

Hans Bokström, överläkare, med dr, kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Induktion av förlossning – nya lösningar på ett gammalt problem

II Frekvensen inducerade förlossningar uppgår i Sverige till ca 13 procent av totala antalet förlossningar [1], varierande efter hur många komplicerade graviditeter som ingår i populationen. I en lågriskgrupp ligger induktionsfrekvensen runt 5–10 procent och vid rena specialenheter med selektion av hela regionens komplicerade graviditeter på närmare 35 procent [2].

Induktion ingen riskfri åtgärd

Möjligheten att kunna inducera förlossningen när moderns eller barnets hälsa är hotad är ett avgörande medicinskt framsteg men inte någon riskfri åtgärd. Ännu idag vet vi inte vad som betingar förlossningens start hos människa, men man har goda skäl att anta att det är ett finstämt och komplicerat samspel mellan mor och barn som leder fram till förlossning. Att i onödan störa denna känsliga process kan leda till komplikationer för båda. Inför förlossning sker i myometriet en ökning av antalet oxytocinreceptorer [3] och en ökning av s k Gap junctions [4], som får uteri glatta muskelceller att arbeta synkront, ledande till en effektiv propagativ kontraktionsvåg samt parallellt härmed en uppmjukning och dilatation av cervix, den s k cervixmognaden. Cervix utmognad inför förlossning har liknats vid en inflammatorisk process [5] och innefattar bl a cytokinfrisättning med attraktion av polymorfnukleära leukocyter, vilka frisätter matrix-metalloproteinaser som i sin tur bryter ned kollagen [6]. Kväveoxid (NO)-systemet är också aktiverat inför förlossning, och inducerbart NO-syntetas stimuleras av cytokiner som interleukin-1 (IL-1) och tumour necrosis factor-alfa (TNF-alfa). NO har visat sig initiera cervix utmognad och relaxera myometriet [7]. Hela denna process som avspeglar uteri förberedelse inför förlossningen kan bedömas med en enkel klinisk undersökning och kvantifieras med den s k Bishop score i en tiogradig skala [8]. En låg Bishop score, dvs omogen cervix, korrelerar starkt med risk för misslyckad induktion och ogymsamt utfall. Detta gäller även sedan vi fått tillgång till prostaglandiner för cervix utmognad vid ogymsamt cervixstatus [9]. Under många år var skattning av Bishop score den enda metoden att bedöma möjligheten till en lyckad induktion. På senare år har halten av fetalt fibronektin [10, 11] och fosforylerad insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) [12] i cervix visat sig korrelera med cervix utmognad och andelen lyckade induktioner.

Klar medicinsk indikation krävs

Indikationen för induktion måste vara klar och kunna motivera den ökade risken för mor och barn. Indikationerna kan

SAMMANFATTAT

Ökade kunskaper om uteri mognad inför förlossning har lett till utveckling av prostaglandiner för förlossningsinduktion vid omogen cervix.

Förlossningsinduktion är idag möjlig vid lägre gestationsålder och med större framgång än för 20 år sedan.

Förlossningsinduktion är dock fortfarande en åtgärd med klara risker och nackdelar, varför en hållbar medicinsk indikation alltid måste finnas.

Behov finns att utveckla medel med mer specifik effekt på cervix utan samtidig myometriestimulation.

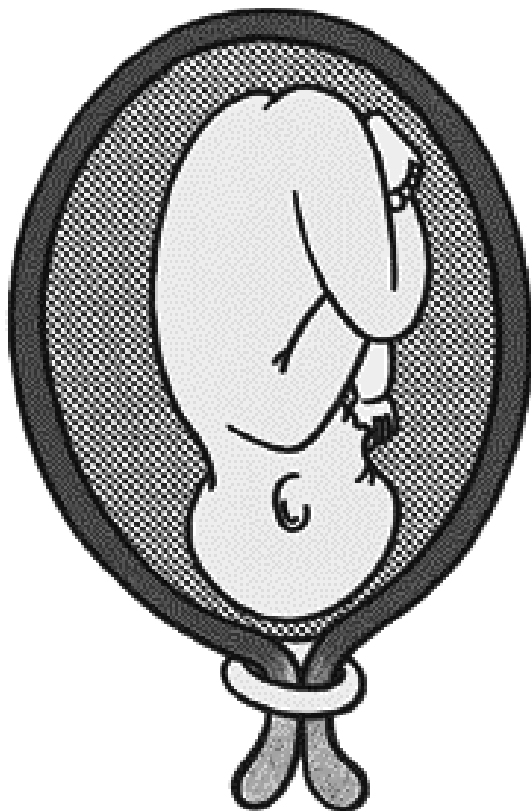
uppdelas i maternella och fetala samt kombinationer därav. Den vanligaste indikationen utgör preeklampsi och graviditet-sinducerad hypertoni, följt av placentainsufficiens. Rena maternella indikationer utgörs av kolestas, symfyseolys samt tromboemboliska komplikationer. Rena fetala indikationer utgörs av placentainsufficiens, Rh-immunisering samt överburhet.

