

## Induktion av förlossning, 2016-06-30 reviderad 2022-11-25

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

Rekommenderade förstahandsbehandlingar för olika patientgrupper:

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

\*Baserat på GRADE från Cochrane, NICE och egna bedömningar.

## Rekommenderade behandlingar vid flerstegsinduktion:

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

\*Baserat på GRADE från Cochrane, NICE och egna bedömningar.

### Förslag på kvalitetsindikatorer:

- Induktionsfrekvens
- Kejsarsnittsfrekvens vid induktion
- Uterusruptur
- Infektion hos moder och barn

## Sammanfattning av rekommendationer för induktion

### Mekaniska metoder för induktion av förlossning

#### Amniotomi oftast följt av oxytocin

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

#### Hinnsvepning

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

#### Akupunktur

Ingen effekt av akupunktur för induktion av förlossning.

#### Ballongkateter

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

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

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

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

#### Kombinerade induktionsmetoder

Samtidig användning av oralt misoprostol och ballongkateter kan korta tiden från induktionsstart till förlossning.

### Medicinska metoder för induktion av förlossning

Misoprostol 20-25 µg per os varannan timme föreslås för medicinsk induktion av förlossning. Med vattenavgång utan värkar (PROM) föreslås induktion med oxytocin efter 1-3 dygns exspektans. Med vattenavgång utan värkar (PROM) hos förstföderskor med omogen cervix kan oralt misoprostol övervägas efter 1-3 dygns exspektans.

#### Induktion efter tidigare kejsarsnitt

Starkt vetenskapligt underlag saknas för att ge rekommendationer angående vilken induktionsmetod som ska användas efter tidigare kejsarsnitt.

Baserat på klinisk erfarenhet kan ballongkateter prövas i första hand vid omogen cervix.

Baserat på försiktighetsprincipen bör prostaglandin undvikas för induktion av förlossning hos kvinnor med ärr på uterus (tidigare kejsarsnitt, myomoperation).

#### Induktion av överviktiga kvinnor

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

## Innehållsförteckning:

<b>Rekommenderade förstahandsbehandlingar för olika patientgrupper:</b> .....	<b>1</b>
<b>Rekommenderade behandlingar vid flerstegsinduktion:</b> .....	<b>2</b>
<b>Sammanfattning av rekommendationer för induktion</b> .....	<b>3</b>
<b>Mekaniska metoder för induktion av förlossning</b> .....	<b>3</b>
<b>Medicinska metoder för induktion av förlossning</b> .....	<b>3</b>
<b>Induktion efter tidigare kejsarsnitt</b> .....	<b>3</b>
<b>Induktion av överviktiga kvinnor</b> .....	<b>3</b>
<b>Förkortningar:</b> .....	<b>5</b>
<b>Avgränsning av ämnet</b> .....	<b>6</b>
<b>Bakgrund</b> .....	<b>6</b>
<b>Metodbeskrivning</b> .....	<b>7</b>
<b>GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</b> ..	<b>7</b>
<b>Bedömning av cervixmognad</b> .....	<b>8</b>
<b>Metoder för induktion av förlossning</b> .....	<b>9</b>
<b>Mekaniska metoder för induktion av förlossning</b> .....	<b>9</b>
Hinnsvepning .....	9
Amniotomi.....	9
Ballongkateter .....	10
<b>Medicinska induktionsmetoder</b> .....	<b>14</b>
<b>Bakgrund</b> .....	<b>14</b>
<b>Dinoproston</b> .....	<b>14</b>
Preparat registrerade i Sverige:.....	14
Bakgrund .....	14
Cochraneöversikt 2008:.....	18
Effektivitet dinoproston slow release (SR) vaginalinlägg vs dinoproston övriga beredningsformer .....	18
Effektivitet dinoproston vaginal gel vs intracervikal gel .....	19
<b>Misoprostol</b> .....	<b>22</b>
Preparat registrerade i Sverige:.....	22
<b>Oralt misoprostol</b> .....	<b>22</b>
Oralt misoprostol jämfört med placebo.....	22
Oralt misoprostol jämfört med annat läkemedel eller annan administrationsväg .....	23
Jämförelse av olika dosregim för oralt misoprostol.....	26
Beredning av oralt misoprostol med tablett Cytotec .....	26
<b>Vaginalt misoprostol</b> .....	<b>27</b>
<b>Oxytocin</b> .....	<b>27</b>
Preparat registrerade i Sverige:.....	27
Oxytocin vs placebo.....	27
Oxytocin vs slow release dinoproston .....	29
Oxytocin vs oralt misoprostol.....	29
Oxytocin för induktion:.....	30
<b>Tvåstegsinduktion eller sekventiell induktion av förlossning</b> .....	<b>30</b>
<b>Amniotomi följt av oxytocin för induktion av förlossningen</b> .....	<b>30</b>
<b>Övriga induktionsmetoder</b> .....	<b>32</b>
Akupunktur.....	32
Samlag.....	32

Bröststimulering.....	32
<b>Induktion av överviktiga kvinnor.....</b>	<b>33</b>
Sannolikhet för kejsarsnitt för överviktiga kvinnor.....	33
Bishop score vid högt BMI.....	33
Läkemedelsdoser för överviktiga kvinnor.....	33
Induktion vid fetma (BMI>30) sammanfattning: .....	34
<b>Induktionsmetoder för kvinnor med tidigare kejsarsnitt.....</b>	<b>34</b>
<b>Referenser.....</b>	<b>36</b>

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

Karin Hilden, Medicine doktor, överläkare tläkare, Universitetssjukhuset, Örebro  
 Lars Ladfors, Docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg  
 Maria Jonsson, Docent, överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
 Maria Sennström, Medicine doktor, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.  
 Annika Strandell, docent var rådgivande avseende evidensgradering enligt GRADE.  
 Från SFOGs vetenskapliga nämnd har Inger Sundström Poromaa granskat dokumentet och för Perinatal-ARG, Anna Hagman

Maria Jonsson var inbjuden föreläsare vid Nationella Induktionssymposiet arrangerat av Norgine Sverige AB 2021 och av Azanta AB 2020.

Inga jäv: Lars Ladfors, Maria Sennström, Karin Hilden

### **Förkortningar:**

ACOG - The American Congress of Obstetricians and Gynecologists

BMI – Body mass Index

CTG – Cardio- TocoGrafii

KI – Konfidensintervall

DSOG - Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

MFR – Medicinska födelseregistret

NICE – National institute for Health and Care

NGF - Norsk gynekologisk forening

OR – Odds Ratio

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

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

RCT – Randomized controlled trial / Randomiserad kontrollerad studie

RR – Relativ Risk

SBU- Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering

SD – standard deviation

vs – versus

## Avgränsning av ämnet

Denna riktlinje omfattar metoder för induktion av förlossning vid enkelbörd. Indikationer för induktioner behandlas inte i detta dokument.

## Bakgrund

SFOG publicerade 2016 en SFOG riktlinje om induktion. Mycket har hänt inom området och detta är en uppdatering av den tidigare publicerade riktlinjen.

### Det som är nytt/förändrat i denna riktlinje är:

- **Angusta® har tillkommit som ett godkänt läkemedel för peroral misoprostol behandling**
- **Misoprostol vaginalinlägg finns inte längre**
- **Induktion med misoprostol >50 µg tas inte upp eftersom högre doser inte är aktuellt p.g.a. biverkningar, främst hyperstimulering**
- **Kombinerade metoder med mekanisk och medicinsk metod tas upp**

Induktionsmetoderna idag innefattar medicinska induktionsmetoder där främst prostaglandinderivat används för utmognad av cervixvävnaden medan oxytocin används för stimulering av uteruskontraktilitet. Mekaniska metoder används, där mekanismen troligen är att kroppsegna ämnen frigörs vid separation av hinnorna samt vid direktkontakt med vävnaden. Vid utformandet av dessa riktlinjer har vi koncentrerat oss på metoder som för närvarande används i Sverige. Induktion efter tidigare förlossning med kejsarsnitt är kontroversiellt och kunskapsläget kring detta tas upp i riktlinjerna. Rekommendationerna gäller induktion vid intakta hinnor eller vid vattenavgång utan värkar. Vid induktion av duplexgraviditeter föreligger en ökad risk för värksvaghet vilket måste tas hänsyn till vid handläggningen och vid val av induktionsmetod.

Registerdata från Sverige visar en fortsatt ökande frekvens induktioner. År 1991 inducerades 7 % av alla förlossningar i Sverige 2013 15 %, 2015 18,0% och 2020 27%. Om man inte tar med planerade kejsarsnitt i beräkningen inducerades 34% av alla förlossningar riket år 2020. (1). Lägst andel hade Karlskrona (17%) och högst andel induktioner var det i Örnsköldsvik. (49%).

Nationell och den egna klinikens utveckling kan följas via dashboards på graviditetsregistret med uppdateringar varje månad.(2)

Andelen kejsarsnitt efter induktion varierar också mellan kliniker, för förstföderskor i fullgången tid med fostret i huvudändläge var andelen kejsarsnitt år 2020 efter induktion 9,7 i Visby och 36,8% i Gällivare, i riket var andelen 22,3%. (3)

## Metodbeskrivning

Litteratursökningen har utförts i följande steg:

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

Systematiska översikter, i huvudsak Cochrane Library men även NICE.

Sökning av originalartiklar i PubMed

Sökningen identifierade en aktuell guideline från DSOG (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi) "Igangsættelse af fødsel – metoder" år 2021(4) och en guideline från NICE med systematisk översikt uppdaterad nov 2021.(5)

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

Ytterligare/senare publicerade RCT identifierades i PubMed.

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

## GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

### GRADE – för klassificering av styrkan på det vetenskapliga underlaget

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

Evidensstyrka graderas i fyra nivåer:

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

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

## GRADE – för klassificering av styrkan på rekommendationen

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

Den baseras på fyra komponenter:

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

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

## Bedömning av cervixmognad

Uterus är till största delen uppbyggd av glatt muskulatur medan cervix till ca 85 % består av bindväv. Under mognadsprocessen påverkar östrogen, progesteron, proteolytiska enzymer, cytokiner och prostaglandiner bindväven så att den blir mjukare och mer eftergivlig.

Cervixmognad är den viktigaste faktorn för att förutsäga sannolikheten för en lyckad induktion.(6-10)

Cervix mognadsgrad bedöms oftast vid vaginalpalpation med skattning enligt Cervix score (Tabell 1). Metoden har stor variabilitet både inom och mellan olika observatörer, men används vid bedömning av cervix inför induktion. En prospektiv studie av Xenakis (11) (n=597) visade att induktioner med mycket omogen cervix (Cervix score 0-3), hade högre andel kejsarsnittsförlossningar än gruppen kvinnor med halvmogen cervix (Cervix score 4-6), beträffande både förstföderskor och omföderskor.(12-14)

Ultraljud för att mäta cervixlängd har använts för att förutsäga förloppet vid induktion. I en systematisk översikt av 20 prospektiva studier var cervixlängden inte bättre än Bishop score för att förutsäga utfallet.(12)

**Tabell 1. Cervix score (modifierad Bishop Score)**

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



## Metoder för induktion av förlossning

### Mekaniska metoder för induktion av förlossning

#### Hinnsvepning

**Litteratur:** En systematisk översikt från Cochrane (15)

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

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

**Kontraindikation:** Placenta previa.

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

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

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

**Effektivitet:** se Tabell 2.

**Patientupplevelse:** I en metaanalys rapporterades obehag och smärta hos 70 % av kvinnorna.(14) Boulvain et al. beskriver också obehag (31%) och smärta (22%) i förbindelse med hinnpolslösning.(16) Obetydliga blödningar är vanligare efter hinnsvepning jämfört med expektans (45% vs 26%, p=0,02). Majoriteten (77%) av kvinnorna tyckte att fördelarna övervägde nackdelarna och 87% rekommenderade hinnsvepning till andra patienter.

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

Referens	Utfall	Resultat Relativ risk (95% KI)	Slutsats	Kommentar
Cochrane (15)	Spontan start (17 studier n=3170)	RR 1,21, 95% KI 1,08-1.34	Rutinmässig hinnsvepning ökar sannolikheten för en spontan start av förlossning och minskar därmed andelen induktioner	Kan medföra obehag, blödning och oregelbundna kontraktioner.
	Induktion med andra metoder (16 studier n=3224)	RR 0,73, 95% KI 0,56-0,94		

**Konklusion:** Hinnsvepning minskar risken för induktion med andra metoder och ökar sannolikheten för en spontan start. Studierna är gjorda vid fullgången graviditet.

**GRADE** ⊕⊕○○ Begränsat vetenskapligt underlag

#### Amniotomi

**Litteratur:** En systematisk översikt från Cochrane(17) med en RCT (n=20).

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

**Kontraindikation:** Vasa previa, placenta previa

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

En möjlig förklaring till effekten av amniotomi är frisättning av endogent prostaglandin, som kan påverka cervix och stimulera värkar.

