de enkelte kategorier i forskellige kombinationer for herved at opnå en mere præcis søgning. For detaljeret søgehistorik, se bilag 2. Den endelige søgning gav 41

hits, hvoraf to syntes relevante til besvarelse af første del af projektets problemformulering. De relevante hits var *Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Review)* (2010) af Hofmeyr, Gülmezoglu og Pileggi og *Oral misoprostol for induction of labour (Review)* (2010) af Alfirovic og Weeks. Disse havde begge til formål at undersøge eventuelle forskelle i anvendelsen af Misoprostol og Dinoproston til igangsættelse af fødsler.

I en *systematisk oversigtsartikel* sammenholdes resultater fra andres forskning og resultaterne vurderes. For at vurdere om et studie skal inddrages i en systematisk oversigtsartikel defineres et fokuseret klinisk spørgsmål, der opstilles en søgestrategi og studierne vurderes ud fra en række in- og eksklusionskriterier. Hvis resultaterne fra de inddragne studier er ensartede kan der på baggrund af disse udarbejdes en *metaanalyse* (Andersen og Matzen, 2010, s. 145-146). I en metaanalyse udføres statistiske beregninger af data fra inddragne studier og derved opnås et overblik over effekten af en specifik intervention (Andersen og Matzen, 2010, s. 151).

De fundne systematiske oversigtsartiklers relevans til besvarelse af problemformuleringen blev vurderet ud fra *PICO-modellen*. Denne model er en hurtig og effektiv måde at graduere relevansen af studier til besvarelsen af en specifik problemstilling. Relevansen vurderes ved hjælp af følgende fire parametre: population, intervention, sammenlignelighed og effektmål (Camden Campus Library, 2012). De udvalgte systematiske oversigtsartikler synes ens, bortset fra interventionen, idet Misoprostol blev dispenseret vaginal i oversigtsartiklen af Hofmeyr, Gülmezoglu og Pileggi (2010) og Misoprostol blev dispenseret oralt i oversigtsartiklen af Alfirovic og Weeks (2010). For vurdering af studiernes relevans se bilag 3. Som nævnt i problemstillingen er dispenseringsformen af Misoprostol oral på de respektive praktiksteder. Således synes det relevant at udvælge artiklen af Alfirovic og Weeks (2010) idet denne afspejler den oplevede danske praksis.

5.4.3 Søgning i databasen PubMed

Den systematiske oversigtsartikel af Alfirovic og Weeks (2010) blev opdateret i september 2009 (Alfirovic og Weeks, 2010, s. 1). For at afdække hvorvidt der er publiceret studier efter september 2009, foretog vi endnu en søgning efter studier udgivet efter september 2009. Søgningen blev afgrænset til at indeholde randomiserede kontrollerede studier, idet disse som udgangspunkt har en høj evidensstyrke (Andersen og Matzen, 2010, s. 55). Der blev søgt i databasen *PubMed*.

PubMed er en bred medicinsk database, som primært indeholder engelsksprogede tidsskriftsartikler inden for emnerne medicin, biomedicin, sygepleje, radiografi, odontologi, veterinær medicin, farmakologi, ergoterapi og fysioterapi. PubMed opdateres dagligt og indeholder artikler fra over 4.800 tidsskrifter fordelt på 70 lande (PH Metropol, 2010). Således synes en søgning i denne

database sammenlagt med ovenstående søgning i Cochrane bibliotekets database at danne sufficient grundlag for indsamling af empiri omhandlende evidensen på det udvalgte område.

Søgningen i PubMed blev foretaget som beskrevet ovenfor i Cochrane bibliotekets database og emneordene var de samme. Dog tilføjedes der en afgrænsning på søgningen, idet vi udelukkende søgte studier publiceret efter september 2009. Den endelige søgning gav 24 hits, hvoraf 0 syntes relevante (se bilag 2).

6 Redegørelse og analyse

I det følgende afsnit redegøres der initialt for den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010). Herefter analyseres denne og de ti inddragne studier med inddragelse af begreber fra evidensbaseret medicin. Den fremkomne analyse diskuteres og der konkluderes herefter på første del af projektets problemformulering.

Efterfølgende analyseres de respektive kliniske retningslinjer med udvalgte lovtekster. Slutteligt konkluderes der på baggrund af denne analyse på anden del af projektets problemformulering.

6.1 Redegørelse af systematisk oversigtsartikel

I følgende afsnit redegøres der for den systematiske oversigtsartikel "*Oral misoprostol for induction of labour (Review)*" af Alfirevic og Weeks (2010).

Den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010) har til formål at vurdere effektivitet og sikkerhed i anvendelsen af oral Misoprostol til igangsættelse af fødsler hos kvinder i tredje trimester med et levende foster. Et af den systematiske oversigtsartikels inklusionskriterier var, at studierne skulle være randomiserede, kontrollerede studier som sammenlignede oral Misoprostol til igangsættelse af fødsler med en prædefineret liste af syv forskellige igangsættelsesmetoder. En af disse metoder var vaginal Dinoproston. Forfatterne skelnede ikke mellem modning af cervix og igangsættelse af fødslen, hvis det enkelte studies formål var at opnå vaginal fødsel så sikkert som muligt.

Et andet inklusionskriterium var, at de enkelte studier skulle måle på minimum ét prædefineret effektmål. Der blev i alt opsat 27 effektmål, hvoraf fem blev valgt som primære: 1) vaginal fødsel ikke opnået inden 24 timer, 2) uterin hyperstimulation med ændringer i fosterhjerteraktion, 3) sectiofrekvens, 4) seriøs neonatal morbiditet eller perinatal død og 5) seriøs maternel morbiditet

eller død. De resterende effektmål kan ses i den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010) på s. 4.

Søgningen efter randomiserede, kontrollerede studier blev foretaget i *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register* i maj 2008. Herefter blev søgningen opdateret i september 2009. I alt blev 56 randomiserede kontrollerede inkluderet, hvoraf ti studier sammenligner oral Misoprostol med vaginal Dinoproston. De ti studier er Dallenbach et al. (2003), Dodd, Crowther og Robinson (2006), Gherman et al. (2001), Hofmeyr et al. (2001), le Roux et al. (2002), Majoko et al. (2002), Matonhodze, Hofmeyr og Levin (2003), Moodley, Venkatachalam og Songca (2003), Shetty et al. (2004) samt Tessier og Dansereau (1997). Det samlede antal deltagere de ti inddragne studier udgør 3368 kvinder.

Alt indsamlet data blev analyseret som beskrevet i *Cochrane Handbook* (Cochrane Handbook, 2012, kap. 9). Ligeledes blev alle data analyseret efter intention-to-treat ud fra studiernes egne resultater, og hvor dette ikke var gjort, blev der lavet en ny analyse, hvis det var muligt at fremskaffe resultaterne.

Den systematiske oversigtsartikels resultater er samlet i metaanalyser ud fra de enkelte opstillede effektmål. Der fandtes signifikante resultater i metaanalyserne fra ovenstående ti studier for følgende effektmål: sectiofrekvensen var signifikant lavere ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Dette gælder for alle kvinder samt kvinder med intakte membraner. Der var signifikant færre kvinder med ikke-favorabel eller uændret cervix efter 12-24 timer ved anvendelse af Dinoproston til igangsættelse af fødslen. Dette gælder for alle kvinder samt kvinder med intakte membraner. Slutteligt var der signifikant færre kvinder som ikke havde opnået vaginal fødsel indenfor 24 timer ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødslen. Dette gælder kvinder med ikke-intakte membraner.

6.2 Analyse af systematisk oversigtsartikel

I følgende afsnit analyseres den systematiske oversigtsartikel *Oral misoprostol for induction of labour (Review)* af Alfirevic og Weeks (2010). Analysen har afsat i resultaterne fra de ti inddragne studier, som sammenligner Misoprostol med Dinoproston til igangsættelse af fødsler. Analysen udføres med inddragelse af begreber fra evidensbaseret medicin. Disse begreber vil der løbende blive redegjort for i analysen.

6.2.1 Studiepopulationen

Antallet af deltagere i de ti inddragne studier udgør 3368 kvinder. Dette udgør således den *studiepopulation*, som er relevant for besvarelsen af projektets problemformulering. En studiepopulation er en stikprøve af en større *målpopulation*, og repræsenterer dermed denne. Resultaterne, der udledes fra en studiepopulation, kan ses som et estimat af den sande værdi i en målpopulation (Juil, 2012, s. 19-20). Det betyder, at resultaterne fra metaanalyserne baseret på resultaterne fra de ti inddragne studier formodes at kunne overføres til alle gravide kvinder, som opfylder de opstillede inklusionskriterier. Studiepopulationens størrelse synes umiddelbart ikke at være tilfredsstillende, set i forhold til de opstillede effektmål. Dette da en række af disse effektmål forekommer sjældent og derved kræves der en relativ stor studiepopulation for at afdække disse. Som eksempel kan nævnes effektmålet uterusruptur. Incidensen af uterusruptur hos nullipara er i en artikel opgjort til at være 1 per 8.000-15.000 fødsler på verdensplan (Ozeraityte, Lauszus og Christensen, 2009). Således synes resultaterne fra en studiepopulation på 3368 kvinder ikke store nok til at kunne danne grundlag for at kunne udtale sig om incidensen af uterusruptur ved brugen af henholdsvis Misoprostol og Dinoproston til igangsættelse af fødsler.

6.2.2 Inklusionskriterier

I den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010) er der opstillet en række klare inklusionskriterier. Disse er beskrevet i redegørelsen af den systematiske oversigtsartikel. Ved at opstille klare inklusionskriterier sikres det, at de inddragne studier som udgangspunkt er sammenlignelige på en række punkter. Herved undgås eventuelle *confoundere*. Begrebet confounding dækker over en forveksling af årsager, som kan føre til, at data i studierne bliver fejlfortolket (Juil, 2012, s. 142). Som eksempel herpå kan nævnes inklusionskriteriet lydende, at alle fostre skal være levende. Herved undgås en eventuel confounder, idet man kunne forestille sig, at sectiofrekvensen kunne påvirkes ved inddragelse af foetus mors. Dette idet sectio på føtal indikation herved er udelukket og sectiofrekvensen vil derfor givetvis være lavere i en gruppe med et overtal af foetus mors end for gruppen af kvinder med et overtal af levende fostre. Ved at opstille inklusionskriterier, og derved forsøge at eliminere confoundere, undgås en skævvridning af det endelige resultat – også kaldet *bias* (Juil, 2012, s. 277). I ovenstående eksempel ville sectiofrekvensen således blive påvirket af fosterets viabilitet og ikke udelukkende af den givne behandling.

Idet et inklusionskriterium for de inddragne studier i den systematiske oversigtsartikel var, at disse skulle være randomiserede kontrollerede studier, styrkes validiteten af metaanalysernes endelige resultater. Validiteten angiver hvorvidt der måles på det der ønskes at måles på (Andersson, 2008, s. 118). Validiteten styrkes, idet randomiserede, kontrollerede studier befinder sig øverst i evidenshierarkiet og tildeles evidensstyrke A (se bilag 1). Endvidere sikres det at studiernes metodiske tilgang er sammenlignelig, da der er opstillet en række kriterier for den metodiske udførelse af et randomiseret kontrolleret studie. Disse er, at der skal indgå en kontrol- og interventionsgruppe, samt at deltagerne i grupperne er fordelt efter et tilfældighedsprincip. Dog kan studiedesignet alene ikke udgøre et kvalitetsstempel. Dette idet studiets *interne validitet* er afgørende for, om studiets endelige resultater er valide. Intern validitet dækker over en vurdering af om studiedesign, udførelse og analyse er udført således, at risikoen for bias er forsøgt undgået. Den interne validitet vurderes god, hvis den anvendte metode resulterer i, at de fremkomne resultater for studiepopulationen hverken under- eller overvurderer den sande værdi i målpopulationen. En under- eller overvurdering af den sande værdi kan skyldes forekomsten af bias eller confounding (Juil, 2012, s. 281). Idet der i den systematiske oversigtsartikel ikke er redegjort fyldestgørende for den metodiske tilgang i de ti inddragne studier kan den interne validitet ikke umiddelbart vurderes. Således må validiteten af de endelige resultater i metaanalyserne af de ti studier vurderes med ovenstående in mente.

Som tidligere nævnt var et inklusionskriterium i den systematiske oversigtsartikel gravide kvinder i tredje trimester med et levende foster, som skulle have fødslen sat i gang. Dette antages at være en bred definering af studiepopulationen. Det kan være hensigtsmæssigt at definere studiepopulationen bredt, idet resultaterne herved kan benyttes på en bredere målpopulation (Andersen og Matzen, 2010, s. 148). Endvidere sikrer en bredt defineret studiepopulation et højt antal deltagere i denne. Dette kan anses som en styrke, idet sandsynligheden for at finde en signifikant forskel i sjældne effektmål øges med antallet af deltagere i studiepopulationen. Dog opstår der ved en bredt defineret studiepopulation en sandsynlighed for, at der kan opstå en række confoundere. Dette idet deltagerne i studiepopulationen kan have forskellige anamneser og diagnoser, som kan skævvride de endelige resultater, men samtidig befinde sig indenfor inklusionskriterierne rammer. En sådan confounder kunne være diagnosen præeklamps. Et foster hos en gravid med præeklamps har ofte færre ressourcer end et foster hos en gravid uden præeklamps (Henderson og Macdonald, 2004, s. 787). Det må derfor formodes, at forekomsten af præeklamps kan påvirke effektmål såsom

sectiofrekvens, CTG forandringer og neonatale outcomes. Herved skævvrider diagnosen de endelige resultater, og det kan derved ikke afgøres om resultaterne er fremkommet grundet diagnosen eller behandlingen med det anvendte præparat.

