

Igangsættelse af fødsel – metoder

Guidelinen er en revision af tidligere guideline Igangsættelse af fødsel – metoder fra 2014.

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Charlotte Bodin	Intrølse	Horsens
Sidsel Boie	Kursist	Randers
Anne-Line Brülle	Jordemoder	Aabenraa
Marie Brønd	Intrølse	Horsens
Tine Greve	Afdelingslæge	Hvidovre
Lone Hvidman	Overlæge	Skejby
Lise Qvirin Krogh	Ph.d.-studerende	Skejby
Juni E. Lindblad	Intrølse	Aabenraa
Homaira Nezam	Reservelæge	Roskilde
Mette Kiel Smed	Afdelingsjordemoder	Rigshospitalet
Iben Sundtoft	Overlæge	Herning
Ida Thagaard	Kursist	Slagelse

Korrespondance:

Tovholder: Iben Sundtoft, sundtoft@dadlnet.dk

Medtovholder: Sidsel Boie, sidselboie@clin.au.dk

Tidligere gruppe (2013): Shamael Abbas (Viborg), Anne-Mette Bay Bjørn (Horsens), Rikke Bek Helmig (tovholder)(Skejby), Mette Høltzermann (Hjørring), Lars Høj (Hjørring/Skejby), Henriette Jensen (Herlev), Aiste O Kloster (Viborg), Rubab Hassan Agha Krogh (Herning), Jesper Friis Petersen (stud.med.), Iben Sundtoft (Skejby), Tom Weber (Hvidovre). Associeret gruppen: jdm. Mette Kiel Smed (Rigshospitalet), jdm. Misan Anne Catherine Stehouwer (Skejby), Ole Bredal Rasmussen (Herning)

Status

Første udkast:

Diskuteret af Sandbjerg dato: maj 2021

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	side 2
Summary of clinical recommendations	side 4
Forkortelser	side 5
Indledning	side 6
Litteratursøgningsmetode	side 6
Vurdering af cervikal modenhed	side 8
Mekaniske metoder til igangsættelse af fødsel	side 9

Medicinsk igangsættelse af fødsel	side 15
Medicinsk versus mekanisk igangsættelse af fødsel	side 26
Kombination af medicinske og mekaniske metoder til igangsættelse af fødsel	side 29
Alternative igangsættelsesmetoder	side 32
Referencer	side 35
Kodning	side 44
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	side 45
Appendiks 2: Søgeprofiler	side 45
Appendiks 3: Evidenstabeller	side 46
Appendiks 4: Litteratortabeller	side 48
Appendiks 5: Eksempler på igangsættelsesregimer	side 50

Resume af kliniske rekommandationer:

<i>Mekaniske metoder til igangsættelse af fødsel</i>	<i>Styrke</i>
Tidlig HSP kan anvendes ved medicinsk og mekanisk igangsættelse af fødslen for at afkorte fødselsforløbet.	A
Enkelt og dobbelt ballonkateter til igangsættelse er ligeværdige i forhold til tid til fødsel og risiko for sectio. Ballonkatetret (enkelt) bør fyldes med 50-60 ml vand, da der giver højere Bishop score, oftere fødsel indenfor 24 timer og reduceret behov for vestimulation med oxytocin.	A
Der er ikke øget risiko for infektion ved igangsættelse med ballonkateter sammenlignet med medicinsk igangsættelse.	A
Ballonkateter kan anvendes til ambulantly igangsættelse af lavrisiko gravide.	B
Det er god klinisk praksis at sikre sig, at der er tale om et barn i hovedstilling forud for anlæggelse af ballonkateter.	Konsensus
Forud for anlæggelse af ballonkateter kan man eventuelt pøde for gruppe B streptokokker med henblik på analyse af prøven på tidspunktet for amniotomi.	Konsensus

<i>Medicinsk igangsættelse af fødsel</i>	<i>Styrke</i>
Oral misoprostol 25 µg hver 2. time anbefales til medicinsk igangsættelse af fødslen. Doseres maksimalt 8 gange i døgnet.	B
Oral misoprostol 50 µg hver 4. time er et alternativ til medicinsk igangsættelse med	A

25 µg. Doseres maksimalt 4 gange i døgnet. Behandlingen bør overvejes grundet den mulige øgede risiko for hyperstimulation sammenlignet med oral misoprostol 25 µg.	
Vaginal misoprostol 25 µg hver 4. time under indlæggelse er et alternativ til medicinsk igangsættelse med oral misoprostol. Doseres maksimalt 4 gange i døgnet. Vaginal misoprostol øger risikoen for hyperstimulation sammenlignet med oral misoprostol.	A
Ambulant igangsættelse med oral misoprosol 25 µg hver 2. time kan bruges til lav risiko gravide.	B

Medicinsk versus mekanisk igangsættelse af fødsel

Styrke

Baseret på de cervikale forhold kan valg af igangsættelsesmetode (medicinsk eller mekanisk) vælges ud fra patientens og fødeafdelingens præferencer, idet der er fordele og ulemper ved begge metoder.	A
--	---

Kombination af medicinske og mekaniske metoder til igangsættelse af fødsel

Styrke

Kombineret igangsættelse (samtidig oral misoprostol og ballonkateter) sammenlignet med enkelbehandling (oral misoprostol eller ballonkateter) kan afkorte tiden fra igangsættelse til fødslen.	B
--	---

Alternative igangsættelsesmetoder

Styrke

Hindeløsning anbefales forud for planlagt igangsættelse efter gestationsalder 40+0 da det nedsætter behovet for regulær igangsættelse.	C
Der bør forud for hindeløsning informeres om let ubehag ved undersøgelsen og mulighed for beskeden tegnblødning.	Konsensus
Akupunktur/akupressur anbefales ikke til igangsættelse af fødsel.	A
Castor oil frarådes som igangsættelsesmetode.	C

Summary of clinical recommendations:

<i>Mechanical interventions for induction of labor</i>	<i>Strength</i>
Early amniotomy after medical or mechanically induced labor can be used to shorten the duration of labor.	A
Single and double balloon catheters for induction of labor are equivalent in terms of duration of labor and the risk of caesarean section. The single balloon catheter should be filled with 50-60 ml to obtain a high bishop score, increase the chance of delivery within 24 hours, and reduce the need for oxytocin stimulation.	A
Mechanical induction of labor with a balloon catheter does not increase the risk of infection compared medical induction.	A
Balloon catheters can be used for outpatient induction of labor in low-risk pregnancies.	B
It is good clinical practice to confirm cephalic position of the child prior to insertion of the catheter.	Consensus
Group B Streptococci screening may be performed prior to insertion of the catheter.	Consensus

<i>Medical interventions for induction of labor</i>	<i>Strength</i>
Oral misoprostol 25 µg every 2nd hour is recommended as the primary medical method for induction of labor to be used, not exceeding 200 µg per day.	B
Oral misoprostol 50 µg every 4th hour, not exceeding 200 µg per day, is an alternative to the low dose regime with 25 µg. The possible increased risk of hyperstimulation should be taken into account when choosing the higher dose compared to oral misoprostol 25 µg.	A
Vaginal misoprostol 25 µg every 4th hour, not exceeding 100 µg per day, is an inpatient alternative to oral misoprostol. Vaginal misoprostol increases the risk of hyperstimulation compared to oral misoprostol.	A
Outpatient induction of labor regimen using low dose oral misoprostol (25 µg) can	B

be offered in low-risk pregnancies.	
-------------------------------------	--

<i>Medical versus mechanical interventions for induction of labor</i>	<i>Strength</i>
The decision on which method (medical or mechanical) to be used for induction of labor should be based on the cervical findings, preferences of the pregnant woman and local preferences of the delivery wards. There are possible benefits and harms using both methods.	A

<i>Combination of medical and mechanical methods for induction of labor</i>	<i>Strength</i>
The combination of medical and mechanical methods for induction of labor (oral misoprostol and balloon catheter) compared to a single method used for induction (oral misoprostol or balloon catheter) may reduce duration from induction to delivery.	B

<i>Alternative methods for induction of labor</i>	<i>Strength</i>
Membrane sweeping prior to scheduled induction of labor (after gestational age 40+0) reduces the need for formal induction of labor.	C
Prior to membrane sweeping, women should be informed that it may be uncomfortable and some may experience minor bleeding.	Consensus
Acupressure/acupuncture is not recommended for induction of labor.	A
We advise against use of castor oil for induction of labor.	C

Forkortelser:

CI	Confidens interval
CTG	Cardiotokografi
HR	Hazard ratio
HSP	Hindesprængning
IOL	Induction of labor
IUGR	Intrauterine Growth Restriction, intrauterin væksthæmning
MD	Mean difference
OR	Odds ratio
PROM	Prelabor rupture of membranes, primær vandafgang
PPROM	Preterm prelabor rupture of membranes, præterm vandafgang
RCT	Randomised controlled trail
RR	Relative risk
UL	Ultral lyd

Indledning:

Baggrund:

Der er indikation for igangsættelse af fødslen hos gravide hvor tilstande hos foster eller mater indicerer, at graviditeten bør afsluttes. Eksempler på dette kan være gestationsalder (graviditas prolongata), diabetes, præeklampsi, hypertension, IUGR, leverbetaget graviditetskløe, molimina, PROM/PPROM, gemelli, mindre liv, oligohydramnios, polyhydramnios, sygdomme hos mater, sygdomme hos fosteret, sårbar gravid, psykisk belastet gravid.

Igangsættelse af fødslen er en hyppig procedure på de danske fødeafdelinger. I 2018 fik 24,0% af alle gravide sat fødslen i gang hvilket er stort set uændret ift. i 2011 hvor 23,5% fik fødslen igangsat. I disse tal er fødende med primær vandafgang uden regelmæssige veer medregnet, ekskludering af denne gruppe ændrer dog ikke billedet af, at der kun ses en mindre stigning i andelen af igangsættelser fra 2011 til 2018 (19,7% vs. 20,3%).

Målet med igangsættelse er vanligvis fødsel inden for få døgn. Flere studier, herunder studier som denne guideline refererer, har fødsel indenfor 24 timer som primære effektmål. Det kan diskuteres, om dette effektmål er det primære på danske fødeafdelinger idet ambulante igangsættelse af ukomplicerede gravide er implementeret, hvorved tidsperspektivet bliver mindre vægtigt, og fokus i høj grad er på sikkerhed og tryk for det ufødte barn og for den fødende.

Definitioner:

- Hyperstimulation: > 5 veer pr. 10 min, utilstrækkelige vepauser, hypertone uterus samt eventuelt påvirket hjertelyd/CTG

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler metoder til igangsættelse af fødslen ved singleton gravide.

Guidelinen omhandler ikke indikationer for igangsættelse af fødslen, da disse behandles i relevante DSOG guidelines. Guidelinen indeholder ikke eventuelle særlige forhold tilknyttet igangsættelse af flerfoldgraviditet idet litteratursøgningen er begrænset til igangsættelse af singleton graviditet.

Denne guideline behandler ikke metoder for igangsættelse af gravide med sectio antea, der henvises i stedet til guidelinen Sectio antea.

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 18. december 2020

Databaser der er søgt i: Pubmed (18.12.2020), Embase (19.6.2020) og Cinahl (19.6.2020)

Søgetermer: Se søgestrengene i appendix 2. Søgestrengene er udarbejdet sammen med bibliotekar fra Fagbiblioteket - Kvalitet og Forskning i Region Midt, Henrik Sehested Laursen

Tidsperiode: 2013 – (fra tidligere guideline og til nu)

Sprogområde: Engelsk, dansk, svensk og norsk

Antal artikler fundet: 1202

Gennemgang af litteratur: Alle 1202 artikler blev importeret til Covidence og her blev titel og abstract screenet af to personer uafhængigt af hinanden (LQK og SB). Eventuelle screenings uoverensstemmelser blev løst ved mundtlig gennemgang. Artiklerne blev udelukket efter følgende principper:

- Igangsættelse i forbindelse med afbrydelse af graviditet: "Second trimester termination"

- Igangsættelse ved intrauterine fosterdød: ”Intrauterine deaths – how to induce”
- Igangsættelse før termin: ”Preterm”
- Igangsættelse ved vandafgang: ”PROM og PPROM”
- Igangsættelse ved gemelli: ”Twin”
- Igangsættelse ved UK: ”Breech”
- Igangsættelse af high risk pregnancy: Obesity, elderly women, IUGR, preeclampsia, Oligohydramnion, macrosomia, placenta previa, section antea
- Studier udført i lande med socioøkonomiske forhold der afviger fra danske forhold på væsentlige områder
- Studier omhandlende cost-effectiveness
- Dyrestudier

Antal inkluderede artikler efter screening på titel og abstract: 527

Efterfølgende blev artiklerne fuldtekstscrenet af forfatterne til de enkelte underemner efter samme principper som nævnt ovenfor.

Mekaniske metoder til igangsættelse af fødsel:

Ved søgning fremkom i alt 91 artikler indenfor ”mekanisk igangsættelse”. Ved screening af disse ekskluderede vi 13 artikler der ikke var relevante for emnet, 10 fra lande med socioøkonomiske forhold der afviger fra danske forhold på væsentlige områder, 32 på baggrund af studiedesignet, 3 hvor det ikke var muligt at fremskaffe den fulde tekst og 2 af andre årsager. Således danner 31 artikler grundlag for afsnittet ”Mekanisk igangsættelse af fødsel”.

Medicinsk igangsættelse af fødsel:

Ved søgning fremkom i alt 165 artikler indenfor ”medicinsk igangsættelse”. Ved screening af disse ekskluderede vi 44 artikler fra lande med socioøkonomiske forhold der afviger fra danske forhold på væsentlige områder, 41 der ikke var relevante for emnet, 18 på baggrund af studiedesignet, 10 hvor det ikke var muligt at fremskaffe den fulde tekst, 6 publiceret før 2014 (hvor tidligere guideline er fra) og 5 af andre årsager. Således danner 42 artikler grundlag for afsnittet ”Medicinsk igangsættelse af fødsel”. Derudover er der afsnit med fra den gamle guideline på områder, hvor der ikke er tilkommet ny litteratur.

Medicinsk versus mekanisk igangsættelse af fødsel:

Ved søgning fremkom i alt 54 artikler. Ved screening af disse ekskluderede vi 9 artikler fra lande med socioøkonomiske forhold der afviger fra danske forhold på væsentlige områder, 3 der ikke var relevante for emnet, 11 på baggrund af studiedesignet, 2 hvor det ikke var muligt at fremskaffe den fulde tekst, 1 publiceret før 2014 (hvor tidligere guideline er fra) og 5 af andre årsager. Således danner 23 artikler grundlag for afsnittet ”Medicinsk versus mekanisk igangsættelse af fødsel”.

Kombinerede metoder til igangsættelse af fødsel:

Ved søgning fremkom i alt 45 artikler indenfor ”kombinerede metoder til igangsættelse af fødsel”. Vi ekskluderende 3 abstracts, 9 fra lande med socioøkonomiske forhold der afviger fra danske forhold, 4 der ikke var relevante for emnet, 1 hvor fuldtekst ikke var mulig at fremskaffe, 10 grundet dårlig studiedesign og 2 af andre årsager. I alt 16 artikler danner grundlag for afsnittet ”Kombinerede metoder til igangsættelse af fødsel”.

Alternative igangsættelsesmetoder:

Ved søgning fremkom i alt 46 artikler indenfor ”alternative igangsættelsesmetoder”. Ved screening af disse ekskluderede vi 32 artikler: 28 artikler grundet for få studier inden for et pågældende emne samt socioøkonomiske forhold, der ikke kan sammenlignes med Danmark, en artikel der ikke kunne

fremskaffes, en artikel der faldt for tidsgrænsen og to artikler grundet studiedesign. 16 artikler danner grundlag for afsnittet ”Alternative igangsættelsesmetoder”: 14 artikler fundet ved søgestrengen og yderligere to fundet ved egen søgning.

Evidensgradering:

Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence samt anvendelse af ”best practice”.

Vurdering af cervikal modenhed:

Bishop score: Cervikal modenhed er den vigtigste faktor til at forudsige sandsynligheden for en succesfuld igangsættelse. Bishop score er den mest anvendte metode til vurdering af cervikal modenhed i forbindelse med igangsættelse (1). Metoden er forbundet med stor inter- og intraobserver variabilitet (2).

Ved høj Bishop score er sandsynligheden for vaginal fødsel den samme ved spontan som ved induceret fødsel (3). Modsat er en lav Bishop score forbundet med øget risiko for mislykket igangsættelse.

Tabel 1: Bishop score

Point	0	1	2	3
Ledende fosterdel	-3 (bækkenindgangen)	-2 (over spinae)	-1 til 0 (ved spinae)	+1 til +2 (under spinae)
Orificium	Lukket	1 - 2 cm	3 - 4 cm	> 4 cm
Cervix afkortning	0-30% (3 cm)	40-50% (2 cm)	60-70% (1 cm)	≥80 (udslettet)
Cervix konsistens	Fast	Middel	Blød	
Cervix position	Sakralt	Midt stillet	Fortil	

Ultralyd: Cervixlængde anvendt til at forudsige forløbet ved igangsættelse er undersøgt i adskillige studier. I et systematisk review af 20 prospektive studier er cervixlængden ikke fundet at være bedre end Bishop score (4). I et Cochrane review fra 2015 sammenlignes Bishop score med andre metoder til at vurdere cervical modenhed forud for igangsættelse (transvaginal ultralydsscanning, insulin-like growth factor binding protein-1 og vaginal føtal fibronectin) (5). Ezebialu et al identificerer dog kun 2 randomiserede studier (n=234), begge hvor Bishop score sammenlignes med transvaginal ultralydsscanning. Der findes ikke forskel i de to metoders evne til at forudsige sandsynligheden for vaginal fødsel (RR 1,07; 95% CI, 0,92-1,25) eller forløsning ved sectio (RR 0,81; 95% CI, 0,49-1,34).

Cervixlængde som markør for succes ved igangsættelse af fødsel er bedst beskrevet, mens der kun er publiceret enkelte studier om andre ultralydsmål som head-perineum distance, head-symphysis distance og para-symphyseal angle of progression. Der er ikke publiceret randomiserede studier, og der er endnu ikke beskrevet ultralydsmetoder, der kan bidrage væsentligt til at forudsige forløbet af igangsættelse.