Psykosocial indikation förekommer också, en grupp som bör göras så liten som möjligt. Tidigare förekom även omvårdnadsbetingade indikationer, såsom försök att styra förlossning till dagtid i ett missriktat försök att spara pengar, samt induktion dagtid för att kunna ge möjlighet till epiduralanestesi, något som idag inte behövs då alla kvinnor enligt riksdagsbeslut har rätt till smärtlindring under förlossning.

Valet av induktion måste baseras på en samlad bedömning av moderns och barnets tillstånd och möjlighet att klara en inducerad förlossning.

Frågan hur tidigt i graviditeten man kan inducera kan inte enkelt besvaras. Vid viabel graviditet, där man måste ta hänsyn till barnet, kan man i allmänhet börja överväga induktion efter 32 fulla veckor om en stark medicinsk indikation föreligger, förutsatt att barnet ligger i huvudändläge och har en acceptabel placentafunktion. Efter 34 fullgångna graviditetsveckor är det vanligen möjligt att planera induktion på sedvanliga grunder.

Vid intrauterin fosterdöd kan förlossningsinduktion ske



Förlossningsinduktion med oxytocin hos kvinnor med ett omogen cervixstatus är förenat med hög komplikationsfrekvens.

när som helst, oberoende av graviditetstid, med hjälp av prostaglandinpreparat.

Amniotomi och oxytocin rutinmetod vid mogen cervix

Idag har vi i kliniken tillgång till tre induktionsmetoder: amniotomi, oxytocin och prostaglandin. Amniotomi följt av oxytocin utgör idag rutinmetod då patienten har ett moget cervixstatus (Bishop score 5–10).

Amniotomi är en enkel åtgärd vid moget cervixstatus och leder till en frisättning av prostaglandiner från amnion [13]. Denna prostaglandinfrisättning leder i sin tur till uteruskontraktioner, och inte sällan kan amniotomi enbart vara en tillräcklig åtgärd för induktion. Dock finns en potentiell risk för uppåttigande infektion vid brustna fosterhinnor, och man brukar som regel komplettera med oxytocininfusion för att potentiella effekterna av amniotomin och förkorta induktionsförlossningsintervallet.

Oxytocin är en beprövad metod för induktion, och givet i låg koncentration i intravenös infusion med noggrann monitorering av värkarbetet och barnets hjärtfrekvens kan det i våra dagar sägas vara ett säkert preparat. Känsligheten för oxytocin är dock mycket individuell och ökar med stigande graviditetstid beroende på ökad receptortäthet. Särskild försiktighet måste därför iaktas när det gäller multipara kvinnor samt efter tidigare kejsarsnitt. Uterusruptur är en fruktad komplikation, som ökade markant efter att oxytocin börjat användas okritiskt och utan tillräcklig övervakning [14].

Vid omogen cervix (Bishop score 0–4) hade vi förr inte så mycket mer att erbjuda, och ifall man valde att försöka inducera trots detta var riskerna för långdragen instrumentell förlossning, fosterasfyxi och feber hos modern flerdubblade jämfört med patienter med mogen cervix [15]. Efter ett omfattande forsknings- och utvecklingsarbete, bl a i Sverige, har vi på senare år fått tillgång till prostaglandiner (PG) för cer-

vixutmognad vid omogen cervix. Denna utveckling har otvivelaktigt hjälpt många kvinnor till en vaginal förlossning där förr kejsarsnitt var enda lösningen. Prostaglandiner ges nu enbart lokalt, ofta i form av vaginal eller intracervikal gel, och i och med detta har doserna kunnat reduceras så att de gastrointestinala biverkningarna är sällsynta. Med de doser som ges i kliniken idag har man huvudsakligen en lokal effekt på cervix utmognad och liten risk för resorption. Dock kan i sällsynta fall medlet resorberas mer fullständigt med intensiva täta kontraktioner som följd, en potentiell risk särskilt vid placentainsufficiens med reducerad förmåga för barnet att tåla en asfyxissituation. Prostaglandin gel måste därför alltid ges under noggrann kontroll av barnets tillstånd före och efter applikationen. I vissa fall kan effekten vara oförutsägbar, och det är vid gelapplikation inte möjligt att avbryta behandlingen som vid en infusion. En ny beredning av PGE₂ i form av en slow release-tablett med långsam kontrollerad frisättning samt möjlighet att avlägsna tablett vid tecken till överstimulering kan här erbjuda ett alternativ [16].