I en systematisk oversigtsartikel bør alle relevante effektmål være inddraget til analyse, idet flest mulige bivirkninger bør klarlægges til en afgørelse af, om en behandlingsform bør anvendes (Andersen og Matzen, 2010, s. 149). I den systematiske oversigtsartikel er der, som tidligere nævnt, opstillet 27 effektmål. Endnu et inklusionskriterium for de inddragne studier er, at disse skal måle på minimum et af disse effektmål. Effektmålene er udvalgt efter konsensus fra fagfolk (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 4). Således sikres en bred enighed fra eksperter og risikoen for at udelukke relevante effektmål minimeres, hvilket må anses som en styrke i den systematiske oversigtsartikels design. Dog står det i denne beskrevet, at der findes effektmål i de i alt 56 studier, som ikke indgår i de udvalgte effektmål. Disse er ifølge Alfirevic og Weeks (2010) udelukket for at minimere risikoen for bias, dog er der ikke redegjort for grunden til eventuelle bias, og de udelukkede effektmål kan ikke ses i den systematiske oversigtsartikel (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 4). Man kunne forestille sig, at de udelukkede effektmål er såkaldte *surrogatmål*. Et surrogatmål er et mål af effekten af en given behandling men ikke et egentligt behandlingsmål (Juil, 2012, s. 173). I den systematiske oversigtartikel kunne et surrogatmål være en måling af pH-værdien i navlesnoren blod. Dette idet pH værdien ikke nødvendigvis er et udtryk for barnets tilstand og derved ville det være vildledende at bruge dette surrogatmål som indikator for, om fødsler bør igangsættes med Misoprostol frem for Dinoproston. Hvis det er tilfældet, at de udelukkede effektmål er surrogatmål øges validiteten af resultaterne i metaanalyserne af de ti studier, idet surrogatmål ofte virker vildledende og er direkte misvisende (Andersen og Matzen, 2010, s. 149). Dog må det understreges at ovenstående er en formodning og ikke en forvisning.

6.2.3 Randomisering

Alfirevic og Weeks (2010) angiver, at ni af de ti inddragne studier anvendte lukkede konvolutter som randomiseringsmetode (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 8). En randomisering bevirker, at kontrol- og interventionsgruppe dannes ved en tilfældighed og herved øges sandsynligheden for, at resultaterne af studiet skyldes den pågældende intervention og ikke eventuelle confoundere (Juil, 2012, s. 167). Umiddelbart synes randomiseringen i de ni studier at styrke validiteten af metaanalysernes resultater, idet risikoen for confounding herved er forsøgt minimeret. Dog

fremgår det ikke af den systematiske oversigtsartikel hvordan randomiseringen har fundet sted, og det er derfor uklart hvordan konvolutterne er blevet fordelt mellem deltagerne. Herved er det uvist om disse er blevet fordelt ud fra et system eller om fordelingen er sket ved en tilfældighed. Således opstår muligheden for, at præferencer hos en eventuel fordeler af konvolutterne har spillet en rolle i fordelingen, således at denne ikke er sket ved en tilfældighed. Disse præferencer ville således kunne resultere i confounding.

6.2.4 Blinding

Kun et af de ti studier er *dobbeltblindet*. Ved blinding søger man at sikre, at de implicerede parter ikke har kendskab til hvorvidt patienten udsættes for en intervention eller ej (Andersen og Matzen, 2010, s. 79). Dette da kendskab til den anvendte behandling kan resultere i, at personlige meninger og holdninger påvirker beslutninger om indgreb og indrapportering af grunden til givne effektmål (Juul, 2012, s. 170-171). Ved dobbeltblinding kender hverken patient eller behandler til interventionen. Da ni studier ikke er dobbeltblindede er det uvist hvorvidt behandlerens eventuelle præferencer i forhold til behandling af interventionsgruppe eller kontrolgruppe opfyldes og således ville også disse præferencer kunne resultere i confounding.

6.2.5 Indsamling af data

Indsamlingen af studier til den systematiske oversigtsartikel blev gjort ved at søge i *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register* (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 4). Søgningen blev foretaget i maj 2008 og gentaget i september 2009 for at inddrage eventuelle nye studier på området. Således sikredes det at resultaterne af metaanalyserne fortsat var opdaterede og brugbare ved udgivelsen i 2010. Idet der er søgt i *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register* sikres det ligeledes, at der er søgt efter både publicerede og ikke publicerede studier, da der i denne database findes begge typer (Andersen og Matzen, 2010, s. 156). Herved mindskes risikoen for *publikationsbias*. Publikationsbias er den skævriddning af resultater der kan forekomme, hvis en systematisk oversigtsartikel kun inddrager publicerede studier, idet tidsskrifter har en tendens til at publicere studier, hvor den nye behandlingsform er at foretrække (Andersson, 2008, s. 151). Således bliver resultater fra studier der taler for den oprindelige behandling ikke medtaget i den endelige analyse og heri opstår skævriddningen. Endvidere er det ikke alle studier der bliver forsøgt publiceret.

6.2.6. Dispenseringsform, frekvens og dosering af Misoprostol og Dinoproston

Doseringen af Misoprostol er forskellig i de ti inddragne studier og på baggrund af dette, er resultaterne i den systematiske oversigtsartikel inddelt i grupper, for at kunne undersøge en eventuel doseringsrelateret effekt af Misoprostol. Resultaterne er inddelt i grupper afhængig af doseringen af Misoprostol: (i) 0 til 25 µg, (ii) 26 til 50 µg, (iii) 51 til 199 µg og (iv) 200 µg eller mere. Forfatterne understreger, at den samme dosering kan gives med forskellig frekvens i de studier som sammenlignes. Da halveringstiden for Misoprostol i blodbanen er kort (20 til 40 minutter), vurderer forfatterne, at dosering er vigtigere end frekvens, og de fravælger derfor at foretage analyser baseret på frekvensen i administrationen af Misoprostol (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 4). Inddelingen af studierne i forhold til doseringen af Misoprostol må anses som værende styrkende for validiteten af metaanalysernes resultater. Dette da det må formodes, at der findes en forskel i virkningen af en henholdsvis lav og høj dosering af Misoprostol, og således må dette anses som værende forskellige interventioner, der ikke kan sammenlignes. Ved inddelingen sikres det således, at interventionen er ens for samtlige deltagere i de respektive grupper og herved undgås en eventuel doseringsrelateret confounder, hvilket styrker validiteten af metaanalysernes endelige resultater.

Det modsatte gør sig gældende ved doseringen af Dinoproston. Denne er der i den systematiske oversigtsartikel ikke taget højde for og det fremgår i beskrivelsen af de enkelte studier, at doseringen ikke er ens i de ti inddragne studier (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 21-46). Således bliver doseringen af Dinoproston en mulig confounder, og herved opstår risikoen for bias i form af en skævvridning af metaanalysernes endelige resultater.

6.2.7 Metaanalysernes resultater

Den systematiske oversigtsartikels formål var at undersøge eventuelle sammenhænge mellem igangsættelse af fødsler med henholdsvis Misoprostol og Dinoproston og udfaldet af en række effektmål. Således opstilles en hypotese. En hypotese er et udsagn om en sammenhæng, og bruges til at verificere effekten af en given behandling. I statistisk sammenhæng tales der om H_0 - og H_a -hypoteser. H_0 -hypotesen angiver, at der ingen forskel er mellem to behandlingsgrupper, mens H_a -hypotesen angiver, at der er forskel mellem to behandlingsgrupper (Andersen og Matzen, 2010, s. 88-90). I den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010) er H_0 -hypotesen således, at der ikke er forskel i udfaldet af de opstillede effektmål ved anvendelse af Misoprostol til igangsættelse af fødsler sammenlignet med Dinoproston. H_a -hypotesen er, at der er en forskel i

ovenstående udfald mellem grupperne. H_0 -hypotesen, som angiver, at der ikke er forskel, forsøges modbevist. Forkastes H_0 -hypotesen accepteres H_a -hypotesen. Dette kaldes signifikanstestning (Andersen og Matzen, 2010, s. 88-90).

Resultatet af en signifikanstest angives i en *p-værdi*. P-værdien angiver sandsynligheden for, at en eventuel forskel i behandlingsgruppernes udfald, ved testning af H_0 -hypotesen, er fremkommet ved en tilfældighed (Juul, 2012, s. 76). For at kunne afgøre om forskellen mellem to resultater er signifikant, anvendes ofte en signifikansgrænse på $\leq 0,05$. Er p-værdien $\leq 0,05$ forkastes H_0 -hypotesen og H_a -hypotesen accepteres og herved kaldes forskellen statistisk signifikant. Er p-værdien $> 0,05$ vurderes sandsynligheden for at resultaterne er fremkommet ved en tilfældighed for stor til at kunne accepteres, og resultatet er da non-signifikant (Andersen og Matzen, 2010, s. 89).

En analyses resultater kan endvidere opgives i en *relativ risiko*. En relativ risiko angiver differencen ved en given sygdomshyppighed mellem to populationer (Juul, 2012, s. 64). Således kan en eventuel forskel i udfald mellem en kontrol- og interventionsgruppe samt størrelsen af denne forskel aflæses med afsæt i den dertil beregnede relative risiko. Er den relative risiko lig 0 er der derfor ingen forskel i udfald mellem de angivne grupper. Dog kan den relative risiko ikke alene anvendes i vurderingen af, om forskellen mellem grupperne er statistisk signifikant. Derfor bør den relative risiko angives med et *konfidensinterval* (Andersen og Matzen, 2010, s. 93). Et konfidensinterval angiver et symmetrisk interval på begge sider af studiepopulationens middelværdi. I den systematiske oversigtsartikel angives der et 95 %-konfidensinterval, hvilket betyder, at hvis der foretages en tilfældig observation i målpopulationen, vil denne med 95% sandsynlighed ligge indenfor dette interval. Således angiver et konfidensinterval usikkerheden ved at udtale sig om målpopulationen på baggrund af et estimat fra studiepopulationen (Juul, 2012, s. 23). Et resultat vurderes statistisk signifikant, hvis konfidensintervallet ikke inkluderer tallet 1 (Andersen og Matzen, 2010, s. 93).

Resultaterne i metaanalyserne angives i ovennævnte statistiske begreber, herunder p-værdi, relativ risiko og 95 %-konfidensinterval. De samlede resultater for de ti inddragne studier er opgivet i den systematiske oversigtsartikel (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 102-149). Ved inddragelse af ovenstående statistiske begreber kan det konkluderes, at der findes en signifikant forskel i henholdsvis sectiofrekvens, tidsinterval for modning af cervix samt længden af fødselsforløb.

At sectiofrekvensen er signifikant lavere ved brug af Misoprostol til igangsættelse af fødsel er angivet i metaanalyse 10.3 som inkluderer alle kvinder (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 105). Her forekommer en p-værdi på 0,026, en relativ risiko på 0,87 samt konfidensintervallet [0,77; 0,98]. Idet p-værdien er $\leq 0,05$ og konfidensintervallet ikke indeholder tallet 1, er forskellen i sectiofrekvensen signifikant. Den relative risiko angiver, at risikoen for et sectio er 0,87 gange større ved igangsættelse med Dinoproston sammenlignet med Misoprostol. I metaanalyse 11.3 ses også en signifikant forskel i sectiofrekvensen, når der udelukkende måles på kvinder med intakte membraner; $p = 0,00039$, relativ risiko = 0,81 og konfidensinterval [0,70; 0,93] (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 131).

Der er ifølge metaanalyse 10.6 signifikant færre kvinder med uændret cervix efter 12-24 timer ved anvendelsen af Dinoproston til igangsættelse af fødsler sammenlignet med Misoprostol (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 108). I denne metaanalyse er alle kvinder inddraget og der forekommer følgende værdier: $p = 0,043$, relativ risiko = 1,41 og konfidensinterval [1,01; 1,96]. Det samme gør sig gældende i metaanalyse 11.1 for kvinder med intakte membraner, hvor følgende værdier forekommer: $p = 0,035$, relativ risiko = 1,51 og konfidensinterval [1,03; 2,20].

Endvidere fremgår det af metaanalyse 12.1, at der er signifikant flere kvinder med ikke-intakte membraner, som har født indenfor 24 timer, hvis de er blevet sat i gang med Misoprostol sammenlignet med Dinoproston, $p = 0,037$, relativ risiko = 0,60 og konfidensinterval [0,37; 0,97].

Validiteten af ovenstående resultater må betvivles. Dette skyldes, at der i den systematiske oversigtsartikel ikke er redegjort for, om baseline karakteristika er ens i henholdsvis kontrol- og interventionsgruppe. Da der ikke findes en opgørelse af disse karakteristika, kan det ikke udelukkes, at confoundere har påvirket metaanalysernes resultater. Som eksempel herpå kan nævnes deltagerens paritet. Hvis fordelingen af henholdsvis nulli- og multipara ikke er ens i grupperne, synes det sandsynligt, at pariteten kan have påvirket eksempelvis varigheden af fødslen, fordi varigheden af fødslen gennemsnitligt er kortere for multipara end nullipara (Henderson og Macdonald, 2004, s. 430). Således er det uklart, hvorvidt den signifikante forskel i antallet af deltagere der har født indenfor 24 timer efter interventionen, skyldes pariteten eller anvendelsen af Misoprostol.