Mekaniske metoder til igangsættelse af fødsel

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Tidlig HSP (cervikal dilatation <4 cm) efter anden igangsættelsesmetode afkorter fødslen uden at øge risiko for sectio, maternelle eller føtale komplikationer.	1b
Ballonkateter til igangsættelse ved umodne cervikale forhold (Bishop score <6) giver ikke øget risiko for infektion sammenlignet med medicinsk igangsættelse.	1a
Enkelt ballonkateter kan anlægges med 30-60 ml. vand i ballonen. Volumen på ≥ 60 medfører kortere tid til vaginal fødsel, flere fødsler indenfor 24 timer, højere Bishop score og mindre behov for oxytocin sammenlignet med volumen på 30 ml. Der er ikke øget behov for epiduralblokkade eller øget forekomst af maternelle (postpartum blødning eller infektion) eller føtale (Apgar score <7 efter 5 min eller neonatal indlæggelse) komplikationer ved en volumen ≥ 60 ml.	1a
Enkelt og dobbelt ballonkateter er ligeværdige i forhold til effektivitet (tid til fødsel, fødsel indenfor 24 timer og sectionrate). Ved dobbelt ballonkateter rapporteres om øget forekomst af smerter og mindre tilfredshed, men højere Bishop score efter seponering hos nullipara.	1a
Ambulant igangsættelse med ballonkateter afkorter indlæggelsestiden. Fra anlæggelse til seponering er der lav risiko for komplikationer, hvor smerter er den hyppigst forekommende komplikation.	1b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Tidlig HSP kan anvendes ved medicinsk og mekanisk igangsættelse af fødslen for at afkorte fødselsforløbet.	A
Enkelt og dobbelt ballonkateter til igangsættelse er ligeværdige i forhold til tid til fødsel og risiko for sectio. Ballonkatetret (enkelt) bør fyldes med 50-60 ml vand, da der giver højere Bishop score, oftere fødsel indenfor 24 timer og reduceret behov for vestimulation med oxytocin.	A
Der er ikke øget risiko for infektion ved igangsættelse med ballonkateter sammenlignet med medicinsk igangsættelse.	A
Ballonkateter kan anvendes til ambulant igangsættelse af lavrisiko gravide.	B

Det er god klinisk praksis at sikre sig, at der er tale om et barn i hovedstilling forud for anlæggelse af ballonkateter.	Konsensus
Forud for anlæggelse af ballonkateter kan man eventuelt pøde for gruppe B streptokokker med henblik på analyse af prøven på tidspunktet for amniotomi.	Konsensus

Problemstilling: Til igangsættelse af fødsel er de mekaniske metoder de ældst kendte. De hyppigst anvendte metoder i Danmark er ballonkateter (enkelt- eller dobbeltballon) og/eller HSP. Endvidere beskrives kort hygroskopiske dilatatorer, en mekanisk metode, der endnu ikke er tilgængelig på det danske marked.

Evidens:

Hindesprængning/HSP/amniotomi

Definition: Tilsigtet ruptur af fosterhinder.

Formål: HSP kan anvendes alene eller i kombination med anden igangsættelsesmetode til igangsættelse af fødsel.

Metode: Metoden forudsætter, at undersøgeren kan indføre en finger i cervikalkanalen og kan nå fosterhinder og ledende fosterdel. Langs fingeren indføres instrumentet, oftest et specialdesignet plastikinstrument mindende om en hæklenål, og med dette prikkes hul på fosterhinderne. Der kan også foretages HSP med en caputelektrode eller specialdesignet fingertut med en lille plastikkrog på spidsen (AROM-Cot).

Baggrund: En mulig forklaring på effekten af HSP er frigivelse af endogene prostaglandiner, der kan påvirke cervix og fremkalde kontraktioner (6).

Der er i perioden 2013-2020 ikke publiceret studier, der undersøger HSP som enkeltstående igangsættelsesmetode. Der er i perioden publiceret enkelte studier omhandlende HSP i kombination med anden metode med fokus på fordele ved tidlig vs. sen HSP (6-10). I et systematisk review og metaanalyse (4 studier, 1273 kvinder) sammenlignes tidlig HSP (orificium \leq 4 cm) med en kontrolgruppe, der enten fik foretaget HSP under aktiv fødsel eller havde spontan vandafgang efter igangsættelse med enkelt ballonkateter eller prostaglandiner. Man fandt i studiet signifikant hurtigere fødsel (mean difference -4,95 timer; 95% CI -8,12 til -1,78) i gruppen der fik foretaget tidlig HSP, men ikke højere sectio rate (RR 1,05; 95% CI 0,71-1,56), forskel i materielle outcome (chorioamnionitis, RR 1,47; 95% CI 0,95-2,28; postpartum blødning, RR 0,80; 95% CI 0,48-1,34; takysystoli, RR 1,17; 95% CI 0,54-2,57) eller neonatale outcome (Apgar score $<$ 7/5, RR 0,53; 95% CI 0,23-1,22; neonatal sepsis, RR 0,85; 95% CI 0,53-1,37; neonatal genoplivning, RR 0,76; 95% CI 0,43-1,34; indlæggelse på neonatal afdeling, RR 0,89; 95% CI 0,64-1,25) (7).

I et amerikansk retrospektivt studie (n=15.525) sammenlignes effekten af HSP ved orificium $<$ 4 cm med spontan vandafgang ved orificium \geq 4 cm. Tidlig HSP resulterede i signifikant hurtigere fødsel (aHR 1,23; 95% CI 1,13-1,34). Sectionraten blandt kvinder, der fik foretaget tidlig HSP var dog signifikant højere efter justering for confoundere (aOR 1.30; 95% CI 1.12-1.50) (10). Samme konklusion findes i et retrospektivt studie (n=1567), hvor interventions- og kontrolgruppen er inddelt som i studiet ovenfor. Her fandt man kortere tid fra igangsættelse til vaginal fødsel ved tidlig ift. sen HSP (329 vs. 472 minutter, p $<$ 0,001). Dog skal det nævnes, at signifikant flere blev igangsat med prostaglandin i kontrolgruppen end i gruppen der fik foretaget tidlig HSP (9).

Fordele:

Mulighed for vurdering af fostervandet. Mulighed for fosterovervågning med caputelektrode.

Risici: Navlesnorsfremfald, ascenderende infektion og utilsigtet ruptur af vasa prævia (6–8). Der findes i de inkluderede studier ikke evidens for øget risiko for uhensigtsmæssig indstilling af caput efter HSP.

Patienttilfredshed: Der er i litteratursøgningen ikke fundet studier om patienttilfredshed i forbindelse med igangsættelse ved HSP alene.

Ballonkateter

Virkningsmekanisme: Ballonkateter medfører et direkte mekanisk stræk og kompression af cervix og det nedre uterine segment. Indirekte har ballonkatetret også en hindeløsnende effekt (11), hvilket er vist at føre til ændring i biokemiske og inflammatoriske mediatorer, heriblandt sekretion af endogene prostaglandiner fra amnion, chorion og decidua (12,13).

Indikation: Igangsættelse af fødsel ved umodne cervikale forhold (Bishop score <6), kontraindikationer for anvendelse af prostaglandiner og igangsættelse af fødsel ved sectio antea.

Kontraindikationer: Vaginal infektion eller chorioamnionitis.

Kontraindikationer mod vaginal fødsel.

PROM er længe debatteret som en hypotetisk kontraindikation med mistanke om øget risiko for infektion. Et randomiseret studie fra Finland (2016) med 202 deltagere med PROM > 18 timer, umodne cervikale forhold (Bishop score <6) og antibiotisk behandling blev randomiseret til enten ballonkateter eller oral misoprostol. Her fandtes ingen forskel i maternelle intrapartum infektioner (2,2% vs. 2%, p=1,00), postpartum infektioner (1,1% vs. 2%, p=1,00) eller neonatale infektioner (1,1% vs. 5,1%, p=0,22) (14). Samme forfattergruppe har i et kohortestudie fra 2020 med 1923 patienter (641 kvinder med PROM vs. 1282 kvinder med intakte membraner) ikke fundet øget risiko for intrapartum, postpartum eller neonatal infektion efter igangsættelse med ballonkateter (15). Der henvises endvidere til guidelinen "PROM".

Typer af ballonkatetre:

Der findes dobbelt og enkelt ballonkatetre i silikone og enkelt ballonkatetre i latex. I Danmark anvendes primært silikone katetre. I produktresuméet for enkeltkatetre anbefales et volumen på 30 ml, men i praksis fyldes ballonen i Danmark med op til 60 ml.

Et dobbelt ballonkateter af type Cook koster 460 kr (2021 pris).

Et enkelt ballonkateter af type Bard Foley koster 44 kr (2021 pris).

Enkelt ballonkateter

I et randomiseret studie fra Australien med 548 inkluderede gennemgås fordele og ulemper ved de to materialer. Studiet finder, at der ved silikone katetre er en øget forekomst af utilsigtet/accidentel HSP i forbindelse med anlæggelse (7,2%) i forhold til latex (1,5%). Omvendt er der ved latex hyppigere mislykket anlæggelse (9,6% vs. silikone 2,6%) (16). Der var i studiet ikke forskel i fødselsmåde eller fødselskomplikationer (infektion eller blødning). På danske hospitaler anvendes latexmaterialer sjældent.

Metode: Anlæggelse udføres ved indførelse af katetret gennem cervikalkanalen, hvorefter ballonen fyldes med saltvand. Ballonkatetret trækkes tilbage, så ballonen presser mod orificium internum og samtidig forhindrer katetret i at falde ud. Der kan evt. anvendes kontinuert træk på katetret efter anlæggelse. I et randomiseret studie med 140 kvinder fandt man ikke kortere tid til fødsel eller flere der fødte indenfor 24 timer ved anlæggelse af træk på katetret. Til gengæld var der kortere tid til spontan seponering af katetret og mindre behov for oxytocin under fødslen ved anlæggelse af træk (17). Forud for anlæggelse af ballonkateter kan man eventuelt pøde for gruppe B streptokokker mhp. analyse af prøven på tidspunktet for amniotomi. Katetret bør fjernes efter 12-24 timer, ved

vandafgang eller ved regelmæssige veer. Efter seponering foretages HSP. Hvis der ikke er tilfredsstillende effekt på cervix modning efter 12 timer kan ballonkateter genanlægges i op til 24 timer eller anden metode overvejes (se kombineret igangsættelse). Et randomiseret studie med 504 kvinder sammenlignede 12 og 24 timers enkelt ballonkateter behandling. Der fandtes ikke forskel i fødselsrate indenfor 24 timer, sectio- eller infektionsrate. Der var dog en trend mod kortere tid til fødsel ved 12 timers behandling (18).

Der er forskellige metoder for ballonanlæggelse: digitalt/blindt, med stilette eller instrumentelt hvor cervix visualiseres ved brug af spekulum/amnioskop. I Danmark anvendes primært den instrumentelle metode. Der er ikke vist forskel i infektionsrate ved digital anlæggelse vs. instrumentel (19). Et stort systematisk review (26 studier, 5563 kvinder) har vist, at afvaskning eller antibiotika ifbm. anlæggelsen ikke nedsætter risikoen for infektion hos mor eller barn (20). Hvis der er tvivl om ballonkatetret er placeret korrekt, kan dette verificeres ved abdominal UL, hvor ballonen bør være placeret mellem orificium internum og ledende fosterdel.

Effektivitet: To systematiske reviews og metanalyser har undersøgt effekten af forskellig volumen i ballonen (30 ml. vs. 60-80 ml.). Berndel et al. (3 studier, 575 kvinder) viste, at et større volumen (≥ 60 ml.) medførte en signifikant højere Bishop score (>9) og oftere cervix dilatation ≥ 3 cm ved seponering, en større sandsynlighed for fødsel indenfor 24 timer og mindre behov for oxytocin. Der fandtes ikke signifikant forskel i sectiorate eller behov for epiduralblokade (21). Schoen et al har med 1432 deltagere fra 7 randomiserede studier fundet, at et større volumen (>60 ml.) medførte signifikant kortere tid fra igangsættelse til fødsel (-1,97 timer; 95% CI -0,06 til -3,88), men ikke signifikant forskel i sectiorate (RR=0,84; 95% CI 0,6–1,17), tid til spontan seponering eller brug af epiduralblokade (22). I et randomiseret studie (n=540) har Gu *et al.* ikke fundet forskel i antallet af vaginale fødsler indenfor 24 timer ved hhv. 30 og 80 ml. i ballonen (18). I et Hollandsk randomiseret studie fra 2017 (n=174) blev igangsættelse med hhv. 30 og 60 ml. sammenlignet, der blev ikke fundet forskel i andelen der fødte inden for otte timer efter HSP. Efter opdeling i paritet fandt forfatterne, at multipara har en kortere tid fra HSP til fødsel ved 60 ml. (93,10% vs. 65,22%, OR 7.2; 95% CI 1,35–38,37) og nullipara en højere sectiorate ved 30 ml. (31,75% vs. 15,52%, OR: 2,53, 95% CI 1,1–6,2) (23).

Komplikationer: Der er ikke fundet øget forekomst af føtale eller maternelle komplikationer i forbindelse med 30 vs. 60 ml. i ballonkatetret (21), (22), fraset ét studie hvor man fandt en øget risiko for postpartum blødning (24,5 % vs. 18,4 %, $p=0,016$) (23). I flere studier er infektionsrisikoen undersøgt. McMaster et al har i et systematisk review af 26 randomiserede studier med i alt 5563 kvinder gennemgået risikoen for infektion ved igangsættelse med prostaglandin vs. enkelt ballonkateter. De fandt ingen forskel i forekomst af chorioamnionitis (7,2% vs. 7,2%), endometritis (3,8% vs. 3,5%) og neonatal infektion (3,2% vs. 3,6%) (20). I et andet systematisk review rapporteres forekomsten af potentielle komplikationer ved anlæggelse af ballonkateter uden direkte sammenligning med en kontrolgruppe. Studiet fandt en 11% risiko for maternelle infektioner intrapartum, 3,3% postpartum og 4,6% risiko for neonatale infektioner. Øvrige komplikationer: Takysystoli/hyperton uterus (2,7%), CTG-forandringer (10%), uterusruptur (inklusive dehiscense) ved tidligere sectio (2%), placentaløsning (0,18%), navlesnorsfremfald (0,51%), malpræsentation (0,19% ved enkelt ballonkateter og 2% efter en dobbelt ballonkateter) (24).

Risici ved større volumen i enkelt ballonkateter er accidentel ruptur af ballonen. I to studier er der rapporteret 0,34-4 % risiko med voluminer >60 ml., dette har ikke medført øget forekomst af komplikationer hos mor eller barn (23,24). Et højere volumen i ballonen giver potentielt også øget risiko for navlesnorsfremfald, hypotetisk da caput bliver skubbet op. Et retrospektivt kohortestudie fra Japan (2015) inkluderende to millioner fødsler, har vist en øget forekomst af navlesnorsfremfald ved igangsættelse med ballonkateter på 0,064 % (OR 13,7; 95% CI 10,21-18,30) sammenlignet med

gravide spontant i fødsel. Ved ekstreme ballonvoluminer (>130 ml. vand) stiger risikoen med 0,12% (OR 25,8; 95% CI 18,48-36,12), men overordnet er der i studiet brugt gennemsnitlig højere volumen end det er praksis på danske fødeafdelinger (25).

Dobbelt ballonkateter

f.eks. ARD-kateter (Atad Ripener device) eller Cook kateter med én uterin og én cervikovaginal ballon samt 3-vejsventil.

Metode: Ballonkatetret indføres gennem cervikalkanalen. Ballonen nærmest orificium internum og siden ballonen nærmest orificium externum fyldes trinvis med 20 ml. saltvand ad gangen til i alt max 80 ml. i hver ballon. Katetret fikseres herefter på patientens lår. Det er ikke nødvendigt at anlægge træk på katetret. Forud for anlæggelse af ballonkateter kan man eventuelt pøde for gruppe B streptokokker mhp. analyse af prøven på tidspunktet for amniotomi. Katetret fjernes efter 12-24 timer, ved vandafgang eller når fødslen går i gang med regelmæssige veer. Ved tilfredsstillende cervix dilatation udføres HSP.

Effektivitet: Ved sammenligning af enkelt vs. dobbelt ballonkateter er der publiceret 5 nyere systematiske reviews og metaanalyser, der viser, at enkelt ballonkateter har samme effektivitet i forhold til tid fra anlæggelse til fødsel, fødsel inden for 24 timer og sectio ratio som dobbelt ballonkateter (26–30).

Salim et al har med 996 kvinder i 5 randomiserede studier ikke fundet forskel i tid fra anlæggelse af ballonkateter til fødsel (MD -0,87 timer; 95% CI -3,55–1,82), fødsel indenfor 24 timer (RR 0,99; 95% CI 0,88–1,12) eller sectiorate (RR 0,97; 95% CI 0,69–1,35) (28). Lajusticia et al har med et studie på 1060 kvinder og 6 randomiserede studier ikke fundet forskel i tid fra anlæggelse til fødsel (MD 0,49 timer; 95% CI -0,56–1,37), sectiorate (RR 0,93; 95% CI 0,66–1,30) eller forekomst af vaginal fødsel (RR 1,03; 95% CI 0,94–1,13) (29). Yang et al har med 793 deltagere og 4 randomiserede studier ej heller fundet signifikant forskel sectiorate (RR=1,09; 95% CI 0,86–1,38), vaginal fødsel indenfor 24 timer (RR 0,94; 95% CI 0,82–1,09), gennemsnitlig tid til fødsel (MD 0,39; 95% CI -0,90–1,68) eller højere Bishop score (MD 0,62; 95% CI -0,18–1,42) (30). Liu et al har i en metaanalyse (7 studier, 1159 kvinder) ikke fundet forskel i sectiorate (RR 0,88; 95% CI 0,65–1,2), tid fra anlæggelse af ballonkateter til fødsel (MD 0,98; 95% CI -0,03–2,00), vaginal fødsel indenfor 24 timer (RR 0,95; 95% CI 0,72–1,26), brug af bedøvelse (RR 1,07; 95% CI 0,99–1,16). De fandt dog højere Bishop score ved seponering hos nullipara ved dobbelt ballonkateter (MD= 0,57; 95% CI 0,28–0,86) (26). Alle studier konkluderer, at begge katetre er sikre og effektive metoder, men at enkelt ballonkateter er billigere (i Danmark er enkelt ballonkateter 90 % billigere end dobbelt ballonkateter).

Komplikationer: Ved sammenligning mellem enkelt og dobbelt ballonkateter har Salim et al ikke fundet forskel i feber under fødsel (RR 1,08, 95% CI 0,67–1,73) eller Apgar score <7 ved 5 min (RR 0,53; 95% CI 0,15–1,88) (28). Yang et al finder heller ingen forskel i komplikationer: intrapartum feber (RR 1,12; 95% CI 0,69–1,82), postpartum blødning (RR 0,98; 95% CI 0,70–1,37) eller Apgar score < 7 efter 5 min. (RR 0,56; 95% CI 0,16–1,98) (30). Lui et al fandt ingen forskel ved maternel infektion (RR 1,04; 95% CI 0,66-1.66), postpartum blødning (RR 1,03, 95% CI 0,74-1,42), lav Apgar score <7 efter 5 min (RR 0,53; 95% CI 0,15-1,88) eller indlæggelse på neonatalafsnit (RR 0,70; 95% CI 0,45-1.07) (26).

Tilfredshed: Salim et al rapporterede, at kvinder igangsat med enkelt ballonkateter var mere tilfredse med fødslen (p=0,029) (på en skala fra 1-10), der var ingen forskel i smerter efter anlæggelse af ballonkatetret (p=0,256) (28) Lajusticia et al fandt ingen forskel i forhold til tilfredshed på en VAS skala (MD 0,22; 95% CI -0,51–0,95) (29). Yang et al fandt en øget forekomst af smerter >4 på VAS (RR 1,41; 95% CI 1,04-1,92; p=0,03) ved dobbelt ballonkateter.