**Effektivitet:**

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

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

**Risker:** Navelsträngsframfall. Uppåttigande infektion.

**Konklusion:** Enbart amniotomi är otillräckligt studerat

**GRADE ⊕○○○** otillräckligt vetenskapligt underlag

## Ballongkateter

**Litteratur:** Cochrane (18)

**Indikation:** Induktion av förlossning vid omogen cervix (Bishops score <6).

**Kontraindikationer:**

Förlossningsvärkar (risk för överstimulering)

Vattenavgång (risk för infektion)

Vaginal infektion eller korioamnionit

Placenta previa eller lågt sittande placenta (risk för blödning)

**Metod:** Tryck mot cervix medför en ökad frisättning av prostaglandin och/eller oxytocin lokalt, samt en hinnpolsslösande effekt av ballongen mot inre modernmunnen.

**Typer av ballongkatetrar:** Inkluderar olika typer av hydrofila- eller syntetiska osmotiskt verkande dilatatorer och ballongkatetrar som införs i cervixkanalen. Bara ballongkatetrar används i Sverige. Cook® katetern är registrerad för induktion, övriga katetrar används off-label.

**Enkelballongkateter** (t.ex. Foleykateter nr 14-16-18-24, med 25-60 ml ballong). Införs genom cervixkanalen, därefter fylls ballongen med NaCl-lösning 0,9%. Ballongen dras tillbaka så att den ligger mot inre modernmunnen. Katetern fixeras sedan på patientens lår. Man kan eventuellt dra i katetern. Katetern kommer ut av sig själv eller tas bort efter 12-18 timmar, vid vattenavgång eller när förlossningen börjar.

**Dubbelballongkateter** (t.ex. ARD-kateter (Atad Ripener device) med en uterin och en cervikovaginal ballong samt tre-vägsventil). Katetern med tomma ballonger införs genom cervixkanalen och placeras på var sin sida av inre modernmunnen. Ballongen vid inre modernmunnen och därefter ballongen med yttre modernmunnen fylles stegvis med 20 ml NaCl åt gången till totalt max 80 ml NaCl i varje ballong. Det är inte nödvändigt att dra i katetern. Katetern tas bort efter 12-18 timmar, vid vattenavgång eller när förlossningen börjar.

Inga skillnader mellan enkelballong och dubbelballongkateter då det gäller andel vaginalförlösta inom 24 timmar eller andel kejsarsnitt (18).

Vanligen utförs amniotomi och ett oxytocindropp sätts efter att behandlingen med ballong är avslutad.

**Effektivitet:** Se Tabell 3 och 4

**Ballongkateter vs ingen behandling:** Två RCT, båda med få deltagare, har jämfört användning av ballongkateter med ingen behandling. I den ena studien (n=127) jämfördes cervix elasticitet hos kvinnor som fick ballongkateterbehandling i 12 timmar med kvinnor utan behandling.(19)

Omogen cervix påvisades hos 6% av kvinnorna behandlade med ballongkateter jämfört med 86 % av kvinnorna i kontrollgruppen. Den andra studien (n=44) visade samma frekvens kejsarsnitt hos kvinnor med ballongkateter och de kvinnor som fick ingen behandling.(20)

**Ballongkateter vs dinoproston:** I en Cochraneanalys(18) av totalt 113 RCT (n=22 373 kvinnor) jämfördes användning av ballongkateter med dinoproston. Efter ballongkateter var 53,3 % vaginalt oförlösta inom 24 timmar jämfört med 52,8% i prostaglandingruppen. Kejsarsnittsfrekvensen var ungefär lika i båda grupperna (27% jämfört med 25%).

**Ballongkateter vs dinoproston:** I en Cochraneanalys(18) av totalt 113 RCT (n=22 373 kvinnor) jämfördes användning av ballongkateter med dinoprostone. Ingen skillnad i andelen vaginalt oförlösta inom 24 timmar jämfört med i dinoprostongruppen. Kejsarsnittsfrekvensen var lika i båda grupperna (23,8%). Risken för överstimulering var mindre vid användning av ballongkateter. Risken för allvarlig neonatal morbiditet eller perinatal död var större i dinoprostongruppen.

**Ballongkateter vs vaginalt misoprostol:** I en Cochraneanalys(18) jämfördes användning av ballongkateter med vaginal misoprostolbehandling. Det sågs ingen skillnad i andel oförlösta inom 24 timmar eller förekomst av kejsarsnitt mellan grupperna. I misoprostolgruppen var det ökad risk för överstimulering med CTG påverkan.

**Ballongkateter vs peroralt lågdos misoprostol (50mikrogram eller mindre):**

Ingen skillnad i andel vaginalförlösta inom 24 timmar mellan grupperna. Ökad andelen kejsarsnitt i ballonggruppen men inga skillnader i risken för överstimulering med CTG-påverkan(18)

**Komplikationer:** Användning av ballongkateter är associerat med lägre risk för överstimulering med CTG-påverkan jämfört med dinoproston och misoprostol vaginalt, men inte med peroralt misoprostol(18). Det finns inte data som visar ökad neonatal eller maternell morbiditet, några enstaka studier har studerat obehag hos modern. Obehagen kommer i samband med inläggningen, eller består av smärtor nedtill i buken som leder till att katetern ibland måste tas bort. Det är inte visat någon förhöjd risk för infektion hos ballongkateteranvändare med intakta hinnor vid förlossningsstart.

I en systematisk review av 9 studier där man inducerat hos patienter med vattenavgång utan värkar fann man en tendens till ökad risk för korioamnionit vid användning av ballong (RR 1,84 , 95% KI 0,91–3,73)(21). Risken för korioamnionit var högre i ballonggruppen än i oxytocingruppen (RR 3,2, 95% KI 1.17-8.70 (21). Det finns en teoretisk risk för blödning men inga studier har redovisat detta eller beskrivet det som vanligt förekommande. I en jämförande studie där kvinnor randomiserades till manuell applikation eller användande av spekulum vid insättningen av ballongkatetern skattades smärtupplevelsen lägre vid manuell applikation.(22)

Gemensamt för studierna är att det var små studiepopulationer, vilket leder till svårvärderade resultat. Dessutom är exponeringen olika i de studier som sammanställts. De flesta studiepopulationer utgörs av förstföderskor eller kvinnor som inte tidigare haft en komplicerad förlossning.

**Tabell 3. Ballongkateter jämfört med vaginalt dinoprostion (vaginalgel eller pessar), sammanfattning av vetenskapligt underlag. Cochrane(18)**

Utfall (n=studiepop)	Resultat Relativ risk (95% KI)	Slutsats
Ej vaginalförlösta inom 24 timmar (n=1685)	53,3% vs 52,8% RR 1.01 (0.82 to 1.26)	Ingen skillnad
Överstimulering med CTG påverkan (n= 1966)	1,1% vs 3,1% RR 0.35, 95% KI 0.18 to 0.67	Risken för överstimulering var mindre vid användning av ballongkateter.
Kejsarsnitt (n=6619)	23,8% vs 23,8% RR 1.00, 95% KI 0.92-1.09	Ingen skillnad
Allvarlig neonatal morbiditet eller perinatal död (n=2757)	0,9% vs 2,0% RR 0.48, 95% KI 0.25 to 0.9	Risken för allvarlig neonatal morbiditet eller perinatal död var större i dinoprostiongruppen
Allvarlig maternell morbiditet/död (n=1481)	0,1% vs 0,3% RR 0.20 95% KI 0.01 to 4, 2	Ingen skillnad
Apgar score <7 5 minuter (n=4271)	1,6% vs 2,2% RR 0,74, 95% KI 0.49 to 1.14	Ingen skillnad
Vårdade neonatalavd. (n=3647)	6% VS 7,4% RR 0.82, 95% KI 0.65 to 1.04	Ingen skillnad

**Konklusion:**

Ballongkateter jämfört med dinoprostion:

- ger sannolikt ingen skillnad i andel vaginalförlösta inom 24 timmar **GRADE ⊕⊕○○**
- minskar risken för överstimulering med CTG-påverkan **GRADE ⊕⊕○○**
- påverkar inte andelen kejsarsnitt **GRADE ⊕⊕○○**
- minskar risken för allvarlig neonatal morbiditet eller perinatal död **GRADE ⊕⊕○○**
- otillräckligt vetenskapligt underlag för utvärdering av ev, skillnader i allvarlig maternell morbiditet/mortalitet. **GRADE ⊕○○○**
- påverkar sannolikt ej risken för Apgar score <7 5 minuter **GRADE ⊕⊕○○**
- påverkar sannolikt ej risken för vård neonatalavd. **GRADE ⊕⊕○○**

**Tabell 4. Ballongkateter jämfört med peroral lågdos misoprostol, sammanfattning av vetenskapligt underlag. Cochrane (23)**

Utfall (n=studiepop)	Resultat Relativ risk (95% KI)	Slutsats
Ej vaginalförlösta inom 24 timmar (n=1044)	57,4% vs 43,5% RR 1.32 , 95% KI 0.98-1.79	Ingen skillnad
Överstimulering med CTG påverkan (n= 2828)	2,2% vs 1,7% RR 1.31, 95% KI 0.78-2.21	Ingen skillnad
Kejsarsnitt (n=2993)	27,1% vs 22,7% RR 0.84, 95% KI 0.75-0.95	Högre andel kejsarsnitt vid användning av ballongkateter.
Allvarlig neonatal morbiditet eller perinatal död (n=2757)	-	-
Allvarlig maternell morbiditet/död (n=1481)	-	-
Apgar score <7 vid 5 minuter (n=941)	1,7% vs 1,3% RR1.29, 95% KI 0.69-2.39	Ingen skillnad
Vårdade neonatalavd.	4,6% vs 3,7% RR 1.24, 95% KI 0.87-1.76	Ingen skillnad

### Konklusion:

Ballongkateter jämfört med peroral lågdos misoprostol:

- ger sannolikt ingen skillnad i andel vaginalförlösta inom 24 timmar **GRADE ⊕⊕○○**
- påverkar sannolikt inte risken för överstimulering med CTG-påverkan **GRADE ⊕⊕○○**
- ökar sannolikt andelen kejsarsnitt **GRADE ⊕⊕○○**
- otillräckligt vetenskapligt underlag för utvärdering av ev, skillnader i risken för allvarlig neonatal morbiditet eller perinatal död **GRADE ⊕○○○**
- otillräckligt vetenskapligt underlag för utvärdering av ev, skillnader i allvarlig maternell morbiditet/död **GRADE ⊕○○**
- påverkar sannolikt ej risken för Apgar score <7 5 minuter **GRADE ⊕⊕○○**
- påverkar sannolikt ej risken för vård på neo avdelning **GRADE ⊕⊕○○**

## Medicinska induktionsmetoder

### Bakgrund

Prostaglandiner (PG) är omättade fettsyror härstammande från arachidonsyra som förekommer naturligt i kroppen som PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PHI<sub>2</sub> (prostacyclin) och TXA<sub>2</sub> (tromboxan A<sub>2</sub>). De har olika verkningsmekanismer och varierande effekt i olika målorgan. Såväl PGE<sub>2</sub> (dinoproston) som PGF<sub>2</sub>-alfa (karboprost trometamin) är välkända prostaglandiner involverade i förlossningsstarten via effekter på uteruskontraktilitet, ruptur av fosterhinnor samt cervixmognad. Endast PGE<sub>1</sub> (misoprostol) och PGE<sub>2</sub> (dinoproston) är aktuella för induktion av förlossning i tredje trimestern där utmognad av cervix önskas. De bidrar till enzym- och receptoraktivering i cervix uteri och även i corpus. Vid induktion är effekten på cervix det primära. Vid förlossningens start och utmognad av cervix påverkas bindväven med nedbrytning och omlagring av kollagenet samt förändringar i proteoglykansammansättning via bindvävspåverkande enzymer som metalloproteinaser.(24) Inflammatoriska mediatorer som cytokiner och inflammationsceller ökar(25) och endokrina faktorer som östrogen, progesteron och androgennivåer är involverade utmognadsprocessen.(26, 27)

Ovanliga biverkningar av prostaglandiner, som dock sällan behöver medikamentell behandling, är feber, kräkningar och diarré. PGE<sub>2</sub> verkar bronkdilaterande – inte bronkkonstrangerande.(28)

Studier av effekten på myometriet från patienter i slutet på tredje trimestern har visat att oxytocin ger den största effekten på kontraktilitet. Även PGE<sub>1</sub> ger en signifikant ökad kontraktilitet jämfört med kontrollgruppen och jämfört med PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> har i en studie visat att tonus inte ökar i myometriet.(29)

Uppgifter om optimalt tidsintervall efter applikation av prostaglandin till stimulering med oxytocin är sparsamma. I en systematisk översikt från Canada(30) rekommenderas att oxytocinstimulering inte påbörjas förrän fyra timmar förflutit efter senaste applikation av prostglandin.

### Dinoproston

#### Preparat registrerade i Sverige:

Minprostin<sup>®</sup>, 2 mg vaginalgel; Minprostin<sup>®</sup> 1mg, vaginalgel; Propess<sup>®</sup> 10mg vaginalinlägg; Minprostin 0,5mg intracervikal gel är avregistrerat.