6.2.8 Heterogenitet

Idet ovenstående signifikante resultater er fremkommet ved at sammenholde ti uafhængige studier, synes det relevant at vurdere *heterogeniteten* af disse studier for at vurdere validiteten af de i metaanalyserne fremkomne resultater. Heterogenitet er et udtryk for den forskellighed der findes blandt studier der sammenholdes i en metaanalyse. I en metaanalyse skelnes der mellem *metodisk* og *klinisk heterogenitet*. Den metodiske heterogenitet knytter sig til studiedesign og risiko for bias, og den kliniske heterogenitet knytter sig til variationer i studiepopulationen samt interventioner og effektmål. Forekommer nogle af disse forhold resulterer det i statistisk heterogenitet (Cochrane Handbook, 2012, kap. 9.5.1.). I den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010) er der foretaget en statistisk udregning på heterogeniteten, for at klarlægge om denne er signifikant. Der er, som nævnt ovenfor, fremkommet fem signifikante resultater ved anvendelsen af Misoprostol sammenlignet med Dinoproston til igangsættelse af fødsler. Af disse fem resultater er fire fremkommet ved at sammenholde resultater fra to eller flere af de ti inddragne studier. Det sidste signifikante resultat er kun påvist ved ét studie og derfor udregnes heterogeniteten ikke for dette. P-værdierne for heterogeniteten der knytter sig til disse fire signifikante resultater er henholdsvis $p = 0,41$, $p = 0,48$, $p = 0,26$ og $p = 0,18$. Da ingen af disse p-værdier er $\leq 0,05$ er den statistiske heterogenitet ikke signifikant og derfor synes studierne resultater sammenlignelige. Herved styrkes validiteten af metaanalysernes endelige resultater.

6.3 Analyse af de ti inddragne studier

I følgende afsnit kvalitets- og validitetsscores de ti inddragne studier. Endvidere udarbejdes en oversigt over studierne, som anvendes til en dybdegående vurdering af de enkelte studier. Slutteligt anvendes den udarbejdede oversigt til en analyse af, om de i metaanalysen inddragne studier er overførbare til dansk praksis.

6.3.1 Kvalitetsscoring og validitetsvurdering

Som tidligere nævnt, er analysen af den systematiske oversigtsartikel begrænset til at beskæftige sig med de ti inddragne studier som afspejler den oplevede danske praksis i forhold til igangsættelse af fødsler. Af disse ti inddragne studier har det været muligt at fremskaffe ni. Studiet af Tessier og Dansereau (1997) er ikke tilgængeligt i fuld version og kunne kun fremskaffes som referat. Dette stemmer overens med, at forfatterne til den systematiske oversigtsartikel ligeledes udleder data af studiet hentet fra et referat (Alfirevic og Weeks, 2010, s .43). Det tiende studie af Matonhodze,

Hofmeyr og Levin (2003) blev bestilt, men er grundet lang leveringstid ikke modtaget ved afslutning af projektet. Derfor har det ikke været muligt at inddrage data fra dette studie.

I den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010) er de ti inddragne studiers kvalitet vurderet ud fra kriterierne i Cochrane Handbook, hvori risikoen for bias vurderes. Her vurderes kvaliteten af den metode der er anvendt til randomiseringen i de enkelte studier (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 6). Randomiseringen vurderes tilstrækkelig eller uklar (Cochrane Handbook, 2012, kap. 8.5.a.). Da denne vurdering af kvaliteten baseres på kun et parameter, har vi endvidere valgt at Jadad-score de enkelte studier, for at få et bredere overblik over kvaliteten af de inddragne studier. Jadad-scoren er en hurtig og effektiv model til kvalitetsscore af randomiserede, kontrollerede studier. Ved brug af scoren vurderes tre aspekter, som alle kan resultere i bias, hvis disse ikke er udført tilstrækkeligt. De vurderede aspekter er: randomisering, blinding og bortfald af deltagere. Et studie kan score mellem nul og fem point, og det fastsættes at en score på tre point eller derover tilhører et studie af høj kvalitet (Jadad og Enkin, 2007, s. 54-56). Seks af de inddragne studier vurderes at være af høj kvalitet. For uddybende gennemgang af Jadad-scoren samt studierne individuelle scoring, se bilag 4.

Jadad og Enkin (2007) gør opmærksom på, at Jadad-scoren ikke bør anvendes isoleret, men i stedet bør anvendes sammenholdt med vurderingen af andre aspekter der ønskes vurderet. For at imødekomme dette, er der udarbejdet en oversigt over de ti inddragne studier. I oversigten vurderes parametrene: udarbejdsperiode, studiepopulation, eventuelle bortfald i studiepopulationen, baseline karakteristika, resultater samt dosering, frekvens og dispenseringsform af henholdsvis Misoprostol og Dinoproston (se bilag 5). Oplysninger i oversigten vedrørende studiet af Tessier og Dansereau (1997) er, jævnfør ovenstående, baseret på det tilgængelige referat. Da oversigten skaber et overblik over studierne metodiske tilgang, kan denne anvendes til at vurdere om der umiddelbart er skabt confoundere på baggrund af den metodiske tilgang. Dette synes ikke at være tilfældet.

Således synes henholdsvis Jadad-scoringen og oversigten af de ti inddragne studier at kunne danne grundlag for at konkludere, at studierne umiddelbart kan vurderes af høj kvalitet, på nær tre studier. Således synes det relevant at anvende oversigten over studierne til at vurdere disses overførbarhed til dansk praksis.

6.3.2 Studierne alder

De ti inddragne studiers publikationsår spænder over en årrække på ni år. Det ældste studie er fra 1997 og det yngste fra 2006 (bilag 5). Det synes relevant at forholde sig til forskellen i studierne

alder, idet det antages at obstetrikken er i konstant udvikling. Som eksempel herpå kan nævnes, at sectiofrekvensen er stigende på verdensplan (OECD, 2011). Det må derfor formodes at antallet af sectioer foretaget i nyere studier, til dels kan knyttes til den generelle udvikling i obstetrikken. På baggrund af dette synes det vanskeligt at sammenholde resultater fra studier der spænder over en bred årrække, idet obstetrikken som udgangspunkt er forskellig.

Dertil kommer, at Misoprostol vandt indpas til igangsættelse af fødsler i midten af halvfemserne, og det må derfor formodes, at viden og erfaring omkring anvendelsen af præparatet til dette formål øges i takt med publikationsår. Det må antages at denne øgede viden og erfaring kan føre til en præference eller forbeholdenhed overfor præparatet, og dette kan påvirke beslutninger om eventuelle indgreb i de nyere studier. Dette synes særligt sandsynligt, idet der ikke er anvendt blinding i ni ud af de ti inddragne studier.

6.3.3 Studiernes geografi

Ifølge den udarbejdede oversigt repræsenterer de ti inddragne studier et bredt geografisk udsnit (bilag 5). Studierne er fra henholdsvis Schweiz, Australien, USA, Sydafrika, Zimbabwe, England og Skotland. Det synes derfor relevant at forholde sig til eventuelle forskelle i de repræsenterede landes demografi. Da forskelle i demografien, såsom alder, etnicitet og socioøkonomisk status kan optræde som mulige confoundere i metaanalysens resultater (Andersson, 2008, s. 117-118). Endvidere formodes det, at der forekommer forskelle i de obstetriske ressourcer og den obstetriske praksis i de respektive lande grundet det brede geografiske udsnit. Man kunne eksempelvis forestille sig, at indikationen for et sectio afhænger af de obstetriske ressourcer i et givent land. Som eksempel herpå kan nævnes mulighederne for instrumentel forløsning. I lande hvor mulighederne for dette ikke eksisterer, må det formodes, at sectiofrekvensen er højere end i lande med mulighed for instrumentel forløsning. Dette idet et sectio således er eneste mulighed for umiddelbar forløsning. På baggrund af ovenstående overvejelser må det vurderes i hvilket omfang metaanalysernes resultater kan overføres til dansk praksis.

6.3.4 Baseline karakteristika

Jævnfør den udarbejdede oversigt over de ti inddragne studier, synes baseline karakteristika at være ens i henholdsvis kontrol- og interventionsgruppe. På trods af sammenlignelige gennemsnitlige gestationsaldre, synes denne sammenlignelighed at være en misvisende parameter, da de inddragne

studier samlet inkluderer kvinder med gestationsaldre i intervallet 24 uger til 46 uger (Gherman et al., 2001 og Majoko et al., 2002). Fødsler der igangsættes omkring terminen går hurtigere end fødsler der igangsættes før terminen (Henderson og Macdonald, 2004, s. 864). Idet fordelingen af igangsættelser indenfor det nævnte interval ikke er opgjort, er det uvist hvorvidt fordelingen af igangsættelser før og efter termin er ens i henholdsvis kontrol- og interventionsgruppe. Herved bliver fordelingen af gestationsaldre i de ti studier afgørende for validiteten af de endelige resultater. Dette da en ulige fordeling af gestationsaldre kan anses som en confounder der kan påvirke metaanalysernes resultater og i særdeleshed den tidligere nævnte signifikante forskel i antallet af fødsler indenfor 24 timer. Denne signifikante forskel kan således skyldes en høj gestationsalder og ikke anvendelsen af Misoprostol.

6.3.5 Dosering og frekvens af Misoprostol og Dinoproston

Som nævnt i analysen af den systematiske oversigtsartikel er der fundet en signifikant forskel i sectiofrekvensen ved anvendelsen af henholdsvis Misoprostol og Dinoproston til igangsættelse af fødsler (Alfirevic og Weeks, 2010, s. 105). I den systematiske oversigtsartikel er metaanalysernes resultater, som nævnt, inddelt efter doseringen af Misoprostol. Ifølge de kliniske retningslinjer for igangsættelse af fødslen på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet, anvendes der i dansk praksis en dosering på 50 µg Misoprostol (Hvidovre Hospital, 2012a og Rigshospitalet, 2012b). Det er således relevant at vurdere delresultatet for denne dosering i forhold til studiernes sammenlignelighed med dansk praksis. Anvendelsen af 50 µg Misoprostol resulterer imidlertid ikke, ifølge metaanalyse 10.3, i en signifikant forskel i sectiofrekvensen mellem kontrol- og interventionsgruppe. Dette vurderes på baggrund af følgende resultater: p-værdi = 0,65, relativ risiko 1,06 og konfidensinterval [0,83; 1,35]. Det må således konkluderes, at den systematiske oversigtsartikel ikke finder signifikant forskel i sectiofrekvensen for resultater der er overførbare til dansk praksis. Man kan derfor stille spørgsmålstegn ved, om den systematiske oversigtsartikels samlede resultat for sectiofrekvensen kan danne grundlag for den foretrukne anvendelse af Misoprostol frem for Dinoproston til igangsættelse af fødsler i dansk praksis.

Doseringen af Dinoproston varierer ligeledes i de ti inddragne studier. Dette er der som tidligere nævnt ikke taget højde for i den systematiske oversigtsartikel. I to ud af de ti inddragne studier anvendes der 3 mg Dinoproston, hvilket svarer til dansk praksis (ibid.). Idet der ikke er opgivet delresultater som er inddelt efter doseringen af Dinoproston i den systematiske oversigtsartikel, er

det ikke muligt at forholde sig til resultater som er overførbare til dansk praksis på dette område. Af den udarbejdede oversigt over studierne fremgår det, af studierne af Shetty et al. (2004) og Majoko et al. (2002) har anvendt en dosering af Dinoproston på 3 mg svarende til dansk praksis. Dog anvender disse studier henholdsvis 100 µg og 10 µg Misoprostol og således synes ej heller disse studiers resultater alene at kunne overføres til dansk praksis.

6.4 Diskussion af den systematiske oversigtsartikel og de ti inddragne studier

I følgende afsnit diskuteres og vurderes den systematiske oversigtsartikels interne og eksterne validitet med henblik på at vurdere metaanalysernes resultater og relevansen af disse. Endvidere diskuteres de enkelte studiers overførbare til dansk praksis.

En vurdering af validiteten bag fremkomne resultater kan inddeles i en vurdering af henholdsvis den interne og eksterne validitet (Andersen og Matzen, 2010, s. 223). Ifølge Jadad-scoringen synes de ti inddragne studier at have en høj intern validitet, men vurderingen af den interne validitet i den systematiske oversigtsartikel synes ikke at afspejle dette. Den bredt definerede studiepopulation i den systematiske oversigtsartikel har resulteret i, at de ti inddragne studiers metodiske fremgang samt baseline karakteristika varierer på flere punkter. Dette har, som nævnt i analysen, resulteret i en række confoundere og bias. Disse to parametre synes at svække den interne validitet, da disse kan have påvirket de fremkomne resultater således at de ikke angiver den sande værdi i målpopulationen. Således må validiteten af de fremkomne resultater betvivles. Det kan derfor diskuteres hvorvidt en vurdering af den *eksterne validitet* er relevant, fordi denne angiver hvorvidt resultaterne kan overføres til andre populationer og tidsperspektiver (Juil, 2012, s. 279). Da vi som udgangspunkt stiller os kritiske overfor validiteten af de fremkomne resultater, synes det usandsynligt at der måtte findes en interesse i, hvorvidt resultaterne er brugbare i en klinisk sammenhæng og således bliver en vurdering af overførbareheden irrelevant.