Ambulant igangsættelse med ballonkateter

Flere randomiserede studier har undersøgt ambulant igangsættelse med ballonkateter. Ausbeck et al randomiserede 126 nullipara til ambulant forløb vs. indlæggelse ved igangsættelse med ballonkateter. De fandt kortere tid fra indlæggelse til fødsel ved ambulant igangsættelse (MD 4,3 timer; 95% CI 1,3–7,2). Der var ingen forskel i sectiorate eller chorioamnionitis (31). I et finsk studie randomiseredes 113 kvinder til igangsættelse enten ambulant eller under indlæggelse. Kvinderne der var indlagt under igangsættelsen havde lavere VAS score og var mindre bekymrede end de ambulante igangsatte (32). Et amerikansk randomiseret studie på 129 kvinder fandt ingen forskel i indlæggelsestid, ved igangsættelse ambulant versus ved hospitalsindlæggelse (12,4±7,4 versus 13,5±7,0 timer, P=0,38), dog blev oxytocin opstartet samtidigt ved ballonkateter anlæggelse i gruppen allokateret til hospitalet (33). I et Cochrane review gennemgås tre randomiserede studier (ingen af de to ovenstående), hvor i alt 289 kvinder indgår. Forfatterne fandt, at ambulant igangsættelse kan reducere tid fra igangsættelse til fødsel, samlet indlæggelsestid, nedsætte kejsersnit frekvens og mængden oxytocin men til gengæld angiver kvinderne flere smerter og mere ubehag (34). Konklusionen skal dog tages med forbehold grundet de få og små studier. I et systematisk review er komplikationerne fra anlæggelse af ballonkateter til seponering undersøgt. Der er inkluderet 26 studier hvoraf 5 var kohorte og 21 randomiserede studier (n=8292), to studier var i ambulant regi. De fandt en prævalens af smerter (0,26 %), spontan vandafgang (0,04 %), vaginal blødning (0,07 %) og påvirket fosterhertelyd (0,01 %). I studiet var der et tilfælde af hyperstimulation, et tilfælde af hyperten uterus og et tilfælde af malpræsentation. Der var ingen forekomst af navlesnorsfremfald, uterusruptur (til trods for deltagelse af kvinder med tidligere sectio), takysystoli, intrapartum infektion eller intratuerin død. Studiet konkluderer, at der er lille risiko for komplikationer i tiden fra anlæggelse til seponering af ballonkateter og derfor støttes implementering af ambulant igangsættelse af lavrisiko graviditeter (35).

Osmotisk virkende dilatatorer

Disse er endnu ikke tilgængelige på det danske marked, men har opnået godkendelse til anvendelse i bl.a. USA. På det nationale marked er kun Dilapan-S tilgængeligt. Den er lavet af syntetisk, fast gel der indsættes i cervikalkanalen hvor sekret absorberes og herved dilateres cervikalkanalen. Der er begrænset med litteratur på området med to tilgængelige studier (36,37). I et randomiseret inferioritetsstudie med 419 kvinder sammenlignes Dilapan-S med ballonkateter. Der var signifikant flere der fødte vaginalt efter igangsættelse med Dilapan-S (5,2%; 95% CI -2,7 til -13,0), der var ingen forskel i sectio rate (risk difference 6,0; 95% CI -13,9–2,1). Der var ingen forskel mellem enkelt ballonkateter og Dilapan-S i forhold til vaginal blødning (0,9% vs. 3,1%), Apgar score <7 efter 5 min (0,5% vs. 0,5%), navlesnors pH <7,1 (1,9% vs. 1,2%), takysystoli (0% vs. 0%), indlæggelse på neonatal afsnit (7% vs. 5,6%), maternel infektion 2 uger efter fødsel (13,1% vs. 14,3%). Kvinder igangsat med Dilapan-S var mere tilfredse i forhold til søvn (p=0,01), mulighed for afslapning (p=0,001) og mulighed for at udføre normale aktiviteter (p=0,001) under igangsættelsen. Der var ingen forskel i forhold til smerter eller ubehag (37). Et prospektivt observationelt studie med Dilapan-S med i alt 543 deltagere uden sammenligning med andre igangsættelsesmetoder viste, at 69,8% fødte vaginalt og 3,4% oplevede blødning i forbindelse med anlæggelse eller fjernelse af Dilapan-S. Der var ingen forekomst af takysystoli (36).

Medicinsk igangsættelse af fødslen

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Oral misoprostol er lige så effektiv til opnåelse af vaginal fødsel som dinoproston uden øget forekomst af hyperstimulation og/eller mekoniumfarvet fostervand.	1a
Oral misoprostol reducerer risikoen for hyperstimulation med CTG-forandringer og lav Apgar score < 7/5 sammenlignet med vaginal tablet misoprostol.	1a
Oral misoprostol 25 og 50 µg er ligeværdige med hensyn til opnåelse af vaginal fødsel.	2b
Oral misoprostol 50 µg sammenlignet med 25 µg er muligvis forbundet med en øget risiko for hyperstimulation.	5
Vaginal tablet misoprostol 50 µg sammenlignet med 25 µg er forbundet med en øget risiko for hyperstimulation.	1a
Vaginalindlæg misoprostol 200 µg/24 timer øger risikoen for takysystoli sammenlignet med andre administrationsformer af misoprostol.	2b
Administrationsformerne for dinoproston, tablet, gel eller slow release, er ligeværdige mht. opnåelse af vaginal fødsel.	1a
Vaginalindlæg dinoproston 10 mg/24 timer øger risikoen for hyperstimulation sammenlignet med andre administrationsformer af dinoproston.	2b
Oxytocin som primær igangsættelsesmetode er mindre effektivt til at opnå fødsel indenfor 24 timer end vaginal dinoproston og oral misoprostol.	1a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Oral misoprostol 25 µg hver 2. time anbefales til medicinsk igangsættelse af fødslen. Doseres maksimalt 8 gange i døgnet.	B

<p>Oral misoprostol 50 µg hver 4. time er et alternativ til medicinsk igangsættelse med 25 µg. Doseres maksimalt 4 gange i døgnet.</p> <p>Behandlingen bør overvejes grundet den mulige øgede risiko for hyperstimulation sammenlignet med oral misoprostol 25 µg.</p>	A
<p>Vaginal misoprostol 25 µg hver 4. time under indlæggelse er et alternativ til medicinsk igangsættelse med oral misoprostol. Doseres maksimalt 4 gange i døgnet.</p> <p>Vaginal misoprostol øger risikoen for hyperstimulation sammenlignet med oral misoprostol.</p>	A
<p>Ambulant igangsættelse med oral misoprosol 25 µg hver 2. time kan bruges til lav risiko gravide.</p>	B

Problemstilling: Til medicinsk igangsættelse af fødslen benyttes to prostaglandintyper, nemlig misoprostol (PGE1) og dinoproston (PGE2) samt oxytocin-infusion. Prostaglandiner påvirker receptorer i såvel corpus som cervix uteri; men det er primært sidstnævnte, der udnyttes i forbindelse med igangsættelse af fødsel. Her følger en gennemgang af først misoprostol, herefter dinoproston og en sammenligning af de to typer. Til sidst gennemgås oxytocin. Præparater der ikke aktuelt anvendes til medicinsk igangsættelse af fødslen i Danmark gennemgås ikke i denne guideline.

Det skal bemærkes, at denne gennemgang omhandler de forskellige administrationsformer af misoprostol der beskrives i litteraturen, men i Danmark anvendes misoprostol primært oralt.

Evidens:

Misoprostol

Misoprostol er en syntetisk prostaglandin E1 analog og er i Danmark godkendt til anvendelse til igangsættelse af fødslen.

Appliceringsformer (fundet i litteraturen):

- Oralt
- Sublingvalt eller buccalt
- Vaginalt, som tablet, gel eller vaginalindlæg (slow release)

<p>Oral misoprostol Dosis: 25 µg eller 50 µg Antal doser: 1-8 i døgnet Tidsinterval: Hver 2., 3., 4., 6. time Maksimal døgndosis: 200 µg Setting: Ambulant eller indlagt Pris (25µg): 121 kr/styk (2021 pris)</p>	<p>Vaginal misoprostol Dosis: 25 µg eller 50 µg Antal doser: 1-8 Tidsinterval: Hver 2., 3., 4., 6. time Maksimal døgndosis: 200 µg Setting: Ambulant eller indlagt Pris (25 µg): 121 kr/styk (2021 pris)</p>	<p>Vaginalindlæg misoprostol Dosis: 200 µg Antal doser: 1 Maksimal døgndosis: 200 µg Setting: Indlagt OBS! Er ikke længere i handel grundet risiko for hyperstimulation</p>
---	--	--

Misoprostol setting

Et dansk retrospektivt studie fra 2020 konkluderer, at anvendelse af ”Århus-protokol” med oral misoprostol (dag 1: op til 6 x 25µg, 2 dag: op til 8 x 25µg, dag 3: op til 3 x 25µg) er muligt både under indlæggelse og i et ambulant forløb. Over 70 % i begge grupper fødte indenfor 48 timer (38).

Oral tablet (misoprostol) vs. vaginal tablet (misoprostol)

Nedenstående er baseret på seneste Cochrane review fra 2014, som samler resultater fra i alt 37 studier og 6417 kvinder (39). Langt de fleste inkluderede studier sammenligner oral misoprostol med vaginal administration enten med identisk dosis eller den dobbelte dosis ved oral administrering.

Sectio: Der er ingen forskel i risikoen for sectio blandt kvinder igangsat med oral misoprostol sammenlignet kvinder igangsat med vaginal misoprostol (RR 0,93; 95% CI 0,81-1,07; 35 studier, 6326 kvinder).

Vaginal fødsel indenfor 24 timer: Der er ingen forskel i sandsynligheden for at føde vaginalt indenfor 24 timer (RR 1,03; 95% CI 0,64-1,67; 14 studier, 2448 kvinder).

Hyperstimulation kombineret med CTG-forandringer: Risikoen for hyperstimulation kombineret med CTG-forandringer er afhængig af dosis. Der ses en reduceret risiko for hyperstimulation med CTG-forandringer ved orale doser på 25 µg og 50 µg sammenlignet med vaginal misoprostol i doserne 25µg eller 50µg (25 µg: RR 0,30; 95% CI 0,07-1,19; 3 studier, 627 kvinder. 50 µg: RR 0,41; 95% CI 0,23-0,70; 16 studier, 2507 kvinder). Hvorimod der ses en øget risiko for hyperstimulation med CTG-forandringer ved orale doser på 100 µg og 200 µg sammenlignet med vaginal misoprostol generelt (100 µg: RR 1,11; 95% CI 0,66-1,87; 8 studier, 1187 kvinder. 200µg: RR1,61; 95% CI 1,07-2,43; 2 studier, 1182 kvinder). Derfor bruges disse høje doser ikke i Danmark.

Mekoniumfarvet fostervand: Oral administration af misoprostol øger risikoen for mekoniumfarvet fostervand uafhængig af dosis (RR 1,22; 95% CI 1,03-1,44; 24 studier, 3634 kvinder).

Kvalme og opkast: Kun få studier rapporterer om gastrointestinale gener hos mor i forbindelse med brugen af misoprostol. Det tyder dog på, at oral administration kan øge risikoen for disse bivirkninger sammenlignet med vaginal administration. Vi kan ikke med sikkerhed konkludere ud fra dette review om bivirkningerne er dosisafhængige.

Kvalme: RR 1,22; 95% CI 0,94-1,60; 9 studier, 1563 kvinder.

Opkast: RR 1,27; 95% CI 0,90 – 1,70; 10 studier, 1635 kvinder.

Behov for vestimulation med oxytocin: Der er øget sandsynlighed for, at stimulation med oxytocin bliver nødvendigt ved oral administration sammenlignet med vaginal administration (RR 1,20; 95% CI 1,08-1,34; 31 studier, 5756 kvinder).

Neonatale effektmål: Kun få studier har rapporteret risikoen for svær neonatal morbiditet og mortalitet, og der er ikke fundet forskel i risiko ved sammenligning af 50 µg oral misoprostol og 25-50 µg vaginal misoprostol (RR 0,90; 95% CI 0,60-1,33; 6 studier, 1203 kvinder).

Indlæggelse på neonatal afdeling: Der er ikke fundet forskel i risikoen for indlæggelse på neonatal afdeling, men det tyder på, at risikoen kan være reduceret ved igangsættelse med oral misoprostol (RR 0,79 CI 0,59-1,05, 9 studier, 3181 kvinder).

Apgar score < 7 efter 5 min: Der er en reduceret risiko for lav Apgar score ved 5 minutter hvis, der igangsættes med oral misoprostol sammenlignet med vaginal misoprostol (RR 0,60; 95% CI 0,44-0,82; 19 studier, 4009 kvinder).

Patienttilfredshed: Kun et enkelt studie har rapporteret tilfredshed målt ved hjælp af spørgeskema postpartum. Der findes ingen oplysninger om spørgeskemaets indhold eller hvornår det er besvaret postpartum. Studiet fandt ingen forskel i tilfredshed (40).

Oral tablet (misoprostol) 25 µg vs. 50 µg

Der er identificeret to studier, der sammenligner ovenstående to doser af misoprostol.

Et dansk studie fra 2019 med 816 fødsler sammenligner en historisk kohorte, som har fået 50 µg oral misoprostol 2-3 x dagligt med en kohorte som får 25 µg oral misoprostol op til 8 gange dagligt (41).

Sectio: Der var tendens til færre sectio blandt de kvinder, som blev igangsat med lav dosis oral misoprostol (aOR 0,89; 95% CI 0,59-1,33).

Instrumentel forløsning: Lav dosis misoprostol viste øget forekomst af instrumentelle forløsninger (aOR 2,27; 95% CI 1,24-4,15) sammenlignet med den høje dosis.

Varighed af fødslen: Færre havde et igangsættelse-til-fødsel-interval >72 timer (aOR 0,48; 95% CI 0,27-0,86) i kohorten igangsat med lav dosis.

I alle andre effektmål var der ingen forskel mellem de to kohorter.

Oral misoprostol 50 µg, forskellige tidsintervaller

To studier fra 2001 og 2002 sammenlignede igangsættelse med 50 µg oral misoprostol hver 3.-4. time versus hver 6. time (39).

Sectio: Ingen forskel i risikoen for sectio (RR 1,41; 95% CI 0,71-2,80; 2 studier, 222 kvinder).

I øvrige rapporterede effektmål (oxytocin-stimulation, mekoniumfarvet fostervand, indlæggelse på børneafdeling) var der ingen forskel mellem de to grupper.

Vaginal tablet (misoprostol) 25 µg vs. 50 µg

Der er identificeret to studier, der sammenligner vaginal tablet misoprostol 25 µg vs. 50 µg.

Et amerikansk review fra 2015 baseret på 13 randomiserede studier med tilsammen 1945 kvinder undersøgte primært effektivitet og sikkerhed ved de to forskellige doser (42).

Vaginal fødsel indenfor 24 timer: Der er en øget sandsynlighed for vaginal fødsel indenfor 24 timer ved 50 µg (RR 0,88; 95% CI 0,79-0,96).

Hyperstimulation med CTG-forandringer: Der ses en reduceret risiko for hyperstimulation ved 25 µg (RR 0,5; 95% CI 0,31-0,78).

Takysystoli: Der ses en reduceret risiko for takysystoli ved 25 µg (RR 0,46; 95% CI 0,35-0,61).

Fødsel efter enkelt dosis: Der ses en reduceret sandsynlighed for fødsel efter enkelt dosis på 25 µg (RR 0,59; 95% CI 0,39-0,88).

Behov for vestimulation med oxytocin: Der er øget sandsynlighed for behov for stimulation med oxytocin ved 25 µg (RR 1,54; 95% CI 1,36-1,75).

Indlæggelse på neonatal afdeling: Der er en reduceret risiko for indlæggelse ved 25 µg (RR 0,63; 95% CI 0,4-0,98).

Mekoniumfarvet fostervand: Der er en reduceret risiko for mekoniumfarvet fostervand ved 25 µg (RR 0,65; 95% CI 0,45-0,96).

Sectio grundet truende neonatal asfyksi: Der er en reduceret risiko for sectio grundet truende neonatal asfyksi ved 25 µg (RR 0,67; 95% CI 0,52-0,87).

I andre effektmål som **sectio** (RR 0,94; 95% CI 0,79-1,12), **instrumental forløsning** (RR 1,16; 95% CI 0,77-1,74), **APGAR efter 5 min** (RR 0,61; 95% CI 0,27-1,37), blev der ikke vurderet forskel i de to grupper.

Udover Cochrane reviewet har vi fundet et retrospektivt schweizisk studie fra 2014 med 942 inkluderede kvinder. Resultaterne er i overensstemmelse med ovenstående review (43).

Vaginal tablet (misoprostol) 25 µg enkelt dosis vs. multiple doser

Et amerikansk studie fra 2018 randomiserede 250 kvinder til enten en enkelt administration af vaginal misoprostol 25 µg eller til multiple administrationer af 25 µg, max 4 doser. I gruppen med én dosis blev oxytocin opstartet efter 4-6 timer på indikation, i den anden gruppe først efter max dosis, eller som led i aktiv fødsel iht. sygehusets protokol.

Sectio: Gruppen med en enkelt dosis havde en ikke-signifikant højere frekvens af sectio (35% vs. 22,8 %, p=0.34).

Der var ingen forskel imellem grupperne på andre effektmål. Studiet konkluderer, at enkelt-dosis-regime er et godt alternativ for flergangsfødende som efter første dosis opnår en Bishop score > 4 (44).

Vaginal tablet (misoprostol) vs. vaginalindlæg (misoprostol)

Det er identificeret to studier, der sammenligner vaginal tablet misoprostol og vaginalindlæg misoprostol. Vaginalindlæg misoprostol (Misodel) blev trukket fra markedet i 2018 grundet rapporterede episoder med takysystoli.

Et schweizisk retrospektivt kohortestudie fra 2018 inkluderede 400 kvinder til vaginalindlæg misoprostol 200 µg eller vaginal tablet 25 µg hver 4.-6. time, max dosis 200 µg(45).

Sectio: Der var ingen forskel i sectionrate (27% vaginalindlæg vs. 20% vaginal tablet, p=0.58)

Vaginal fødsel indenfor 24 timer: Flere fødte vaginalt indenfor 24 timer med vaginalindlæg misoprostol (63,5% vs. 55%, p< 0.001).

Takysystoli episoder: Det var flere episoder med takysystoli med vaginalindlæg misoprostol (36% vs. 18%, p=0,002).

Studiet fandt ingen forskel i **instrumental forløsning** eller **neonatale outcome**.

Et norsk retrospektivt kohortestudie fra 2018 inkluderende 171 kvinder (46).

Sectio: Færre kvinder i gruppen igangsat med vaginalindlæg fødte ved sectio (aOR 0,33; 95% CI 0,13–0,81; p=0.016)

Studiet viste ingen forskel i **neonatal outcome**.

Oral tablet/opløsning (misoprostol) vs. vaginalindlæg (misoprostol)

Vi fandt 6 studier, der sammenligner oral misoprostol med vaginalindlæg misoprostol. Resultaterne varierer mellem disse hvilket vurderes at være på grund af studierne størrelse og inklusionskriterier.

Vaginalindlæg misoprostol (Misodel) er ikke længere i handel grundet rapporterede episoder med takysystoli.

I et finsk studie blev 283 kvinder randomiseret til 200 µg vaginalindlæg misoprostol eller 50 µg misoprostol tablet oralt hver 4. time den første dag (maks. 150 µg) efterfulgt af 100 µg hver 4. time den anden dag (maks. 300 µg) (47).