#### Bakgrund

Prostaglandin E<sub>2</sub> (dinoproston) är ett sedan länge använt prostaglandinpreparat. Det administreras vaginalt som tablett, gel eller depåpreparat i form av vaginalinlägg Dinoproston påverkar cervix och gör den mjukare och mer eftergivlig. Mekanismen är inte klarlagd men inflammatorisk påverkan(25) liksom hormonbalansen med påverkan av östrogen, progesteron och androgennivåer verkar vara av betydelse.(26, 27) Nedan kommer behandling med intracervikal gel, intravaginal gel och depåpreparat behandlas. Det finns ett flertal beredningsformer för vaginal applikation där doser och tider för applikation samt behandlingstid skiljer sig åt.

Ett flertal internationella riktlinjer har utarbetats. Enligt utdrag från NICE (31) som kom 2008 föreslås följande: Dinoproston gel-administration: 1-2 mg vaginalt var 6-8 timme, maximalt 6 mg/dygn. Maxdos 4 mg vid varje applikation.

**Litteratur:** NICE-guidelines NH 207, uppdaterad nov 2021 och två Cochraneöversikter samt litteratursökning i Pub Med.

I NICE Guideline NG207 utfördes network meta-analyser (NMA) av effektivitet och säkerhet med de mekaniska och farmakologiska metoder som används vid induktion av förlossning. Data från en publicerad NMA analys från 2016 användes med tillägg av senare publicerade RCT.s.(32) (Date of last search: 13/05/2020). I arbetet inkluderades 564 randomiserade kontrollerade studier (RCTs.) Majoriteten av RCTs ingick i NMA studien 2016 (n=467) och ytterligare 97 studier inkluderades efter uppdaterad litteratursökning. Data finns för såväl oxytocin, misoprostol och ballonginduktion och många andra induktionsmetoder men nedan följer utdrag av data gällande dinoproston i beredningsformer som finns eller tidigare funnits tillgängliga i Sverige

### NICE network meta-analys (NMA)

Resultatet av network meta-analysen (NMA) med utfallet, icke uppnådd förlossning inom 24 timmar efter intervention, baserades på 141 studier. Där jämfördes 20 olika interventioner inkluderande totalt 29 056 kvinnor. 27 av studierna inkluderade endast enkelbördsgraviditeter. Inklusionskriteriet med Bishops score  $\leq 6$  gällde för 115 studier. I 22 av studierna ingick endast förstföderskor. Kvinnor som genomgått tidigare kejsarsnittsförlossning ingick i 13 studier men utgjorde mindre än en tredjedel av de inkluderade studierna. 420 studier exkluderades för att relevant utfall saknades och 3 exkluderade av andra skäl(5)

Resultat av jämförelsen presenteras som Odds Ratio (OR) för att inte uppnå vaginal förlossning inom 24 timmar; där dinoproston i olika former jämförs mot placebo (dvs lågt OR betyder hög sannolikhet för vaginal förlossning inom 24 timmar).

Subanalys av studier med kvinnor där Bishop Score  $\leq 6$ . redovisas Inkluderat: 115 studier, 18 olika interventioner 24,242 kvinnor.

**Tabell 5. Icke uppnådd förlossning inom 24 timmar efter dinoproston (PGE2) jämfört med placebo:**

Induktionsmetod	OR, 95% KI n=29056	OR, 95% KI BS $\leq 6$ ; n=242	Kommentar
PGE 2 vaginal gel	0,17 (0,08-0,34)	0,21 (0,09 - 0,48)	Hög sannolikhet för vaginal förlossning inom 24 timmar, även för BS $\leq 6$ p
PGE 2 vaginalt pessar/ inlägg slow -release	0,21 (0,09-0,43)	0,25 (0,10 - 0,57)	Hög sannolikhet för vaginal förlossning inom 24 timmar, även för BS $\leq 6$ p
PGE 2 intracervikal gel	0,22 (0,11-0,43)	0,27 (0,12 - 0,58)	Hög sannolikhet för vaginal förlossning inom 24 timmar, även för BS $\leq 6$ p

Vid induktion av kvinnor med utfallet ingen vaginal förlossning inom 24 timmar, visade att vaginalt dinoprostion (slow-release tablett) och vaginal gel (PGE2) ökade sannolikheten för vaginal förlossning inom 24 timmar jämfört med placebo (lägre OR) i hela studiematerialet av kvinnor och i även undergruppen av kvinnor med en Bishop-score  $\leq 6$ .

Resultatet av network meta-analysen (NMA) med utfallet, överstimulering med fosterljudspåverkan vid induktion av förlossning med dinoprostion jämfört med placebo. Inkluderade studier var 172, totalt 36 849 kvinnor ingick. I 19 studier inkluderades endast förstföderskor. Vidare inkluderade 41 studier kvinnor med vattenavgång och 15 studier kvinnor med tidigare kejsarsnittsförlossning, men de utgjorde mindre än en tredjedel av de inkluderade. 55 studier inkluderade både fullgångna och prematura förlossningar medan 92 studier innefattade kvinnor gravida  $>37$  veckor, vidare innefattade 14 studier kvinnor med  $>40$  veckors gravlängd. Endast 7 studier inkluderade flerbörd. Exkluderade studier: 333 studier med fel utfall och ytterligare 59 exkluderades av andra orsaker, ref NICE.

Subanalys Bishop score  $\leq 6$ p: 143 inkluderade studier med totalt 31 556 inkluderade kvinnor

**Tabell 6. Risk för överstimulering med fosterljudspåverkan vid induktion med dinoprostion (PGE2) jämfört med placebo:**

Induktionsmetod	OR 95% KI n=29056	OR 95% KI BS $\leq 6$ p; n=31556	Kommentar
PGE 2 intracervikal gel	2,27 (1,00 – 5,62)	2,00 (0,79 – 5,38)	Kan eventuellt öka risk för överstimulering men osäker signifikans varför detta är svårtolkat
PGE 2 vaginal gel	3,50 (1,41 - 9,40)	3,45 (1,24 – 10,53)	Ökad risk för överstimulering med fosterljudspåverkan
PGE2 vaginalt pessar/inlägg slow-release	4,60 (1,53 - 9,15)	4,98 (1,82-15,01)	Ökad risk för överstimulering med fosterljudspåverkan

Analysen visar att vaginalt administrerat dinoprostion (PGE2) ökar risken för överstimulering med fosterljudspåverkan jämfört med placebo, ökningen var signifikant för vaginal gel och vaginalinlägg/pessar. Analysen visade inga bevis för att en beredning av vaginal dinoprostion (PGE2) var säkrare än de andra. Rekommendationen från analysen är därför att risken för överstimulering bör diskuteras med kvinnan om dinoprostion (PGE2) preparat, användes och att tillverkarens rekommendationer måste följas.

Resultatet av network meta-analysen (NMA) med utfallet "risk för kejsarsnitt" vid induktionsbehandling med dinoprostion jämfört med placebo: 485 studier inkluderades med 81 995 kvinnor. I 14 studier inkluderades flerbördsgraviditeter. 259 studier inkluderar kvinnor med fullgången eller överburen graviditet medan det i 118 studier ingick såväl fullgångna gravida kvinnor och en liten del kvinnor med prematur förlossning. 363 av studierna hade som inklusionskriterie Bishop score  $\leq 6$ . Kvinnor med vattenavgång ingick i 62 studier och kvinnor med tidigare kejsarsnittsförlossning i 31 men de utgjorde där mindre än en tredjedel av studiepopulationen. Exkluderade studier: 26 saknade relevant utfall, 53 studier exkluderades av andra orsaker, ref NICE.



**Tabell 7. Risk för kejsarsnitt vid induktion med dinoprostion (PGE2) jämfört med placebo.**

Induktionsmetod	OR 95% KI n=81 995	OR 95% KI BS ≤6 n=63 034	Kommentar Risk för bias p.g.a. indikationen för kejsarsnitt
PGE 2 vaginalt pessar/inlägg slow release	0,84 (0,68 – 1,03)	0,82 (0,66 - 1,02)	Brett konfidensintervall
PGE 2 vag gel	0,85 (0,75 - 1,01)	0,82 (0,68 - 0,99)	Minskar sannolikt risken för kejsarsnitt Vid BS ≤ 6
PGE 2 intracervikal gel	0,91 (0,77 - 1,08)	0,88 (0,74, 1,05)	Brett konfidensintervall

Ingen av dessa behandlingar visade sig orsaka en signifikant ökning av antalet kejsarsnittsfödslar jämfört med placebo. PGE 2 Vaginal gel gav sannolikt färre kejsarsnittsförlossningar vid induktion hos kvinnor med Bishop score <6 än vid behandling med placebo.

Resultatet av network meta-analysen (NMA) med utfallet, Vård på neonatalavdelning och eller neonatal intervention vid induktion med dinoprostion (PGE2) jämfört med placebo: 186 studier inkluderades med 43 283 kvinnor. 25 studier inkluderade enbart förstföderskor och fem inkluderade specifikt omföderskor De inkluderade kvinnorna i 146 av studierna hade Bishop score ≤6 och i fem studier inkluderades kvinnor med Bishop score > 6. I 99 studier var kvinnornas grav längd >37 veckor, 49 studier inkluderade både prematura och fullgångna graviditeter, medan graviditetslängd >40 veckor förekom hos inkluderade kvinnorna i 30 studier. 169 av studierna var singelgraviditeter och 157 av studierna inkluderade bara kvinnor utan tidigare kejsarsnittsförlossning. 14 studier inkluderade kvinnor med tidigare kejsarsnitt men de utgjorde mindre än en tredjedel av studiepopulationen. I 46 av studierna ingick kvinnor med vattenavgång medan 111 studier endast inkluderade kvinnor med intakta hinnor. 339 studier saknade relevant utfall och 39 studier exkluderades p.g.a.. andra orsaker.(5)

**Tabell 8. Risk för vård vid neonatalavdelning vid induktion med dinoprostion jämfört med placebo**

Induktionsmetod	OR 95% KI n= 43 283	OR 95% KI BS ≤6 , n=37 387	Kommentar
PGE2 Vaginal inlägg (slow release)	1,27 (0,79 - 2,03)	1,30 (0,77 – 2,16)	Inga skillnader
PGE2 vaginal gel	1,41 (0,93 - 2,14)	1,41 (0,89 – 2,24)	Inga skillnader
PGE2 intracervikal	1,27 (0,83 - 1,96)	1,39 (0,85 - 2,27)	Inga skillnader

Utfallet visade inga skillnader i inläggning vid neonatalavdelning med alla vaginala dinoprostion (PGE2) preparat. Dock stor osäkerhet i effekten där OR inte visade någon statistisk signifikans.

För beräkning av utfallet perinatal död, maternell död och morbiditet samt även för subanalysgällande kvinnor med Bishop score > 6 var data otillräckliga för att möjliggöra analys med NMA. Parvisa jämförelser utfördes för dessa utfall. PGE2 i olika administreringar jämfördes inbördes och mot alla administreringsformer av misoprostol, mot

alla typer av ballongkateter och mot oxytocinstimulering. Resultatet visade ingen påverkan på neonatal död, maternell mortalitet eller morbiditet av de olika induktionsmetoderna med PGE<sub>2</sub>

Sammanfattande bedömning av NMA analysen i NICE guideline: Jämfört med varandra enligt NMA fanns inga bevis till stöd för användningen av ett av preparaten av vaginal dinoproston (PGE<sub>2</sub>) framför ett annat preparat med Dinoproston (PGE<sub>2</sub>).

#### Cochraneöversikt 2009 (uppdaterad 2014):

Vaginalt prostaglandin (PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2a</sub>) för induktion av förlossning i tredje trimestern har utvärderats i en Cochraneöversikt 2014 (33), som är en uppdatering av en systematisk översikt som publicerades 2009 av Kelly et al.(34) I Cochranerapporten utvärderas effekten av induktion med vaginal applikation av PGE<sub>2</sub> (dinoproston) och PGF<sub>2a</sub> (karboprost) jämfört med placebo eller ingen behandling och man jämför utfallet vid olika vaginala applikationsformer för dessa prostaglandiner. Jämförelser med Misoprostol (PGE<sub>1</sub>) ingår inte i denna systematiska översikt. Totalt 70 RCTs är inkluderade i översikten (n=11 487). Jämfört med översikten från 2009 har 7 nya RCTs med sammanlagt 778 kvinnor tillkommit.

**Tabell 9. PGE<sub>2</sub> (alla regimer) jämfört med placebo eller ingen behandling för induktion av förlossning hos fullgångna gravida. Evidensgradering enligt GRADE från Cochrane. (33)**

Referens Antal patienter (studier)	Utfall	Resultat Relativ Risk (95% KI)	Kommentar
384 (2 RCT)	Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar.	RR 0,32 (0,02-4,83)	Användbara data i bara 2 av 15 RCT som rapporterar tid som utfall. Totalt 39 studier. Otillräckligt underlag. <b>GRADE ⊕○○○</b>
1359 (15 RCT)	Överstimulering med påverkan av fosterhjärt-frekvens.	RR 3,16 (1,67-5,98)	Risken för bias oklar i alla studier vilket är en begränsning. <b>GRADE ⊕⊕⊕○</b>
6599 (36 RCT)	Kejsarsnitt	RR 0,91 (0,81-1,02)	Den största studien med en fjärdedel av patienterna har låg risk för bias. I de övriga oklar bias. <b>GRADE ⊕⊕○○</b>
3638 (9 RCT)	Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet.	RR 0,46 (0,09-2,31)	Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader. <b>GRADE ⊕○○○</b>
530 (3 RCT)	Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet.	RR 2,23 (0,34-14,76)	Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader. <b>GRADE ⊕○○○</b>
2242 (16 RCT)	Apgar Score vid 5 min <7	RR 1,28 (0,86-1,22)	För små för att se skillnader <b>GRADE ⊕○○○</b>
2002 (12 RCT)	Vård vid neonatal avd/NICU	RR 0,94 (0,78-1,14)	För små för att se skillnader <b>GRADE ⊕○○○</b>

#### Cochraneöversikt 2008:

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

Totalt tretton studier med sammanlagt 1436 kvinnor jämförde dinoproston i depåform jämfördes med dinoproston, alla typer av beredning. Tre studier, n=450, visade ingen skillnad

i sannolikheten för vaginal förlossning inom 24 timmar, måttlig evidensgrad. Analys från fem studier (n=643) visade ingen skillnad i risken för överstimulering med fosterhjärtpåverkan; RR 2,15 (95% KI 0,89-5,21), måttlig evidensgrad med oklar risk för bias. Ej heller risken för kejsarsnitt skiljde sig mellan grupperna, 11 studier, 1262 kvinnor, (20,4% vs 20,1%, RR 1,02, 95% KI 0,82-1,26). Materialet var för litet för att utvärdera maternella och fetala komplikationer. Ingen skillnad vaginal förlossning efter 24 timmar eller risk för överstimulering med fosterhjärtljudpåverkan. **GRADE** ⊕⊕⊕○

### Effektivitet dinoproston vaginal gel vs intracervikal gel

I en Cochrane review 2008 (35) analyserades sammanlagt 29 RCT studier med sammanlagt 3 881 kvinnor där induktion med intracervikal applikation av PGE<sub>2</sub> jämfördes med intravaginal applikation av PGE<sub>2</sub>. Elva RCT studier visade att vaginal administration resulterade i fler vaginala förlossningar inom 24 timmar efter induktionsstart RR 1,26 (95% KI 1.12-1.42). Kejsarsnittsfrekvensen skiljde sig inte åt mellan grupperna (28 studier); RR 1,07 (95% KI 0,93-1,22). Resultat från 13 studier, visade ingen skillnad i antal överstimuleringar med fosterhjärtpåverkan; RR 0,76 (95% KI 0,39-1,49). Ingen evidensgradering eftersom inget preparat för intracervikal applikation är registrerat i Sverige efter 2015-12-31.

### Litteratursökning Pub Med 2021

Söksträng i Pub 2015/01/01 - 2021/11/02 (induction of labour OR induction of labor) AND( amniotomy OR balloon catheter OR dinoproston OR sweeping of the membranes OR membrane sweep OR misoprostol OR oxytocin) gav 977 artiklar där med filter Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Meta-analysis resulterade i 157 artiklar. Vid genomgång av abstrakt identifierades nio studier gällde dinoproston (PGE<sub>2</sub>) med utfall relevant för översikten. Tre RCT ingår i NICE guidelines och tre studier är meta-analyser av systematiska översikter

**Tabell 10. Tre studier och tre systematiska översikter med meta-analyser gällande induktion med dinoproston som tillkommit enligt ny sökning**

Studie , år, typ, (n) antal pat/studier	Utfall	Resultat	Kommentar
Wang 2021(36), RCT, nA=2280, nB=2115 A: oralt PGE1 20-30 ug B: vaginalt PGE 2 10mg slow release	Förlossning med kejsarsnitt	A 21,7%. B 27,0% p=0,008	Ökad frekv kejsarsnitt med PGE2
	Överstimulering med fosterhjärtljudspåv.	A 3,6%. B 8,6% p=0,007	Ökad frekv fosterhjärtpåv PGE2
Diguisto(37), 2021,RCT nA=610, nB=610 A: Cocks kateter B: vag PGE2 10mg slow release	Andel kejsarsnitt	95 % KI (-2,1 % - 3,1 %)	Ingen skillnad
	Tid till förlossning	6,5 timmar kortare tid för PGE2 95 % KI (5,0- 7,9), p < 0,001	Kortare tid för PGE2
	Apgar Score, Vård vid neonatalavd, maternella kompl		Ingen skillnad

Itoh 2021(38), RCT, n=114 A: vag PGE 2 10mg slow release B: placebo	Tid till vaginal förlossning A:B	A; 26 timmar B:33timmar OR 2,5; 95 % KI (1,6-3,9); p < 0,0001,	Kortare tid för PGE2
	Andel kejsarsnitt	A 18,7%. B 13,9% p=0,55	PGE2 ökar inte sannolikhet för vaginal förlossning
Liu, 2019, (39) meta-analys, 5 RCT, n=603 A: cooks kateter B: PGE 2 10mg slow release	Vaginal förlossning inom 24h	RR1,21, 95 % KI (0,93-1,59)	Ingen skillnad
	Incidens kejsarsnitt	RR 0,99, 95 % KI (0,77-1,27)	Ingen skillnad
	Överstimulering	RR 0,17, 95 % KI (0,06-0,54)	Ökad risk vid PGE2
	Arteriell blodgas navelsträng, pH < 7,1	RR 0,36, 95 % KI (0,15-0,84)	Ökad risk vid PGE2
Du, 2017, meta-analys, 9 RCT, n=1866 A dubbel ballong kateter B PGE2 vag gel 2-6mg/ vag inlägg 3-12 mg	Vaginal förlossning inom 24h	RR 0,95; 95 % KI (0,78- 1,16)	Ingen skillnad
	Incidens kejsarsnitt	RR 0,92; 95 % KI (0,79 -1,07)	Ingen skillnad
	Överstimulering	RR 10,02; 95 % KI (3,99 - 25,17)	Ökad risk vid PGE2
	Neonatal intensivvård	RR 1,31; 95 % KI (1,01 - 1,69)	Ökad risk vid PGE2
Zhu, 2018,(40) meta-analys, 8 RCT, nA=1191, nB=1199 A=ballonkateter B= PGE2 olika styrkor vaginalt	Tid till förlossning	Medelvärde 0,71 h; 95 % KI (-2,50 - 3,9)	Ingen skillnad
	Incidens kejsarsnitt	RR 0,91 95% KI (0,78-1,07)	Ingen skillnad
	Överstimulering		Ingen skillnad
	Apgar >7		Ingen skillnad

I en RCT 2021(Wang)(33) jämfördes oralt misoprostol (PGE1) 20-30 ug/h med dinoprostol (PGE2) (slow-release) vaginalinlägg (Propress) 10mg.(36) I studien ingick 2280 kvinnor som fick PGE1 där 78,3% förlöstes vaginalt. Av 2115 kvinnor som fick vaginalt PGE2 förlöstes 72,9% vaginalt, (p = 0,005). Kejsarsnitt utfördes hos 632 (21,7%) vid PGE1 behandling och 783 (27,0%) kvinnor som fick PGE2 (p = 0,008). Överstimulering med fosterljudpåverkan (FHR) sågs hos 104 (3,6 %) och 249 (8,6 %) kvinnor i misoprostol respektive dinoprostongruppen (p = 0,007). Frekvensen av icke normala fetala hjärtfrekvensförändringar var lägre i misoprostolgruppen jämfört med dinoprostongruppen (p = 0,006).

En randomiserad kontrollerad multicenterstudie studie (Diguisto)(34) på 15 franska förlossningsenheter inkluderade kvinnor planerade för induktion gravid i vecka  $\geq 41+0$  och  $\leq 42+0$  med Bishop-poäng  $< 6$ , intakta hinnor och ingen historia av kejsarsnitt.(37). Kvinnorna

(n=610) randomiserades till induktion med Cocks ballongkateter eller dinoprostion (n=610) 10mg vaginalt slow-release (Propress). Kejsarnittsfrekvensen skiljde sig inte mellan studiegrupperna 5,8 % (35/607) vid induktion med ballongkateter och 5,3 % (32/609) vid induktion med dinoprostion, 0,5% skillnad, 95 % KI (-2,1 % - 3,1 %) p = 0,70). Tiden från induktionsstart till förlossning var kortare vid behandling med dinoprostion, 23 timmar, jämfört med 32 timmar för ballongkatetergruppen, median 6,5h 95 % KI (5,0- 7,9), p < 0,001), Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de två grupperna för utfallet infektion vid förlossning, inläggning vid neonatalavdelning, Apgar Score eller andra förlossnings-, mödra- och neonatala resultat.

En japansk RCT (Ito) (2021) inkluderande 114 kvinnor med Bishop score  $\leq 4$  gravida i vecka 41 planerade för induktion av förlossning med dinoprostion 10 mg slow release (Propress) eller placebo. (38)

Dinoprostion under maximalt 12 timmar visade signifikant snabbare cervixmognad mognadshastighet (47,4 % respektive 14,3 ; p = 0,0002). Mediantiden från administrering till vaginal förlossning var kortare i dinoprostion-gruppen än i placebogrupperna (26,18 timmar mot 33,02 timmar; OR 2,51; 95 % KI (1,60-3,92); p < 0,0001). Kejsarnittsfrekvensen skiljde sig inte signifikant mellan grupperna 18,7 % i dinoprostiongruppen och 13,9 % i placebogrupperna, ( p= 0,5477).

I en meta-analys av Liu et al 2019 jämfördes induktion med Cook ballong kateter och dinoprostion (PGE2) ( 10mg vaginalinlägg slow-release)(39) i fem RCT studier med totalt 603 kvinnor; 305 kvinnor inducerades med dubbelballongkateter och 298 med dinoprostion). Analysen visade ingen skillnad mellan grupperna för tiden till uppnådd vaginal förlossning inom 24 timmar (RR1,21, 95 % KI (0,93-1,59) och ingen skillnad i incidens av kejsarsnitt (RR 0,99, 95 % KI (0,77-1,27) ). Överstimulering hade högre incidens (RR 0,17, 95 % KI 0,06-0,54) och arteriellt blodgasvärde från navelsträngen pH < 7,1 (RR 0,36, 95 % KI 0,15-0,84) vid induktion med dinoprostion (PGE2).

En metaanalys 2017 (Du) av nio studier (1866 patienter) som jämför effekt vid induktion av dubbelballongkateter och dinoprostion (PGE2) där vaginalgel 2-6 mg och vaginalinlägg 3-12 mg användes visade jämförbara utfall med avseende på frekvensen av kejsarsnitt (RR 0,92; 95 % KI 0,79 -1,07), vaginal förlossning inom 24 timmar (RR 0,95; 95 % KI 0,78-1,16) och maternella biverkningar , men risken för överstimulering (RR 10,02; 95 % KI 3,99, 25,17) och behov av neonatal intensivvård (RR 1,31; 95 % KI 1,01, 1,69) ökade signifikant hos kvinnor som fick PGE2.(41)

En meta- analys och systematisk översikt 2018 (Zhu) där åtta randomiserade studier jämförde induktion med ballongkateter hos 1191 kvinnor med induktion med dinoprostion vaginalt hos 1199 kvinnor där doserna varierade i de olika studierna. Inga skillnader visades för tiden mellan induktionsstart till förlossning medeltid 0,71 h; 95 % KI (-2,50 - 3,91); p = 0,67 eller för andelen kejsarsnittsförlossningar RR 0,91 95% KI (0,78-1,07). Ingen skillnad kunde ses mellan induktionsmetoderna vad gäller Apgar-poäng eller biverkningar, infektionsfrekvens hos modern, postpartumblödning och överstimulering.(40)

## *Konklusion baserad på NICE, Cochrane och ny sökning:*

### **Dinoproston vaginalt jämfört med placebo:**

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

## **Misoprostol**

### **Preparat registrerade i Sverige:**

Tablett Cytotec® 200 µg , Tablett Angusta® 25µg

Misoprostol är en syntetisk prostaglandin E<sub>1</sub>-analog. Läkemedlet Cytotec® används ”off-label” medan Angusta® är godkänt av Läkemedelsverket för indikationen induktion av förlossning.

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

Misoprostol kan användas oralt, buccalt/sublinguallt, vaginallt och rektalt.

Buccalt/sublinguallt, hög dos oralt (≥50µg) och vaginal administration ger signifikant ökad risk för överstimulering av uterus med CTG påverkan och rekommenderas därför inte.(5)

## **Oralt misoprostol**

### **Bakgrund**

Det är uppenbart lättare att ge och ta medicin peroralt. Vid vattenavgång bör antalet vaginalundersökningar minimeras eftersom studier tyder på att det minskar risken för chorioamnionit, endometrit samt neonatala infektioner. (42, 43)

De första studierna som jämförde oralt misoprostol med placebo eller vaginal misoprostol och dinoproston, publicerades strax efter år 2000. Sedan dess har många sammanställningar presenterats, varav 76 studier (14 412 kvinnor) är bedömda i en Cochraneöversikten från 2014(44). I en nyligen publicerad Cochraneöversikt (45) ingår endast misoprostol ≤ 50µg i jämförelserna vilken nedanstående genomgång bygger på.