Endvidere må det konkluderes at en sammenlægnings af resultater fra studier med høj intern validitet ikke som udgangspunkt medfører en høj intern validitet i en systematisk oversigtsartikel. Således synes den udvalgte systematiske oversigtsartikel ikke at kunne danne grundlag for at udtale sig om evidensen for anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston til igangsættelse af fødsler. På baggrund af denne vurdering kan den systematiske oversigtsartikel derfor ikke be- eller afkræfte, hvorvidt der findes en sammenhæng mellem anvendelsen af Misoprostol og de i problemstillingen nævnte komplikationer, som de gravide kvinder og deres partnere udviste frygt for.

Som nævnt ovenfor har de ti inddragne studier en høj intern validitet. Således synes disse enkeltvis umiddelbart at kunne udtale sig om evidensen på området i højere grad end den systematiske oversigtsartikel. Dog er studiepopulationen i de enkelte studier forholdsvis lille og det bliver derfor mindre sandsynligt at kunne påvise en signifikant forskel i sjældne effektmål. Endvidere må overførbareheden til dansk praksis betvivles, idet interventionen, demografien og alderen af studierne ikke stemmer overens med forholdene på de pågældende praktiksteder. Således synes studierne enkeltvis ikke at kunne danne grundlag for at udtale sig om evidensen for anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet.

6.5 Delkonklusion

I det følgende afsnit konkluderes der på første del af problemformuleringen.

Ved analyse af den udvalgte systematiske oversigtsartikel forekommer der en række confoundere og bias som bevirker, at vi betvivler validiteten af metaanalysernes endelige resultater. Ved en gennemgang og analyse af de ti inddragne studier synes overførbareheden til den oplevede danske praksis ikke at være tilstrækkelig.

Vi finder derfor ikke grundlag for at kunne udtale os om evidensen for anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston til igangsættelse af fødsler i Danmark.

6.6 Analyse af kliniske retningslinjer

I det følgende afsnit belyses uoverensstemmelser mellem kliniske retningslinjer for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler og lovgivningen på området. Dette gøres ved at analysere de kliniske retningslinjer for igangsættelse af fødslen fra henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet, ved løbende inddragelse af lovttekster anvendt som teori.

6.6.1 Informeret samtykke

De kliniske retningslinjer for igangsættelse af fødslen på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet foreskriver en anvendelse af Misoprostol (Hvidovre Hospital, 2012 og Rigshospitalet, 2012). Da det er jordemødre der foretager igangsættelser på disse hospitaler, administrerer jordemoderen således Misoprostol i sit daglige virke. Ved administration af et givent præparat skal en række lovmæssige krav efterfølges. Disse krav findes blandt andet i *Bekendtgørelse af sundhedsloven*. Idet jordemoderen er autoriseret til at varetage sundhedsfaglige

opgaver, er jordemoderen per definition en sundhedsperson og således pålægger det jordemoderen at overholde kravene i førnævnte lov (Retsinformation, 2010). *Bekendtgørelse af sundhedsloven* har til formål at sikre den enkelte patient selvbestemmelsesret, integritet og værdighed ved en given behandling (ibid.). Ifølge *Vejledning om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv.* (1998) sikres dette ved at indhente et informeret samtykke (Retsinformation, 1998). Et informeret samtykke skal gives på baggrund af fyldestgørende information om behandlingen fra en sundhedsperson. Denne information skal blandt andet indeholde information om risiko for bivirkninger og komplikationer (ibid.). Ifølge den nævnte vejledning skal der altid informeres om alvorlige og ofte forekommende bivirkninger og komplikationer. Ved sjældent forekommende og bagatelagte bivirkninger og komplikationer er der som udgangspunkt intet krav til videregivelse af information (ibid.). Lovkravet om videregivelse af alvorlige og ofte forekommende bivirkninger og komplikationer synes ikke at kunne overholdes ved administrationen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Dette da Misoprostol, jævnfør problemstillingen, er et off-label præparat ved anvendelsen til igangsættelse af fødsler, og derfor er det ikke muligt at slå risikoen for bivirkninger og komplikationer op på Lægemiddelindustriforeningens hjemmeside, www.promedicin.dk. Dette skyldes, at denne hjemmeside beskriver præparater i henhold til den markedsførte anvendelse (Medicin.dk, 2012c). Det er derfor ikke muligt at informere om risikoen for bivirkninger og komplikationer ved anvendelsen af Misoprostol og herved kan jordemoderen som sundhedsperson ikke overholde *Bekendtgørelse om sundhedsloven* samt vejledningen for denne i forhold til at indhente et informeret samtykke.

6.6.2 Journalføringspligt

En jordemoder har ifølge *Bekendtgørelse om lægers, tandlægers, kiropraktorers, jordemødres, kliniske diætisters, kliniske tandteknikers, tandplejeres, optikers og kontaktlinseoptikers patientjournaler (journalføring, opbevaring, videregivelse og overdragelse m.v.)* (2006) pligt til at føre journal i forbindelse med behandlingen af patienter (Retsinformation, 2006). Patientjournalen skal dokumentere den udførte behandling og sikre at der er givet information til patienten herom. Dette er til for at højne patientsikkerheden. I forbindelse med indhentning af et informeret samtykke, skal det i patientjournalen fremgå hvilken mundtlig og skriftlig information der er givet til patienten af den pågældende sundhedsperson. Endvidere skal det i patientjournalen fremgå, hvad patienten har tilkendegivet på baggrund af denne information (ibid.). Da det som tidligere nævnt

ikke er muligt for jordemoderen at informere om risikoen for bivirkninger og komplikationer ved anvendelsen af Misoprostol, er det ligeledes ikke muligt dokumentere indhentningen af et informeret samtykke i patientjournalen. Således kan jordemoderen ikke overholde pligten om journalføring og derfor kan jordemoderen ej heller overholde denne lov.

Bruddet på ovenstående lov placerer jordemoderen i en udsat position, da oplysninger fra patientjournaler danner grundlag for eventuelle anmeldelser (ibid.). Idet jordemoderen ikke kan overholde lovgivningen vedrørende journalføringspligten, er der grundlag for at føre en klagesag ved en eventuel anmeldelse. En klagesag kan, ifølge ovennævnte bekendtgørelse, medføre at jordemoderen bliver straffet.

6.6.3 Anden lægefagligt forsvarlig behandlingsmulighed

Ved indhentning af et informeret samtykke skal der ligeledes gives information om andre lægefagligt forsvarlige behandlingsmuligheder (Retsinformation, 2010). Som beskrevet i problemstillingen er Dinoproston registreret til igangsættelse af fødsler. Da Dinoproston er registreret til anvendelse til igangsættelse af fødsler, må det anses som værende en lægefagligt forsvarlig behandlingsmulighed. Derfor skal jordemoderen, ifølge *Bekendtgørelse af sundhedsloven*, gøre opmærksom på denne behandlingsmulighed ved indhentningen af et informeret samtykke. Ved at gøre opmærksom på denne vil jordemoderen ikke kunne følge de kliniske retningslinjer for igangsættelse af fødslen på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet. Dette da anvendelsen af Dinoproston til igangsættelse af fødsler heri er begrænset til indikationerne gemelli og sectio antea (Hvidovre Hospital, 2012a og Rigshospitalet, 2012b). Kliniske retningslinjer foreskriver hvordan sundhedspersoner skal forholde sig til faglige problemstillinger i en afdeling (Sundhedsstyrelsen, 2000). Derfor må det formodes, at en afvigelse fra de respektive kliniske retningslinjer kan have konsekvenser for jordemoderens ansættelse i afdelingen.

6.6.4 Generel bemyndigelse

Ifølge *Cirkulære for Jordemodervirksomhed* kan en jordemoder anvende vefremmede medicin, hvis der er givet en generel bemyndigelse til dette (Retsinformation, 2001a). På Hvidovre Hospital er der givet en generel bemyndigelse til at jordemoderen må iværksætte behandling med

prostinvagitorier og Misoprostol (Hvidovre Hospital, 2012b). På Rigshospitalet er der givet en generel bemyndigelse til, at jordemoderen må anvende vefremmende medicin (Rigshospitalet, 2012c).

Ifølge *Vejledning om Jordemødres virksomhedsområde* (2001) skal der ved udstedelsen af en generel bemyndigelse til anvendelsen af et præparat foreligge information om præparatet, herunder information om virkning samt risikoen for bivirkninger og komplikationer. Det er den ansvarlige overlæge, der har ansvaret for, at den kliniske retningslinje er fyldestgørende (ibid.). I de respektive kliniske retningslinjer fra henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet findes der ikke information om virkning samt risikoen for bivirkninger og komplikationer ved anvendelsen af Misoprostol. På trods af en generel bemyndigelse til administreringen af Misoprostol kan jordemoderen således ikke overholde ovenstående lovgivning. Dette skyldes, at de pågældende generelle bemyndigelser ikke indeholder den foreskrevne information.

Ifølge *Cirkulære om jordemodervirksomhed* (2001) kan jordemoderen gives en bemyndigelse til anvendelsen af vefremmende medicin (Retsinformation, 2001a). Der må imidlertid stilles spørgsmålstejn ved, om Misoprostol kan klassificeres som værende vefremmende. Som nævnt i problemstillingen anvendes Misoprostol som substitut for Dinoproston, og derfor må det formodes, at hensigten med behandlingen med Misoprostol er den samme som behandlingen med Dinoproston. Ifølge Dansk Lægemiddel Information anvendes Dinoproston til modning af cervix forud for igangsættelse af fødslen (Medicin.dk, 2012a). Dette gør Dinoproston til et modningspræparat og ikke et vefremmende præparat. Da det ovenfor antages, at hensigten med behandlingen med de respektive præparater er den samme, antages det ligeledes at Misoprostol er et modningspræparat. På baggrund af disse antagelser kan der stilles spørgsmålstejn ved, hvorvidt den generelle bemyndigelse til anvendelse af vefremmende medicin på Rigshospitalet inkluderer administrationen af Misoprostol. Således synes jordemødre på Rigshospitalet at arbejde uden for jordemoderens virksomhedsområde, hvorfor lovgivningen på området ikke overholdes.

6.6.5 Omhu og samvittighedsfuldhed

Ifølge *Cirkulære om jordemodervirksomhed* har jordemoderen pligt til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed i sit virke som jordemoder (Retsinformation, 2001a). Begrebet *omhu og samvittighedsfuldhed* er defineret og uddybet i *Vejledning for jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.* (Retsinformation, 2001b). Heri står der, at jordemoderen

udviser omhu og samvittighedsfuldhed ved at have kendskab til et anvendt lægemiddels virkning samt risiko for bivirkninger og komplikationer. Som tidligere nævnt er det ikke muligt at finde denne information ved anvendelsen af Misoprostol og derfor er jordemoderens kendskab til præparatet begrænset. Således kan jordemoderen ikke leve op til lovkravet om at udvise omhu og samvittighedsfuldhed ved administrationen af Misoprostol.

For at kunne udvise omhu og samvittighedsfuldhed skal jordemoderen ligeledes kunne håndtere komplikationer opstået som følge af behandling med et givent lægemiddel (ibid.). Da jordemoderen ikke har kendskab til komplikationer forbundet med anvendelsen af Misoprostol, er det ikke muligt at behandle profylaktisk med henblik på at forhindre komplikationer i at udvikle sig. Som eksempel på en profylaktisk behandling kan nævnes, at der på Hvidovre Hospital opsættes profylaktisk syntocinondrop på kvinder med øget risiko for post partum blødning (Hvidovre Hospital, 2012c). Herved kan en komplikation hurtigt forhindres i at udvikle sig, idet der er foretaget en profylaktisk behandling.

6.6.5.1 Kent Kristensen om omhu og samvittighedsfuldhed

Lektor i statskundskab Kent Kristensen (2011) uddyber i bogen *Sundhedsjura* begreberne omhu og samvittighedsfuldhed. Dette gøres med udgangspunkt i *Bekendtgørelse af lov om autorisation af sundhedspersoner og om sundhedsfaglig virksomhed* § 17, hvori det er beskrevet, at sundhedspersoner skal udvise omhu og samvittighedsfuldhed i sit virksomhedsområde.

Når en sundhedsperson udfører en lægelig ordination handler denne på lægens ansvar. Dette bevirker imidlertid ikke, at sundhedspersonen er uden ansvar (Kristensen, 2011, s. 240). Misoprostol er en lægelig ordination og derfor handler jordemoderen ved administrationen af præparatet på lægens ansvar. Hvis en sundhedsperson følger uforvarselige instruktioner fra en læge, tolkes det som manglende udvisning af omhu og samvittighedsfuldhed (ibid.).

Ovenstående problematikker vedrørende administrationen af Misoprostol synes at kunne danne grundlag for at konkludere, at jordemoderens administration af præparatet er uforvarlig. Således har jordemoderen pligt og ret til at frasige sig at følge lægens ordination for herved at udvise omhu og samvittighedsfuldhed.

Kristensen (2011) påpeger endvidere, at der udvises omhu og samvittighedsfuldhed ved at gøre relevante observationer af en patient, for derved at kunne opspore eventuelle bivirkninger og

komplikationer (Kristensen, 2011, s. 235). Som eksempel på dette kan nævnes, at der i Rigshospitalets kliniske retningslinje for sectio antea står beskrevet, at fødslen bør overvåges med kontinuerlig CTG samt at der bør være kontinuerlig tilstedeværelse af fagperson på stuen i fødselens aktive fase (Rigshospitalet, 2011). Således gøres der relevante observationer i forhold til opsporing af komplikationen uterusruptur.

Idet der, som tidligere nævnt, ikke findes en opgørelse over virkning samt bivirkninger og komplikationer ved anvendelsen af Misoprostol, er det ikke muligt at klarlægge hvilke observationer der måtte være relevante at gøre sig, ved anvendelsen af præparatet. Således synes jordemoderen ej heller på dette punkt at kunne udvise omhu og samvittighedsfuldhed.

På baggrund af ovenstående analyse må det konkluderes, at jordemoderen ikke kan leve op til sin pligt om at udvise omhu og samvittighedsfuldhed, når de kliniske retningslinjer på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet følges. I *Vejledning om udfærdigelse af instrukser* står der, at afvigelser fra en given afdelings instrukser ikke nødvendigvis tolkes som udtryk for manglende udvisning af omhu og samvittighedsfuldhed. Tværtimod kan en afvigelse fra en given instruks ses som et forsøg på at udvise omhu og samvittighedsfuldhed (Sundhedsstyrelsen, 2000). På baggrund af ovenstående konkluderes det, at jordemoderen ikke kan udvise omhu og samvittighedsfuldhed ved administrationen af Misoprostol. Derfor bør jordemoderen, jævnfør førnævnte vejledning, frasige sig administrationen af præparatet for derved at udvise omhu og samvittighedsfuldhed. Jordemoderen står således i et dilemma. Dilemmaet består i valget mellem at overholde lovgivningen gældende for jordemoderens virksomhedsområde eller at følge de respektive kliniske retningslinjer fordi dette ikke kan gøres samtidigt.

6.7 Delkonklusion

I det følgende afsnit konkluderes der på anden del af problemformuleringen.

På baggrund af ovenstående analyse konkluderer vi, at jordemoderen ikke kan overholde lovgivningen gældende for jordemoderens virksomhedsområde ved administrationen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler.

Jordemoderen kan leve op til lovens krav om pligten til at udvise omhu og samvittighedsfuldhed samt den resterende lovgivning på området, ved at afvige fra de pågældende kliniske retningslinjer og således frasige sig den generelle bemyndigelse til administrationen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler.

7 Diskussion

Med udgangspunkt i projektets problemstilling og problemformulering vil de tre aspekter i evidensbaseret medicin danne rammen om følgende afsnit. På baggrund af analysen af den systematiske oversigtsartikel diskuteres aspektet vedrørende evidens. Herefter diskuteres aspektet vedrørende patientens eget valg, dette med inddragelse af konklusioner fra analysen af lovgivningen. Aspektet vedrørende klinisk vurdering og ekspertise diskuteres med afsæt i de kliniske retningslinjer angående igangsættelse af fødsler fra henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet. Slutteligt diskuteres hvorvidt jordemoderen kan praktisere evidensbaseret medicin ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler.

7.1 Evidensen som aspekt

Som nævnt i delkonklusionen af første analyse, finder vi på baggrund af analysen af den systematiske oversigtsartikel ikke grundlag for at udtale os om evidensen for anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston til igangsættelse af fødsler i Danmark. Som udgangspunkt synes de signifikante forskelle i metaanalysernes resultater at kunne danne grundlag for et argument for, at det er klinisk relevant at anvende Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Dette da den signifikante forskel i sectiofrekvens og længden af fødsler synes at være at foretrække da komplikationerne ved sectio samt langvarigt fødselsforløb herved undgås. Men da den systematiske oversigtsartikels interne validitet, som tidligere nævnt, er vurderet lav, synes vi ikke, at metaanalysernes resultater kan påvise en klinisk relevans af Misoprostol.

Der synes således at mangle en sufficient afdækning af, om der er evidens for at anvende Misoprostol frem for Dinoproston til igangsættelse af fødsler, for derved at kunne udtale sig om præparatets kliniske relevans. Ved en sufficient afdækning ville vi, som kommende jordemødre, kunne be- eller afkræfte den oplevede forbeholdenhed for anvendelsen af Misoprostol på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet. Endvidere ville en afdækning af evidensen på området, kunne resultere i klarere udmeldinger fra de i problemstillingen nævnte faglige organisationer. Herved ville det sikres at der i Danmark, qua Sundhedsstyrelsen, og på verdensplan, qua WHO, ville kunne blive anvendt best practice på området.

7.1.1 Evidensen bag de respektive kliniske retningslinjer

Idet vi på baggrund af en omfattende litteratursøgning ikke finder materiale der kan danne grundlag for at kunne udtale sig om evidensen for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler i Danmark, synes det interessant at forholde sig til materialet der lægger til grund for, at Misoprostol bliver anvendt på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet. Dette ved at forholde os til referencerne bag de respektive kliniske retningslinjer for igangsættelse af fødsler.

Den kliniske retningslinje på Hvidovre Hospital har i alt fem referencer (Hvidovre Hospital, 2012a). Ved en gennemgang af disse viser det sig, at samtlige referencer beskæftiger sig med anvendelsen af vaginal Misoprostol. Dette stiller vi os kritiske overfor, idet den foreskrevne praksis på Hvidovre Hospital er oral Misoprostol, og således synes det umiddelbart opsigtsvækkende at studier vedrørende oral Misoprostol ikke udgør de primære referencer i den kliniske retningslinje. Argumentet herfor kan være, at validiteten af gennemgåede studier der beskæftiger sig med anvendelsen af oral Misoprostol er vurderet lav. Dette bekræftes af, at den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010) i den pågældende kliniske retningslinje ikke er anvendt som reference, men blot er opstillet i en liste over Cochrane oversigtsartikler indenfor området. Idet den systematiske oversigtsartikel er nævnt må det således formodes, at validiteten af denne er vurderet. Endvidere må det formodes, at den kliniske retningslinje er baseret på bedst tilgængelige viden, idet den er opdateret i maj 2012. Hvis ovenstående er tilfældet, synes det sandsynligt, at der foreligger valide studier som undersøger anvendelsen af vaginal Misoprostol, og som derved kan danne grundlag for at kunne udtale sig om den kliniske relevans af Misoprostol til igangsættelse af fødsler.

Den kliniske retningslinje for igangsættelse af fødsler på Rigshospitalet refererer udelukkende til DSOG's guideline vedrørende graviditet efter termin (DSOG, 2011). Ved gennemgang af denne guideline bliver vi opmærksomme på, at den ikke forholder sig til igangsættelsesmetoder og således er anvendelsen af Misoprostol ikke nævnt heri. Herved er det uvist for os hvilken evidens der danner grundlag for denne kliniske retningslinje på Rigshospitalet og således er evidensen for anvendelsen af Misoprostol fortsat uklar efter gennemgangen af denne kliniske retningslinjes referenceliste.

I den kliniske retningslinje står beskrevet, at der ved anvendelse af Misoprostol skal informeres om risici, herunder hyperstimulation og andre alvorlige bivirkninger. Disse andre alvorlige bivirkninger

er dog ikke defineret i den kliniske retningslinje og da der ikke foreligger en relevant referenceliste synes det ikke muligt for jordemoderen, at opsøge viden om de udefinerede bivirkninger. Hvis jordemoderen havde mulighed for at opsøge viden om de udefinerede bivirkninger fra en referenceliste, ville vedkommende derved have mulighed for at informere patienten om disse, og i højere grad kunne indhente et informeret samtykke.

Endvidere stiller vi spørgsmålstegn ved, hvor dokumentationen for at anvendelsen af Misoprostol kan resultere i hyperstimulation forefindes.

Der findes imidlertid en anden guideline fra DSOG hvori anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler er berørt. Denne guideline omhandler igangsættelse af fødsler (DSOG, 2003). Idet formålet med DSOG's guidelines er at sikre den højst mulige evidensbaserede behandling (DSOG, 2012), synes det problematisk, at ovenstående guideline er udarbejdet i år 2003 og at der ikke foreligger en dokumenteret efterfølgende revision. Dette fremgår af, at der i guidelinen står beskrevet, at Misoprostol kun er tilgængelig i tabletter af 0,2 mg, samt at den seneste reference er fra år 2001. Disse faktorer peger på en forældet guideline idet Misoprostol nu på sygehusapotekerne på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet bliver fremstillet i den specifikt ønskede dosering. Referencerne peger på at guidelinen er forældet, idet vi ved litteratursøgningen forud for dette projekt blev opmærksomme på, at der foreligger nyere litteratur på området og det er i guidelinen ikke dokumenteret, at der er taget stilling til denne nyere litteratur. Således synes denne guideline ikke med sikkerhed at kunne sikre den højst mulige evidensbaserede behandling på dette område og herved lever DSOG ikke op til formålet fremsat for selskabet.

7.2 Patientens valg som aspekt

Ifølge Sackett (1996) baserer patientens valg angående en given behandling sig på individuelle værdier og præferencer. Idet vi som kommende jordemødre ikke kan give fyldestgørende information om behandlingen med Misoprostol, herunder information om virkning samt risikoen for bivirkninger og komplikationer, kan vi ikke give patienten et grundlag for at danne egne præferencer overfor behandlingen. Således kan patientens personlige værdier ikke sættes i relation til skabte præferencer og derved give et afsæt for at træffe et valg. Som nævnt i projektets anden analyse, er det informerede samtykke ét punkt af mange som ikke kan overholdes i lovgivningen, når Misoprostol anvendes til igangsættelse af fødsler. Idet lovgivningen, som tidligere nævnt, er til

for at sikre patienten, må det formodes at et brud på lovgivningen kan resultere i, at patienten modtager en behandling, som vedkommende ved indhentning af et samtykke på baggrund af fyldestgørende information, ville have takket nej til. Ved hændelsen af en uoplyst bivirkning eller komplikation synes det sandsynligt, at patienten vil indgive en klage til Patientombuddet og således vil jordemoderen juridisk være dårligt stillet, da lovgivningen på området ikke er blevet overholdt. Således kan de uundgåelige lovbrud der forekommer ved administrationen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler få konsekvenser for den pågældende afdeling såvel som for den enkelte jordemoder. Da jordemoderen har administreret præparatet, har hun, som tidligere nævnt, et juridisk medansvar. Således vil hun ved indgivet klage, i alvorligste konsekvens, kunne miste sin autorisation. Endvidere må tilføjes den personlige, følelsesmæssige konsekvens af ikke at have udvist omhu og samvittighedsfuldhed i sit virke. Herved cementeres det tidligere nævnte dilemma, hvor jordemoderen enten kan overholde lovgivningen gældende for jordemoderens virksomhedsområde eller følge de respektive kliniske retningslinjer.

7.2.1 Ethiske Retningslinjer for Jordemødre

Da jordemoderen befinder sig i et dilemma ved administrationen af Misoprostol, synes det relevant at diskutere dette dilemma med budskaberne i *Ethiske Retningslinjer for Jordemødre* (2010). Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, men er til for at støtte jordemoderen i at træffe gode beslutninger ved svære valg, der har konsekvenser for andre (Jordemoderforeningen, 2010). Retningslinjerne foreskriver, at jordemoderen bør vedkende sig at medansvar i, at den jordemoderfaglige praksis baseres på veldokumenteret viden (ibid.). Idet der, jævnfør projektets første delkonklusion samt referencerne i de respektive kliniske vejledninger, ikke forefindes veldokumenteret viden omkring anvendelsen af Misoprostol, overtræder jordemoderen her de Ethiske Retningslinjer for Jordemødre. Ifølge retningslinjen bør en overtrædelse af disse drøftes med de indblandende fagpersoner for herved at afføde en diskussion om den pågældende praksis (ibid.). Vi har i vores kliniske praktik på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet oplevet, at anvendelsen af Misoprostol har affødt talrige diskussioner vedrørende sammenhængen mellem præparatet og forekomsten af komplikationer i givne fødselsforløb. Diskussionerne har imidlertid ikke resulteret i en ændring i de respektive kliniske retningslinjer. Dette stiller vi os kritiske overfor, idet den manglende evidens på området samt de nævnte brud på loven burde resultere i en revurdering af grundlaget for anvendelsen af Misoprostol samt en ændring i de eksisterende kliniske retningslinjer. Dette således at jordemoderen kan arbejde ud fra de kliniske retningslinjer og

samtidig overholde lovgivningen på området. Herved ville patientens rettigheder samt jordemoderens virke kunne sikres juridisk.

7.3 Klinikerens vurdering og erfaring som aspekt

Ifølge Sackett (1996) skal den kliniske erfaring anvendes til at vurdere, hvorvidt den enkelte patient vil have gavn af at en evidensbaseret behandling iværksættes, således at evidensen for behandlingen sættes i forhold til den konkrete patients situation. For at kunne lave en klinisk vurdering formoder vi at det kræver klinisk erfaring. I kraft af, at de kliniske retningslinjer på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet foreskriver, at jordemoderen skal administrere Misoprostol, har den enkelte jordemoder herigennem fået klinisk erfaring med anvendelsen af præparatet til igangsættelse af fødsler. Den kliniske erfaring er individuel (ibid.), og erfaringen med Misoprostol må derfor i høj grad afhænge af hvilke observationer den enkelte jordemoder har gjort sig i forbindelse med anvendelsen af præparatet, herunder virkning samt eventuelle bivirkninger og komplikationer.