PGE₂-gel rutinmetod vid omogen cervix

Idag är PGE₂-gel rutinmetod för induktion vid omogen cervix. Rutinerna för användning av intracervikal versus vaginal gel varierar. I en studie kunde man påvisa bättre resultat med intracervikal gel än vaginal vid mycket omogen cervix, dvs Bishop score 0–3 poäng, men inte vid mera mogen cervix [17]. I sex jämförande studier befanns dock vaginal applikation mer effektiv än intracervikal [18–23].

Vanligen ges 1 mg PGE₂ vaginalt följt av 2 mg efter sex timmar. Ifall förlossningen inte startat värderas cervixstatus nästa dag. Är cervix då mogen går man vidare med amniotomi och oxytocin enligt ovan. Är cervix fortfarande omogen upprepas behandlingen dag 2. Om ingen ogynnsam reaktion noterats efter 2 mg kan man dag 2 börja med 2 mg direkt. Om cervix fortfarande är omogen efter två dygns behandling anser de flesta att ytterligare gelbehandling inte är meningsfull i detta skede [21], och man får i sådana fall antingen förlösa med sectio eller expektera några dagar med övervakning och sedan överväga ny gelbehandling om den kliniska situationen så tillåter. Det är i sådana fall utomordentligt viktigt att ha en tydligt formulerad behandlingsplan som kan eliminera ovisshet och frustration hos patient och personal.

Förlossningsupplevelsen otillräckligt studerad

Förlossningsupplevelsen efter induktion är otillräckligt studerad. Det är av etiska skäl inte möjligt att randomisera friska kvinnor till induktion, och därför saknas invändningsfria prospektiva randomiserade studier. De flesta studier har jämfört med en kontrollgrupp kvinnor med spontan förlossning, vilken inte kan sägas utgöra en jämförbar grupp. I vissa äldre studier har man då påvisat negativa psykologiska reaktioner, ökad förlossningssmärta samt lägre amningsfrekvens efter sex månader [24, 25] medan senare studier har visat en huvudsakligen positiv attityd vid intervjuundersökning post partum [26]. Man måste här betänka att de äldre studierna avspeglar en annan obstetrik än dagens och bl a hög induktionsfrekvens, äldre induktionsmetoder och sämre tillgång till effektiv smärtlindring. I samtliga studier betonas dock den stora betydelsen av informerat samtycke hos patienten innan beslut fattas om behandling.

Förhoppningar om bättre induktionsmetoder

Även om vi med dagens induktionsmetoder har nått en bra bit på vägen mot säkrare induktioner finns en hel del att önska för framtiden. För trots de otvivelaktiga framgångarna med prostaglandinbehandling vid omogen cervix är denna behandling inte optimal. I en prospektiv studie där vaginal PGE₂-gel an-

vändes vid omogen cervix var risken för misslyckad induktion 13 gånger ökad (oddskvot, OR, 13,6, 95 procents konfidensintervall, CI, 3,7, 36,6) vid Bishop score 0–3 jämfört med kvinnorna med mer moget cervixstatus. I samma studie var risken för sectio fördubblad (OR 2,2, 95 procents CI 1,4, 3,4) i gruppen med Bishop score 0–3 jämfört med kvinnor med mer moget cervixstatus [9]. Dessutom är prostaglandin dyr och måste förvaras i kylskåp, vilket innebär att den i praktiken inte kan användas i utvecklingsländer. Nya mer kostnadseffektiva och stabila beredningar är därför synnerligen önskvärda. Ett medel med specifik effekt på cervixmognad med minimala effekter på uteruskontraktilitet vore också att föredra, särskilt i situationer med placentainsufficiens, där kraftiga uteruskontraktioner kan innebära en risk för barnet, eftersom dessa barn har begränsade resurser att tåla ett intensivt värkarbete.

Foley-kateter gynnsam effekt men ökad infektionsrisk

Foley-kateter eller s k dubbelballongkateter för intracervikal applikation har visats vara en enkel och icke-farmakologisk metod för cervixutmognad [27, 28]. Den fysikaliska retningen av katetern anses inducera en endogen prostaglandinfrisättning som förklarar den gynnsamma effekten [29]. Metoden är billig och kan vara den enda ekonomiskt möjliga i utvecklingsländer. Metoden kan dock öka risken för infektion, och tekniska problem kan föreligga då katetern appliceras vid en slutet och sakralriktad cervix.

Flera preparat kräver ytterligare studier

Misoprostol, ursprungligen utvecklat som slemhinnestydd i ventrikeln vid NSAID-behandling, är en syntetisk PGE₁-analog som visat sig ha stora potentiella möjligheter för förlossningsinduktion. Dels är preparatet billigt, en bråkdel av kostnaden för PGE₂-gel, dels kan det förvaras långa tider i rumstemperatur med bibehållen effekt. Flera studier har visat goda resultat i jämförelse med PGE₂-gel, men en något ökad risk för överstimulering förefaller finnas, varför fortsatta studier krävs för att bestämma lämplig dos och doseringsintervall [30, 31].