I Cochraneöversikten, som omfattar 61 studier och 20 026 kvinnor, rapporteras 31 olika effektmål (i växlande grad). De primära utfallen var vaginal förlossning inom 24 timmar, kejsarsnitt och överstimulering med CTG påverkan. Sekundära utfall var oxytocinstimulering, överstimulering utan CTG påverkan, Apgar < 7 vid 5 minuter och vård på neonatal avdelning. Vi har företrädesvis fokuserat på förlossning inom 24 timmar, kejsarsnitt, överstimulering med CTG påverkan, Apgar < 7 vid 5 minuter och vård på neonatalavdelning.

*Litteratur: En Cochrane översikt (45)*

### **Oralt misoprostol jämfört med placebo.**

Fyra studier med sammanlagt 594 kvinnor jämförde oralt misoprostol med placebo/ingen behandling. Inga studier rapporterade om förlossning inom 24 timmar. Det var ingen eller liten skillnad i kejsarsnittsfrekvens; RR 0,81(95% KI 0,59-1,11). Lägre andel

oxytocininfusion rapporteras hos kvinnor som randomiserats till misoprostol; RR 0,48 (95% KI 0,37-0,55). Det fanns ingen association mellan oralt misoprostol och överstimulering med CTG-påverkan; RR 5,15 (95% KI 0,25-105,31). Det var färre som vårdades på neonatalavdelning i oralt misoprostol-gruppen; RR 0,42 (95% KI 0,32- 0,56) men i övrigt fanns ingen skillnad i neonatal eller maternell morbiditet. Alla kvinnorna i studierna hade vattenavgång.

**Tabell 11. Oralt misoprostol jämfört med placebo.(45)**

Referens Antal patienter (studier)	Utfall	Resultat Relativ Risk (95% KI)	Slutsatser och kommentarer
Inga studier	Vaginal förlossning inom 24 timmar	-	Rapporterades inte
3 studier n=495	Överstimulering med påverkan av fosterhjärtfrekvens	5,15 (0,25-105,31)	Kan resultera i ingen skillnad
4studier n=594	Kejsarsnitt	0,81 (0,59-1,11)	Liten eller ingen skillnad
3 studier n=495	Apgar < 7 vid 5 minuter	1,11 (0,46-2,66)	Ingen påvisad skillnad
1 studie n=130	Neonatalvård	Går inte att beräkna	Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna
	Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet	Går inte att beräkna	Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna
	Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet	Går inte att beräkna	Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna

### Konklusion:

#### Misoprostol oralt jämfört med placebo:

- sannolikt inga skillnader i överstimulering med påverkan på fosterhjärtfrekvens GRADE ⊕⊕○○
- minskar sannolikt risken för kejsarsnitt GRADE ⊕⊕○○
- sannolikt inga skillnader i Apgar < 7 vid 5 minuter GRADE ⊕⊕○○
- för utfallen av neonatalvård, neonatal och maternell morbiditet samt mortalitet var det vetenskapliga underlaget otillräckligt GRADE ⊕○○○

#### Oralt misoprostol jämfört med annat läkemedel eller annan administrationsväg

##### Oral misoprostol vs vaginalt dinoproston

Totalt 9676 kvinnor (13 RCT) randomiserades till oralt misoprostol eller vaginalt dinoproston. Doseringen av oralt misoprostol var 10-50 µg varannan timme. I åtta studier användes titrerad dosering, 10-25µg. Dinoproston administrerades vaginalt i form av gel eller tablett 1-3 mg eller vaginalinlägg 10 mg.

Det var färre förlossningar inom 24 timmar i misoprostolgruppen RR 0,93 (95% KI 0,87-1,00) medan andelen kejsarsnitt var signifikant lägre; 21,2% vs 25,2%, RR 0,84 (95% KI 0,78-0,90). Data talar således för att det tar längre tid (>24 timmar) till

förlossning med misoprostol. Det var lägre andel överstimuleringar med påverkan på fosterljudspåverkan med misoprostol 0,49 (95% KI 0,40-0,59).

De flesta studier inkluderade kvinnor med och utan vattenavgång och meningsfulla subgruppsanalyser kunde inte göras.

**Tabell 12. Oralt misoprostol jämfört med vaginalt dinoproston(45).**

Referens Antal patienter (studier)	Utfall	Resultat Relativ Risk (95% KI)	Slutsats och kommentar
10 studier n=8983	Vaginal förlossning inom 24 timmar	0,93 (0,87-1,00)	Lägre andel vaginal förlossning inom 24 timmar med misoprostol
11 studier n=9084	Överstimulering av uterus med påverkan av fosterhjärtfrekvens	0,49 (0,40-0,59)	Lägre frekvens av överstimulering med fosterljudspåverkan med misoprostol
10 studier n=9676	Kejsarsnitt	0,84 (0,78-0,90)	Minskad risk för kejsarsnitt med misoprostol
12 studier N=9473	Apgar < 7 vid 5 minuter	0,80 (0,52-1,23)	Ingen skillnad kan påvisas
11 studier n=9278	Neonatalvård	0,80 (0,60-1,07)	Liten eller ingen skillnad
	Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet	Går inte att beräkna	Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna
	Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet	Går inte att beräkna	Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna

### Konklusion:

Misoprostol oralt jämfört med dinoproston vaginalt

- sannolikt lägre andel vaginalt förlösta inom 24 timmar **GRADE ⊕⊕○○**
- minskar sannolikt överstimulering med påverkan av fosterhjärtfrekvens **GRADE ⊕⊕○○**
- minskar sannolikt risken för kejsarsnitt **GRADE ⊕⊕○○**
- sannolikt inga skillnader i Apgar < 7 vid 5 minuter **GRADE ⊕⊕○○**
- sannolikt liten eller inga skillnader i neonatalvård **GRADE ⊕⊕○○**
- för utfallen av neonatal och maternell morbiditet samt mortalitet var det vetenskapliga underlaget otillräckligt **GRADE ⊕○○○**

### Oralt misoprostol vs vaginalt misoprostol

I Cochraneöversikten ingår 33 RCT. I de flesta studierna (73%) användes 50 µg oralt misoprostol med dosintervallen 3-6 timmar, i resten av studierna användes 10, 20 eller 25µg. Vid vaginal behandling fick kvinnorna 25 eller 50 µg misoprostol.

För flera av utfallsvariablerna förelåg betydande heterogenitet tex förlossning inom 24 timmar och kejsarsnitt. I sensitivitetsanalyser där studier med låg kvalitet exkluderades förändrades inte resultaten. Oralt misoprostol kan medföra ett ökat behov av oxytocindropp; RR 1,28 (95% KI 1,15-1,44) men även bland dessa fanns heterogenitet vilken kunde relateras till olika handläggningsstrategier på klinikerna. Medeltid (timmar) från induktionsstart till



förlossning kan vara längre med oral behandling (MD 1,90 95% KI 0,54-3,25). Färre kvinnor hade fött inom 24 timmar med oral behandling (RR 0,81 95% KI 0,68-0,95) men det fanns sannolikt ingen skillnad vid 48 timmar (RR 0,94, 95% KI 0,75-1,17).

Induktion med oralt misoprostol ledde sannolikt till lägre andel överstimulering och färre barn Apgar < 7 vid 5 minuter men sannolikt fanns ingen skillnad i förekomst av mekoniumfärgat fostervatten; RR 1,11 (95% KI 0,96-1,29). Det förelåg ingen skillnad avseende neonatalvård.

Resultatet av subgruppsanalysen av kvinnor med intakta hinnor (2 studier, 183 kvinnor) visade som huvudutfallet, färre födselar inom 24 timmar med oral behandling (RR 0,78 95% KI 0,64-0,95).

**Tabell 13. Oralt misoprostol jämfört med vaginalt misoprostol.**

Referens Antal patienter (studier)	Utfall	Resultat Relativ Risk (95% KI)	Slutsats och kommentar
16 studier n=3451	Vaginal förlossning inom 24 timmar	0,81 (0,68-0,95)	Sannolikt skillnad med lägre andel förlösta vaginalt inom 24 timmar med oral behandling
25 studier n=4857	Överstimulering av uterus med påverkan av fosterhjärtfrekvens	0,69 (0,53-0,92)	Sannolikt lägre andel med oral behandling
32 studier n=5914	Kejsarsnitt	1,00 (0,86-1,1)	Sannolikt ingen skillnad i kejsarsnittsfrekvens
21 studier n=4438	Apgar <7 vid 5 minuter	0,68 (0,46-1,02)	Sannolikt färre med låg Apgar med oral behandling
23 studier n=4450	Neonatalvård	1,03 (0,86-1,23)	Ingen skillnad
	Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet		Inga tydliga skillnader i risk för allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet.
	Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet		Otillräckligt vetenskapligt underlag. Inga fall i någon av grupperna

### Konklusion:

Misoprostol oralt jämfört med misoprostol vaginalt:

- ger sannolikt färre vaginalt förlösta inom 24 timmar
  - ger sannolikt färre överstimuleringar med CTG påverkan
  - ger sannolikt ingen skillnad i kejsarsnittsfrekvens
  - ger sannolikt färre med Apgar < 7 vid 5 minuter
  - leder till inga skillnader i neonatalvård
  - fanns svagt vetenskapligt underlag för utfallet allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet
  - det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för utfallet allvarlig maternell morbiditet och mortalitet
- ⊕○○○

**GRADE** ⊕⊕○○

**GRADE** ⊕⊕○○

**GRADE** ⊕⊕○○

**GRADE** ⊕⊕○○

**GRADE** ⊕⊕○○

**GRADE** ⊕○○○

**GRADE**

## *Oralt misoprostol vs vaginalinlägg dinoproston*

En studie (160 kvinnor) jämförde oralt misoprostol 20 µg varje timme som successivt ökades till 30-40-60 µg med dinoproston 10 mg vaginalinlägg i 24 timmar. Det fanns inga skillnader i utfallen. (46)

## *Oralt misoprostol vs sublinguallt misoprostol*

I en studie omfattande 150 kvinnor som fick 50 µg misoprostol oralt, sublinguallt eller vaginallt fanns ingen skillnad i kejsarsnittsfrekvens mellan grupperna men färre instrumentella vaginala förlossningar och fler med mekoniumfärgat fostervatten i oralt misoprostol-gruppen (47)

I en systematisk sammanställning var sublingual/buccal administration associerat med ökad risk för överstimulering jämfört med placebo (OR 4,25 95% CI 1,71-9,02), i samma studie hade oral misoprostol < 50 µg jämfört med placebo (OR 1,13, 95% CI 0,28-3,15) (32). Sublingual administration av misoprostol ingick inte i jämförelserna i den aktuella Cochranerapporten (45)

## *Oralt misoprostol vs oxytocin*

Oralt misoprostol ger liten eller ingen skillnad avseende vaginal förlossning inom 24 timmar (RR 1,12 95% KI 0,95-1,33) medan kejsarsnittsfrekvensen sannolikt reduceras (RR 0,67 95% KI 0,50-0,90).

Data är mycket osäkra för överstimulering med CTG påverkan (RR 6,00; 95% KI 0,76-47,60), Apgar < 7 vid 5 minuter (RR 2,05; 95% KI 0,27-15,70) och vård på neonatalavdelning (RR 0,65; 95% KI 0,12-3,45). För de flesta övriga sekundära maternella och neonatala utfallen var data osäkra eller rapporterades inte.

## *Oralt misoprostol vs mekanisk metod (ballongkateter)*

Se under [mekaniska metoder](#) och tabell 4.

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

### *Oralt misoprostol 20 µg i lösning varje timme vs oralt misoprostol 25µg varannan timme*

Två studier, det finns ingen skillnad i rapporterade utfall. Osäkerhetp.g.a.. små studier.

### *Oralt misoprostol var till varannan timme vs oralt misoprostol var 4:e till var 6:e timme*

En studie som inkluderade 60 kvinnor utan vattenavgång jämförde 20 µg lösning av misoprostol med 50 µg misoprostol. Det fanns inga skillnader i rapporterade utfall.

### *Oralt misoprostol 25 µg varannan timme vs oralt misoprostol 50 µg var 4:e till var 6:e timme*

Oral misoprostol 25 eller 50 µg ger sannolikt ingen skillnad avseende andel vaginal förlossning men den högre dosen kan ge ökad risk för överstimulering.

## **Beredning av oralt misoprostol med tablett Cytotec**

Baseras på LäkeMedelverkets laboratorieutredning kring beredning av tablett Cytotec® från 2012 (48). För dosnoggrannhet rekommenderas att en tablett (200 µg) löses i en burk med 100 ml vatten och skakas ordentligt under någon minut. Med en spruta aspireras 10 ml lösning från burken och ges till kvinnan. Ytterligare en dos kan, efter omrörning, aspireras från samma burk (inom tre timmar från första dosen).

## Vaginalt misoprostol

En Cochraneöversikt från 2010 (49) har utvärderat effekten av vaginalt administrerat misoprostol i tablettform för induktion av förlossning. Sammanfattningsvis leder denna metod till fler vaginala förlossningar inom 24 h jämfört med andra metoder. Man såg ökad förekomst av hyperstimulering av uterus; RR 3,52 (95% KI 1,78-6,99). I en annan Cochraneöversikt visas att peroral administrering av misoprostol är att rekommendera framför vaginal administrering.(44) Detta är orsaken till att vi inte fördjupar oss på vaginalt administrerat misoprostol i form av tabletter i denna riktlinje.