Idet bivirkninger og komplikationer ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler ikke er opgivet, findes der ikke et fælles udgangspunkt for hvilke observationer, der er relevante for den enkelte jordemoder at gøre sig ved anvendelsen af præparatet. Vi forestiller os, at en manglende oversigt over bivirkninger kan medføre at den kliniske erfaring bliver mangelfuld og misvisende. Dette da den enkelte jordemoder sandsynligvis ikke vil sætte Misoprostol i relation til en eventuel komplikation, i et fødselsforløb hvor der er foretaget et indgreb med en dokumenteret sammenhæng mellem den givne komplikation og indgrebet. Således vil den kliniske erfaring muligvis ikke afspejle realiteterne, idet en sammenhæng mellem Misoprostol og en given komplikation overses.

Vi finder som nævnt ikke evidens for anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler i Danmark. Endvidere finder vi det ikke muligt at give patienten fyldestgørende information vedrørende behandling med Misoprostol, således at vedkommende kan træffe et informeret valg. Dette sammenholdt med, at jordemoderen ikke kan begrunde anvendelsen af præparatet med afsæt i egen kliniske erfaring bevirker, at vi ikke finder det muligt for jordemoderen at praktisere evidensbaseret medicin i administrationen af Misoprostol.

Dette finder vi problematisk, idet vi gennem udarbejdelsen af projektet ser en tendens til, at lovgivningen dikterer, at jordemoderen bør arbejde ud fra tankegangen bag evidensbaseret medicin.

Dette læser vi i *Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.* (2001), hvori aspektet vedrørende evidens knytter sig til kravet om at jordemoderen holder sig fortrolig med ny viden. Aspektet vedrørende patientens valg knytter sig til det informerede samtykke og aspektet vedrørende klinikerens vurderinger og erfaringer knytter sig til kravet om at udvise omhu og samvittighedsfuldhed.

7.4 Misoprostol i praksis

På baggrund af ovenstående diskussioner af de tre aspekter i evidensbaseret medicin mener vi ikke, at jordemoderen ved administrationen af Misoprostol kan praktisere evidensbaseret medicin. Da sundhedsvæsenet i Danmark tilstræber at praktisere tankegangen bag evidensbaseret medicin finder vi det således interessant at undersøge hvordan Misoprostol til igangsættelse af fødsler kan eksistere indenfor obstetrikken.

Jordemoderens generelle bemyndigelse til administrationen af Misoprostol er givet af den ansvarlige overlæge, og derfor synes det relevant at undersøge eksistensgrundlaget for Misoprostol udenfor jordemoderens virksomhedsområde.

Som tidligere nævnt kan en læge, jævnfør Sundhedsstyrelsen, ordinere et registreret præparat til andre sygdomme og tilstande end det, som præparatet er registreret til (Sundhedsstyrelsen, 2004). Ifølge *Vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet* (1999) er det ved indførelse af en ny behandling afgørende, at der foreligger dokumentation for, at den nye behandling er bedre end den gamle (Sundhedsstyrelsen, 1999). I dette projekt har vi ikke fundet dokumentation for, at Misoprostol er bedre end Dinoproston til igangsættelse af fødsler. Således overtræder den ansvarlige overlæge, ved en generel bemyndigelse, ovenstående vejledning ved ordination af Misoprostol til igangsættelse af fødsler.

Misoprostol bliver magistralt fremstillet på sygehusapotekerne. Ifølge *Bekendtgørelse af lov om apoteksvirksomhed* (2008) må der ikke fremstilles magistrelle lægemidler, der kan erstatte allerede godkendte lægemidler til en given behandling (Retsinformation, 2008). Idet Dinoproston, som tidligere nævnt, er godkendt til igangsættelse af fødsler, overholder sygehusapotekerne således ikke denne lovgivning.

I en rapport fra år 2011 vurderer Kammeradvokaten de retlige problemstillinger, der opstår, når et godkendt præparat anvendes til anden behandling end det er registreret til (Kammeradvokaten, 2011). Kammeradvokaten er et privat advokatfirma med staten som hovedklient (Kammeradvokaten, 2012). I rapporten er det fremhævet, at der ifølge *Lov om lægemidler* er åbnet

op for, at apoteker ifølge lægens anvisning kan fremstille et magistralt lægemiddel til brug for en konkret patient. Endvidere understreges det, at det således ikke har været hensigten med denne åbning, at massefremstille ikke-godkendte magistrelle lægemidler (Kammeradvokaten, 2011, s. 19). Denne rapport understreger således ovenstående faggruppers brud på de respektive love.

Grundlaget for anvendelsen af Misoprostol i obstetrisk øjemed synes således at skyldes brud på lovgivningen fra henholdsvis lægeprofessionen og farmaceutprofessionen. På baggrund af ovenstående forudsætninger finder vi, at Misoprostol til igangsættelse af fødsler således eksisterer på et ulovligt grundlag samt at anvendelsen, ordinationen og fremstillingen heraf ligeledes er ulovlig i obstetrisk øjemed.

Herved påvirker andre faggruppers overtrædelse af loven jordemoderens virksomhedsområde således, at hun står i en situation, hvor hun ifølge de pågældende kliniske retningslinjer bliver bedt om at administrere et ulovligt præparat.

7.4.1 Anvendelsen af Misoprostol i et økonomisk perspektiv

En tablet Dinoproston á 3mg koster 380,21 kroner (Medicin.dk, 2012a). En tablet Cytotec á 0,2mg koster 3,55 kroner (Medicin.dk, 2012b). På baggrund af denne markante prisforskel, antager vi at et rationale bag anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler kan være økonomisk. Denne påstand bekræftes af, at et dominerende rationale indenfor sundhedsvæsenet er det økonomiske rationale. Det økonomiske rationale skal forstås således, at nye vurderinger, behandlinger og beslutninger skal have en samfundsøkonomisk gevinst (Martinsen, 2006, s. 93). Det kan diskuteres hvorvidt en økonomisk gevinst kan retfærdiggøre anvendelsen af et præparat, hvor der dels ikke er evidens for anvendelsen, og dels overholdes lovgivningen på området ikke ved anvendelsen. Vi forestiller os, at de penge der spares ved anvendelsen af Misoprostol kan bruges i andet behandlingsøjemed, således at et større antal patienter får gavn af sundhedsvæsenets rådighedsbeløb. Dette argument synes umiddelbart tiltalende, idet et stigende antal patienter får gavn af dette. Dog synes vi, at det er svært at retfærdiggøre en økonomisk gevinst ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler, når der ikke findes evidens for anvendelsen og når jordemoderens profession ikke kan forsvares juridisk. Den manglende evidens bevirker, at vi som kommende jordemødre, reelt set ikke ved, om vi udsætter patienterne for risikoen for alvorlige bivirkninger og komplikationer ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Således

synes økonomien at vægte højere end helbredet hos kvinde og barn. Endvidere finder vi det urimeligt, at økonomien tilsyneladende vægter højere end jordmoderens profession.

7.4.2 Hvad kan jordmoderen gøre for patient og sig selv når hun anvender Misoprostol?

Som nævnt i analysen af de kliniske retningslinjer, kan jordmoderen sikres juridisk ved at frasige sig administrationen af Misoprostol. På baggrund af analysen af lovgivningen på området finder vi, at dette er den eneste måde hvorpå jordmoderen kan overholde loven. Hun kan således ikke overholde loven uanset i hvilket omfang og på hvilken måde hun administrerer præparatet.

Den oplevede realitet er imidlertid den, at der ikke bliver sagt fra i forhold til administrationen af præparatet på de pågældende kliniske praktiksteder. Derfor finder vi det relevant at diskutere, hvordan den enkelte jordmoder på bedst mulige måde kan give patienten indblik i problemstillingerne der knytter sig til anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Endvidere forestiller vi os, at den tidligere nævnte personlige, følelsesmæssige konsekvens en jordmoder kan opleve ved ikke at have udvist omhu og samvittighedsfuldhed kan mindskes, ved at oplyse patienten om problemstillingerne forbundet med anvendelsen af Misoprostol.

Som nævnt findes der ikke en tilgængelig oversigt over bivirkninger og komplikationer ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Ved administration af præparatet finder vi det derfor relevant at kræve en offentliggørelse af eventuelt indberettede bivirkninger.

Ifølge *Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.* (2012), har jordmoderen ikke pligt til at indberette bivirkninger (Retsinformation, 2012). Det kan derfor ikke forventes, at den enkelte jordmoder selv er opmærksom på, at indberette formodede bivirkninger ved anvendelsen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Derfor finder vi det nødvendigt at gøre den enkelte jordmoder opmærksom på vigtigheden af indberetningen, for derved at kunne bidrage til at skabe klarhed på området.

For at muliggøre jordmoderens observation af eventuelle bivirkninger, bør de behandlede patienter blive på afdelingerne og ikke sendes hjem, som det er tilfældet på henholdsvis Hvidovre Hospital og Rigshospitalet (Hvidovre Hospital, 2012a og Rigshospitalet, 2012b). Dette synes vi endvidere også er en bedre løsning for patienterne, da det synes uforsvarligt at hjemsende patienter der har modtaget en behandling med et præparat, hvor der er manglende klarhed omkring virkning samt risikoen for bivirkninger og komplikationer.

Ved udarbejdelse af projektet er vi blevet opmærksomme på, at viden omkring anvendelsen af Misoprostol i obstetrikken er begrænset. Dette synes vi, at den enkelte patient bør informeres om, således at vedkommende ikke træffer et valg på baggrund af mangelfuld information. Udover at inddrage patienten i, at viden på området er begrænset, finder vi det endvidere relevant at klarlægge for patienten, at Misoprostol anvendes som et off-label præparat, samt at der findes en anden lægefagligt forsvarlig behandlingsmulighed. Informationen om, at Misoprostol er et off-label præparat stemmer overens med en vurdering foretaget af Kammeradvokaten i den tidligere nævnte rapport. Heri er det vurderet, at patienter behandlet med off-label præparater har krav på information herom (Kammeradvokaten, 2011, s. 31). Herved oplyser jordemoderen om den tilgængelige information på området og problemstillingerne knyttet hertil og derfor gives patienten det bedst mulige grundlag for at træffe et valg. Dermed ikke sagt, at jordemoderens administration af Misoprostol gøres mindre ulovlig ved at agere som ovenfor nævnt.

8 Metodekritik

I følgende afsnit kritiseres første del af projektets metodiske tilgang. Endvidere begrundes det hvorfor anden del af projektets metodiske tilgang ikke kritiseres.

I projektets problemstilling beskrives en undren over hvad der ligger til grund for, at Dinoproston er blevet erstattet med Misoprostol som præparat til igangsættelse af fødsler. Vores undren synes at blive bekræftet af faglige organisationer, de gravide kvinder og deres partnere som vi har mødt på de respektive praktiksteder. Vi ønskede at afdække ovenstående grundlag via evidens. Analysen af den udvalgte empiri resulterede imidlertid ikke i en afdækning af grundlaget for indførelsen af Misoprostol, og således er vi efterfølgende blevet opmærksomme på, at der ikke nødvendigvis altid kan søges et endeligt svar via evidensen. Uffe Juul Jensen (2004) er professor ved Institut for Filosofi ved Aarhus Universitet. Han beskriver i en artikel for Sundhedsstyrelsen, at der i sundhedsfaglig regi er en tendens til at ophøje evidensen til et ideal uden kritisk at forholde sig til dette (Jensen, 2004, s. 19-20). Denne påstand afspejles i vores metodiske tilgang til besvarelse af projektets første del, idet vi havde en forudindtaget formodning om, at vi ville finde svar i evidensen. Vi har imidlertid ikke kun forholdt os ukritisk til evidensbegrebet men også til hvor i evidenshierarkiet vi kunne finde svar på vores problemformulering. Dette da vi udelukkende fandt det relevant at søge empiri i Cochrane bibliotekets database, idet systematiske oversigtsartikler befinder sig øverst i evidenshierarkiet. Således forholdt vi os ikke kritisk til, hvorvidt der kunne findes evidens bag forskningsdesigns der befinder sig lavere i evidenshierarkiet. Vores tiltro til

Cochrane bibliotekets database synes at afspejle en generel tendens. Dette bekræftes ifølge Jensen (2004) af Alvan R. Feinstein, som peger på, at Cochrane centrene anses som værende en autoritet snarere end en instans man skal forholde sig kritisk til (ibid., s. 21).

Ved søgning i Cochrane bibliotekets database fandt vi to relevante hits. Vi fravalgte den ene systematiske oversigtsartikel da denne undersøgte evidensen bag anvendelsen af vaginal Misoprostol. Dette da den oplevede danske praksis relaterede sig til anvendelsen af oral Misoprostol, hvilket den systematiske oversigtsartikel af Alfirevic og Weeks (2010) undersøgte evidensen bag. Ved udvælgelsen var vi opmærksomme på, at de ti inddragne studier repræsenterede et bredt geografisk udsnit. Idet dispenseringsformen af Misoprostol var vores primære fokus, valgte vi ikke at forholde os kritisk til det brede geografiske udsnit. Dette har, jævnfør analysen af de ti inddragne studier, imidlertid vist sig at være afgørende for, at metaanalysernes resultater ikke synes overførbare til dansk praksis. Således ville det have været relevant at forholde sig kritisk til dette ved udvælgelsen af den systematiske oversigtsartikel, idet den fravalgte systematiske oversigtsartikel måske havde været overførbart til dansk praksis.