Sectio: Der var ingen forskel i de to grupper (OR 1,21; 95% CI 0,66-1,91; p=0.67).

Tidsinterval fra administrering af medicin til vaginal fødsel: Der var kortere tidsinterval i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (24,5 timer vs. 44,2 timer; p<0.001).

Brug af tokolyse grundet takysystoli: Der blev oftere administreret tokolyse i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (OR 3,63; 95% CI 1,12-11,79).

Mekoniumfarvet fostervand: Der var højere frekvens af mekoniumfarvet fostervand i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (OR 2,38; 95% CI 1,32-4,29).

I et svensk studie fra 2019 blev 196 kvinder randomiserede til vaginalindlæg 200 µg eller oral opløsning med 25 µg misoprostol hver 2. time (48).

Tidsinterval fra administrering af medicin til vaginal fødsel: Ingen forskel mellem grupperne (21,1 timer for vaginalindlæg misoprostol vs. 23,2 timer for oral tablet misoprostol, p=0,31).

Vaginal fødsel indenfor 24 timer: Ingen forskel mellem de to grupper (50,5% vs. 55,7%, p= 0,16).

Hyperstimulation kombineret med CTG forandringer: Der var flere episoder med hyperstimulation kombineret med CTG forandringer for vaginalindlæg misoprostol (14,4% vs. 3,0%, p<0.01).

Brug af tokolyse grundet takysystoli: I gruppen med vaginalindlæg misoprostol var der oftere brug af tokolyse (22,7% vs. 4,0%, p<0,01).

Der var ingen forskel i **neonatale effektmål**.

I et dansk prospektivt kohortestudie fra 2020 med 317 inkluderede kvinder blev vaginalindlæg 200 µg sammenlignet med oral tablet 25 µg misoprostol hver 2. time, maks. 200 µg (49):

Fødsel indenfor 24 timer: Flere fødte (vaginalt eller ved sectio) indenfor 24 timer i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (RR 4,38; 95% CI 2,87-6,69).

Takysystoli: Der er en øget risiko for takysystoli i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (RR 12,2; 95% CI 4,5-34).

Der var ingen forskel i **neonatalt outcome** og **sectiofrekvens**.

En schweizisk retrospektivt case-serie fra 2019 med 202 inkluderede kvinder (50):

Sectio: Der blev rapporteret højere frekvens af vaginal forløsning i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (70,3% vs. 62,4%; p=0,30).

Fødsel indenfor 24 timer: Flere fødte indenfor 24 timer i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (78,2% vs. 28,7%; p<0,001).

Takysystoli Der var øget forekomst af takysystoli i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (22,8% vs. 5,0%; p<0.001).

Der var ingen forskel i **neonatale effektmål**.

Et tysk case control studie fra 2017 med 138 kvinder rapporterer (51):

Sectio: Der var en højere sectiofrekvens i gruppen igangsat med vaginalindlæg misoprostol (aOR 2,75; 95% CI 1,21-6,25).

Tidsinterval fra administrering af medicin til vaginal fødsel: Der var kortere tidsinterval i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (18,5 timer ±12,5 vs. 29,8 timer ±23,2, p<0,01).

Takysystoli: Der var øget forekomst af takysystoli i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (49,2% vs. 32,4%, p=0,054).

Neonatalt outcome: Studiet rapporterer lavere Apgar score og lavere arteriel navlesnors-pH, men tallene er for små til, at de kan tillægges større betydning.

Et andet tysk retrospektivt kohorte studie fra 2020 med 401 kvinder rapporterer (52):

Sectio: Der var øget sectiofrekvens i gruppen igangsat med vaginalindlæg misoprostol (21,7% vs. 14,6%; $p < 0,05$).

Tidsinterval fra administrering af medicin til vaginal fødsel: Der var kortere tidsinterval i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (645-1278 min. vs. 698-1686 min, $p < 0,01$).

Fødsel indenfor 24 timer: Flere fødte indenfor 24 timer i gruppen med vaginalindlæg misoprostol (83,7% vs. 63,6%; $p = 0,01$).

Takysystoli: Der var øget forekomst af takysystoli i gruppen igangsat med vaginalindlæg misoprostol (6,4% vs. 2,0%, $p = 0,03$).

Patologisk CTG: Der var øget forekomst af patologisk CTG i gruppen igangsat med vaginalindlæg misoprostol (30,5% vs. 18,7%, $p < 0,01$).

Der var ingen forskel i de **neonatale effektmål**.

I et schweizisk retrospektivt kohorte studie fra 2020 blev 446 kvinder inkluderet, hvoraf 140 fik takysystoli under igangsættelse med vaginalindlæg misoprostol 200 µg (53).

Sectio: Studiet finder ikke en association imellem takysystoli under igangsættelse med vaginalindlæg misoprostol og sectiofrekvens (aOR 1,0; 95% CI 0,7-1,4).

I alle andre effektmål var der ingen forskel mellem de to grupper.

Vaginalindlæg (misoprostol) seponeret efter 10 timer vs. efter 24 timer

Et tysk kohorte studie ($n = 138$) undersøgte forskellen mellem vaginalindlæg misoprostol seponeret efter hhv. 10 og 24 timer (54):

Sectio: Der var tendens til højere sectiofrekvens i gruppen, der fik seponeret vaginalindlæg misoprostol efter 24 timer (24,6% vs. 39,1%, $p = 0,10$; RR 1,59; 95% CI 0,89–4,38).

Takysystoli: Der var øget forekomst af takysystoli i gruppen, hvor vaginalindlæg misoprostol blev seponeret efter 24 timer (47,8% vs. 25,5%; RR 2,36; 95% CI 1,39–4,00).

Brug af tokolyse grundet takysystoli: Der blev oftere administreret tokolyse i gruppen der seponerede vaginalindlæg misoprostol efter 24 timer (26,1% vs. 11,6%; RR 2,25; 95% CI 1,05–4,83).

Neonatalt outcome: Der var ikke signifikant forskel i Apgar score efter 10 minutter ($9,93 \pm 0,26$ vs. $9,97 \pm 0,17$, $p = 0,248$) eller i navlesnors-pH ($7,25 \pm 0,09$ vs. $7,27 \pm 0,08$, $p = 0,176$).

Dinoproston

Dinoproston er en syntetisk prostaglandin E2 analog og er i Danmark godkendt til anvendelse til igangsættelse af fødslen. Dinoproston har tidligere været førstevalg bl.a. pga. officiel licens til brug ved igangsættelse. Præparatet skal opbevares i køleskab (f.eks. Minprostin®) eller fryser (f.eks. Propress®)

Appliceringsformer (som fundet i litteraturen):

- Vaginal tablet
- Vaginal pessar/slow release
- Vaginal gel
- Cervikal insert

Vaginal/cervikal dinoproston

Dosis: 3 mg
Antal doser: 1-4
Tidsinterval: 6-8 timer
Maksimal døgndosis: 6 mg (maks. 2 døgn)
Setting: Ambulant eller indlagt

Vaginalpessar dinoproston

Dosis: 10 mg
Antal doser: 1
Tidsinterval: Ej relevant
Maksimal døgndosis: 10 mg (maks. 1 døgn)
Setting: Ambulant eller indlagt

Dinoproston (alle administrationsmåder) vs. placebo

Følgende afsnit bygger på seneste Cochrane review fra 2014 (55).

Vaginal fødsel indenfor 24 timer: Dinoproston øger sandsynligheden for vaginal fødsel indenfor 24 timer

Hyperstimulation: Dinoproston øger risikoen for hyperstimulation.

Sectio: Sectiofrekvensen falder sandsynligvis igangsættelse med Dinoproston (RR 0,91; 95% CI 0,81-1,02; 36 studier, 6599 kvinder).

Neonatale outcome: Der ses ikke forskel i Apgar < 7 ved 5 min. (9 studier) og indlæggelse på neonatal afdeling. Dette kan dog skyldes, at det er sjældne outcome som ej heller rapporteres systematisk.

Tabletter, pessar/slow release, gel og inserts er formentlig ligeværdige.

Vaginaltablet (dinoproston) vs. vaginal pessar/slow release (dinoproston)

Cochrane reviewet fra 2014 tyder på at der ikke er forskel mellem disse to administrationsformer (3 studier, 491 kvinder) (55).

Der er fundet ét mellemstort retrospektivt kohorte-studie med historisk kontrol fra Israel, der sammenligner igangsættelse med dinoproston vaginal tablet (n=231) og dinoprostin vaginal slow release (n=426) (56).

Fødsel indenfor 24 timer: Flere fødte indenfor 24 timer i slow release-gruppen (61,5% vs. 51,6%, p=0,02).

Sectio: Der var ingen signifikant forskel i sectiofrekvens mellem slow release gruppen og vaginal tablet gruppen (15,3% vs. 11,6%, p=0,21).

Takysystoli: Der var øget forekomst af takysystoli i slow release-gruppen (8% vs. 3,1%, p<0,01) men ingen forskel i hyperstimulation.

Vaginaltablet (dinoproston) vs. gel (dinoproston)

Et Cochrane review fra 2014 undersøgte ligeledes vaginaltablet og gel administration og fandt disse ligeværdige indenfor alle parametre (55).

Vaginal gel (dinoproston) vs. vaginal pessar/slow release (dinoproston)

Ved litteratursøgning er der fundet tre studier publiceret efter 2013 der undersøger forskellen mellem vaginal gel og vaginal slow release: et retrospektivt svensk studie med 932 kvinder i den ene gruppe og 81 i den anden gruppe (57), et retrospektivt studie fra Irland med 70 kvinder (58) samt et review (15 studier, 1779 kvinder) (59). Endvidere findes et Cochrane review publiceret i 1990 (2 studier, 159 kvinder) (55).

Det svenske retrospektive studie beskriver adskillige igangsættelsesmetoder, og der er ikke beskrevet, hvorfor de forskellige er brugt. Der findes en højere risiko for **sectio** i gruppen igangsat med Dinoproston (Propess®) ift. de øvrige metoder (aOR 2,9, 95% CI 1,6-5,2). Det irske studie fandt derimod ingen forskel i **sectiofrekvens** eller i andelen af kvinder som **fødte indenfor 24 timer** (58).

Resultaterne fra det store review understøtter resultaterne fra de mindre studier om øget sandsynlighed for **vaginal fødsel indenfor 24 timer** i vaginal-slow release gruppen (OR 2,35; 95% CI 1,34-4,13), mens der ikke findes forskel i de to grupper i andelen der **føder vaginalt** (OR 1,12; 95% CI 0,89-1,41), ved **instrumentel forløsning** (OR 0,96; 95% CI 0,59-1,56) eller ved **sectio** (OR 0,89; 95% CI 0,71-1,12) (60).

De to studier i Cochrane studiet rapporterer om øge forekomst af **hyperstimulation** og **sectio** i vaginal pessiar/slow release gruppen i forhold til vaginal gel, men konkluderer samtidig at der ikke er betydende forskel i administrationsformer.

Vaginal pessiar/slow release (dinoprostion) vs. oxytocin iv.

Et Italiensk randomiseret studie fra 2016 sammenligner pessiar med oxytocin efter mislykket igangsættelse med vaginal slow release (Propess®) dvs. kvinder som ikke har født inden 24 timer (61). Der blev randomiseret 94 gravide som allerede havde fået vaginal slow release én gang til yderligere vaginal dinoprostion eller oxytocin.

Vaginal fødsel: Flere føder vaginalt efter igangsættelse med dinoprostion ift. oxytocin iv. (53% vs. 34 %, p=0,04).

Tidsinterval fra administrering af medicin til fødsel: Både tid til vaginal fødsel (23 vs. 10 timer, p< 0,001) og til sectio (36 vs. 14 timer, p< 0,001) var kortere i oxytocin-gruppen (fra opstart af hhv. oxytocin eller 2.gang dinoprostion).

Dinoprostion vs. misoprostol

Dinoprostion vaginalindlæg/pessiar vs. misoprostol vaginal tabletter

Der er identificeret tre studier, der sammenligner dinoprostion slow release med misoprostol vaginal tabletter, heraf et publiceret studie med 99 kvinder i hver gruppe (62), et conference-abstract (et non-inferiort RCT med hhv. 836 og 838 i hver gruppe) (63) og et observationelt studie fra Spanien med 250 i hver gruppe (64).

Vaginal fødsel: I det spanske studie var der ingen forskel på andelen som opnåede vaginal fødsel (74% vs. 75%), men der var kortere tid fra igangsættelse til fødsel i misoprostolgruppen (18 timer vs. 21 timer, p=0,001) (64).

Sectio: Der findes ingen forskel i sectiofrekvens (19,8% vs. 22,0%; 22,2% vs. 26,3%, p=0,5; 23% vs. 24 %, p=0,64) (62) 62, (64).

Neonatalt outcome: Ifølge det randomiserede studie var den neonatale morbiditet sammenlignelig i de to grupper: navlesnors pH < 7,05 (1,3% vs. 1,6%, p=0,6), Apgar score < 7 efter 5 minutter (3,6% vs. 4,8%, p=0,2) og mekoniumfarvet fostervand (4,2% vs. 3,9%, p=0,8). De øvrige studier viser ikke noget, der ændrer dette billede, fraset et fund med let øget forekomst af abnorm CTG intrapartum i dinoprostiongruppen (58,6% vs. 44,4%, p=0,047).

Dinoprostion vaginalindlæg/pessiar vs. misoprostol vaginalindlæg

Der er identificeret fire studier, der sammenligner de to former for vaginal slow release, heraf er to studier udgået fra samme population (n=1358) (65)(66). Det ene studie er fra 2013, men ikke med i den gamle guideline, hvorfor den er medtaget her. De to andre studier er mindre og begge retrospektive, med hhv. 92 kvinder i hver gruppe (67) og 100 kvinder i hver gruppe (68).

Vaginal fødsel: Igangsættelse med misoprostol vaginalindlæg medfører kortere tid til vaginal fødsel end dinoprostion vaginalindlæg (21,5 timer vs. 32,8 timer, p=0,001).

Sectio: Der var ikke forskel i sectiofrekvensen efter igangsættelse med hhv. misoprostol og

dinoprostol (26,0% vs. 27,1%, $p=0.65$) (65), (66). Samme resultat findes i de to mindre studier (OR 0,97; 95% CI 0,85-1,1(69) og 10,1% vs. 10,5%, $p>0,999$) (70).

Neonatal outcome: Der er ingen forskel inden for parametrene navlesnors-pH, Apgar score < 7 eller behov for indlæggelse på neonatalafsnit.

Misoprostol oral tablet vs. dinoproston vaginal pessars

Et Cochrane Review fra 2014 undersøgte følgende effektmål (39):

Sectio: Ingen forskel (RR 0,92; 95% CI 0,81-1,04; 10 studier, 3240 kvinder).

Vaginal fødsel indenfor 24 timer: Ingen forskel (RR 1,10; 95% CI 0,99-1,22; 5 studier, 2128 kvinder).

Hyperstimulation kombineret med CTG-forandringer: Ingen forskel (RR 0,95; 95% CI 0,59-1,53; 7 studier, 2352 kvinder).

Bivirkninger (kvalme, opkast, diarre): Ingen forskel (RR 1,03; 95% CI 0,77-1,36; 3 studie, 1632 kvinder).

Apgar < 7/5: Ingen forskel (RR 0,59; 95% CI 0,32-1,10; 7 studier, 2352 kvinder).

Indlæggelse på neonatalafdeling: Ingen forskel (RR 0,79; 95% CI 0,59-1,05; 9 studier, 3181 kvinder).

Yderligere ét studie er identificeret hvor anvendte dosis dog er højere end anvendt til igangsættelse på danske fødeafdelinger (50 mikrogram efterfulgt af 100 mikrogram hver 4 time, maksimalt fire doser) (71). Studiet er retrospektivt, og inklusion i den ene eller den anden gruppe afhænger af præference fra den involverede læge. Resultaterne fra studiet afviger ikke fra Cochrane reviewet.

Dinoproston vaginal tabletter vs. misoprostol vaginal tabletter

Vi har identificeret tre studier med i alt 757 kvinder, der sammenligner igangsættelse med de to typer af prostaglandiner (72), (73), (74). Alle 3 studier viste kortere **tidsinterval fra administrering af medicin til fødsel** ved igangsættelse med misoprostol sammenlignet med dinoproston, ikke højere frekvens af **sectio** eller ændret **Apgar ved 5 min**.

Dinoproston vs. misoprostol (ukendt administrationsmåde)

Et større retrospektivt studie publiceret i 2020 inkluderede hhv. 4521 kvinder igangsat med misoprostol og 3708 kvinder igangsat med dinoproston (75). Administrationsmåden er ikke anført. Der er endvidere forskel i baseline oplysninger bl.a. flere førstegangsfødende i misoprostolgruppen (64,8%) end i dinoprostongruppen (57,1 %), og flere med umodne cervikale forhold (orificium < 3 cm, 7,7% vs. 22%) hvilket kan være med til at forklare resultaterne.

Tidsinterval fra administrering af medicin til fødsel: I misoprostolgruppen var gennemsnittet 14,9 timer mod 11,2 timer i dinoprostongruppen ($p<0,01$).

Vaginal fødsel: Der var ingen forskel i andelen der fødte vaginalt efter igangsættelse med hhv. misoprostol og dinoproston (65,8% vs. 74,3%, $p=0,67$).

Sectio: Der var ingen forskel i sectiofrekvens efter igangsættelse med hhv. misoprostol og dinoproston grundet påvirket CTG (28,7% vs. 34,2%, $p=0,78$) eller manglende progression (56,1% vs. 57,2%, $p=0,95$).

Apgar<7 ved 5 min: Der var lav risiko for Apgar<7/5 i begge grupper men højere efter igangsættelse med misoprostol sammenlignet med dinoproston (OR 2,18; 95% CI 1,44-3,32).

Indlæggelse på neonatalafdeling: Risikoen for indlæggelse på neonatalafdeling er større i misoprostol end dinoproston gruppen (9,9% vs. 6,6%; OR 1,55; 95% CI 1,32-1,83).

Samlet synes risikoen for neonatale komplikationer at være større ved igangsættelse med misoprostol, men der tages forbehold for dette resultat.

Oxytocin

I den tidligere guideline beskrives resultaterne fra et Cochrane review fra 2009 (25 studier, 6660 kvinder) (76). Dette afsnit er en revideret version af det tilsvarende afsnit i den tidligere guideline:

Oxytocin vs. placebo:

Oxytocin øger sandsynligheden for vaginal fødsel indenfor 24 timer, men har samtidig en højere **sectiofrekvens** end placebogruppen, ved subgruppe analyser forsvandt forskellen dog (moden/umoden cervix).

Der var ingen forskel i de to grupper mht. **instrumentel forløsning**. Der var 17 tilfælde af alvorlig **neonatal morbiditet** eller perinatal død blandt 4936 inkluderede patienter (RR 0,63; 95% CI 0,26 – 1,51). For parametrene **mekoniumfarvet fostervand**, **Apgar score <7/5**, **indlæggelser på neonatal intensivafdeling** eller **post partum blødning** var der ingen forskel mellem de to grupper. Der var ingen forskel i frekvens af **chorioamnionitis** (5,9% vs. 7,1%; RR 0,83; 95% CI 0,68-1,01), men anvendelsen af **antibiotika på maternel indikation** var reduceret i gruppen igangsat med oxytocin (8,6% vs. 13,0; RR 0,69; 95% CI 0,57-0,85). Ligeledes var frekvensen af **neonatal infektion** reduceret i oxytocin gruppen (1,5% vs. 2,4%; RR 0,63; 95% CI 0,43-0,91).

Oxytocin vs. vaginal dinoproston:

Denne analyse byggede på 27 studier med 4564 kvinder og viste følgende:

Sammenlignet med vaginal dinoproston fandt man en stigning i mislykket **vaginal fødsel indenfor 24 timer** (70% vs. 21%; RR 3,33; 95% CI 1,61–6,89; 2 studier, 58 kvinder). Der var ingen forskel i **sectiofrekvens** (12,1% vs. 10,9%; RR 1,11; 95% CI 0,94–1,30). Der var ingen forskel i **hyperstimulation kombineret med CTG forandringer**. I forhold til vaginal dinoproston var der øget risiko for **umoden cervix efter 12-24 timer** (23% vs. 9,2%; RR 2,42; 95% CI 1,43–4,09). Der var ikke tilstrækkelige data til at udlede meningsfulde konklusioner vedrørende **neonatal og maternel morbiditet**. Raten for **chorioamnionitis** var lavere i oxytocin gruppen end i vaginal dinoproston gruppen (3,9% vs. 6,0%; RR 0,66; 95% CI 0,47–0,92; 4 studier, 2742 kvinder). Ligeledes var anvendelse af **antibiotika til barnet** reduceret i oxytocingruppen (7,3% vs. 10,9%; RR 0,68; 95% CI 0,53–0,87). For parametrene **endometritis**, **neonatal infektion**, maternel **antibiotika** og **neonatal icterus** fandtes ingen forskel.

Oxytocin alene vs. intracervikal dinoproston:

I Cochrane reviewet indgår 13 studier med samlet 1244 kvinder der sammenligner igangsættelse med oxytocin ift. intracervikal dinoproston. Der findes en øget risiko for ikke at have **født indenfor 24 timer** (51% vs. 35%; RR 1,49; 95% CI 1,12-1,99). Hos kvinder med umodne cervikale forhold (med eller uden vandafgang) findes øget **sectiofrekvensen** (19,0% vs. 13,1%; RR 1,42; 95% CI 1,11-1,82). Der var ingen stigning i **hyperstimulation kombineret med CTG forandringer** (2,2% vs. 1,1%; RR 2,02; 95% CI 0,38-10,75; 3 studier). Der var ingen forskel mellem de to grupper med hensyn til **instrumentel forløsning**. For **neonatal og maternel morbiditet** var der ikke tilstrækkelige data til at drage konklusioner. Der var ingen forskel i antal med **Apgar score <7/5**, **chorioamnionitis**, **endometritis**, **neonatal infektion** eller **Apgar score <7/1**.

Oxytocin vs. slow release dinoproston:

Et randomiseret studie fra Tyrkiet sammenligner slow release dinoproston (10 mg) efterfulgt af oxytocin 6 timer senere med oxytocin alene hos kvinder med PROM og umoden cervix. Raten af **vaginal fødsel indenfor 24 timer** blev signifikant øget (78,5% vs. 63,3%; RR 1,23; 95% CI 1,09-1,39) uden forskel i **tidsinterval fra administrering af medicin til fødsel** eller maternelle og neonatale komplikationer i forhold til oxytocin alene.

Oxytocin vs. oral misoprostol:

I Cochrane reviewet findes en reduceret risiko for **sectio** ved oral misoprostol sammenlignet med iv. oxytocin som primær igangsættelsesmetode (RR 0,77; 95% CI 0,60-0,98; 9 studier, 1282 kvinder) (39). Grundet heterogenicitet i studierne kan man ikke sige noget sikkert om risikoen for **hyperstimulation**.

Medicinsk versus mekanisk igangsættelse af fødsel

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Medicinsk igangsættelse øger risikoen for instrumentel forløsning sammenlignet med igangsættelse med ballonkateter.	1b
Medicinsk igangsættelse øger risikoen for hyperstimulation og takysystoli sammenlignet med igangsættelse med ballonkateter.	1a
Igangsættelse med ballonkateter er ikke forbundet med bivirkninger fraset ubehag/smerter ifbm. anlæggelse af ballonkatetret.	1a
Ballonkateter er muligvis mindre effektiv end oral misoprostol til igangsættelse af fødsel (målt på fødsel indenfor 24 timer).	1b
Igangsættelse med ballonkateter øger muligvis risikoen for sectio i forhold til oral misoprostol.	1b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Baseret på de cervikale forhold kan valg af igangsættelsesmetode (medicinsk eller mekanisk) vælges ud fra patientens og fødeafdelingens præferencer, idet der er fordele og ulemper ved begge metoder.	A

Problemstilling: I dette afsnit sammenholdes medicinsk og mekanisk igangsættelse med enkelt og dobbelt ballonkateter i forhold til effektivitet og komplikationer.

Evidens:

Et Cochrane review fra 2019 viser, at igangsættelse med ballonkateter er lige så effektivt (defineret som fødsel indenfor 24 timer) som igangsættelse med vaginal prostaglandin (RR 1,01; 95% CI

0,82-1,26; 7 studier, 1685 kvinder), ikke øger risikoen for sectio (RR 1,00; 95% CI 0,92, 1,09) og medfører færre tilfælde af hyperstimulation (RR 0,35; 95% CI 0,18-0,67; 6 studier, 1966 kvinder). Igangsættelse med ballonkateter er muligvis mindre effektivt (defineret som fødsel indenfor 24 timer) end oral lavdosis misoprostol (RR 1,28; 95% CI 1,13-1,46; 2 studier, 782 kvinder) og der ses en let øget risiko for sectio (RR 1,17; 95% CI 1,04-1,32; 7 studier, 3178 kvinder) (13).

Dobbelt ballonkateter vs. medicinsk igangsættelse

Tid fra igangsættelse til fødsel: Flere studier finder ikke forskel i tid til fødsel efter hhv. medicinsk igangsættelse og igangsættelse med dobbelt ballonkateter (77–81). I et australsk studie (2020; n=695) randomiseres til enten igangsættelse med dobbelt ballonkateter eller vaginal dinoproston (gel eller vaginalindlæg). Samlet findes der ikke at være forskel, men ved igangsættelse med dobbelt ballonkateter findes kortere tid fra igangsættelse til HSP og efterfølgende længere tid fra HSP til fødsel (77). Et fransk kohorte studie undersøgte forskellen mellem igangsættelse med dobbelt ballonkateter og forskellige vaginale prostaglandin præparater (pessar, gel og tablet), og fandt at færrest vil have født indenfor 24 timer i gruppen igangsæt med ballonkateter (82). Du et al (2015; n=155) finder i et prospektivt kohortestudie ikke forskel i antallet af kvinder, der har født indenfor 24 timer (50,0% vs. 53,2%, p=0,694), men længere varighed fra igangsættelse til fødsel ved ballonkateter ift. vaginal dinoproston (18,44 vs. 12,96 timer, p=0,022) (79). Et kinesiske case-kontrol studie fra Wang et al (2020; n=473) viser, at flere har født indenfor 24 timer efter igangsættelse med dobbelt ballonkateter ift. vaginalindlæg dinoproston (85,5% vs. 57,4, p<0,001), mens et andet kinesisk kohorte studie (2020; n=845) finder det modsatte (37,6% vs. 52,3%, p<0,01), men ingen forskel efter 36 timer (85,2% vs. 79,9%) (81,83).

Stimulation med oxytocin, hyperstimulation og sectio: Der er oftere behov for **vestimulation med oxytocin** og i højere doser efter igangsættelse med dobbelt ballonkateter end ved medicinsk igangsættelse (77–82,84). Flere studier viser en øget risiko for **hyperstimulation** ved medicinsk igangsættelse i forhold til dobbelt ballonkateter herunder et review, der viser en syv gange øget risiko ved igangsættelse med vaginal dinoproston (RR 7,04; 95% CI 2,76-17,97; 7 studier, 668 kvinder) (78,79,83). Flere studier finder ikke forskel i andelen, der opnår vaginal fødsel efter igangsættelse med dobbelt ballonkateter ift. medicinsk igangsættelse (81,83). I en subgruppeanalyse fra et randomiseret studie (Australien 2020, n=347) findes en øget risiko for forløsning ved **sectio** hos flergangsfødende efter igangsættelse med dobbelt ballonkateter (n=136; 17,2% vs. 5,1%, p=0,045) (77).

Maternelle og neonatale outcomes: Forskel i maternelle eller neonatale outcomes findes i flere studier ikke at være afhængig af igangsættelsesmetoden (77,79–84). I et randomiseret australsk studie (2020; n=695) undersøgte Beckman et al. det samlede **neonatale outcome** (intrauterin fosterdød, genoplivning, indlæggelse på neonatal afdeling, behov for intubation, hypoxi, kramper, infektion, pulmonal hypertension og død). Der var ikke signifikant forskel mellem disse ved igangsættelse med dobbelt ballonkateter ambulant og vaginal Dinoproston (vaginalindlæg eller gel) under indlæggelse (RR 0,77; 95% CI 0,51-1,02). Ved subgruppeanalyse af førstegangsfødende (n=312) fandt de dog en signifikant lavere risiko ved igangsættelse med ballonkateter både i forhold til neonatale outcome (RR 0,66; 95% CI 0,45-0,97) og forbrug af antibiotika neonatalt (RR 0,59; 95% CI 0,36-0,95). Studiet blev afbrudt efter en interim analyse grundet langsommelig inkludering, og det på forhånd beregnede antal deltagere i undersøgelsen, blev således ikke inkluderet (85). Et systematisk review (9 studier, 1866 kvinder) viste, at flere nyfødte blev **indlagt på neonatalafdeling** efter igangsættelse af fødslen med vaginal dinoproston end ved dobbelt ballonkateter (RR 1,31; 95% CI 1,01-1,69) (78).

Patienttilfredshed: I et Australsk randomiseret studie fra 2020 fandt Beckmann et al, at flere kvinder, igangsat ambulant med dobbelt ballonkateter i forhold til kvinder igangsat under indlæggelse med vaginal dinoproston, ville vælge igangsættelse i en fremtidig graviditet (49,2% vs. 38,4%; $p=0,037$) og ville vælge samme igangsættelsesmetode (72,4% vs. 61,1%; $p=0,022$) (77). I samme studie fandt man, at kvinder igangsat med ballonkateter oplevede flere smerter i forbindelse med oplægning af ballonkatetret, men færre smerter i forbindelse med den efterfølgende HSP. Samme oplevelse af flere smerter ved anlæggelse af ballonkateter og færre smerter ved efterfølgende HSP beskrives i et andet studie af Beckmann et al (85). Wang et al rapporterer om en samlet lavere smertescore ved igangsættelse med ballonkateter ift. vaginal dinoproston, men finder ingen forskel i den samlede tilfredshed(83).

Enkelt ballonkateter vs. medicinsk igangsættelse

Tid fra igangsættelse til fødsel: Resultaterne i nyere studier er divergerende, men peger i retning af, at igangsættelse med enkelt ballonkateter er ligeværdig med medicinsk igangsættelse. Et svensk kohortestudie fra 2017 med 7551 førstegangsfødende viste, at igangsættelse med enten enkelt ballonkateter eller oralt misoprostol medførte et signifikant kortere fødselsforløb end vaginal dinoproston (gel eller pessar) (hhv. 6,9 og 1,5 time kortere). Flere havde født indenfor 24 timer efter igangsættelsen med enkelt ballonkateter (95%) end ved medicinsk igangsættelse (oral misoprostol 55%, vaginal dinoproston 54%) (86). Dog havde et tilsvarende højt antal kvinder i ballonkatetergruppen modtaget oxytocin behandling 1 time efter HSP (94% vs. hhv. 77% og 78%). Dette resultat støttes af et Canadisk studie fra 2020 der viser, at flere har født indenfor 12 timer efter igangsættelse med enkelt ballonkateter end vaginal dinoproston (vaginalindlæg eller gel) (47,4% vs. 12,0%; $p < 0,001$) (87). En metaanalyse fra 2016 viser kortere tid fra igangsættelse til fødsel ved igangsættelse med vaginal dinoproston sammenlignet med enkelt ballonkateter (mean difference 5,73 timer; 95% CI 1,26-10,20), men ingen forskel i andelen af kvinder, som havde født indenfor 24 timer (88). Modsat viste et systematisk review fra 2016 (96 studier, 17.387 kvinder) signifikant reduktion af fødsler ikke opnået indenfor 24 timer hos kvinder igangsat med vaginal prostaglandin (dinoproston eller misoprostol) (RR 0,62; 95% CI 0,49-0,79) sammenlignet med oral misoprostol eller intracervikal dinoproston (hhv. RR 0,44; 95% CI 0,33-0,58, og RR 0,43; 95% CI 0,34-0,54) eller enkelt ballonkateter (RR 0,48, 95% CI 0,35-0,67) (89). Dette støttes af et hollandsk RCT ($n=1859$) som viste, at kvinder igangsat med oral misoprostol havde større sandsynlighed for at have født indenfor 24 timer sammenlignet med enkelt ballonkateter (39,7 vs. 30,2%, $p < 0,001$; RR 1,32; 95% CI 1,16-1,49). Imidlertid viste samme studie, at flere igangsat med ballonkateter havde født efter yderligere hhv. 12 timer (62,2% vs. 67,6%, $p=0,015$) og 24 timer (74,7 vs. 80,3%, $p=0,0035$) (90).

Stimulation med oxytocin, hyperstimulation, instrumentel forløsning og sectio: Flere studier har vist, at kvinder igangsat med enkelt ballonkateter efterfølgende har behov for **vestimulation med oxytocin** (88,90–92). Risiko for **hyperstimulation** ved igangsættelse med enkelt ballonkateter findes i enkelte studier lavere end ved medicinsk igangsættelse (88,93). Et systematisk review og metaanalyse fra 2016 (22 studier, 5015 kvinder) rapporterer en dobbelt så høj risiko for **hyperstimulation** ved igangsættelse med prostaglandin (oralt/vaginalt) sammenlignet med enkelt ballonkateter (3,9% vs. 2,1%, RR 0,54; 95% CI 0,37-0,79). Den øgede hyppighed af hyperstimulation medfører dog ikke en øget risiko for akut **sectio** (93). Et randomiseret studie ($n=1845$) viser, at risikoen for **instrumentel forløsning** er øget ved igangsættelse med oral misoprostol sammenlignet med enkelt ballonkateter (RR 1,41; 95% CI 1,09-1,83, $p=0,0076$) (90).

Dette resultat genfindes i et review, hvor der findes en øget risiko for **instrumentel forløsning** ved igangsættelse med såvel oral som vaginalt administreret prostaglandin sammenlignet med enkelt ballonkateter (RR 0,74; 95% CI 0,60-0,91) (93).

Maternelle og neonatale outcomes: Forskel i maternelle eller neonatale outcomes findes i flere studier at være uafhængig af igangsættelsesmetoden, men der er behov for yderligere studier, da de nuværende ikke har styrke til at kunne konkludere på disse effektmål (86,88,93).

Patienttilfredshed: I et hollandsk multicenter studie fra 2017 af kvinders oplevelse af igangsættelse af fødsel, finder Eikelder et al at flere kvinder igangsat med enkelt ballonkateter ville foretrække en anden igangsættelsesmetode ved en eventuel fremtidig igangsættelse ift. kvinder igangsat med oral misoprostol (12% vs 6%; p=0,05). I samme studie fandt man ingen forskel i tilfredshed i forhold til varighed af fødslen, smerteniveau eller oplevelse af kontrol (94).

Andre mekaniske vs. medicinsk igangsættelse

Ved litteratursøgningen fandt vi kun et enkelt publiceret studie hvor medicinsk igangsættelse sammenlignes med anden mekanisk igangsættelsesmetode. Crosby et al finder i et observationelt pilotstudie (n=52), at Dilapan-S (et osmotisk hygroskopisk mekanisk cervix dilator) er lige så effektiv og sikker at anvende som vaginal dinoproston (95). Der ses ingen forskel i risiko for **hyperstimulation**, men der forløses dobbelt så mange ved **sectio** i gruppen der igangsættes medicinsk, resultatet er dog ikke signifikant (26,9% vs. 53,8%; p=0,089).

Kombinerede medicinske og mekaniske metoder til igangsættelse af fødsel

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Ballonkateter kombineret med medicinsk igangsættelse (vaginal/oral misoprostol eller oxytocin) kan afkorte tiden fra igangsættelse til fødsel med 2-6 timer sammenlignet med de enkelte metoder anvendt hver for sig.	1b
Ballonkateter kombineret med vaginal misoprostol afkorter tiden fra igangsættelse til fødsel med 2-3 timer sammenlignet med de enkelte metoder anvendt hver for sig.	1a
Ballonkateter kombineret med vaginal misoprostol øger ikke risikoen for sectio, maternelle eller neonatale komplikationer sammenlignet med vaginal misoprostol alene.	1b
Resultaterne ved ballonkateter kombineret med oral misoprostol er stadig modstridende, men ved en lavdosis administration af oral misoprostol, kan tiden fra igangsættelse til fødsel afkortes med op til 6 timer. Der er ikke øget risiko for komplikationer fraset mulig øget risiko for chorionamnitis og endometritis.	1b
Ballonkateter kombineret med oxytocin afkorter fødslen med op til 4,6 timer. Effekten er størst hos førstegangsfødende. For flergangsfødende er der ingen	1a

forskel mellem kombineret vs. sekventiel igangsættelse. Der er ikke øget sectiofrekvens, maternelle eller neonatale komplikationer.	
--	--

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Kombineret igangsættelse (samtidig oral misoprostol og ballonkateter) sammenlignet med enkelbehandling (oral misoprostol eller ballonkateter) kan afkorte tiden fra igangsættelse til fødslen.	B

Problemstilling: Dette afsnit beskriver henholdsvis samtidig og sekventiel igangsættelse med en medicinsk og en mekanisk metode. Ballonkateter kombineret med medicinsk igangsættelse (vaginal/oral misoprostol eller oxytocin) har en synergistisk effekt, og det er plausibelt, at kombinationen af mekanisk cervikal modning og uterine kontraktioner kan være mere effektiv end metoderne brugt isoleret. Antallet af studier på dette område er stadig sparsomt, med varierende kvalitet og heterogenitet i forhold til administrationsdosis, in- og eksklusionskriterier samt definition af flere udfald. I studierne er anvendt forskellige administrationsveje (oralt/vaginalt) og ofte i højere doser end anbefalet ved medicinsk igangsættelse alene.

Evidens:

Vaginal misoprostol og ballonkateter

I et systematisk review og metaanalyse fra 2020 (8 studier, 1110 kvinder) sammenlignes vaginal misoprostol i kombination med enkelt ballonkateter med vaginal misoprostol alene på både første- og flergangsfødende singleton gravide til termin. Misoprostol dosis varierer i de inkluderede studier fra 25 µg hver 4.-6. time til 50 µg hver 6. time. Den gennemsnitlige **tid fra igangsættelse til fødsel** findes signifikant afkortet ved kombinationsmetoden (-2,71 timer; 95% CI -4,33 til -1,08; p=0,001) (96). Dette understøttes af flere andre studier (97–99). I et systematisk review og metaanalyse fra 2019 (15 studier) undersøges effekten af at kombinere misoprostol med ballonkateter sammenlignet med misoprostol alene (98). I analysen inkluderes både oralt og vaginalt administreret misoprostol samt enkelt og dobbelt ballonkateter. Studiet viste signifikant reduceret gennemsnitlig **tid fra igangsættelse til fødsel** ved kombineret metode sammenlignet med misoprostol alene (-1,99 timer; 95% CI -3,42 til -0,56; p=0,006). I et randomiseret studie (n=294) påviste forfatterne signifikant kortere gennemsnitlig **tid fra igangsættelse til aktiv fødsel** (1000 vs. 585 min, p=0,001) samt gennemsnitligt kortere **tid fra igangsættelse til fødsel** (1386 vs. 1001 min, p=0,001) blandt førstegangsfødende, men ingen forskel blandt flergangsfødende (100).

I tre systematiske reviews med hhv. 8 (n=1110), 8 (n=1153) og 15 (n=2160) inkluderede studier findes risikoen for **hyperstimulation** signifikant reduceret ved kombinationsmetoden (RR 0,39-0,58), men definitionen af dette outcome varierer mellem studierne (96–98). I to randomiserede studier fra hhv. 2013 (n=123) og 2019 (n=294) fandt man imidlertid ingen forskel i risikoen for **hyperstimulation** mellem de to grupper (99,100).

Ingen af de identificerede studier fandt forskel i **sectiofrekvensen, maternelle eller neonatale outcome (Apgar, chorioamnionitis, indlæggelse på neonatalafdeling og mekoniumtilblandet fostervand)** på de to igangsættelsesmetoder (89,96,98–100). Et systematisk review og metaanalyse (15 studier) fandt dog signifikant lavere risiko for **indlæggelse på neonatalafdeling** ved kombinationsmetoden (RR 0,75; 95% CI 0,58-0,97) (98). En anden metaanalyse fandt en øget

risiko for **chorioamnionitis** ved kombinationsmetoden (RR 2,07; 95% CI 1,04-4,13; p=0,04), her var kvinder med PROM dog inkluderet (89).

Oral misoprostol kombineret med ballonkateter, kombineret og sekventielt

To systematiske reviews sammenligner kombinationen af misoprostol og ballonkateter som igangsættelsesmetode med misoprostol alene, hvor kombineret igangsættelse reduceret **tid fra igangsættelse til fødslen** på $-2,36$ (CI: $-4,07$ til $-0,66$) respektive $-1,99$ timer (CI: $-3,42$ til $-0,56$) sammenlignet med misoprostol (97,98). En overvægt af vaginalt administreret og højdosis oral misoprostol (100 µg hver 4-6 time) gør studierne svære at sammenligne med danske forhold, og forfatterne påpeger også en høj grad af heterogenitet, hvorfor specielt resultaterne ift. komplikationer skal tolkes med varsomhed (97,98).

I et randomiseret studie fra 2020 (n= 2227) sammenlignes igangsættelse med ballonkateter kombineret med oral misoprostol med oral misoprostol alene (100 µg hver 4-6 time). Der findes ingen forskel i sandsynligheden for **vaginale fødsler** eller i **tid fra igangsættelse til fødsel**. Der var til gengæld signifikant reduktion i **behov for vestibulation med oxytocin** og øget forekomst af **chorioamnionitis** (RR =1,3; 95% CI 1,07–1,58) i kombinationsgruppen, til trods for at kvinder med PROM var ekskluderet fra studiet. Der var ingen forskel i risiko for navlesnors **pH <7,0**, **Apgar score <4 efter 5 min**, **neonatal intubation** eller **neonatal sepsis** (101).

Kehl et al har i to studier set på sekventiel igangsættelse hvor dobbelt ballonkateter er den initiale behandling kombineret med efterfølgende oral misoprostol sammenlignet med oral misoprostol alene (102,103). I et RCT med 326 kvinder findes, at modning med ballonkateter medfører et reduceret behov for misoprostol under igangsættelsen (2 vs. 3 doser, 100 vs. 200 µg). Man finder ikke nedsat **tid fra igangsættelse til fødsel** eller flere **fødsler indenfor 48 timer** med sekventiel behandling. Til gengæld er der en højere forekomst af **Apgar <7 ved 5 min**. En svaghed ved studiet er, at der var 12 timers pause mellem ballonkateter og administration af oralt misoprostol (103). I et senere retrospektivt kohortestudie med 1032 igangsatte fødsler har samme forfattergruppe kigget på sekventiel behandling uden pause mellem seponering af ballonkateter og opstart af misoprostol. Ved sekventiel behandling finder forfatterne kortere **tid fra igangsættelse til fødsel** og flere kvinder der opnår **fødsel indenfor 24 og 48 timer**. Der var ikke øget risiko for **chorioamnionitis**, men øget brug af **epiduralblokkade** i kombinationsgruppen (102).

Hill et al har i et randomiseret studie med 199 kvinder sammenlignet kombinationsbehandling med dobbelt ballonkateter og oral misoprostol (50 µg administreret 2 gange med 3 timers interval) med dobbelt ballonkateter alene (ballonkatetret havde en liggetid på kun 6 timer). De fandt en kortere **tid fra igangsættelse til vaginal fødsel** (6,2 timer, $p < 0,0001$), højere Bishop score (5 vs. 4) og mindre brug af **vestibulation med oxytocin** i kombinationsgruppen. Der var ingen forskel i **sectiofrekvens**, **takysystoli**, **brug af epiduralblokkade**, **Apgar score** eller **indlæggelse på neonatal afdeling**. Forekomsten af **chorioamnionitis** var ikke rapporteret (104).

Ballonkateter og oxytocin

I en metaanalyse (6 studier, 1133 kvinder) undersøges effekten af enkelt ballonkateter kombineret med oxytocin (105). Her blev kvinderne igangsat med enkelt ballonkateter og oxytocin (simultant) sammenlignet med enkeltballonkateter efterfulgt af oxytocin (sekventielt). Man finder, at flere førstegangsfødende **føder vaginalt indenfor 24 timer** efter igangsættelse i den simultane gruppe (RR 1,32; 95% CI 1,12-1,55), der er imidlertid ingen forskel hos de flergangsfødende. Der er ingen forskel i **sectiofrekvensen**.

I en metaanalyse fra 2020 (30 studier, 6465 kvinder) indgik 15 studier (n=3065) der undersøgte forskel i **tid fra igangsættelse til vaginal fødsel** efter igangsættelse med enkelt ballonkateter kombineret med hhv. oxytocin og prostaglandin (blandet oralt og vaginalt) ift. enkelt ballonkateter alene (106). Studiet viste, at igangsættelse med enkelt ballonkateter kombineret med hhv. oxytocin og prostaglandin sammenlignet med enkelt ballonkateter alene reducerer tiden til vaginal fødsel (hhv. -4,2 og -2,9 timer, p=0,05). Studiet fandt også, at kombinationsgrupperne havde større sandsynlighed for at have født indenfor 24 timer (OR 1,8 vs. 2,04). Der findes ingen forskel i **sectiofrekvens, maternelle** eller **neonatale** outcome fraset øget risiko for **endometritis** i kombinationen med enkelt ballonkateter og prostaglandin, men dette fund er usikkert pga. små studier og forskellige definitioner.

I et randomiseret studie med 491 kvinder sammenlignes fire forskellige igangsættelsesmetoder: Misoprostol alene, enkelt ballonkateter alene, cervikal misoprostol kombineret med enkelt ballonkateter og oxytocin kombineret med enkelt ballonkateter (107). Her finder de, at **tid fra igangsættelse til fødsel** er signifikant reduceret for kombinationsmetoderne sammenlignet med enkeltmetoderne (ballonkateter kombineret med misoprostol 13,1 time (median tid); ballonkateter kombineret med oxytocin 14,5 timer; misoprostol 17,6 timer; enkelt ballonkateter 17,7 timer). Efter at have korrigeret for paritet og sectio var det kun vaginal misoprostol kombineret med enkelt ballonkateter der viste kortere **tid fra igangsættelse til fødsel** ift. enkeltmetoder. Der var ikke øget risiko for **sectio, maternelle** eller **neonatale komplikationer**.

Alternative igangsættelsesmetoder

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Hindeløsning efter gestationsalder 39+0 øger sandsynligheden for spontan fødsel.	3a
Hindeløsning fra gestationsalder 40+0 nedsætter behovet for igangsættelse af fødslen.	3a
Hindeløsning kan medføre kortvarigt ubehag og ikke-betydende vaginalblødning.	3a
Akupunktur og akupressur øger ikke sandsynligheden for spontan vaginal fødsel eller kortere fødselsforløb.	1a
Castor oil øger ikke sandsynligheden for spontan vaginal fødsel.	4
Behandling med castor oil medfører kvalme.	4
Eventuel effekt af behandling med Castor oil på det nyfødte barn og på amning er ukendt.	4

Alternative igangsættelsesmetoder

Styrke

Hindeløsning anbefales forud for planlagt igangsættelse efter gestationsalder 40+0 da det nedsætter behovet for regulær igangsættelse.	C
Der bør forud for hindeløsning informeres om let ubehag ved undersøgelsen og mulighed for beskeden tegnblødning.	Konsensus
Akupunktur/akupressur anbefales ikke til igangsættelse af fødsel.	A
Castor oil frarådes som igangsættelsesmetode.	C

Problemstilling: I dette afsnit beskrives alternative metoder til igangsættelse af fødsel. Flere andre metoder end de nedenfor beskrevne (dexamethason, isosorbid mono- og dinitrat, relaxin, shiatsu, papilstimulation og coitus) er forsøgt belyst, men ikke medtaget i denne guideline, da litteraturen var sparsom og/eller udført under socioøkonomiske forhold, som er usammenlignelige med de danske. Der blev ikke fundet publicerede studier på effekten af motion/bevægelse/trappegang eller hindbærblad-te, hvorfor disse metoder ikke er belyst. Rebozo betragtes ikke som igangsættelsesmetode, men som generel forberedelse til fødsel og er derfor ikke belyst i denne guideline.

Hindeløsning

Hindeløsning opfattes traditionelt ikke som en regulær metode til igangsættelse. Det behandles i denne guideline som en relativt simpel intervention, der kan lette overgangen mellem graviditet og begyndende fødsel og derved nedsætte behovet for formel igangsættelse.

Litteratursøgning til denne revision understøtter anbefalingerne i DSOGs guideline fra 2014.

NICE guideline (2008) anbefaler hindeløsning i graviditetsuge 41, da det nedsætter behovet for igangsættelse. Dette understøttes af nyere litteratur, der for størstedelens vedkommende finder nedsat behov for igangsættelse efter hindeløsning. Ét studie fandt ingen effekt af hindeløsning, men her blev den foretaget senest ved GA 39+0 (108). Det er ikke muligt at angive det bedste tidspunkt for hindeløsning eller antal hindeløsninger. Det ser dog ud til, at højere GA bedrer sandsynligheden for effekt.

Definition: Digital separation af chorion fra det nedre uterine segment.

Formål: At afkorte graviditetens længde samt at forberede de cervikale forhold til evt. igangsættelse med andre metoder.

Metode: Hindeløsning er en mekanisk teknik, hvor klinikerens indfører en eller to fingre gennem cervix og foretager en cirkulær, fejende bevægelse, hvorved den nederste del af fosterhinderne separeres fra nedre segment. Er det ikke muligt at få en finger gennem cervix, kan massage af cervix have lignende effekt (109–111).

Baggrund: En mulig forklaring på effekten af hindeløsning er lokal frigørelse af prostaglandiner. Ved frigørelsen initieres en selvbevarende kaskade med produktion af forstadier og enzymer, som resulterer i yderligere produktion af prostaglandiner. Dette kan bidrage til afkortelse og udvidelse af cervix og potentielt starte fødslen (109–111).

Kontraindikationer: Manglende samtykke. Kontraindikationer mod vaginal fødsel.

Bivirkninger: Ikke-betydende vaginalblødning (110,112).

Effekt: De gennemgåede studier viser stort set samstemmende, at hindeløsning nedsætter behovet for regulær igangsættelse ved gestationsalder >39 uger. Kun et studie (hindeløsning ved senest GA 39+0) fandt ikke effekt (108).

Overordnet findes der i de gennemgåede studier ikke flere instrumentelle forløsninger, sectio, materielle eller neonatale komplikationer. Ingen af studierne er store nok til at kunne vurdere sjældne udkomme.

Patienttilfredshed: Kun få studier inkluderer kvindernes perspektiv. Et irsk studie med 154 inkluderede fandt, at 80 % af kvinderne vil anbefale hindeløsning til andre. 8 % oplevede stort ubehag ved hindeløsning og 2 % oplevede intet ubehag (112).

Akupunktur og akupressur

Metode: Ved akupunktur indsættes tynde nåle i specifikke punkter på kroppen. Nålene kan stimuleres manuelt eller elektrisk. Behandlingsvarigheden varierer. Akupressur er betegnelse for, at fingrene benyttes til at trykke på disse punkter. Akupunktur og akupressur bruges bl.a. til at modne cervix, mindske smerter under fødsel og igangsætte veer (113).

Baggrund: Der er fremsat en hypotese om, at akupunktur og akupressur øger uterus kontraktilitet og dermed kan benyttes som igangsættelsesmetode (113).

Vurdering af litteraturen: Der er generelt få studier, der undersøger effekten af akupunktur og akupressur som igangsættelsesmetode. Nedenstående tabel viser et udpluk af resultaterne fra de inkluderede studier. Alle studier har undersøgt gravide omkring termin, og generelt kan det konkluderes, at hverken akupunktur eller akupressur som selvstændig igangsættelsesmetode resulterer i hurtigere eller større andel af spontane vaginale fødsler. Studierne er dog meget heterogene hvad angår interventionerne, f.eks. varierer antallet af behandlinger, behandlingsvarighed, anvendte akupunktur/akupressurpunkter og tiden for anden igangsættelsesmetode. Dette gør en sammenligning af studierne svær.

NICE guidelines (2008) fraråder brug af akupunktur, som igangsættelsesmetode (114).

Castor oil / amerikansk olie

Metode: Castor oil indtages per os.

Baggrund: Castor oil udvindes af planten ricinus communis. Planten kan dyrkes i Danmark, men hovedproducenter er Indien, Kina og Brasilien. Frøene indeholder ca. 50 % olie og ca. 3 % ricin, som er et meget giftigt protein. Ved ristning eller kogning nedbrydes proteinet, og olien kan udvindes. Castor oil bruges en del i udlandet til igangsættelse af fødsel, og det er beskrevet, at man har anvendt det som igangsættelsesmetode helt tilbage til det gamle Egypten(115,116). I Danmark kan castor oil købes i helsekostbutikker, men markedsføres kun til udvortes brug. Castor oil er ikke registreret på promedicin.dk.

Evt. virkningsmekanisme er ukendt. Påvirkning af tarmperistaltikken kan teoretisk påvirke uterus på samme måde. Det er dog i et studie vist, at der var en stigning i prostaglandin E og F-niveauer hos rotter efter administration af castor oil (117).

NICE guidelines (2008) fraråder brug af castor oil som metode til igangsættelse (114).

Vurdering af litteraturen: Studier af dette emne er gennemgående små, heterogene og af lav kvalitet. Et Cochrane review fra 2013 fandt tre studier (heriblandt det israelske studie refereret nedenfor) med til sammen 233 kvinder, hvor effekt af castor oil på igangsættelse af fødsel var sammenlignet med andre metoder eller ingen behandling (116). Alle kvinder fik kvalme efter oralt

indtag af castor oil. Reviewet konkluderer, at ingen af undersøgelserne er store nok til at man kan afgøre, om der er en effekt af castor oil til igangsættelse. Et israelsk studie randomiserede kvinder til castor oil (n=38) eller solsikkeolie (n=43) (115). De fandt statistisk signifikant effekt af castor oil hos flergangsfødende (n= 20+17 kvinder), hvad angik spontant indsættende fødsel, men ikke hos førstegangsfødende. Der var ingen forskel på udvalgte obstetriske og neonatale udkomme. Studiet forløb over en periode på seks år. Et italiensk retrospektivt observationelt studie fandt, at blandt kvinder med enten PROM eller umodne vaginale forhold eller GA >41+3, var der signifikant færre medicinske igangsættelser, hvis moderen indtog amerikansk olie (118). Der var ikke signifikante forskelle i Apgar score eller indlæggelse på neonatalafdeling. Interventionsgruppen var 40 kvinder, som havde valgt at føde på en jordemoder-ledet afdeling. Kontrolgruppen var 40 kvinder, som havde valgt at føde på en læge-ledet afdeling. De fundne studier angiver en dosis på 60 ml. til oralt indtag. Styrken af opløsningen er ikke specificeret.

Amning: Ingen af studierne har set på evt. effekt på amningen.

Drugs and Lactation Database (Lactmed), som administreres af National Institutes of Health, USA, fraråder brug af castor oil til ammende kvinder (119). De har ikke fundet data vedrørende udskillelsen i modermælk eller sikkerhed og effekt hos ammende kvinder og deres diende børn. Man forventer dog ikke stort optag af det aktive stof via moderens tarmsystem.

Referenceliste:

1. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964;24(2):266–8.
2. Tuffnell DJ, Johnson N, Bryce F, Lilford RJ. SIMULATION OF CERVICAL CHANGES IN LABOUR: REPRODUCIBILITY OF EXPERT ASSESSMENT. *Lancet [Internet].* 1989 Nov 4 [cited 2021 Apr 11];334(8671):1089–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2478849/>
3. Vrouenraets FPJM, Roumen FJME, Dehing CJG, Van Den Akker ESA, Aarts MJB, Scheve EJT. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol [Internet].* 2005 Apr [cited 2021 Apr 11];105(4):690–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15802392/>
4. Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis [Internet]. Vol. 197, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* *Am J Obstet Gynecol;* 2007 [cited 2021 Apr 11]. p. 186–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17689645/>
5. Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, Nwachukwu CE. Methods for assessing pre-induction cervical ripening [Internet]. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2015 [cited 2021 Apr 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26068943/>
6. Makarem MH, Zahran KM, Abdellah MS, Karen MA. Early amniotomy after vaginal misoprostol for induction of labor: A randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet [Internet].* 2013;288(2):261–5. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84880850998&partnerID=40&md5=3a240057a30aa25f0d190117804edffe>
7. De Vivo V, Carbone L, Saccone G, Magoga G, De Vivo G, Locci M, et al. Early amniotomy after cervical ripening for induction of labor: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr;222(4):320–9.
8. Bostancı E, Eser A, Yayla Abide C, Kılıccı C, Kucukbas M. Early amniotomy after dinoprostone insert used for the induction of labor: a randomized clinical trial. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018 Feb;31(3):352–6.

9. Cooney LG, Bastek JA. The Association between Early Artificial Amniotomy and Chorioamnionitis in Nulliparous Induction of Labor. *Int Sch Res Not*. 2014;2014:628452.
10. Battarbee AN, Glover A V, Stamilio DM. Association between early amniotomy in labour induction and severe maternal and neonatal morbidity. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020 Feb;60(1):108–14.
11. Lim SY, Kim YH, Kim CH, Cho MK, Kim JW, Kang WD, et al. The effect of a Foley catheter balloon on cervical ripening. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2013 Nov;33(8):830–8.
12. Durie D, Lawal A, Zegelbone P. Other mechanical methods for pre-induction cervical ripening. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015;39(6):444–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.006>
13. de Vaan MDT, ten Eikelder MLG, Jozwiak M, Palmer KR, Davies-Tuck M, Bloemenkamp KWM, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001233.pub3>
14. Kruit H, Tihtonen K, Raudaskoski T, Ulander V-M, Aitokallio-Tallberg A, Heikinheimo O, et al. Foley Catheter or Oral Misoprostol for Induction of Labor in Women with Term Premature Rupture of Membranes: A Randomized Multicenter Trial. *Am J Perinatol*. 2016 Jul;33(9):866–72.
15. Kruit H, Tolvanen J, Eriksson J, Place K, Nupponen I, Rahkonen L. Balloon catheter use for cervical ripening in women with term pre-labor rupture of membranes: A 5-year cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Sep 12;99(9).
16. McGee TM, Gidaszewski B, Khajehei M, Tse T, Gibbs E. Foley catheter silicone versus latex for term outpatient induction of labour: A randomised trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019 Apr;59(2):235–42.
17. Fruhman G, Gavard JA, Amon E, Flick KVG, Miller C, Gross GA. Tension compared to no tension on a Foley transcervical catheter for cervical ripening: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jan;216(1):67.e1-67.e9.
18. Gu N, Ru T, Wang Z, Dai Y, Zheng M, Xu B, et al. Foley Catheter for Induction of Labor at Term: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136856.
19. Kuhlmann MJ, Spencer N, Garcia-Jasso C, Singh P, Abdelwahab M, Vaughn M, et al. Foley Bulb Insertion by Blind Placement Compared With Direct Visualization. *Obstet Gynecol*. 2021 Jan;137(1).
20. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Evaluation of a Transcervical Foley Catheter as a Source of Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Sep;126(3):539–51.
21. Berndl A, El-Chaar D, Murphy K, McDonald S. Does cervical ripening at term using a high volume foley catheter result in a lower caesarean section rate than a low volume foley catheter? A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC*. 2014 Aug;36(8):678–87.
22. Schoen CN, Saccone G, Backley S, Sandberg EM, Gu N, Delaney S, et al. Increased single-balloon Foley catheter volume for induction of labor and time to delivery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Sep;97(9):1051–60.
23. Sandberg EM, Schepers EM, Sitter RL van, Huisman CMA, Wijngaarden WJ van. Foley catheter for induction of labour filled with 30mL or 60mL: A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Apr;211:150–5.
24. Gommers JSM, Diederren M, Wilkinson C, Turnbull D, Mol BWJ. Risk of maternal, fetal and neonatal complications associated with the use of the transcervical balloon catheter in induction of labour: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet].

- 2017;218(2017):73–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.014>
25. Hasegawa J, Sekizawa A, Ikeda T, Koresawa M, Ishiwata I, Kawabata M, et al. The use of balloons for uterine cervical ripening is associated with an increased risk of umbilical cord prolapse: population based questionnaire survey in Japan. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Jan;15:4.
 26. Liu X, Wang Y, Zhang F, Zhong X, Ou R, Luo X, et al. Double- versus single-balloon catheters for labour induction and cervical ripening: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Oct;19(1):358.
 27. de Los Reyes SX, Sheffield JS, Eke AC. Single versus Double-Balloon Transcervical Catheter for Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. 2019 Jul;36(8):790–7.
 28. Salim R, Schwartz N, Zafran N, Suarez-Easton S, Garmi G, Romano S. Comparison of single- and double-balloon catheters for labor induction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Perinatol*. 2018 Mar;38(3):217–25.
 29. Lajusticia H, Martínez-Domínguez SJ, Pérez-Roncero GR, Chedraui P, Pérez-López FR. Single versus double-balloon catheters for the induction of labor of singleton pregnancies: a meta-analysis of randomized and quasi-randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 May;297(5):1089–100.
 30. Yang F, Huang S, Long Y, Huang L. Double-balloon versus single-balloon catheter for cervical ripening and labor induction: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Jan;44(1):27–34.
 31. Ausbeck EB, Jauk VC, Xue Y, Files P, Kuper SG, Subramaniam A, et al. Outpatient Foley Catheter for Induction of Labor in Nulliparous Women. *Obstet Gynecol*. 2020 Aug 6;136(3):597–606.
 32. Haavisto H, Polo-Kantola P, Anttila E, Kolari T, Ojala E, Rinne K. Experiences of induction of labor with a catheter – A prospective randomized controlled trial comparing the outpatient and inpatient setting. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Nov 20;
 33. Kuper SG, Jauk VC, George DM, Edwards RK, Szychowski JM, Mazzone SE, et al. Outpatient Foley Catheter for Induction of Labor in Parous Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):94–101.
 34. Alfirevic Z, Gyte GML, Nogueira Pileggi V, Plachcinski R, Osoti AO, Finucane EM. Home versus inpatient induction of labour for improving birth outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(8).
 35. Diederens M, Gommers J, Wilkinson C, Turnbull D, Mol B. Safety of the balloon catheter for cervical ripening in outpatient care: complications during the period from insertion to expulsion of a balloon catheter in the process of labour induction: a systematic review. *BJOG*. 2018 Aug;125(9):1086–95.
 36. Gupta J, Chodankar R, Baev O, Bahlmann F, Brega E, Gala A, et al. Synthetic osmotic dilators in the induction of labour—An international multicentre observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229(2018):70–5.
 37. Saad AF, Villarreal J, Eid J, Spencer N, Ellis V, Hankins GD, et al. A randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foley balloon for preinduction cervical ripening (DILAFOL trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Mar;220(3):275.e1-275.e9.
 38. Helmig RB, Hvidman LE. An audit of oral administration of Augusta® (misoprostol) 25 µg for induction of labor in 976 consecutive women with a singleton pregnancy in a university hospital in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Apr;
 39. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2014;6:CD001338. Available from:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84964312789&partnerID=40&md5=00dcf1e2171eb32264126e70269b6447>

40. Colón I, Clawson K, Hunter K, Druzin ML, Taslimi MM. Prospective randomized clinical trial of inpatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):747–52.
41. Bendix JM, Friis Petersen J, Andersen BR, Bødker B, Løkkegaard EC. Induction of labor with high- or low-dosage oral misoprostol-A Danish descriptive retrospective cohort study 2015-16. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Feb;99(2):222–30.
42. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Balancing the efficacy and safety of misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of intravaginal misoprostol for the induction of labour. *BJOG*. 2015 Mar;122(4):468–76.
43. Kreft M, Krähenmann F, Roos M, Kurmanavicius J, Zimmermann R, Ochsenbein-Kölble N. Maternal and neonatal outcome of labour induction at term comparing two regimens of misoprostol. *J Perinat Med*. 2014 Sep;42(5):603–9.
44. Pimentel VM, Arabkhazaeli M, Moon J-Y, Wang A, Kapedani A, Bernstein PS, et al. Induction of labor using one dose vs multiple doses of misoprostol: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):614.e1-614.e8.
45. Bolla D, Weissleder SV, Radan A-P, Gasparri ML, Raio L, Müller M, et al. Misoprostol vaginal insert versus misoprostol vaginal tablets for the induction of labour: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 May;18(1):149.
46. Marsdal KE, Sørbye IK, Gaudernack LC, Lukasse M. A comparison of misoprostol vaginal insert and misoprostol vaginal tablets for induction of labor in nulliparous women: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jan;18(1):11.
47. Hokkila E, Kruit H, Rahkonen L, Timonen S, Mattila M, Laatio L, et al. The efficacy of misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol in the induction of labor of nulliparous women: A randomized national multicenter trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Aug;98(8):1032–9.
48. Wallström T, Strandberg M, Gemzell-Danielsson K, Pilo C, Jarnbert-Pettersson H, Friman-Mathiasson M, et al. Slow-release vaginal insert of misoprostol versus orally administered solution of misoprostol for the induction of labour in primiparous term pregnant women: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2019 Aug;126(9):1148–55.
49. Eriksson A, Jeppesen S, Krebs L. Induction of labour in nulliparous women- quick or slow: a cohort study comparing slow-release vaginal insert with low-dose misoprostol oral tablets. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb;20(1):79.
50. Redling K, Schaedelin S, Huhn EA, Hoesli I. Efficacy and safety of misoprostol vaginal insert vs. oral misoprostol for induction of labor. *J Perinat Med*. 2019 Feb;47(2):176–82.
51. Döbert M, Brandstetter A, Henrich W, Rawnaq T, Hasselbeck H, Döbert TF, et al. The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study. *J Perinat Med*. 2018 Apr;46(3):309–16.
52. Wegener S, Koenigbauer JT, Laesser C, Metz M, Pech L, Kummer J, et al. Do we need a 200 µg misoprostol vaginal insert? A retrospective cohort study comparing the misoprostol vaginal insert to oral misoprostol. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Jun;46(6):851–7.
53. Sichitiu J, Vial Y, Panchaud A, Baud D, Desseauve D. Tachysystole and risk of cesarean section after labor induction using misoprostol: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Jun;249:54–8.
54. Brandstetter A, Döbert M, Schwaerzler P, Döbert TF, Hasselbeck H, Henrich W. Standard and adjusted criteria for the use of the misoprostol vaginal insert for labor induction: a comparative cohort study. *J Perinat Med*. 2019 Sep;47(7):750–6.

55. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6).
56. Ashwal E, Hiersch L, Melamed N, Manor Y, Wiznitzer A, Hod M, et al. Pre-induction cervical ripening: comparing between two vaginal preparations of dinoprostone in women with an unfavorable cervix. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2014 Dec;27(18):1874–9.
57. Wallstrom T, Jarnbert-Pettersson H, Stenson D, Akerud H, Darj E, Gemzell-Danielsson K, et al. Labor Induction with Orally Administrated Misoprostol: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6840592.
58. Lennon R. Propress versus Prostin: There is an alternative way to induce labour. *Br J Midwifery.* 2017;25(4 PG-246–251):246–51.
59. Zeng X, Zhang Y, Tian Q, Xue Y, Sun R, Zheng W, et al. Efficiency of dinoprostone insert for cervical ripening and induction of labor in women of full-term pregnancy compared with dinoprostone gel: A meta-analysis. *Drug Discov Ther.* 2015 Jun;9(3):165–72.
60. Zeng X, Zhang Y, Tian Q, Xue Y, Sun R, Zheng W, et al. Efficiency of dinoprostone insert for cervical ripening and induction of labor in women of full-term pregnancy compared with dinoprostone gel: A meta-analysis. *Drug Discov Ther.* 2015 Jun;9(3):165–72.
61. Antonazzo P, Laoreti A, Personeni C, Grossi E, Martinelli A, Cetin I. Vaginal Dinoprostone Versus Intravenous Oxytocin for Labor Induction in Patients Not Responsive to a First Dose of Dinoprostone: A Randomized Prospective Study. *Reprod Sci.* 2016 Jun;23(6):779–84.
62. De Bonrostro Torralba C, Tejero Cabrejas EL, Envid Lázaro BM, Franco Royo MJ, Roca Arquillué M, Campillos Maza JM. Low-dose vaginal misoprostol vs vaginal dinoprostone insert for induction of labor beyond 41st week: A randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Jul;98(7):913–9.
63. Vayssiere C, Gaudineau A, Gallini A, Rozenberg P, Morin M, Roth E, et al. 93: Induction of labor at term with a live fetus: is 25µg of vaginal misoprostol non inferior to slow release 10mg PGE2 Pessary? CYTOPRO, A french multicentre randomized controlled trial, (NCT01765881). *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(PG-S67-S67):S67–S67.
64. Benalcazar-Parra C, Monfort-Orti R, Ye-Lin Y, Prats-Boluda G, Alberola-Rubio J, Perales A, et al. Comparison of labour induction with misoprostol and dinoprostone and characterization of uterine response based on electrohysterogram. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2019 May;32(10):1586–94.
65. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology.* 2013.
66. Rugarn O, Tipping D, Powers B, Wing DA. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. *BJOG.* 2017 Apr;124(5):796–803.
67. Mayer RB, Oppelt P, Shebl O, Pömer J, Allerstorfer C, Weiss C. Initial clinical experience with a misoprostol vaginal insert in comparison with a dinoprostone insert for inducing labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 May;200:89–93.
68. Rankin K, Chodankar R, Raymond K, Bhaskar S. Misoprostol vaginal insert versus dinoprostone vaginal insert: A comparison of labour and delivery outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Apr;235:93–6.
69. Rankin K, Chodankar R, Raymond K, Bhaskar S. Misoprostol vaginal insert versus dinoprostone vaginal insert: A comparison of labour and delivery outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Apr;235:93–6.

70. Mayer RB, Oppelt P, Shebl O, Pömer J, Allerstorfer C, Weiss C. Initial clinical experience with a misoprostol vaginal insert in comparison with a dinoprostone insert for inducing labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 May;200:89–93.
71. Faucett AM, Daniels K, Lee HC, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ. Oral misoprostol versus vaginal dinoprostone for labor induction in nulliparous women at term. *J Perinatol.* 2014 Feb;34(2):95–9.
72. Nadia Bennett K, Park H, Cioffi J, Calixte R, Vintzileos A. A comparison of obstetrical outcomes and costs between misoprostol and dinoprostone for induction of labor. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016 Nov;29(22):3732–6.
73. Maggi C, Mazzoni G, Gerosa V, Fratelli N, Prefumo F, Sartori E, et al. Labor induction with misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Oct;98(10):1268–73.
74. Tsikouras P, Koukouli Z, Manav B, Soilemetzidis M, Liberis A, Csorba R, et al. Induction of Labor in Post-Term Nulliparous and Parous Women - Potential Advantages of Misoprostol over Dinoprostone. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016 Jul;76(7):785–92.
75. Gupta M, Mendez-Figueroa H, Bicocca M, Gupta M. Labor induction with prostaglandin E1 versus E2: a comparison of outcomes. *J Perinatol.* 2020 Dec 7;
76. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2009;(4). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-75349091660&partnerID=40&md5=5198c68db92b13c38e21821e65817344>
77. Beckmann M, Gibbons K, Flenady V, Kumar S. Induction of labour using prostaglandin E(2) as an inpatient versus balloon catheter as an outpatient: a multicentre randomised controlled trial. *BJOG.* 2020 Apr;127(5):571–9.
78. 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.* 2017 May;124(6):891–9.
79. Du C, Liu Y, Liu Y, Ding H, Zhang R, Tan J. Double-balloon catheter vs. dinoprostone vaginal insert for induction of labor with an unfavorable cervix. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jun;291(6):1221–7.
80. Løkkegaard E, Lundstrøm M, Kjær MM, Christensen IJ, Pedersen HB, Nyholm H. Prospective multi-centre randomised trial comparing induction of labour with a double-balloon catheter versus dinoprostone. *J Obstet Gynaecol (Lahore) [Internet].* 2015;35(8):797–802. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84946477390&partnerID=40&md5=957591e3710a4c006ac4a9d3ee6da07a>
81. Du H, Zhang N, Xiao C-Y, Sun G-Q, Zhao Y. Effectiveness of Dinoprostone and Cook's Balloon for Labor Induction in Primipara Women at Term *. *Curr Med Sci [Internet].* Oct;40(5):2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2274-1>
82. Blanc-Petitjean P, Carbonne B, Deneux-Tharoux C, Salomé M, Goffinet F, Le Ray C. Comparison of effectiveness and safety of cervical ripening methods for induction of labour: A population-based study using coarsened exact matching. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019 Sep;33(5):313–22.
83. Wang L, Wang G, Cao W, Guo L, Hu H, Li Y, et al. Comparison of the Cook vaginal cervical ripening balloon with prostaglandin E2 insert for induction of labor in late pregnancy. *Arch Gynecol Obstet [Internet].* 2020;302:579–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05597-0>
84. Duro Gómez J, Garrido Oyarzún MF, Rodríguez Marín AB, de la Torre González AJ, Arjona

- Berral JE, Castelo-Branco C. Vaginal misoprostol and cervical ripening balloon for induction of labor in late-term pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Jan;43(1):87–91.
85. Beckmann M, Gibbons K, Flenady V, Kumar S. Induction of labour using prostaglandin E(2) as an inpatient versus balloon catheter as an outpatient: a multicentre randomised controlled trial. *BJOG.* 2020 Apr;127(5):571–9.
86. Wollmann CL, Ahlberg M, Petersson G, Saltvedt S, Stephansson O. Time-to-delivery and delivery outcomes comparing three methods of labor induction in 7551 nulliparous women: a population-based cohort study. *J Perinatol.* 2017 Nov;37(11):1197–203.
87. Manly E, Hirsch L, Moloney A, Berndt A, Mei-Dan E, Zaltz A, et al. Comparing Foley Catheter to Prostaglandins for Cervical Ripening in Multiparous Women. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC.* 2020 Jan;
88. Wang H, Hong S, Liu Y, Duan Y, Yin H. Controlled-release dinoprostone insert versus Foley catheter for labor induction: A meta-analysis. *J Matern Neonatal Med [Internet].* 2016;29(14):2382–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84945208042&partnerID=40&md5=36066aef1723571026f1c0441f45e2f3>
89. Chen W, Xue J, Peprah 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.* 2016 Feb;123(3):346–54.
90. Ten Eikelder MLG, Oude Rengerink K, Jozwiak M, de Leeuw JW, de Graaf IM, van Pampus MG, et al. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2016 Apr;387(10028):1619–28.
91. Tuuli MG, Keegan MB, Odibo AO, Roehl K, Macones GA, Cahill AG. Progress of labor in women induced with misoprostol versus the Foley catheter. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Sep;209(3):237.e1-7.
92. Barda G, Ganer Herman H, Sagiv R, Bar J. Foley catheter versus intravaginal prostaglandins E2 for cervical ripening in women at term with an unfavorable cervix: a randomized controlled trial. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018 Oct;31(20):2777–81.
93. Ten Eikelder MLG, Mast K, van der Velden A, Bloemenkamp KWM, Mol BW. Induction of Labor Using a Foley Catheter or Misoprostol: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2016 Oct;71(10):620–30.
94. Ten Eikelder MLG, van de Meent MM, Mast K, Rengerink KO, Jozwiak M, de Graaf IM, et al. Women's Experiences with and Preference for Induction of Labor with Oral Misoprostol or Foley Catheter at Term. *Am J Perinatol.* 2017 Jan;34(2):138–46.
95. Crosby DA, O'Reilly C, McHale H, McAuliffe FM, Mahony R. A prospective pilot study of Dilapan-S compared with Propess for induction of labour at 41+ weeks in nulliparous pregnancy. *Ir J Med Sci.* 2018 Aug;187(3):693–9.
96. Lee HH, Huang B-S, Cheng M, Yeh C-C, Lin I-C, Horng H-C, et al. Intracervical Foley Catheter Plus Intravaginal Misoprostol vs Intravaginal Misoprostol Alone for Cervical Ripening: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar;17(6).
97. Chen W, Xue J, Gaudet L, Walker M, Wen SW. Meta-analysis of Foley catheter plus misoprostol versus misoprostol alone for cervical ripening. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2015 Jun;129(3):193–8.
98. Ornat L, Alonso-Ventura V, Bueno-Notivol J, Chedraui P, Pérez-López FR. Misoprostol combined with cervical single or double balloon catheters versus misoprostol alone for labor induction of singleton pregnancies: a meta-analysis of randomized trials. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2019

Feb;1–16.

99. 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. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):247–52.
100. 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. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Feb;299(2):451–7.
101. Adhikari EH, Nelson DB, McIntire DD, Leveno KJ. Foley Bulb Added to an Oral Misoprostol Induction Protocol. *Obstet Gynecol.* 2020 Nov;136(5).
102. Kehl S, Weiss C, Dammer U, Heimrich J, Beckmann MW, Faschingbauer F, et al. Double-balloon catheter and sequential oral misoprostol versus oral misoprostol alone for induction of labour at term: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Sep;204:78–82.
103. Kehl S, Ziegler J, Schleussner E, Tuschy B, Berlit S, Kirscht J, et al. Sequential use of double-balloon catheter and oral misoprostol versus oral misoprostol alone for induction of labour at term (CRBplus trial): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BJOG.* 2015 Jan;122(1):129–36.
104. Hill MG, Gonzalez MG, Lo-Ciganic W-H, Reed KL. Misoprostol in Addition to a Double-Balloon Catheter for Induction: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol.* 2018 Feb;35(3):225–32.
105. Liu J, Song G, Meng T, Ji L. Foley catheter with simultaneous oxytocin on labor induction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2019 Oct;32(19):3168–75.
106. Orr L, Reisinger-Kindle K, Roy A, Levine L, Connolly K, Visintainer P, et al. Combination of Foley and prostaglandins versus Foley and oxytocin for cervical ripening: a network meta-analysis. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Mosby Inc.; 2020. p. 743.e1-743.e17.
107. Levine LD, Downes KL, Elovitz MA, Parry S, Sammel MD, Srinivas SK. Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016 Dec;128(6):1357–64.
108. Parlakgumus HA, Yalcinkaya C, Haydardedeoglu B, Tarim E. The impact of sweeping the membranes on cervical length and labor: A randomized clinical trial. *Ginekol Pol.* 2014;85(9):682–7.
109. Finucane EM, Murphy DJ, Biesty LM, Gyte GML, Cotter AM, Ryan EM, et al. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2020;(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000451.pub3>
110. Avdiyovski H, Haith-Cooper M, Scally A. Membrane sweeping at term to promote spontaneous labour and reduce the likelihood of a formal induction of labour for postmaturity: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2019 Jan;39(1):54–62.
111. Al-Harmi J, Chibber R, Fouda M, Mohammed K Z, El-Saleh E, Tasneem A. Is membrane sweeping beneficial at the initiation of labor induction? *J Matern Neonatal Med [Internet].* 2015;28(10):1214–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84940702377&partnerID=40&md5=00956f38d1961171746572396a1ee86b>
112. Ugezu CH, Corcoran P, Dunn EA, Burke C. Does membrane sweep work? Assessing obstetric outcomes and patient perception of cervical membrane sweeping at term in an Irish

- obstetric population: a prospective multi-centre cohort study. *Ir J Med Sci.* 2020 Feb;
113. Smith CA, Armour M, Dahlen HG. Acupuncture or acupressure for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002962.pub4>
 114. NHS. Inducing Labour - NHS. 2017;(July 2008). Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/induction-labour/>
 115. Gilad R, Hochner H, Savitsky B, Porat S, Hochner-Celnikier D. Castor oil for induction of labor in post-date pregnancies: A randomized controlled trial. *Women Birth.* 2018 Feb;31(1):e26–31.
 116. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003099.pub2>
 117. Tan PC, Soe MZ, Sulaiman S, Omar SZ. Immediate compared with delayed oxytocin after amniotomy labor induction in parous women: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;121(2 PART 1):253–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84873850892&partnerID=40&md5=3f35e90f61d1aabb38ff368f91db8aa2>
 118. Neri I, Dante G, Pignatti L, Salvioli C, Facchinetti F. Castor oil for induction of labour: a retrospective study. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017;30(12 PG-1–4):1–4. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=123852552&site=ehost-live NS> -
 119. NBK501875 - Books - NCBI [Internet]. [cited 2021 Apr 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/?term=NBK501875>

Kodning:

KMAC00	Hindesprængning (HSP) før fødsel
KMAC05	Hindesprængning under fødsel
KMAC96A	Igangsættelse med ballonkateter
KMAC96B	Anvendelse af ballonkateter under igangsat fødsel
BKHD20	Igangsættelse af fødsel med prostaglandin
BKHD20A	Igangsættelse af fødsel med Misoprostol
BKHD21	Igangsættelse af fødsel med oxytocin

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

LH har modtaget honorar fra Azanta Danmark A/S – nu Norgine Danmark A/S - for foredrag om igangsættelse samt deltagelse i Norgine Global Digital Advisory Board on the management of Induction of Labor.

MKS har modtaget honorar fra Azanta Danmark A/S – nu Norgine Danmark A/S - for foredrag om igangsættelse.

Appendiks 2: Søgeprofiler

Pubmed søgning d. 18.12.2020

```
((("labor, induced"[MeSH Terms] OR "labour induc*"[Text Word] OR "labor induc*"[Text Word] OR "induction of labo*"[Text Word] OR "induced labo*"[Text Word]) AND ("labor, induced/methods"[MeSH Terms] OR "Prostaglandins"[MeSH Terms] OR "Oxytocin"[MeSH Terms] OR "Cervical Ripening"[MeSH Terms] OR "Amniotomy"[MeSH Terms] OR "misoprostol"[Text Word] OR "prostaglandin*"[Text Word] OR "cervical ripen*"[Text Word] OR "Amniotomy"[Text Word] OR "dinoprost*"[Text Word] OR "balloon catheter*"[Text Word]) AND 2013/1/1:2020/12/31[Date - Publication]) NOT ("Case Reports"[Publication Type] OR "Clinical Conference"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type]) AND ("danish"[Language] OR "english"[Language] OR "norwegian"[Language] OR "swedish"[Language])) NOT (((("labor, induced"[MeSH Terms] OR "labour induc*"[Text Word] OR "labor induc*"[Text Word] OR "induction of labo*"[Text Word] OR "induced labo*"[Text Word]) AND ("labor, induced/methods"[MeSH Terms] OR "Prostaglandins"[MeSH Terms] OR "Oxytocin"[MeSH Terms] OR "Cervical Ripening"[MeSH Terms] OR "Amniotomy"[MeSH Terms] OR "misoprostol"[Text Word] OR "prostaglandin*"[Text Word] OR "cervical ripen*"[Text Word] OR "Amniotomy"[Text Word] OR "dinoprost*"[Text Word]) AND 2013/1/1:2020/12/31[Date - Publication]) NOT ("Case Reports"[Publication Type] OR "Clinical Conference"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type]) AND ("danish"[Language] OR "english"[Language] OR "norwegian"[Language] OR "swedish"[Language]))
```

Cinahl d. 19.6.2020

```
(((((MH "Labor, Induced+")) OR (labour induc*) OR (labor induc*) OR (induction of labo*) OR (induced labo*)) AND (((MH "Labor, Induced+/MT")) OR ((MH "Prostaglandins+")) OR ((MH "Oxytocin")) OR ((MH "Cervix Dilatation and Effacement")) OR ((MH "Fetal Membranes, Artificial Rupture"))) OR misoprostol OR prostaglandin* OR (cervical ripen*) OR amniotomy OR dinoprost*)) NOT (PT Case Study OR PT Commentary OR PT Editorial OR PT Letter OR PT Proceedings)) AND (LA Danish OR LA English OR LA Norwegian OR LA Swedish)) AND (PY 2013-2020)
```

Embase d.19.6.2020

```
((("exp labor induction/ or "labour induc*".ab,kw,ti. or "labor induc*".ab,kw,ti. or "induced labo*".ab,kw,ti. or "induction of labo*".ab,kw,ti.) and (exp prostaglandin/ or oxytocin/ or uterine cervix ripening/ or amniotomy/ or misoprostol.ab,kw,ti. or "prostaglandin*".ab,kw,ti. or "cervical ripen*".ab,kw,ti. or amniotomy.ab,kw,ti. or "dinoprost*".ab,kw,ti.)) not (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter).pt.) AND ("2013" or "2014" or "2015" or "2016" or "2017" or "2018" or "2019" or "2020").yr. and (danish or english or norwegian or swedish).lg.
```

Appendiks 3: Evidenstabeller

Sectio antea:

Artikel	Type	Oxford-
---------	------	---------

			gradering
Ralph J et al. Morbidity associated with the use of Foley balloon for cervical ripening in women with prior cesarean delivery	A four-hospital retrospective review.		2b
Boisen et al. Double-balloon catheter for induction of labor in 362 women with and without prior cesarean section.	Retrospektivt kohortestudie		2b
Kehl Balloon catheters for induction of labor at term after previous cesarean section: a systematic review.	Systematisk review.	Fleste studier var retrospektive. Ingen randomiserede. Der er ikke angivet bekymrende heterogenitet.	2a
Jozwiak Cervical ripening with Foley catheter for induction of labor after cesarean section: a cohort study.	Retrospektivt kohortestudie.		2b
Xing Double-balloon catheter compared with single-balloon catheter for induction of labor with a scarred uterus.	Randomiseret studie.	Mangler konfidensintervaller.	2b
de Bonostro Double-balloon catheter for induction of labour in women with a previous cesarean section, could it be the best choice?	Observationelt retrospektivt studie.		2b
Kruit Induction of labor by Foley catheter compared with spontaneous onset of labor after previous cesarean section: a	Kohortestudie. 1559 kvinder		2B

cohort study.			
Atia Mechanical induction of labor and ecbolic-less vaginal birth after cesarean section: A cohort study.	Kohortestudie. 108 kvinder		2B
Vital Predictive factors for successful cervical ripening using a double-balloon catheter after previous cesarean delivery.	Prospektivt observationelt studie. 105 kvinder.		2B
Radan Safety and effectiveness of labour induction after caesarean section using balloon catheter or oxytocin.	Retrospektivt kohortestudie. 179 kvinder.		2B
Huisman Balloon catheter for induction of labor in women with one previous cesarean and an unfavorable cervix.	Prospektivt kohortestudie.		2B
Maier Induction of labor in patients with an unfavorable cervix after a cesarean using an osmotic dilator versus vaginal prostaglandin.	Kohortestudie.		2B

Appendix 4: Litteraturtabeller

Hindeløsning:

Reference	Intervention	Outcome	Resultat	Konklusion	Kvindernes perspektiv
Andersen,	Hindeløsning	Spontan i fødsel	RR 1,22 (95 %	22 % flere i	Ikke beskrevet

2013 RCT N=407 Danmark	GA 41+2-41+4 vs. *akupunktur *akupunktur+ hindeløsning *kontrol		CI 1,03-1,43)	spontan fødsel efter hindeløsning. 15 % kan undgå behov for igangsættelse af fødsel (IOL), hvis der laves hindeløsning.	
Ugezu 2020 Prospektivt kohortestudie N=199 Irland	Hindeløsning af lav-risiko gravide. GA ≥ 39 hos 90 % af deltagerne	Spontan i fødsel Fødsel indenfor 7 dage	79 % 73%, nullipare 76 %, multipare	Flere spontan i fødsel inden for 7 dage efter hindeløsning >40 uger end <40 uger.	8% oplevede ubehag. 80% vil anbefale hindeløsning til andre.
Avdiyovski 2018 Systematisk review og meta-analyse N=7 studier / 2252 kvinder	Hindeløsning vs. ingen hindeløsning GA 38-42	Spontan i fødsel Behov for IOL Sectio-frekvens Indlæggelse på neonatalafdeling	RR 1,21 (95 % CI 1,13-1,28) RR 0,52 (95 % CI 0,41-0,67) RR 0,98 (95 % CI 0,79-1,22) RR 1,04 (95 % CI 0,57-1,93)	21 % flere i spontan fødsel efter hindeløsning 48 % nedsat behov for IOL Ingen forskel Ingen forskel	
Finucane 2020 Cochrane review N=44 studier/ 6940 kvinder	Hindeløsning (vs ingen hinde- løsning/placeb o) GA 36-42 uger (hovedparten >39 uger)	Spontan i fødsel Behov for IOL	aRR 1,21 CI 1,08-1,34. aRR 0,73 CI 0,56-0,94.	21 % flere, der gik spontan i fødsel efter hindeløsning. 27 % nedsat behov for IOL.	3 studier vurderede kvinders tilfredshed. Overvejende positivt.
Parlagmus 2014 RCT N=140 Tyrkiet	Hindeløsning af lav-risiko gravide vs. kontrol GA 38+0-39+0	Spontan i fødsel Behov for IOL	83 vs. 80 % (p=0,14) 20 vs. 13 % (p=0,22)	Ingen forskel	Ikke beskrevet
Al-Harmi 2015	Hindeløsning samtidig med	Nulliparae: Fødselsforløb	12,9 \pm 1,3 timer vs. 16,2 \pm 1,1	Kortere fødselsforløb	Ikke beskrevet

RCT N=400 Kuwait	vaginal prostaglandin vs. ingen hindeløsning GA 37-40	Vaginal fødsel	timer (p=0,046) 82,8 vs. 58,6 % (p=0,01)	Flere vaginale fødsler Ingen forskel hos multiparae	
----------------------------	--	----------------	--	--	--

Akupunktur:

Reference	Design	Intervention	Outcome	Resultat
Smith, 2017 N = 125, 1 studie N = 1052, 5 studier N = 67, 1 studie N = 259, 4 studier	Review (Cochrane)	Akupunktur vs. placebo Akupunktur vs. kontrol	Cervical modenhed < 24 timer (Bishop score) Behov for anden igangsættelsesmetode Cervical modenhed < 24 timer (Bishop score) Behov for anden igangsættelsesmetode	MD 0,40; 95 % CI 0,11-0,69, p=0,01 RR 1,00; 95 % CI 0,88- 1,15, p=0,96 MD 1,30; 95 % CI 0,11-2,49, p=0,03 RR 1,00; 95 % CI 0,69- 1,15, p=0,99
Andersen, 2013 N = 407	RCT	Akupunktur vs. kontrol Akupunktur+ hindeløsning vs. kontrol GA 41+2-41+4	Spontan fødsel (inden GA 42+0)	53 vs. 54 %, p=0,89 64 vs. 54 %, p=0,2
Ajori, 2013 N = 80	RCT	Akupunktur vs. placebo GA > 37+6	Spontan fødsel	94,7 vs. 89,2 %, p=0,43

Akupressur:

Reference	Design	Intervention	Outcome	Resultat
Smith, 2017 N = 44, 1 studie	Review (Cochrane)	Akupressur vs. kontrol	Behov for anden igangsættelse	RR 1,22; 95 % CI 0,64- 2,35, p=0,55
Torkzahran i, 2017 N = 162	RCT	Akupressur vs. placebo vs. kontrol GA 39-40	Spontan fødsel < fire døgn efter intervention Tid fra intervention til	14, 34 vs. 24 %, p=0,111 125 vs. 135 vs. 114

			fødsel	timer, p=0,565
Gregson, 2015 N = 132	RCT	Akupressur vs. placebo GA 41+ OBS placebogruppen havde signifikant højere BMI og Bishop score ved inklusion.	Tid fra intervention til aktiv fødsel Behov for anden igangsættelse	103 vs. 72 timer, p=0,19 41 vs. 24 %, p=0,04

Appendix 5: Eksempler på igangsættelsesregimer

Resume af retningslinje for igangsættelse ved truende graviditas prolongata, RM

Klinisk vurdering ved gestationsalder 41+3 med CTG og ultralydsundersøgelse af fostervandsmængde og fosterbevægelse.

Ved ukompliceret graviditet med graviditetslængde som indikation for igangsættelse opstartes behandling ved gestationsalder 41+5.

Ved modne cervikale forhold:

Forud for amnitomi køres CTG.

Efter amniotomi kan den gravide eventuelt afvente spontane veer hjemme.

Der tilstræbes stimulation med syntocinondrop såfremt der ikke kommer spontane veer indenfor 4 timer.

Syntocinondrop opstartes tidligst 1 time efter amniotomi.

Ved umodne cervikale forhold:

1. dag

Udvendig undersøgelse inklusiv fosterskøn, vaginal eksploration og CTG.

Information om igangsættelse.

Patienten instrueres udførligt i at indtage 1 tablet Angusta 25 µg hver 2. time såfremt hun ikke har veer (maksimalt 8 x 25 µg Angusta i døgnet).

Udlevering af Angusta til ambulantly igangsættelse.

Gravide, som igangsættes ambulantly med Angusta, kan tage hjem umiddelbart efter indtagelsen af første tablet.

2. dag

Ved **modne** cervikale forhold foretages amniotomi forudgået af CTG.

Ved fortsat **umodne** cervikale forhold fornyet CTG efterfulgt af fortsat stimulation med Angusta 25 µg hver 2. time (maksimalt 8 gange i døgnet).

Udlevering af Angusta til fortsat ambulantly igangsættelse.

3. dag

Ved **modne** cervikale forhold foretages amniotomi forudgået af CTG.

Ved fortsat **umodne** cervikale forhold fornyet CTG efterfulgt af fortsat stimulation med Angusta 25 µg hver 2. time.

Udlevering af Angusta til fortsat ambulat igangsættelse.

Eventuelt anlæggelse af ballonkateter.

Angusta pauseres 4 time før anlæggelse af ballonkateter og/eller opstart af syntocinondrop.

Amniotomi senest 18 timer efter anlæggelse af ballonkateter.



Modne cervikale forhold (som ikke skal have Angusta)

1.dag:

Kl. 17-18	Undersøgelse, vg.expl., CTG, evt. løsne hinder. Plan og information om igangsættelse
Aften/næste morgen	Afhængigt af logistikken gøres amniotomi samme aften eller næste morgen. Den gravide ringer ind næste morgen og kommer til amniotomi på aftalt tidspunkt. Det tilstræbes, at der går maksimalt 8 timer fra amniotomi til stimulation.

Umodne cervikale forhold

1.dag:

Kl. 17-18	Undersøgelse, vg.expl., CTG. Plan og information om igangsættelse. Den gravide går hjem med piller og skema.
Kl. 18.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 20.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 22.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 00.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet

2. dag:

Kl. 06.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 08.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 10.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 12.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 13-14	Ringe ind (tlf. 35 45 40 24)
Kl. 14-17	Undersøgelse, vg.expl., CTG, evt. løsne hinder, information om videre forløb. Den gravide går hjem med piller og skema.
Kl. 18.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 20.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 22.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 00.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet

3. dag:

Kl. 06.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 08.00	tages 25 mikrogram Angusta p.o. i hjemmet
Kl. 10.00	Undersøgelse, vg.expl., CTG og plan for videre forløb. Hvis det er muligt, gøres amniotomi og pt. indlægges. Hvis det ikke er muligt at gøre amniotomi, kan man evt. dispensere mere Angusta frem til kl. 16.00.
Kl. 20.00	Ballonkateter oplægges af PPMed-jdm. Amniotomi senest efter 18 timer.