## Oxytocin

### Preparat registrerade i Sverige:

Syntocinon<sup>®</sup>, Oxytocin Pilum<sup>®</sup>, Oxytocin Ebb<sup>®</sup>

Oxytocin är ett hormon från hypofysens baklob, som framkallar eller förstärker uteruskontraktioner via specifika receptorer i myometriecellerna. I rätt dosering framkallas välkoordinerade värkar under förlossningen. Oxytocin används vid sekundär värksvaghet men även för induktion av förlossningen. Oxytocin är förstahandsmetod i huvudsak vid förlossningar som börjar med vattenavgång utan värkar.

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

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

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

**Litteratur:** Cochrane review från 2009. (50)

### Oxytocin vs placebo

Cochraneöversikten inkluderar 25 studier med 6660 kvinnor i analysen. **”Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour” (Cochrane review 2009(50))**

**Effektivitet:** se Tabell 14.

**Tabell 14. Oxytocin jämfört med placebo eller ingen behandling för induktion av förlossning. Evidensgradering enligt GRADE.**

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

#### **Undergrupper**

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

I en RCT har man analyserat riskgrupper för ökad kejsarsnittsfrekvens vid PROM.(51) Man fann att förstföderskor med omogen cervix hade en ökad risk för kejsarsnitt(52); OR 5,6 (95% KI 2,5-12,6). I denna grupp kan man teoretisk sett ha nytta av att inducera med prostaglandin men detta har inte visats i någon studie. Det finns studier där man observerat högre andel maternella/neonatala infektioner om man utfört en vaginal undersökning >24 timmar före förlossningen.(53, 54) Det finns inga randomiserade studier med denna frågeställning, men om man överväger prostaglandinbehandling vid omogen cervix hos förstföderskor kan peroral behandling innebära mindre risker för infektion än vaginal behandling.

En RCT visar en tendens för mer intraamniotiska infektioner när ballonkateter används för induktion efter PROM(21)

**Litteratur:** En Cochrane översikt(50) som bygger på 27 studier med 4564 kvinnor.

**Effektivitet:** se Tabell 15

## Oxytocin jämfört med dinoproston

**Tabell 15. Oxytocin jämfört med dinoproston för induktion av förlossning (Cochrane översikt 2009.(50)). Evidensgradering enligt GRADE.**

Referens Antal patienter (studier)	Utfall	Resultat Relativ Risk (95% KI)	Kommentar
5 RCT n=323	Omogen cervix efter 12-24 timmar	RR 2,42 (1,43-4,09)	Oxytocin resulterar sannolikt i högre andel kvinnor med omogen cervix efter 12-24 timmar jämfört med vaginalt PGE <sub>2</sub>
Två RCT n=260	Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar	RR1,77 (1,31-2,38)	Oxytocin resulterar sannolikt i högre andel oförlösta
26 RCT n=4514	Kejsarsnitt	RR 1,11, (0,94-1,30)	Ingen skillnad
3 RCT n=2759	Allvarlig neonatal morbiditet och mortalitet	RR 3,00 (0,31-28,82)	Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader.
3 RCT n=175	Allvarlig maternell morbiditet och mortalitet	RR 0,37 (0,02-8,93)	Ovanligt utfall, studierna för små för att upptäcka ev. skillnader.

Det var ingen skillnad i överstimulering med påverkat CTG. D-et var bara två rapporterade fall av 843 kvinnor i båda grupper. Andelen korioamnionit var lägre i oxytocingruppen än i vaginal PGE<sub>2</sub>-gruppen; 3,9% vs 6,0%, RR 0,66 (95% KI 0,47-0,92), (4 studier, 2742 kvinnor). Användning av antibiotika till barnet var reducerat i oxytocingruppen; 7,3% vs 10,9%, RR 0,68 (95% KI 0,53-0,87). För parametrarna endometrit, neonatal infektion, maternell antibiotika, neonatal ikterus hittades ingen skillnad.

I undergruppen PROM visade en stor randomiserad studie(55) ingen skillnad i andel förlösta med kejsarsnitt men en ökad andel neonatala infektioner i prostaglandingruppen.

### Oxytocin vs slow release dinoproston

I en RCT från Turkiet (n=100)(56) jämfördes slow-release dinoproston (10 mg) följt av oxytocin sex timmar därefter med oxytocin, enbart hos kvinnor med PROM och omogen cervix. Vaginal förlossning inom 24 timmar var signifikant ökad; 78,5 % vs 63,3 %, RR 1,23 (95% KI 1,09-1,39) utan skillnad i tidsintervallet induktion till förlossning eller maternella och neonatala komplikationer jämfört med oxytocin enbart. Kejsarsnittsfrekvensen var 6% (n=3) i dinoprostongruppen och 2% (n=1) i oxytocingruppen, p=0,365.

### Oxytocin vs oralt misoprostol

Se avsnitt under oralt misoprostol.

## Konklusion

### Oxytocin för induktion:

- ger jämfört med placebo till patienter med PROM högre andel förlösta inom 24 timmar. **GRADE ⊕⊕⊕○**
- vid PROM kan oxytocin ge en lägre risk för korioamnionit och behov av antibiotika till barnet jämfört med vaginalt prostaglandin. **GRADE ⊕⊕○○**
- Vid PROM och omogen cervix hos förstföderska kan man inte bedöma effekten av oralt misoprostol jämfört med oxytocin avseende risken för kejsarsnitt **GRADE ⊕⊕○○**
- Otillräckligt vetenskapligt underlag för att kunna bedöma ev. skillnader i allvarlig maternell eller neonatal morbiditet och mortalitet **GRADE ⊕○○○**

## Tvåstegsinduktion eller sekventiell induktion av förlossning

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

Några vanliga metoder i är:

- Amniotomi, sedan oxytocindropp.
- Ballongkateter, sedan amniotomi (+ oxytocindropp).
- Prostaglandin, sedan amniotomi (+oxytocindropp).
- Prostaglandin, sedan ballong.
- Ballong, sedan prostaglandin.

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

### Amniotomi följt av oxytocin för induktion av förlossningen

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

**Litteratur:** Cochrane översikt 2009(50)

**Effektivitet:** se Tabell 16

**Tabell 16. Amniotomi följt av oxytocin jämfört med placebo för induktion av förlossning (Cochrane översikt 2009(50)). Evidensgradering enligt GRADE.**

Referens Antal patienter (studier)	Utfall	Resultat Relativ Risk (95% KI)	Slutsats GRADE
(57, 58) NICE	Ingen vaginal förlossning inom 24 timmar	RR 0,07 (0.02, 0.26)	Oxytocin resulterar sannolikt i högre andel förlösta inom 24 timmar Måttligt starkt vetenskapligt underlag
Två RCT NICE	Kejsarsnitt	RR 1.59 (0.46, 5.28)	Kan resultera i inga skillnader i andelen kejsarsnitt Begränsat vetenskapligt underlag

## Konklusion

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

Amniotomi följt av oxytocin för induktion resulterar sannolikt i ingen skillnad i andel kejsarsnitt **GRADE ⊕⊕○○**

## Induktion med kombinerade metoder

*Definition: Användning av en mekanisk och en medicinsk induktionsmetod samtidigt.*

Ballongkateter kombinerat med medicinsk igångsättning (oral misoprostol eller oxytocin) har en synergistisk effekt, och det är möjligt att kombinationen av mekanisk mognad av cervix och kontraktioner kan vara mer effektivt än att använda metoderna var för sig. Antalet studier på området är begränsat med varierande kvalitet och heterogenitet i design. Många studier inkluderar både vaginalt och oralt misoprostol och ofta i doseringar som är högre än vad vi använder i klinisk praxis.

### Vaginalt misoprostol och ballongkateter

I en systematisk översikt från 2020 jämförs vaginal misoprostol i kombination med enkel ballongkateter med endast vaginal misoprostol. Studierna inkluderade både först- och omfödelskor i fullgången tid. Misoprostoldosen varierar i de inkluderade studierna mellan 25 µg var 4:e-6:e h till 50 µg var 6:e h. Den genomsnittliga tiden från induktion till förlossning var signifikant kortare för gruppen där den kombinerade metoden användes (-2,71 h (-4,33 till -1,08)) (96) Detta är också visat i flera andra studier (59-61)

I en systematisk översikt och metaanalys från 2019 undersöktes effekten av att kombinera misoprostol med ballong mot att endast använda misoprostol. (60)

I analysen inkluderades både oralt och vaginalt misoprostol samt enkel och dubbel ballongkateter. Studien visade en signifikant kortare tid från igångsättning till förlossning när man använde den kombinerade metoden jämfört med endast misoprostol (-1,99 h (-3,45 - -0,56))

Ingen av de identifierade studierna kunde visa på någon skillnad i kejsarsnittsfrekvens, maternella eller neonatala utfall (Apgar, korionamnionit, neonatalvård och mekoniumfärgat fostervatten mellan de två metoderna. (60-63)

En systematisk review visade signifikant lägre risk för neonatalvård med den kombinerade metoden (RR 0,75 (0,58-0,97))(60)

En annan metaanalys visade en ökad risk för korionamnionit med den kombinerade metoden (RR 2,07 (1,04-4,13)), dock var kvinnor med PROM inkluderade (62)

### Oralt misoprostol och ballongkateter

Två systematiska översikter som jämför kombination med oral misoprostol och ballong och enbart oral misoprostol visar förkortad tid från induktionsstart till förlossning med kombinerad metod (-2,36h (-4,07 - -0,66 )) respektive -1,99 h (-3,42 - -0,56) (60, 62)

I en randomiserad studie från 2020 (n= 2227) jämförs induktion med ballong kombinerat med oral misoprostol med endast oral misoprostol (100 µg var 4-6 h). Man kunde inte visa någon skillnad i andel vaginala förlossningar eller tid till förlossning. Det fanns ett signifikant minskat behov av användning av oxytocin för den kombinerade metoden. Risken för korionamnionit var ökad för den kombinerade metoden (RR 1,3 ( 1,07–1,58) Man kunde inte visa någon skillnad i navelsträngs-pH. (64). I en tysk randomiserad studie från 2011 blev kvinnorna lottade till antingen misoprostol (kontrollgrupp) eller ballongkateter med samtidig administrering av misoprostol (studiegruppen).(65) Kehl Man fann en signifikant kortare tid från induktion till förlossning i studiegruppen men ingen skillnad i kejsarsnittsfrekvens

### Ballongkateter och oxytocin

I en metaanalys studerades effekten av enkel ballongkateter kombinerad med oxytocin. (66). Kvinnorna blev inducerade med ballongkateter och oxytocin simultant jämfört med ballongkateter och oxytocin sekventiellt. Man såg att fler förstfödelskor föder vaginalt inom 24 h efter induktionsstart med den kombinerade metoden jämfört med den sekventiella (RR

1,32 (1,12-1,55)). Denna skillnad kunde inte ses hos omfödorskor. Man hittade inte någon skillnad i kejsarsnittsfrekvensen. I en randomiserad studie med 491 kvinnor jämförs fyra olika induktionsmetoder; misoprostol, enkel ballongkateter, vaginalt misoprostol och enkel ballongkateter och oxytocin och enkel ballongkateter. (67). Studien visar att tiden från induktion till förlossning är signifikant kortare med de kombinerade metoderna jämfört med de enkla metoderna. Efter att man korrigerat för paritet och kejsarsnitt var det bara vaginalt misoprostol kombinerat med enkel ballongkateter som visade kortare tid från induktion till förlossning. Det var ingen ökad risk för kejsarsnitt, maternella eller neonatal komplikationer i denna grupp.

## Konklusion

Ballongkateter kombinerat med medicinsk igångsättning (oral misoprostol eller oxytocin) har en synergistisk effekt, och det är möjligt att kombinationen av mekanisk mognad av cervix och kontraktioner kan vara mer effektivt än att använda metoderna var för sig.

## Övriga induktionsmetoder

### Akupunktur

Akupunktur i samband med förlossning används som smärtlindring och för att stimulera värkar, men akupunktur har också studerats vid induktion av förlossning. Hypotesen är att den neurogena stimulationen ökar uterus kontraktilitet. Bara en liten studie (n = 20) har visat effekt i form av förkortning av cervix(68) medan andra studier inte har kunnat visa effekt av akupunktur för induktion.(69, 70)

**Tabell 17. Akupunktur**

Referens	Utfall	Resultat Relativ Risk (95% KI)	Slutsats
Cochrane review; Smith 2013(70) n=212, 3 RCT	Behov av induktion.	RR 1,03 (0,91-1,16)	Ingen effekt.
RCT: Modlock 2010(69) n=125	Behov av induktion 24 timmar efter behandling.	RR 0,85 (0,33-2,2)	Ingen effekt.
RCT: Smith 2008(71) n=364	Behov av induktion 52 timmar efter behandling.	p=0,83	Ingen effekt.

### Samlag

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

Det finns bara en liten randomiserad studie (n=28). Den visade ingen skillnad i Bishop score eller tid till förlossning hos kvinnor som haft samlag fram till förlossningen jämfört med kvinnor som inte haft samlag.(72)

### Bröststimulering

Bröststimulering anses inducera förlossning med en ökad produktion av oxytocin som leder till kontraktioner. En systematisk review(73) (6 RCT, n=719) visade att bröststimulering



ökade andelen förlossningar inom 72 timmar; RR 5,79 (95% KI 3,41-9,81). Man såg också en mindre andel postpartumblödningar; RR 0,16 (95% KI 0,03-0,87) jämfört med en kontrollgrupp. Studierna är mycket heterogena och många är av dålig kvalitet.

## Induktion av överviktiga kvinnor

Förekomsten av övervikt i hela västvärlden har ökat och fetma är ett ökande problem inom obstetrik. Enligt Medicinska Födelse Registret (74) var år 2020 27% av kvinnorna överviktiga (BMI  $\geq 25$  och BMI  $< 30$ ) vid första MVC-besöket och andel feta (BMI  $\geq 30$ ) var 16%.

Det finns flera studier som tyder på att induktion är vanligare hos kvinnor med övervikt p.g.a. sjukdomar som högt blodtryck och diabetes. Dessutom har dessa kvinnor ökad risk för överburenhet.(75, 76) Litteraturen är dock mycket sparsam om induktion relaterat till kvinnans BMI, det finns bara få kohortstudier. (77-80)

Vid litteraturgenomgång om induktion vid högt BMI finner man följande samband: Induktionsfrekvens för överviktiga kvinnor; BMI  $> 29$  är en riskfaktor för induktion. Det finns ingen koppling mellan viktökning under graviditeten och risk för induktion.(81)

### Sannolikhet för kejsarsnitt för överviktiga kvinnor

BMI  $> 29$  är en riskfaktor för kejsarsnitt både vid spontan förlossningsstart och induktion.(82, 83). Ett linjärt förhållande mellan ökande BMI och akut kejsarsnitt efter induktion finns beskrivet.(83) I en retrospektiv kohortstudie (n=1273) fanns vid induktion ökad risk för kejsarsnitt, oxytocinbehov och längre förlossningsduration med ökande BMI.(77)

Induktionsmetoderna var vaginalt dinoproston 10 mg, vaginalt misoprostol 50  $\mu$ g eller 100  $\mu$ g. Skillnaden mellan grupperna avseende utfall efter induktion är inte beskrivet. I en systematisk översikt, som inkluderade 8 studier, kunde man visa en ökad risk för kejsarsnitt vid induktion av överviktiga kvinnor OR 1,82(95% KI 1,55-2,12). (84) Hos kvinnor som induceras p.g.a. preeklampsi är kejsarsnittsfrekvensen ökad vid fetma och stor viktökning under graviditeten.(85) I samma studie var epidural en skyddande faktor mot kejsarsnitt (p $<0,001$ ).

Hos kvinnor, som inducerats p.g.a. överburenhet (gestationsålder $>42$  veckor), ökar högt BMI risken för kejsarsnitt och risken ökar med ökande BMI.(86)

### Bishop score vid högt BMI

Den optimala Bishop score som predicerar lyckad induktion är Bishop  $>5$ , oavsett BMI. Det är större risk för misslyckad induktion hos överviktiga med Bishop  $<3$  än hos normalviktiga.(87)

### Läkemedelsdoser för överviktiga kvinnor

I en retrospektiv kohortstudie (n =285), fann man att övervikt kunde vara kopplat till en lägre sensitivitet för prostaglandin (p $<0,05$ ) med induktionsmetoden dinoproston vaginalt inlägg 10 mg i 12 timmar (Bishop  $<3$ ) eller dinoproston vaginalt inlägg 1mg i sex timmar (Bishop 4-6).(79) Man har i en studie visat nedsatt respons på oxytocin under förlossningen med ökande BMI vilket medförde ökad kejsarsnittsfrekvens p.g.a. dystoci hos inducerade.(83, 84) I en retrospektiv kohort studie behövde överviktiga högre doser oxytocin, och längre tid med oxytocin för att uppnå vaginal förlossning.(88).

## Induktion vid fetma (BMI>30) sammanfattning:

### Konklusion

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

### Induktionsmetoder för kvinnor med tidigare kejsarsnitt

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

Uterusruptur och medföljande risk för mortalitet och allvarlig morbiditet för framförallt barnet, är ett viktigt utfall att ha i åtanke vid induktion av kvinnor med tidigare kejsarsnitt eftersom val av induktionsmetod kan ha betydelse. Tidigare kejsarsnitt är den starkaste riskfaktorn för uterusruptur, andra riskfaktorer är induktion, stort barn, värkrubning, kortvuxenhet och ålder >35.(89-92)

Incidensen för uterusruptur hos kvinnor med ett tidigare kejsarsnitt som i sin andra graviditet gör ett försök till vaginal förlossning är 0,45-0,9% (91, 93, 94) vilket kan jämföras med incidensen för kvinnor med tidigare vaginal förlossning; 0,18 promille.(91)

Det är viktigt att känna till att det saknas randomiserade studier som har styrka nog att ge vägledning om effektivitet och säkerhet vad gäller induktionsmetod för kvinnor med tidigare kejsarsnitt, aktuell data baseras i huvudsak på observationsstudier.(95)

Två randomiserade studier analyserades i en Cochrane översikt som publicerades 2013.(96) I den ena, som omfattade 42 kvinnor, jämfördes dinoprostol vaginalt med oxytocin.(97) Det fanns inga skillnader i det primära utfallet (kejsarsnitt) eller i några andra utfallsvariabler.

Den andra studien, som jämförde misoprostol 25 µg vaginalt med oxytocin, stoppades av säkerhetsskäl efter 38 inkluderade kvinnor p.g.a. två uterusrupturer i misoprostolarmen.(98) Inga utfallsvariabler redovisades utöver fallen med uterusruptur.

I två studier har rapporterats 10% uterusrupturer när misoprostol peroralt har använts på kvinnor med tidigare kejsarsnitt.(99, 100) I en metaanalys(101) ingick 158 kvinnor med tidigare kejsarsnitt i randomiserade studier, kvinnorna fick misoprostol peroralt (25-300 µg) och/eller vaginalt (25-100 µg), inga fall av uterusruptur inträffade bland dessa.(102, 103) Studierna ger motstridiga resultat och är som nämnts tidigare för små för det ovanliga utfallet uterusruptur, en jämförande studie skulle behöva mer än 60 000 kvinnor för att kunna utvärdera en riskökning (förändring på 0,35% från bakgrundsrisk 0,5% och RR 0,7).(101) Uterusruptur är vanligare vid induktion jämfört med spontan start av förlossning hos kvinnor med tidigare kejsarsnitt.(90, 91, 93, 94, 104) I en svensk studie var risken för ruptur vid induktion ökad ungefär 2 gånger jämfört med spontan start.(91) Jämfört med elektivt kejsarsnitt ökar risken sexfaldigt vid induktion (94)(95)

Risken för ruptur har rapporterats större vid induktion med prostaglandin jämfört med andra induktionsmetoder. I en studie med 20 095 kvinnor med tidigare kejsarsnitt var incidensen för uterusruptur vid spontan start 5,2/1000; för induktion överlag 10/1000; induktion med prostaglandin 24,5/1000 och induktion utan prostaglandin 7,7/1000.(94) I en annan studie rapporterades frekvensen uterusrupturer till 5/1000 och 14/1000 för induktion utan respektive med prostaglandin.(104)

Den bakomliggande orsaken till den eventuellt ökade risken med prostaglandin diskuteras och sannolikt finns ett samband med omoget cervix status. En annan tänkbar orsak är att prostaglandin påverkar bindväven i äret och leder till att det försvagas.(105, 106) Om

prostaglandin ökar risken för uterusruptur jämfört med andra induktionsmetoder är svårt att studera och är fortfarande en öppen fråga.(93, 107)

Risken för uterusruptur med mekanisk metod (Foley) för cervixutmognad visade en icke signifikant lägre frekvens än för prostaglandiner.(108) Vid spontan start av förlossning var frekvensen uterusruptur 0,45% (7 av 1544) jämfört med 0,76% (1 av 129) vid induktion med ballong, ingen signifikant skillnad.(105) Studierna är små och resultaten ska därför tolkas med försiktighet.

Jämfört med spontan start är risken för ruptur vid induktion med oxytocin ökad enligt en studie omfattande 17 898 kvinnor med tidigare snitt varav hälften också haft en vaginal förlossning, (0,4% respektive 1,1%, OR 3,01 (95% KI 1,66-5,46).(93) I samma studie rapporterades också en ökad risk vid värkstimulering med oxytocin; OR 2,42 (95% KI 1,49-3,93). En metaanalys som studerat samband mellan uterusruptur och oxytocinanvändning vid induktion visar ökad risk (1.4%). Oxytocindos och behandlingstid har sannolikt betydelse för rupturrisken och ett dos-respons samband beskrivs i två amerikanska studier där en rekommenderad maxdos är 20 mU/min.(93, 109-111).

Betydelsen av tidigare vaginal förlossning: vid vaginalt försök till förlossning hos en kvinna som genomgått kejsarsnitt reduceras risken för uterusruptur avsevärt (40-80%) om hon tidigare fött vaginalt. (93, 112) För en kvinna med tidigare kejsarsnitt utan tidigare vaginal förlossning ökade risken 2,5 gånger jämfört med en kvinna med tidigare kejsarsnitt som hade fött vaginalt.(104) Det är vanligt att kvinnor med tidigare vaginal förlossning ingår i de studier som avser att studera risker med tidigare kejsarsnitt vilket försvårar tolkningen av resultaten och gör det svårt att jämföra studier.

### **Konklusion**

Aktuell litteratur talar för att induktion är en riskfaktor för uterusruptur hos kvinnor med tidigare kejsarsnitt. Av induktionsmetoder ger, enligt observationsstudier, prostaglandin den högsta risken följt av oxytocin, jämfört med spontan start. Induktionsmetoderna är ”proxy” för cervixstatus och således är omoget cervixstatus en riskfaktor. Tidigare vaginal förlossning minskar risken för uterusruptur avsevärt. I överensstämmelse med flertalet internationella riktlinjer rekommenderas inte prostaglandin som induktionsmetod till kvinnor med tidigare kejsarsnitt.

## Referenser

1. Graviditetsregistret. Graviditetsregistrets årsrapport 2020 2021 [Available from: <https://www.medscinet.com/GR/uploads/hemsida/dokumentarkiv/GR%20%C3%85rsrapport%2020%203.0.pdf>].
2. Graviditetsregistret. [Available from: [www.Graviditetsregistret.se](http://www.Graviditetsregistret.se)].
3. Robson-ARG S. SFOG; 2021 [Available from: <https://www.sfog.se/start/ar-grupper/robson-arg/rapporter/%C3%A5r-2020/>].
4. Helmig RB. DSOG Igangsættelse af fødsel 2014: DSOG; 2014 [Available from: <http://www.dsog.dk/obstetrik/>].
5. NICE. NICE guideline [NG207] Published: 04 November 2021: nice.org.uk; 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng207/chapter/Recommendations>].
6. Vroenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(4):690-7.
7. Ennen CS, Bofill JA, Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, Morrison JC. Risk factors for cesarean delivery in preterm, term and post-term patients undergoing induction of labor with an unfavorable cervix. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2009;67(2):113-7.
8. Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(2 Pt 1):261-7.
9. Ehrenthal DB, Jiang X, Strobino DM. Labor induction and the risk of a cesarean delivery among nulliparous women at term. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):35-42.
10. Glantz JC. Term labor induction compared with expectant management. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(1):70-6.
11. Xenakis EM, Piper JM, Conway DL, Langer O. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(2):235-9.
12. Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(2):186-92.
13. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(1):52-6.
14. Boulvain M, Stan Catalin M, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2005; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000451.pub2/abstract>.
15. Finucane EM, Murphy DJ, Biesty LM, Gyte GM, Cotter AM, Ryan EM, et al. Membrane sweeping for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;2(2):Cd000451.

16. Boulvain M, Fraser WD, Marcoux S, Fontaine JY, Bazin S, Pinault JJ, et al. Does sweeping of the membranes reduce the need for formal induction of labour? A randomised controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(1):34-40.
17. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2000; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002862/abstract>.
18. de Vaan MD, Ten Eikelder ML, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KW, et al. Mechanical methods for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;10(10):Cd001233.
19. De Oliveira MGM. A prospective randomized study of the foley catheter for ripening of the unfavourable cervix before induction of labour. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2003;25(5):375.
20. Lewis GJ. Cervical ripening before induction of labour with prostaglandin E2 pessaries or a Foley's catheter. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1983;3:173.
21. Mackeen AD, Quinn ST, Movva VC, Berghella V, Ananth CV. Intracervical balloon catheter for labor induction after rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(6):624-8.
22. Jonsson M, Hellgren C, Wiberg-Itzel E, Akerud H. Assessment of pain in women randomly allocated to speculum or digital insertion of the Foley catheter for induction of labor. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(9):997-1004.
23. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;6(6):Cd014484.
24. Ekman G, Malmstrom A, Uldbjerg N, Ulmsten U. Cervical collagen: an important regulator of cervical function in term labor. *Obstetrics and gynecology*. 1986;67(5):633-6.
25. Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmstrom A, Bystrom B, Endresen U, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Molecular human reproduction*. 2000;6(4):375-81.
26. Smith R, Paul J, Maiti K, Tolosa J, Madsen G. Recent advances in understanding the endocrinology of human birth. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2012;23(10):516-23.
27. Makieva S, Saunders PT, Norman JE. Androgens in pregnancy: roles in parturition. *Human reproduction update*. 2014;20(4):542-59.
28. Witter FR, Mercer BM. Improved intravaginal controlled-release prostaglandin E2 insert for cervical ripening at term. The Prostaglandin E2 insert Study Group. *The Journal of maternal-fetal medicine*. 1996;5(2):64-9.
29. Chioss G, Costantine MM, Bytautiene E, Betancourt A, Hankins GD, Saade GR, et al. In vitro myometrial contractility profiles of different pharmacological agents used for induction of labor. *American journal of perinatology*. 2012;29(9):699-704.
30. Leduc D, Biringer A, Lee L, Dy J. Induction of labour. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2013;35(9):840-60.

31. NICE. Induction of labour 2008 [Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg70/resources/guidance-induction-of-labour-pdf>].
32. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(65):1-584.
33. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly Anthony J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003101.pub3/abstract>.
34. Kelly AJ, Malik S, Smith L, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):CD003101.
35. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):CD006971.
36. Wang X, Zhang C, Li X, Qi H, Liu Q, Lei J. Safety and efficacy of titrated oral misoprostol solution versus vaginal dinoprostone for induction of labor: A single-center randomized control trial. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;154(3):436-43.
37. Diguisto C, Le Gouge A, Arthuis C, Winer N, Parant O, Poncelet C, et al. Cervical ripening in prolonged pregnancies by silicone double balloon catheter versus vaginal dinoprostone slow release system: The MAGPOP randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2021;18(2):e1003448.
38. Itoh H, Ishii K, Shigeta N, Itakura A, Hamada H, Nagamatsu T, et al. Efficacy and safety of controlled-release dinoprostone vaginal delivery system (PROPESS) in Japanese pregnant women requiring cervical ripening: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2021;47(1):216-25.
39. Liu YR, Pu CX, Wang XY, Wang XY. Double-balloon catheter versus dinoprostone insert for labour induction: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(1):7-12.
40. Zhu L, Zhang C, Cao F, Liu Q, Gu X, Xu J, et al. Intracervical Foley catheter balloon versus dinoprostone insert for induction cervical ripening: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13251.
41. Du YM, Zhu LY, Cui LN, Jin BH, Ou JL. Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labour induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(6):891-9.
42. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;1:CD005302.
43. Pintucci A, Meregalli V, Colombo P, Fiorilli A. Premature rupture of membranes at term in low risk women: how long should we wait in the "latent phase"? *Journal of perinatal medicine*. 2014;42(2):189-96.
44. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014; (6). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001338.pub3/abstract>

45. Kerr RS, Kumar N, Williams MJ, Cuthbert A, Aflaifel N, Haas DM, et al. Low-dose oral misoprostol for induction of labour 2021 [updated Jun 22PMC8218159]. 20210622:[CD014484]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014484/full>.
46. Rouzi AA, Alsibiani S, Mansouri N, Alsinani N, Darhouse K. Randomized clinical trial between hourly titrated oral misoprostol and vaginal dinoprostone for induction of labor. American journal of obstetrics and gynecology. 2014;210(1):56.e1-6.
47. Elhassan EM, Nasr AM, Adam I. Sublingual compared with oral and vaginal misoprostol for labor induction. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2007;97(2):153-4.
48. Läkemedelsverket. CYTOTEC 200 µg; Laboratorieutredning kring beredning av Cytotec för förlossningsinduktion Uppsala2012 [Available from: <https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2012/2012-10-24-bilaga-4-Labrapport-Cytotec.pdf>].
49. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010; (10). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000941.pub2/abstract>.
50. Alfirevic Z, Kelly Anthony J, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2009; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003246.pub2/abstract>.
51. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. A randomised trial of two expectant managements of prelabour rupture of the membranes at 34 to 42 weeks. British journal of obstetrics and gynaecology. 1996;103(8):755-62.
52. Ladfors L. Prelabour rupture of the membranes at or near term: clinical and epidemiological studies. Göteborg1998.
53. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. American journal of obstetrics and gynecology. 1983;146(4):395-400.
54. Wagner MV, Chin VP, Peters CJ, Drexler B, Newman LA. A comparison of early and delayed induction of labor with spontaneous rupture of membranes at term. Obstetrics and gynecology. 1989;74(1):93-7.
55. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. The New England journal of medicine. 1996;334(16):1005-10.
56. Bezircioglu I, Akin MK, Baloglu A, Bicer M. The efficacy of dinoprostone vaginal insert for active management of premature rupture of membranes at term: a randomized controlled trial. Clinical and experimental obstetrics & gynecology. 2012;39(3):356-8.
57. Saleh YZ. Surgical induction of labour with and without oxytocin infusion. A prospective study. Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology [Internet]. 1975; 15:[80-3 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/372/CN-00234372/frame.html>.
58. Moldin PG, Sundell G. Induction of labour: a randomised clinical trial of amniotomy versus amniotomy with oxytocin infusion. British journal of obstetrics and gynaecology. 1996;103(4):306-12.

59. Chen W, Xue J, Gaudet L, Walker M, Wen SW. Meta-analysis of Foley catheter plus misoprostol versus misoprostol alone for cervical ripening. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;129(3):193-8.
60. Ornat L, Alonso-Ventura V, Bueno-Notivol J, Chedraui P, Perez-Lopez FR, Health O, et al. Misoprostol combined with cervical single or double balloon catheters versus misoprostol alone for labor induction of singleton pregnancies: a meta-analysis of randomized trials. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2020;33(20):3453-68.
61. Carbone JF, Tuuli MG, Fogertey PJ, Roehl KA, Macones GA. Combination of Foley bulb and vaginal misoprostol compared with vaginal misoprostol alone for cervical ripening and labor induction: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(2 Pt 1):247-52.
62. Chen W, Xue J, Pehrah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2016;123(3):346-54.
63. Eser A, Ozkaya E, Abide CY, Eser T, Eser GY, Abike F, et al. Transcervical Foley balloon catheter and vaginal prostaglandin E2 insert combination vs. vaginal prostaglandin E2 insert only for induction of labor at term: a randomized clinical trial. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(2):451-7.
64. Adhikari EH, Nelson DB, McIntire DD, Leveno KJ. Foley Bulb Added to an Oral Misoprostol Induction Protocol: A Cluster Randomized Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2020;136(5):953-61.
65. Kehl S, Ehard A, Berlit S, Spaich S, Sutterlin M, Siemer J. Combination of misoprostol and mechanical dilation for induction of labour: a randomized controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;159(2):315-9.
66. Liu J, Song G, Meng T, Ji L. Foley catheter with simultaneous oxytocin on labor induction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2019;32(19):3168-75.
67. Levine LD, Downes KL, Elovitz MA, Parry S, Sammel MD, Srinivas SK. Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(6):1357-64.
68. Rabl M, Ahner R, Bitschnau M, Zeisler H, Husslein P. Acupuncture for cervical ripening and induction of labor at term--a randomized controlled trial. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2001;113(23-24):942-6.
69. Modlock J, Nielsen BB, Ulbjerg N. Acupuncture for the induction of labour: a double-blind randomised controlled study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(10):1255-61.
70. Smith Caroline A, Crowther Caroline A, Grant Suzanne J. Acupuncture for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013; (8). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002962.pub3/abstract>.



71. Smith CA, Crowther CA, Collins CT, Coyle ME. Acupuncture to induce labor: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(5):1067-74.
72. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001(2):CD003093.
73. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001(4):CD003392.
74. Statistikdatabasen [Internet]. Available from:  
<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas>.
75. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(8):1175-82.
76. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(6):768-72.
77. Pevzner L, Powers BL, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Effects of maternal obesity on duration and outcomes of prostaglandin cervical ripening and labor induction. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(6):1315-21.
78. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(2):128 e1-7.
79. Gauthier T, Mazeau S, Dalmay F, Eyraud JL, Catalan C, Marin B, et al. Obesity and cervical ripening failure risk. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25(3):304-7.
80. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(5):578-88.
81. Graves BW, DeJoy SA, Heath A, Pekow P. Maternal body mass index, delivery route, and induction of labor in a midwifery caseload. *Journal of midwifery & women's health*. 2006;51(4):254-9.
82. Vinturache A, Moledina N, McDonald S, Slater D, Tough S. Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:422.
83. Walsh J, Foley M, O'Herlihy C. Dystocia correlates with body mass index in both spontaneous and induced nulliparous labors. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24(6):817-21.
84. Ellis JA, Brown CM, Barger B, Carlson NS. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of midwifery & women's health*. 2019;64(1):55-67.

85. Robinson CJ, Hill EG, Alanis MC, Chang EY, Johnson DD, Almeida JS. Examining the effect of maternal obesity on outcome of labor induction in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(4):446-56.
86. Roos N, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Kieler H, Stephansson O. Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labor induction. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(8):1003-10.
87. Zelig CM, Nichols SF, Dolinsky BM, Hecht MW, Napolitano PG. Interaction between maternal obesity and Bishop score in predicting successful induction of labor in term, nulliparous patients. *American journal of perinatology*. 2013;30(1):75-80.
88. Adams AD, Coviello EM, Drassinower D. The Effect of Maternal Obesity on Oxytocin Requirements to Achieve Vaginal Delivery. *American journal of perinatology*. 2020;37(4):349-56.
89. Dekker GA, Chan A, Luke CG, Priest K, Riley M, Halliday J, et al. Risk of uterine rupture in Australian women attempting vaginal birth after one prior caesarean section: a retrospective population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(11):1358-65.
90. Hesselman S, Hogberg U, Ekholm-Selling K, Rassjo EB, Jonsson M. The risk of uterine rupture is not increased with single- compared with double-layer closure: a Swedish cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014.
91. Kaczmarczyk M, Sparen P, Terry P, Cnattingius S. Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in Sweden. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(10):1208-14.
92. Weimar CH, Lim AC, Bots ML, Bruinse HW, Kwee A. Risk factors for uterine rupture during a vaginal birth after one previous caesarean section: a case-control study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;151(1):41-5.
93. Landon MB, Spong CY, Thom E, Hauth JC, Bloom SL, Varner MW, et al. Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(1):12-20.
94. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *The New England journal of medicine*. 2001;345(1):3-8.
95. Dodd JM CC, Grivell RM, Deussen AR. Elective repeat caesarean section versus induction of labour for women with a previous caesarean birth. 2014.
96. Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;3:CD009792.
97. Taylor AVG SS, Ah-Moye M, MacKenzie IZ A. Prospective random allocation trial to compare vaginal prostaglandin e2 with intravenous oxytocin for labour induction in women previously delivered by caesarean section. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;13(5):333-6.

98. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1998;91(5 Pt 2):828-30.
99. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;113(1):45-8.
100. Gherman RB, Browning J, O'Boyle A, Goodwin TM. Oral misoprostol vs. intravaginal prostaglandin E2 for preinduction cervical ripening. A randomized trial. *The Journal of reproductive medicine*. 2001;46(7):641-6.
101. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour 2014 [2014/06/14:[CD001338]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001338.pub3/abstract>.
102. Carlan SJ, Bouldin S, Blust D, O'Brien WF. Safety and efficacy of misoprostol orally and vaginally: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(1):107-12.
103. How HY, Leaseburge L, Khoury JC, Siddiqi TA, Spinnato JA, Sibai BM. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(4):911-5.
104. Smith GC, Pell JP, Pasupathy D, Dobbie R. Factors predisposing to perinatal death related to uterine rupture during attempted vaginal birth after caesarean section: retrospective cohort study. *Bmj*. 2004;329(7462):375.
105. Bujold E, Blackwell SC, Hendler I, Berman S, Sorokin Y, Gauthier RJ. Modified Bishop's score and induction of labor in patients with a previous cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(5):1644-8.
106. Kayani SI, Alfirevic Z. Uterine rupture after induction of labour in women with previous caesarean section. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(4):451-5.
107. Guise JM, McDonagh MS, Osterweil P, Nygren P, Chan BK, Helfand M. Systematic review of the incidence and consequences of uterine rupture in women with previous caesarean section. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7456):19-25.
108. Ravasia DJ, Wood SL, Pollard JK. Uterine rupture during induced trial of labor among women with previous cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(5):1176-9.
109. Cahill AG, Stamilio DM, Odibo AO, Peipert JF, Stevens EJ, Macones GA. Does a maximum dose of oxytocin affect risk for uterine rupture in candidates for vaginal birth after cesarean delivery? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(5):495 e1-5.
110. Cahill AG, Waterman BM, Stamilio DM, Odibo AO, Allsworth JE, Evanoff B, et al. Higher maximum doses of oxytocin are associated with an unacceptably high risk for uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(1):32 e1-5.
111. Zhang H, Liu H, Luo S, Gu W. Oxytocin use in trial of labor after cesarean and its relationship with risk of uterine rupture in women with one previous cesarean section: a meta-analysis of observational studies. *BMC pregnancy and childbirth*. 2021;21(1):11.

112. Zelop CM, Shipp TD, Repke JT, Cohen A, Lieberman E. Effect of previous vaginal delivery on the risk of uterine rupture during a subsequent trial of labor. American journal of obstetrics and gynecology. 2000;183(5):1184-6.