Vi har valgt at kvalitetsscore og vurdere validiteten af de ti inddragne studier ved hjælp af principperne bag Jadad-scoren. Vi valgte denne, da det er en nem og hurtig måde at vurdere randomiserede, kontrollerede studier på. Vi er opmærksomme på, at der findes andre tilgængelige metoder hvormed randomiserede, kontrollerede studier kan kvalitetsscores og således angiver Jadad-scoren ikke en endegyldig score. Endvidere finder vi måden hvorpå den enkelte score vurderes, simplificeret. Dette idet de enkelte score ikke tillægges forskellig værdi men blot bliver inddelt i enten god kvalitet eller dårlig kvalitet. Dette har resulteret i, at studiet af Dodd (2006), som er det eneste studie hvori der er anvendt dobbelt blinding, bliver vurderet af god kvalitet på lige fod med studier der ikke er blindede. Dette anser vi som misvisende for studiets egentlige kvalitet og validitet.

Idet anden del af problemformuleringen omhandler, hvordan jordemoderen bør forholde sig til anvendelsen af Misoprostol i forhold til den gældende lovgivning på området, synes det ikke muligt at have valgt et andet teoretisk afsæt end selve lovgivningen. Vi har, ved besvarelsen af projektets anden del, vurderet samtlige love gældende for jordemoderens virksomhedsområde. Derfor synes der ikke at være mulighed for, at vi har begrænset os i udvælgelsen af teori og herved har overset relevant materiale. Således synes det ikke relevant at kritisere den anvendte metode.

9 Konklusion

I projektets første del ønskede vi at undersøge evidensen for anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston til igangsættelse af fødsler. På baggrund af analysen konkluderer vi, at resultaterne fra den udvalgte systematiske oversigtsartikel ikke vurderes valide. Således finder vi ikke grundlag for at udtale os om evidensen for anvendelsen af Misoprostol frem for Dinoproston til igangsættelse af fødsler i Danmark.

I projektets anden del ønskede vi at belyse hvorledes jordemoderen bør forholde sig til anvendelsen af Misoprostol som off-label præparat ifølge lovgivningen gældende for jordemoderens virksomhedsområde. På baggrund af analysen konkluderer vi, at jordemoderen ved administration af Misoprostol befinder sig i et dilemma. Dette da jordemoderen ikke kan overholde pligten til at indhente et informeret samtykke på baggrund af fyldestgørende information og pligten vedrørende journalføring. Endvidere kan hun ej heller udvise omhu og samvittighedsfuldhed ved administrationen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler. Således handler jordemoderen ulovligt ved administrationen af Misoprostol. Ifølge den pågældende lovgivning skal jordemoderen frasige sig administrationen af Misoprostol til igangsættelse af fødsler.

10 Referenceliste

Alfirevic, Z. & Weeks, A., 2010. *Oral misoprostol for induction of labour (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. Tilgængelig fra: The Cochrane Library's hjemmeside: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> [Lokaliseret d. 29. oktober 2012].

Andersen, I. og Matzen, P., 2010. *Evidensbaseret Medicin*. 3. udgave. Gylling: Gads forlag.

Birkler, J., 2005. *Videnskabsteori – en grundbog*. København: Munksgaard Danmark.

Camden Campus Library, 2012. *Evidence-Based Medicine – The PICO Model*. [online] University of Medicine & Dentistry of New Jersey – Camden Campus Library. Tilgængelig fra: <http://libraries.umdnj.edu/camlbweb/EBM/picomodel.htm> [Lokaliseret d. 3. november 2012].

Cochrane Handbook, 2012. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [online] The Cochrane Collaboration. Tilgængelig fra: <http://handbook.cochrane.org> [Lokaliseret d. 28. oktober 2012].

Dallenbach, P., Boulvain, M., Viardot, C. & Irion, O., 2003. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188(1), s. 162–7.

Dodd, J., Crowther, C. & Robinson, J., 2005. Misoprostol for the induction of labour at term: a randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 45, s. 347–8.

DR Nyheder, 2012. *Tale blev hjerneskadet*. [online] DR Nyheder. Tilgængelig fra: http://www.dr.dk/search/forside.htm?q=cytotec&output=xml_no_dtd&oe=UTF-8&ie=UTF-8&getfields=*&filter=p&client=default_frontend [Lokaliseret d. 23. november 2012].

DSOG, 2003. *Igangsættelse af fødsel*. [online] Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Tilgængelig fra: <http://www.dsog.dk/files/ppmed.pdf> [Lokaliseret d. 13. november 2012].

DSOG, 2011. *Graviditet efter termin*. [online] Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Tilgængelig fra: http://www.dsog.dk/files/Graviditas%20prolongata2011_endelig.pdf [Lokaliseret d. 12. november 2012].

DSOG, 2012. *Kommisorium for DSOG's gynækologiske og obstetriske guidelines*. [online] Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Tilgængelig fra: <http://www.dsog.dk/> [Lokaliseret d. 23. november 2012].

Gherman, R., Browning, J., O'Boyle, A. & Murphy Goodwin, T., 2001. Oral misoprostol vs. intravaginal prostaglandin e2 for preinduction cervical ripening. *Journal of Reproductive Medicine*, 46(7), s. 641–6.

Henderson, C. og Macdonald, S., 2004. *Mayes' Midwifery: A Textbook for Midwives*. 13. udgave. Baillière Tindall.

Hofmeyr, G.J., Alfirevic, Z., Matonhodze, B., Brocklehurst, P., Campbell, E. & Nikodem, C., 2001. Titrated oral misoprostol solution for labour induction: a multi-centre, randomised trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 108, s. 952–9.

Hofmeyr, G. J., Gülmezoglu, A. M. og Pileggi, C., 2010. *Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. Tilgængelig fra: The Cochrane Library's hjemmeside: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000941.pub2/pdf> [Lokaliseret d. 27. oktober 2012].

Hvidovre Hospital, 2012a. *Partus provocatus*. [online] Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital. Tilgængelig fra: <http://www.gyncph.dk/procedur/obstet/partprov.htm> [Lokaliseret d. 23. november 2012].

Hvidovre Hospital, 2012b. *Bemyndigelse til jordemødre*. [online] Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital. Tilgængelig fra: <http://www.gyncph.dk/procedur/obstet/bemynd.htm> [Lokaliseret d. 3. december 2012].

Hvidovre Hospital, 2012c. *Blødning, post partum*. [online] Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital. Tilgængelig fra: <http://www.gyncph.dk/procedur/obstet/blodpost.htm> [Lokaliseret d. 4. december 2012].

Jadad, A. og Enkin, M., 2007. *Randomized Controlled Trials: Questions, Answers and Musings*. 2. udgave. Blackwell Publishing.

Jensen, U., J., 2004. Evidens, viden og sundhedsfaglig praksis i filosofisk perspektiv – eller faren ved at være mere katolsk end paven. I J.J. Bruun, M. L. Hanak og B. G. Koefoed, red. 2004. *Viden og evidens i forebyggelsen*. Sundhedsstyrelsen, kap. 4.

Jordemoderforeningen, 2010. *Etiske retningslinjer for jordemødre*. [online] Jordemoderforeningen. Tilgængelig fra: http://www.jordemoderforeningen.dk/fileadmin/Fag_Forskning/Etiske_retningslinjer/Etiske_Retningslinjer_2010.pdf [Lokaliseret d. 5. december 2012].

Juul, S., 2012. *Epidemiologi og Evidens*. 2. udgave. København: Munksgaard.

Andersson, I., 2008. *Epidemiologi for Sundhedspersonale – en introduktion*. Gads Forlag.

Kammeradvokaten, 2011. *Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin: Anbefaling af anvendelse af lægemidler udenfor deres godkendte indikationer*. København: Advokatfirmaet Poul Schmith.

Kammeradvokaten, 2012. *Advokatfirmaet Poul Schmith – om os*. [online] Advokatfirmaet Poul Schmith. Tilgængelig fra: <http://kammeradvokaten.dk/da/home/om-os> [Lokaliseret d. 7. december 2012].

Kristensen, K., 2011. *Sundhedsjura: Patienters Retsstilling, Sundhedspersoners Ansvar og Myndigheders Tilsyn*. 4. udgave. Gads Forlag.

le Roux, P., Olarogun, J., Penny, J. & Anthony, J., 2002. Oral and vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 99(2), s. 201–5.

Majoko, F., Zwizwai, M., Nystrom, L. & Lindmark, G., 2002. Vaginal misoprostol for induction of labour: a more effective agent than prostaglandin f2 alpha gel and prostaglandin e2 pessary. *Central African Journal of Medicine*, 48(11-12), s. 123–8.

Martinsen, K., 2006. *Samtalen, skønnet og evidensen*. Gads Forlag.

Matonhodze, B.B., Hofmeyr, G.J. & Levin, J., 2003. Labour induction at term--a randomised trial comparing Foley catheter plus titrated oral misoprostol solution, titrated oral misoprostol solution alone, and dinoprostone. *South African Medical Journal*, 93(5), s. 375–9.

Medicin.dk, 2012a. *Minprostin® (Dinoproston)*. [online] Dansk Lægemiddel Information A/S. Tilgængelig fra: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1203> [Lokaliseret d. 23. november 2012].

Medicin.dk, 2012b. *Cytotec® Misoprostol*. [online] Dansk Lægemiddel Information A/S. Tilgængelig fra: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1785> [Lokaliseret d. 23. november 2012].

Medicin.dk, 2012c. *Om Dansk Lægemiddel Information A/S*. [online] Dansk Lægemiddel Information A/S. Tilgængelig fra: <http://pro.medicin.dk/Generelt/Show/AboutDLI> [Lokaliseret d. 28. november 2012].

Moodley, J., Venkatachalam, S. & Songca, P., 2003. Misoprostol for cervical ripening at and near term--a comparative study. *South African Medical Journal*, 93, s. 371–4.

OECD, 2011. *Health at a Glance 2011: OECD Indicators – Health Care Activities – Caeserean sections*. [online] OECD iLibrary. Tilgængelig fra: http://www.oecd-ilibrary.org/sites/health_glance-2011-en/04/09/g4-09-01.html?contentType=&itemId=/content/chapter/health_glance-2011-37-en&containerItemId=/content/serial/19991312&accessItemIds=/content/book/health_glance-2011-en&mimeType=text/html [Lokaliseret d. 3. december 2012].

Ozeraityte, A., Lauszus, F. og Christensen, H., 2009. Uterusruptur hos en førstegangsgravid i 31. uge. *Ugeskrift for Læger*, 171(8), s. 621.

PH Metropol, 2010. *Mini-vejledning til PubMed*. [online] Professionshøjskolen Metropol. Tilgængelig fra: http://bibliotek.ucc.dk/public/dokumenter/Afdelinger/Bibliotek/Database-vejledninger/PubMed_vejl_jan2010.pdf [Lokaliseret d. 3. november 2012].

Retsinformation, 1998. *Vejledning om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv.* [online] Civilstyrelsen. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/forms/R0710.aspx?id=21075> [Lokaliseret d. 7. december 2012].

Retsinformation, 2001a. *Cirkulære om jordemodervirksomhed*. [online] Civilstyrelsen. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=21702> [Lokaliseret d. 4. december 2012].

Retsinformation, 2001b. *Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.* [online] Civilstyrelsen. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=21704> [Lokaliseret d. 4. december 2012].

Retsinformation, 2006. *Bekendtgørelse om lægers, tandlægers, kiropraktorers, jordemødres, kliniske diætisters, kliniske tandteknikeres, tandplejeres, optikeres og kontaktlinseoptikeres patientjournaler (journalføring, opbevaring, videregivelse og overdragelse m.v.)* [online] Civilstyrelsen. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=11055> [Lokaliseret d. 28. november 2012].

Retsinformation, 2008. *Bekendtgørelse af lov om apoteksvirksomhed*. [online] Civilstyrelsen. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/forms/r0710.aspx?id=120537> [Lokaliseret d. 7. december 2012].

Retsinformation, 2010. *Bekendtgørelse af sundhedsloven*. [online] Civilstyrelsen. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=130455> [Lokaliseret d. 28. november 2012].

Retsinformation, 2012. *Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.* [online] Civilstyrelsen. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=142841> [Lokaliseret d. 19. december 2012].

Rigshospitalet, 2011. *Sectio antea*. [online] Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet. Tilgængelig fra: <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html> [Lokaliseret d. 3. december 2012].

Rigshospitalet, 2012a. *Igangsættelse med Cytotec*. [online] Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet. Tilgængelig fra: <http://www.rigshospitalet.dk/menu/AFDELINGER/Juliane+Marie+Centret/Klinikker/Obstetrisk+Klinik/Foedslen/Igangs%C3%A6ttelse+af+f%C3%B8dsel/Igangs%C3%A6ttelse+med+Cytotec.htm> [Lokaliseret d. 23. november 2012].

Rigshospitalet, 2012b. *Igangsættelse af fødsel*. [online] Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet. Tilgængelig fra: <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html> [Lokaliseret d. 23. november 2012].

Rigshospitalet, 2012c. *Lægemiddelordination, delegering, medicinafstemning, naturlægemidler og standardplaner - medicinvejledning 2*. [online] Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet. Tilgængelig fra: <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html> [Lokaliseret d. 3. december 2012].

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Muir Gray, J. A., Brian Haynes, R. & Scott Richardson, W., 1996. *Evidence based medicine: What is it and what it ins't*. *BMJ*, 312, s. 71-72.

Shetty, A., Livingstone, I., Acharya, S., Danielian, P., Templeton, A. & Rice, P., 2004. A randomised comparison of oral misoprostol and vaginal prostaglandin E2 tablets in labour induction at term. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 111, s. 436-40.

Sundhedsstyrelsen, 1999. *Vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet*. [online] Sundhedsstyrelsen. Tilgængelig fra: http://www.sst.dk/publ/Vejledninger/99/nye_behand_sundv/Vejledning990702.htm [Lokaliseret d. 6. december 2012].

Sundhedsstyrelsen, 2000. *Vejledning om udfærdigelse af instrukser*. [online] Sundhedsstyrelsen. Tilgængelig fra: <http://www.sst.dk/publ/Vejledninger/00/Instrukser/index.htm> [Lokaliseret d. 28. november 2012].

Sundhedsstyrelsen, 2004. *Igang sætning af fødsler med Cytotec*. [online] Sundhedsstyrelsen. (http://www.sst.dk/~media/Sundhed%20og%20forebyggelse/Graviditet/Anbefalinger%20for%20svangreomsorg/igang_foedsler_cytotec.ashx) [Lokaliseret d. 23. november 2012].

Tessier, F. & Dansereau, J., 1997. A double-blind randomized controlled trial comparing oral misoprostol to vaginal prostaglandin E2 gel for the induction of labour at or near term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 176(1), S111.

WHO, 2011. *Misoprostol for cervical ripening and induction of labour*. [online] World Health Organization. Tilgængelig fra: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/induction/CD000941_abdel-aleemh_com/en/index.html [Lokaliseret d. 23. november 2012].

11 Bilagsfortegnelse

11.1 Bilag 1

Evidenshierarki

Tabel 1 viser evidensniveauerne. De klassificeres ud fra den anvendte videnskabelige metode, og angives hierarkisk med romertal og små bogstaver. Styrken af evidens er udtrykt ved de store bogstaver (Andersen og Matzen, 2010, s. 57).

Tabel 1. Evidensniveauer fra "Evidensbaseret medicin" (Andersen og Matzen, 2010, s. 57).

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse eller systematisk oversigt af RCT'er	Ia	A
Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ib	
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie	IIa	B
Kohorteundersøgelse	IIb	
Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)		
Case-kontrol-undersøgelse	III	C
Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode)		
Tværsnitundersøgelse		
Større eller mindre serier, kasuistisk oversigtsartikel	IV	D
Ekspertvurdering, ledende artikel		

11.2 Bilag 2

Søgestrategi

Der er søgt empiri i følgende databaser: *The Cochrane Library* og *PubMed*.

De udvalgte emneord blev inddelt i søgninger på følgende måde:

Søgning #1 AND	Søgning #2 AND	Søgning #3 AND
induced labour OR induction labour OR ripening cervical OR ripening cervix OR priming cervix OR priming cervical	Cytotec OR misoprostol OR minprostin OR prostaglandin E1 OR prostaglandin E2 OR dinoprostone	maternal outcome OR neonatal outcome OR perinatal outcome OR maternal assessment OR neonatal assessment OR perinatal assessment OR maternal morbidity OR maternal mortality OR neonatal morbidity OR neonatal mortality OR perinatal mortality OR perinatal morbidity OR maternal side effects OR neonatal side effects OR perinatal side effects OR maternal complications OR neonatal complications OR perinatal complications

Søgning i Cochrane bibliotekets database den 29. oktober (resultaterne er opstillet efter relevans)

- #1: 2451 hits heraf 78 Cochrane Reviews
 #2: 4111 hits heraf 180 Cochrane Reviews
 #3: 10380 hits heraf 1423 Cochrane Reviews

Søgningerne krydses herefter

- #1 AND #2: 1305 hits heraf 48 Cochrane Reviews
 #1 AND #3: 764 hits heraf 71 Cochrane Reviews
 #2 AND #3: 536 hits heraf 93 Cochrane Reviews
 #1 AND #2 AND #3: 409 hits heraf 41 Cochrane Reviews

Oversigt over søgning #1 AND #2 AND #3

Limits	Søgeform	Antal hits	Relevante hits vurderet på referat	Inkluderet	Ekskluderet
Ingen.	Emneordssøgning.	41	2	Nr. 5 Alfirevic Z. og Weeks A., 2010. <i>Oral misoprostol for induction of labour (Review)</i> .	Nr. 1,2,3,4,6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16, 17,18,19,20,21,22, 23,24,25,26,27,28, 29,30,31,32,33,34, 35,36,37,38,39,40, 41. 40 Studier ekskluderet, da de undersøger andre elementer som CTG, hindeløsning, vaginal Misoprostol.

Søgning i databasen PubMed den 1. november

#1: 14369 hits
#2: 43156 hits
#3: 254745 hits

Søgningerne krydses herefter

#1 AND #2: 2142 hits
#1 AND #3: 3904 hits
#2 AND #3: 1091 hits
#1 AND #2 AND #3: 579 hits

Overblik over søgning #1 AND #2 AND #3

Limits	Søgeform	Antal hits	Relevante hits vurderet på referat	Inkludert	Ekskluderet
RCT studier Studier efter april 2009.	Emneordssøgning.	24	0	0	Nr. 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24. 24 studier ekskluderet, da de undersøger andre elementer såsom intravenøs oxytocin, ballon kath., gel etc.

11.3 Bilag 3

Anvendelse af PICO-modellen

Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour af Hofmeyr, Gülmezoglu og Pileggi (2010)

Population (patient/condition)	Gravide kvinder i tredje semester der skal have modnet cervix eller igangsat fødslen
Intervention (drug, procedure, diagnostic test, exposure)	Vaginal Misoprostol sammenlignet med andre igangsættelsesmetoder, herunder vaginal Dinoproston
Comparison	At fastsætte effekten af vaginal Misoprostol sammenlignet med andre igangsættelsesmetoder
Outcome	Primære effektmål: Vaginal fødsel ikke opnået indenfor 24 timer, uterin hyperstimulation med forandringer i FHR, sectio, seriøs neonatal morbiditet og perinatal mortalitet og seriøs maternel morbiditet eller mortalitet.

Oral misoprostol for induction of labour af Alfirevic og Weeks (2010)

Population (patient/condition)	Gravide kvinder i tredje semester med et levende foster som skal have fødslen sat i gang
Intervention (drug, procedure, diagnostic test, exposure)	Oral Misoprostol sammenlignet med andre igangsættelsesmetoder, herunder vaginal Dinoproston
Comparison	Vurdere brugen af oral Misoprostol til igangsættelse af fødsler
Outcome	Primære effektmål: Vaginal fødsel ikke opnået indenfor 24 timer, uterin hyperstimulation med forandringer i FHR, sectio, seriøs neonatal morbiditet og perinatal mortalitet og seriøs maternel morbiditet eller mortalitet.

11.4 Bilag 4

Jadad-scoring

	Rando- misering?	Double blinding?	Beskrivelse af withdrawels/dropout?	Randomiseret OG passende?	Double blinded OG passende?	I alt point
Dallenbach 2003	1	0 (ingen af parterne)	1 (2 kvinder med sectio antea, men de var ikke med i analysen)	1 (computer og kuverter)	0	3
Dodd 2006	1	1	1 (ingen)	1 (computer)	1 (Placebo, piller og gel)	5
Gherman 2001	1	0	1 (2 patienter kunne ikke analyseres, men beskrevet)	1 (computer og kuverter)	0	3
Hofmeyr 2001	1	0	0 (5 kvinder nåede ikke til enden af studiet)	1 (computer og kuverter)	0	2
le Roux 2002	0	0	1 (93 blev ekskluderet fra studiet)	0 (kuverter)	0	1
Majoko 2002	1	0	1 (ingen)	1 (computer og kuverter)	0	3
Matonhodze 2003	Studie ej modtaget					
Moodley 2003	1	0	1 (4 var der ikke nok data på, men var de med i analysen? Umiddelbart nej?)	1 (computer og kuverter)	0	3
Shetty 2004	1	0	1 (ingen)	1 (computer og kuverter)	0	3
Tessier 1997	Kun referat tilgængeligt					

11.5 Bilag 5

Oversigt over de ti inddragne studier (1:3)

Kolonne 1	Kolonne 2	Kolonne 3	Kolonne 4	Kolonne 5	Kolonne 6
Forfatter, publiceringsår, land	Periode for studiet	Jadad-score	Studie-population	Bortfald i interventions-gruppe	Bortfald i kontrolgruppe
Dallenbach et al. (2003) Schweiz	1999-2001	3	100 i intervention 100 i kontrol	Ingen	Ingen
Dodd, Crowther og Robinson (2006), Australien	2001-2004	5	365 i intervention 376 i kontrol	Ingen	Ingen
Gherman et al. (2001), USA	1998-1999	3	28 i intervention, 30 i kontrol	1	1
Hofmeyr et al. (2001), Sydafrika og UK	Ikke oplyst	2	346 i intervention 349 i kontrol	2	3
le Roux et al. (2002), Sydafrika	1999-2000	3	120 i intervention 240 i kontrol	Ingen	Ingen
Majoko et al. (2002), Zimbabwe	Ikke oplyst	3	76 i intervention 127 i kontrol*	Ingen	Ingen
Matonhodze, Hofmeyr og Levin (2003)	Ikke modtaget				
Moodley, Venkatachalam og Songca (2003), Sydafrika	Ikke oplyst	3	103 i intervention 193 i kontrol	Ingen	Ingen
Shetty et al. (2004), Skotland	2001-2002	3	100 i intervention 100 i kontrol	Ingen	Ingen
Tessier og Dansereau (1997)	Kun tilgængeligt i referat				

*) I studiet af Majoko (2002) modtager interventionsgruppen Dinoprostion og kontrolgruppen oral Misoprostol

Oversigt over de ti inddragne studier (2:3)

Kolonne 7	Kolonne 8	Kolonne 9	Kolonne 10	Kolonne 11	Kolonne 12
Gennemsnitlig gestationsalder ved igangsættelse	Var grupperne sammenlignelige i baseline karakteristika?	Dispenseringsform af Dinoprost on	Dosering og frekvens af Misoprostol	Dosering og frekvens af Dinoproston	Kvindernes gennemsnitlige alder
Intervention 283 dage kontrol 286 dage	Ja, dog ikke i Bishop score. Denne var favorabel i kontrolgruppen	Gel	Initialt 20 µg, efter 2 timer 20 µg. Herefter 40 µg. Max dosering 475 µg	2 mg hver 6. time	Intervention 30 år kontrol 29,5 år
Intervention 40,6 uger kontrol 40,4 uger	Ja	Gel	20 µg hver 2. time. Max 6 doser i 12 timer	2 mg (nullipara), 1 mg (multipara) hver 6. time. Max 2 doser i 12 timer	Intervention 27,9 år kontrol 28 år
Intervention 39,02 uger kontrol 38,97 uger	Ja	Vaginal tablet	50 µg hver 4. time. Max 6 doser	2 mg hver 4. time, max 6 doser	Intervention 23,3 år kontrol 25,2 år
Intervention 39,7 uger kontrol 39,6 uger	Ja	Gel	20 µg hver 2. time. Efter 2 doser (UK), efter 3 doser (Sydafrika, øget til 40 µg hver 2. time	2 mg hver 6. time, max 2 doser. Herefter oxytocin.	Intervention 27,2 år kontrol 27,2 år
Intervention 38,3 uger kontrol 39 uger	Ja	Gel	50 µg hver 6. time, max 4 doser	1 mg hver 6. time, max 2 doser	Intervention 28,1 år kontrol 27,6 år
Intervention 40 uger kontrol 41 uger	Ja	Pessar	Initielt 10 µg, herefter fordobling af doseringen hver 4. time	3 mg i pessar. Kunne blive gentaget efter 8 timer.	Intervention 25 år kontrol 23 år
Intervention 38 uger kontrol 38 uger	Ja	Gel	20 µg hver 2. time, max 4 doser	1 mg hver 6. time, max 3 doser	Intervention 26 år kontrol 26 år
Intervention 284,8 dage kontrol 284 dage	Ja	Vaginal tablet	100 µg hver 4. time, max 5 doser	3 mg. Kunne gentages efter 6 timer. Yderligere dosering skulle konfereres med obstetrikker	Intervention 28,1 år kontrol 28,6 år

Oversigt over de ti inddragne studier (3:3)

Kolonne 13	Kolonne 14
Gennemsnitlig Bishop score	Resultater
Intervention 2,8 kontrol 3,2	I interventionsgruppen var der signifikant flere tilfælde af tykt mekoniumtilblandet fostervand (p=0,03)
Intervention 0-3 var 67,4 %, 4-6 var 32,6. Kontrol 0-3 56,9 %, 4-6 43,1 %	Ingen signifikante forskelle
Intervention 3,04 kontrol 3,50	I interventionsgruppen var der signifikant flere tilfælde af i.v. Oxytocin (p=0,007), signifikant hurtigere indtræf af veer (p=0,03) og signifikant flere fødsler inden for 48 timer (p=0,03)
Intervention 5 kontrol 5	I interventionsgruppen var der signifikant færre tilfælde af Oxytocin
Intervention 3 kontrol 3	I interventionsgruppen var der signifikant flere der fødte vaginalt inden for 24 timer
Intervention 5 kontrol 4	I kontrolgruppen er der signifikant færre tilfælde af Oxytocin, signifikant flere igangsættelser med varighed på over henholdsvis 12 og 18 timer og signifikant færre fødselsforløb med varighed over 12 timer
Intervention 5 kontrol 5	Der er ikke foretaget beregninger på oral Misoprostol alene
Intervention 3,7 kontrol 3,8	Ingen signifikante forskelle