Antiprogesteron i form av mifepriston har visats ha en effekt på cervixutmognaden med mindre teoretisk risk för uteruskontraktioner. Preparatet, som är möjligt att administrera peroralt, har låg biverkningsprofil och har visats vara effektivt vid induktion med omogen cervix [32, 33]. Preparatet passerar placenta med en koncentration i navelsträngsblod på en tredjedel av den maternella [33] och har en svag antiglukokortikoid effekt med teoretisk risk för fetal hypoglykemi och hypotoni, något som dock inte kunnat visas i de begränsade humana studier som finns publicerade. Fler studier avseende effektivitet och säkerhet behövs innan preparatet kan rekommenderas för kliniskt bruk.

Rekombinant framställt IL-8 som ges lokalt i form av gel kan vara en framtida möjlighet till cervixmognad utan myometrieffekt. Man har i djurförsök påvisat en god effekt [34]. Fas-1-studier av säkerhetsaspekter och farmakokinetik är nödvändiga innan substansen kan prövas i kliniken.

Lokal applikation av NO-donor i form av isosorbidmonitrat eller glyceroltrinitrat har använts i djurförsök [35] och inför legal abort [36, 37] och tycks ha effekt på cervixutmognad utan samtidig myometriestimulation. Liksom för IL-8 krävs ytterligare undersökningar innan dessa substanser kan prövas i kliniska studier.

Dagens induktionsmetoder bättre men inte optimala

Sammanfattningsvis kan sägas att förlossningsinduktion idag är möjlig vid lägre gestationsålder och med större framgång än för 20 år sedan. Med dagens induktionsmetoder föder 80 procent av kvinnorna vaginalt [9]. Fortfarande är det dock en åtgärd med klara risker och nackdelar, varför en hållbar me-

dicinsk indikation alltid måste finnas. Behov finns att utveckla medel med mer specifik effekt på cervix utan samtidig myometriestimulation.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Medicinska födeleregistret. Stockholm: Socialstyrelsen, 1996.
3. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff S. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 734-41.
5. Liggins GC. Cervical ripening as an inflammatory reaction. In: Ellwood DA, Anderson ABM, eds. *The cervix in pregnancy and labour*. Edinburgh: Clinical and Biochemical Investigations, 1981; 1-9.
6. Ekman G, Malmström A. Cervixbindväven omlagras under graviditeten. Viktig process för förlösningens start och progress. *Läkartidningen* 1998; 95: 4097-100.
8. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-8.
9. Xenakis E, Piper J, Conway D, Langer O. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavourable cervix. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 235-9.
10. Ekman G, Granström L, Malmström A, Sennström M, Svensson J. Cervical fetal fibronectin correlates to cervical ripening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 698-701.
12. Nuutila M, Hiilesmaa V, Kärkänn T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 243-9.
15. Calder AA, Embrey MP, Tait T. Ripening of the cervix with extra-amniotic prostaglandin E₂ in viscous gel before induction of labour. *Br J Obstet Gynecol* 1977; 84: 264-8.
16. Chyu JK, Strassner HT. Prostaglandin E₂ for cervical ripening: A randomized comparison of Cervidil versus Prepidil. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 606-11.
17. Ekman G, Forman A, Marsal K, Ulmsten U. Intravaginal versus intracervical application of Prostaglandin E₂ in viscous gel for cervical priming and induction of labour at term patients with unfavourable cervical state. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 657-61.
21. Nuutila M, Kajanoja P. Local administration of prostaglandin E₂ for cervical ripening and labor induction: The appropriate route and dose. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 135-8.
25. Ounstedt M, Simons C. Maternal attitudes to their obstetrical care. *Early Human Development* 1979; 3: 201-2.
26. Nuutila M, Halmesmäki E, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Women's anticipations of and experiences with induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 704-9.
27. Ezimokhai M, Nwabiwelli JN. The use of Foley's catheter in ripening the unfavourable cervix prior to induction of labour. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 281-6.
31. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 798-803.
32. Frydman R, Lelaider C, Baton-Saint-Mleux C, Fernandez H, Vial M, Bourget P. Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 972-5.
33. Stenlund PM, Ekman G, Aedo AR, Bygdeman M. Induction of labor with mifepristone – A randomized, double-blind study versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 793-8.
34. Chwalisz K, Benson M, Scholz P, Daum JM, Beier H, Hegele-Hartung C. Cervical ripening with the cytokines interleukin-8, interleukin 1-beta and tumour necrosis factor -alfa in guinea-pigs. *Hum Reprod* 1994; 9: 2173-81.
36. Thomson AJ, Lunan B, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1054-7.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista