



NOVEMBER 2015

ANVENDELSE AF VESTIMULERENDE LÆGEMIDLER TIL IGANGSÆTTELSE AF FØDSLER

Analyse af indberetninger om formodede bivirkninger og
rapporterede utilsigtede hændelser



Analyse af indberetninger om formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelse af vestimulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler

© Lægemiddelstyrelsen, 2015. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: Vestimulerende lægemidler, igangsættelse af fødsel, utilsigtede hændelser, bivirkninger

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.0

Versionsdato: (20.11.2015)

Format: pdf

Udgivet af Lægemiddelstyrelsen, (November 2015).

ISBN online: 978-87-92390-00-4

Indhold

1	Resumé og konklusioner	3
2	Indledning	4
3	Metode	7
4	Resultater	8
5	Bivirkningsindberetninger	9
6	Rapporter om utilsigtede hændelser	13
7	Diskussion	16

2	INDBERETTEDE BIVIRKNINGER OG RAPPORTEREDE UTILSITGEDE HÆNDELSER I FORBINDELSE MED ANVENDELSE AF LÆGEMIDLER TIL IGANGSÆTTELSE AF FØDSLER	
----------	--	--

RESUMÉ OG KONKLUSIONER

Dette er den anden analyse om indberettede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser, som er registreret i henholdsvis Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase og Dansk Patientsikkerhedsdatabase.

Analyserne er udført i forbindelse med planen for overvågning og tilsyn med regionernes brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler.

Der er i denne opgørelse ingen nye data, der rykker ved balancen mellem fordele og risici, og Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed vurderer fortsat, at fordelene ved brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler opvejer de mulige risici.

Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed vil fortsat have fokus på problematikker omkring lægemidler til igangsættelse af fødsler og vil i fornødent omfang informere om problematikkerne i publikationen 'Nyt om Bivirkninger' og på Styrelsen for Patientsikkerheds hjemmeside.

I 2013 udarbejdede Sundhedsstyrelsen på anmodning fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse ”[Plan for overvågning og tilsyn med regionernes brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler](#)”. Hovedformålet med planen var at øge kvaliteten, sikkerheden og trygheden ved medicinsk igangsættelse af fødsler. Det fremgår bl.a. af planen, at der i 2014-2016 gennemføres tværgående analyser af indberettede formodede bivirkninger¹ og rapporterede utilsigtede hændelser² i forbindelse med medicinsk igangsættelse af fødsler.

Ved medicinsk igangsættelse af fødsler anvendes lægemidler af typen prostaglandin (misoprostol og dinoproston) eller syntetisk hypofysehormon (oxytocin).

Oxytocin gives som drop og anvendes primært til igangsættelse, hvor fostervandet er gået, men kvinden ikke har fået veer, eller som vestimulation når fødslen er gået i gang. Prostaglandiner kan indtages oralt, eller de kan indføres som stikpille eller indlæg vaginalt.

¹ Ved en bivirkning til et lægemiddel til mennesker forstås en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel, jf. bekendtgørelse nr. 381 af 9. april 2014 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler mm.

² Ved utilsigtede hændelser forstås på forhånd kendte og ukendte hændelser og fejl, som ikke skyldes patientens sygdom, og som enten er skadevoldende eller kunne have været skadevoldende, men forinden blev afværget eller i øvrigt ikke indtraf på grund af andre omstændigheder jf. bekendtgørelse nr. 1 af 3. januar 2011 om rapportering af utilsigtede hændelser i sundhedsvæsenet mv.

Misoprostol er godkendt til markedsføring i Danmark under handelsnavnene Cytotec® og Misodel®. Den godkendte indikation for Misodel® er induktion af fødsel hos kvinder med umoden cervix, fra uge 36 i svangerskabet, hvor induktion er klinisk indiceret. Misodel® fik markedsføringstilladelse i Danmark den 16. december 2013. Cytotec® er alene godkendt til forebyggelse af mavesår (ventrikelulcus) forårsaget af smertestillende medicin af typen NSAID hos patienter med særlig risiko for at udvikle mavesår, f.eks. ældre og patienter med tidligere mavesårssygdom. Cytotec® markedsføres som tabletter i styrken 0,2 mg.

Misoprostol har i en årrække tillige været anvendt i Danmark til igangsættelse af fødsler samt til behandling af blødning i efterbyrdsperioden og i forbindelse med medicinsk abort. Da dosering af misoprostol ved igangsættelse af fødsler er lavere (25 - 50 µg) end den markedsførte dosis, har Cytotec® været anvendt som grundlag for magistrel fremstilling på sygehusapoteker af kapsler til peroral eller vaginal brug ved igangsættelse af fødsler.

Angusta® er et præparat fremstillet i Indien, som indeholder 25 µg misoprostol i tabletter til peroral anvendelse. Siden januar 2013, har det, i henhold til lægemiddellovens §29, været muligt at anvende Angusta® på baggrund af en særlig udleveringstilladelse på en række fødeafdelinger i Danmark.

På [Folketingets hjemmeside](#) er i december 2014 offentliggjort en redegørelse om regionernes praksis for igangsættelse. Det er beskrevet, at der er en variation på tværs af regionerne ift. valg af prostaglandinpræparat ved igangsættelse af fødsler. Generelt anfører regionerne, at man er ophørt med anvendelse af magistrelt fremstillet misoprostol til igangsættelse af fødsler. Men regionerne deler sig herefter, idet Region Hovedstaden og Region Midtjylland er overgået til at bruge Angusta® (misoprostol), mens Region Syddanmark, Region Nordjylland og til

dels Region Sjælland herefter har anvendt Minprostin® (dinoproston) som førstevalg.

Af redegørelsen fremgår, at de fleste regionale fødesteder har fået udleveringstilladelse til Angusta®, men at flere ikke anvender denne mulighed, idet man afventer nærmere afklaring på tværregionalt plan, jf. arbejdet i Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS).³

Den første af de tværgående analyser af indberettede formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med medicinsk igangsættelse af fødsler blev publiceret i december 2014 i publikationen 'Nyt om bivirkninger' samt på hjemmesiden for Styrelsen for Patientsikkerhed. Den omhandlede indberettede formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser modtaget i 2013.

³ Efter udarbejdelse af redegørelsen har RADS behandlet problematikken vedrørende brug af prostaglandiner til igangsættelse af fødsler og anbefaler oral misoprostol i dosen 25 mikrogram hver 2. time til medicinsk igangsættelse af fødsler efter uge 34, hos kvinder uden ar i uterus og med levende foster i hovedstilling.

Denne artikel omhandler resultatet af den anden tværgående analyse af de indberettede formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser, som er registreret i henholdsvis Lægemiddelstyrelsen bivirkningsdatabase og i Styrelsen for Patientsikkerheds database over utilsigtede hændelser, Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD).

Der er søgt på indberetninger og utilsigtede hændelser vedrørende dinoproston, misoprostol og oxytocin modtaget i 2014.

Analysen er udarbejdet i et samarbejde mellem Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed.

Der er i alt identificeret 28 fødselsforløb, hvor der er indberettet formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase.

I DPSD er i alt identificeret 60 utilsigtede hændelser med relation til et fødselsforløb⁴, hvoraf nogle omhandler behandling for fastsiddende moderkage.

Nogle af de rapporterede utilsigtede hændelser kan være dubletter til de indberettede bivirkninger, men på grund af anonymiteten i forhold til rapporterne om de utilsigtede hændelser, er det ikke muligt at be- eller afkræfte dette.

Da beskrivelserne i indberetningerne om formodede bivirkninger og i rapporterne om utilsigtede hændelser, som er modtaget i 2014, ikke omhandler de samme problematikker, har vi valgt at dele resultatafsnittet i to underafsnit: Bivirkningsindberetninger og rapporter om utilsigtede hændelser.

⁴ Utilsigtede hændelser i forbindelse med administration af oxytocin i efterforløbet af fødslen er medtaget i opgørelsen.

BIVIRKNINGSINDBERETNINGER

Fordeling på indberettertype

Ud af de 28 fødselsforløb er 9 indberettet af læger, 17 af jordemødre og 2 af patienter. Jordemødre fik første gang i foråret 2014 indberetningspligt af formodede bivirkninger⁵ svarende til den pligt, som læger har.

Lægemidler

I 18 af de indberettede fødselsforløb er beskrevet formodede bivirkninger til Augusta®. I 2 andre indberetninger er beskrevet formodede bivirkninger til Cytotec®, mens det for 3 indberetninger ikke har været muligt at identificere det specifikke misoprostol præparat, der blev anvendt.

Fem fødselsforløb omhandlede formodede bivirkninger til dinoproston og/eller oxytocin.

Doseringer

I alle indberetningerne er doseringerne af lægemidlerne beskrevet, og i alle, på nær en enkelt indberetning, er doseringen inden for det anbefalede i forhold guidelinen udarbejdet af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)⁶.

9 INDBERETTEDE BIVIRKNINGER OG RAPPORTEREDE UTILSITGEDE HÆNDELSER I FORBINDELSE MED ANVENDELSE AF LÆGEMIDLER TIL IGANGSÆTTELSE AF FØDSLER

Ifølge gældende [guideline for ”Igangsættelse af fødsel”](#) udarbejdet af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) er det anbefalede regime for oral administreret misoprostol 50µg hver 4. time. Misoprostol anbefales doseret maksimalt 4 gange i døgnet.

Når der i det efterfølgende er angivet, at lægemidlerne blev givet i normal dosering (herunder doseringsinterval), er det vurderet op mod DSOG’ s anbefalinger fra 2014.

Bivirkningerne

Hyperstimulation

I omkring en tredjedel af de 28 fødselsforløb er hyperstimulation af uterus indberettet som formodet bivirkning. Der er anvendt lægemidler med misoprostol eller dinoproston.

I nogle af indberetningerne er beskrevet problematikker omkring hjemsendelse af de gravide efter igangsættelse. Der er fx beskrevet, at en gravid oplevede hyperstimulation i hjemmet og fødte 3 minutter efter, hun var kommet retur til afdelingen.

Det er ikke i alle indberetninger, at fosterets/barnets tilstand er nævnt. I de indberetninger, hvor det er nævnt, er det dog ikke beskrevet, at der var komplikationer for barnet efter fødslen.

⁵ BEK nr. 381 af 09/04/2014: Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler mm.

⁶ Igangsættelse af fødsel (2014). DSOG Sandbjerg Guideline

Hypertoni

Enkelte indberetninger omhandlede hypertoni af uterus eller vestorm hos kvinder, som formodet bivirkning. Der er anvendt lægemidler med misoprostol og dinoproston. I en indberetning er nævnt, at fosterets hjertelyd var påvirket under fødslen. Der er ikke beskrevet, at barnet fik yderligere komplikationer/skader efter fødslen. I de andre indberetninger er fosterets eller barnets tilstand ikke nævnt.

Hurtig fødsel

Omkring en fjerdedel af de 28 fødselsforløb omhandlede kvinder, hvor fødslen er beskrevet som værende hurtig. Varigheden var oftest mere end 2 timer og mindre end 3 timer efter første ve.

I den indberetning, hvor doseringen af Augusta® ikke er inden for det anbefalede, er som formodet bivirkning indberettet hurtigt fødselsforløb. Barnet havde fuld Apgar score.

I enkelte andre indberetninger er nævnt, at fosterets hjertelyd var påvirket, eller det nyfødte barn var cyanotisk. I ingen indberetninger er nævnt, at det er kendt, at barnet på indberetningstidspunktet havde komplikationer / skader efter fødslen.

Indberetninger hvor der er beskrevet komplikationer for moder eller barn

I en fjerdedel af de 28 fødselsforløb er beskrevet, at de formodede bivirkninger medførte komplikationer for moderen eller barnet.

I 5 af fødselsforløbene er beskrevet formodede bivirkninger til lægemidler med misoprostol. I 3 af de 5 er nævnt, at præparatet, som var blevet administreret, var Augusta®. I 1 forløb er det formodede bivirkninger til dinoproston, der er beskrevet, og i det sidste fødselsforløb er både dinoproston og oxytocin mistænkt som årsag til bivirkningerne.

Som formodet bivirkning er bl.a. indberettet placentaløsning, uterusruptur og amnionemboli hos de fødende kvinder, og hos børnene er bl.a. beskrevet infantil autisme.

For et enkelt af disse fødselsforløb er det af Lægemiddelstyrelsen vurderet, at der er en mulig sammenhæng med lægemidlet. Indberetningen omhandler en tredjegangs fødende, som blev igangsat med Minprostin vagitorie. Hun gik i aktiv fødsel, men der opstod pludselig bradycardi hos barnet, der blev forsøgt forløst med vacuum. Dette lykkedes ikke, og der blev foretaget kejsersnit, hvor man fandt en stor ruptur i bagvæggen af uterus. Barnet var ved fødslen svært asfyktisk.

Spontan ruptur af uterus er ekstremt sjældent og er beskrevet i 1 ud af 16,849 fødsler i modsætning til risiko for ruptur af uterus efter tidligere sectio som er 1 ud af 100 fødsler. Der er dog beskrevet flere kasuistikker omhandlende spontan ruptur af uterus og enkelte reviews. Alle beskriver risikofaktorer for spontan uterusruptur som multipara, brug af prostaglandin eller oxytocin, instrumentel forløsning såsom vacuum/tang og malpresentation. På baggrund af dette er en sammenhæng med lægemidlet vurderet som mulig.

RAPPORTER OM UTILSIGTEDE HÆNDELSER

Lægemidler

Af de 60 rapporter om utilsigtede hændelser, vedrørte 36 rapporter lægemidler med oxytocin, 18 misoprostol og 6 dinoproston.

Hændelserne

Nedenfor er de hyppigst rapporterede utilsigtede hændelser beskrevet.

Igangsættelse af fødsel hos kvinder, der tidligere har fået foretaget kejsersnit

I flere hændelser er beskrevet, at fødslen blev igangsat med lægemidler med prostaglandin, selv om kvinden tidligere havde fået foretaget kejsersnit, hvilket er kontraindiceret. Det er overvejende lægemidler med misoprostol, der er administreret.

I de fleste rapporter er beskrevet, at hændelsen ingen konsekvens havde. En kvinde oplevede dog hyperstimulation.

I henhold til [guideline for ”Sectio antea”⁷](#) udarbejdet af DSOG, kan kvinder, der tidligere har fået foretaget ikke-klassisk kejsersnit, dvs. lavt tværsnit, tilbydes

⁷ Sectio Antea (2014). DSOG. Sandbjerg Guideline

igangsættelse af fødslen med oxytocin efter vandafgang uden veer og under nøje observation i afdelingen. Igangsættelse af fødslen med dinoproston anbefales kun i specielle tilfælde og under nøje overvågning. Misoprostol er ikke et af de lægemidler, der anvendes til igangsættelse af fødslen hos kvinder, der tidligere har fået foretaget kejsersnit.

Hos kvinder, der tidligere har fået et klassisk kejsersnit, er vaginal fødsel kontraindiceret.

Igangsættelse af tvillingefødsel

I andre hændelser er beskrevet, at tvillingefødsler blev igangsat med lægemidler med misoprostol i stedet for dinoproston (Minprostin®). Der var sandsynligvis sket en forveksling af lægemidlerne. I en af rapporterne er beskrevet, at fødslen et halvt døgn efter administration endnu ikke var gået i gang.

Ifølge [guideline for "Igangsættelse af fødsel"](#)⁸ kan lægemidler med dinoproston anvendes ved igangsættelse af tvillingefødsel, da der er ringe evidens for anvendelse af misoprostol til denne patientgruppe.

Hjemsendelse efter igangsættelse af fødslen

Der er rapporteret forskellige problematikker i forbindelse med hjemsendelse efter igangsættelsen.

⁸ Igangsættelse af fødsel (2014). DSOG Sandbjerg Guideline

I en hændelse, som vedrørte hjemsendelse efter igangsættelse, blev en kvinde sendt hjem efter anden dosis med misoprostol. Fødslen begyndte så pludseligt, at kvinden fødte i hjemmet. I en anden hændelse blev en kvinde, hvor fosteret havde vist intrauterin væksthæmning, hjemsendt. I de interne procedurer var beskrevet, at kvinden skulle blive på hospitalet, da det så var muligt at overvåge fosteret. De aktuelle hændelser havde dog ingen konsekvenser for mødre eller fostre/børn.

Problematikker omkring dosering/administration af oxytocin

Af de 60 rapporter om utilsigtede hændelser, vedrørte 36 rapporter lægemidler med oxytocin. I 13 af hændelserne blev oxytocin anvendt i efterforløbet af fødslen:

- For hurtigt indløb (fx pga. fejlindstilling af dråbetælleren)
- Det var ikke tydeligt markeret, at droppet indeholdt oxytocin
- Oxytocin blev ikke administreret (manglede tilsætning til droppet eller droppet var lukket)
- Opløsningen med oxytocin løb over i opløsningen med saltvand, hvorved koncentrationen af oxytocin blev nedsat

Ingen af hændelserne medførte alvorlige konsekvenser for mødre eller fostre/børn.

DISKUSSION

Det er velkendt, at misoprostol kan øge uterustonius og kontraktioner under graviditet. I produktresumeeet for lægemidler med dinoprostol er ligeledes beskrevet, at der kan ses uterin hyperkontraktivitet og hypertonus. Uterin hypertonicitet er også beskrevet som formodet bivirkning til oxytocin.

Bivirkningsindberetninger

Antallet af fødselsforløb i 2014 (28), hvor der er indberettet formodede bivirkninger i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase, er nogenlunde det samme som fra 2013 (30).

Størstedelen af bivirkningsindberetningerne modtaget i 2014 omhandler kendte bivirkninger til lægemidlerne som hyperstimulation, hypertontisk uterus/vestorm og hurtig fødsel. I indberetningerne er der oftest ikke beskrevet komplikationer for moderen eller barnet.

I denne gennemgang omhandler de fleste indberetninger formodede bivirkninger til Angusta®. Præparatet er udelukkende til oral anvendelse og findes kun i én styrke (25 µg). Siden januar 2013, har det, i henhold til lægemiddelovens §29, været muligt at anvende Angusta® på baggrund af en særlig udleveringstilladelse på en række fødeafdelinger i Danmark. Der er indberetningspligt for alle formodede bivirkninger til Angusta®.

Tidligere, da misoprostol blev anvendt både oralt og vaginalt, modtog Lægemiddelstyrelsen en del indberetninger om doseringsproblematikker. Til de forskellige administrationsveje anvendtes forskellige styrker. Nu anvendes

hovedsageligt Angusta®, og det er kun i en enkelt indberetning beskrevet, at den gravide fik for høj dosis.

I omkring en fjerdedel af indberetningerne er beskrevet, at bivirkningerne medførte komplikationer for mor eller barn. For en enkelt af disse er det af Lægemiddelstyrelsen vurderet, at der er en mulig sammenhæng med det administrerede lægemiddel.

Utilsigtede hændelser

Antallet af rapporter om utilsigtede hændelser, der er modtaget i 2014 er 60, og er således steget i forhold til 2013, hvor antallet var 37. Denne stigning er ikke nødvendigvis et tegn på, at der sker flere fejl, men kan lige såvel være et tegn på en øget patientsikkerhedskultur og et øget fokus på området.

De oftest rapporterede utilsigtede hændelser omhandler igangsættelse af fødslen hos kvinder, der tidligere har født ved kejsersnit, igangsættelse af tvillingefødsel med det forkerte lægemiddel, samt hændelser i forbindelse med dosering/administration af oxytocin. I omkring 35 % af hændelserne bliver oxytocin anvendt i efterforløbet af fødslen.

Langt de fleste hændelser medførte ikke komplikationer for mor eller barn. En enkelt af de rapporterede utilsigtede hændelser havde alvorlige konsekvenser. Efter igangsættelsen fik kvinden hyppige veer, fosteret blev påvirket, og der blev udført kejsersnit. Der er ikke nævnt at barnet fik komplikationer efter fødslen.

Sammenligning med den første analyse af indberettede bivirkninger og utilsigtede hændelser i forbindelse med igangsættelse af fødsler

I 2013 blev 20 % af bivirkningsindberetningerne i opgørelsen indberettet af jordemødre, mens det i denne opgørelse er 60 %. Dette skyldes sandsynligvis, at jordemødre i april 2014 fik indberetningspligt af formodede bivirkninger.

Forrige opgørelse indeholdt flere indberetninger om formodede bivirkninger, hvor misoprostol blev administreret i større doser end beskrevet i anbefalingerne af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi⁹. I denne opgørelse er det kun i en enkelt bivirkningsindberetning beskrevet, at der er givet for stor en dosis. Dette kan måske skyldes, at de fleste af indberetningerne er formodede bivirkninger til Augusta®, som kun findes i én dosering til oral anvendelse (se ovenfor).

Der er i begge opgørelser modtaget indberetninger om formodede bivirkninger og utilsigtede hændelser om problematikker i forbindelse med hjemsendelse af kvinder efter igangsættelse af fødslen.

Der er ligeledes i begge opgørelser modtaget rapporter om utilsigtede hændelser, hvor fødslen blev igangsat hos kvinder, der tidligere havde fået foretaget kejsersnit. Ligesom der i begge opgørelser er eksempler på problematikker i forbindelse med dosering/administration af oxytocin.

Som noget nyt, er der i nogle af rapporterne om utilsigtede hændelser for 2014 beskrevet en problematik omkring igangsættelse af tvillingefødsel, hvor kvinderne blev igangsat med lægemidler med misoprostol i stedet for dinoposton (Minprostin®). Denne problematik er ikke beskrevet i rapporterne om utilsigtede hændelser modtaget i 2013.

⁹ Igangsættelse af fødsel(2014). DSOG Sandbjerg Guideline.

Konklusion

Der er i denne opgørelse ingen nye data, der rykker ved balancen mellem fordele og risici, og Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed vurderer fortsat, at fordelene ved brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler opvejer de mulige risici.

Dette er den anden analyse om indberettede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser, som er registreret i henholdsvis Lægemiddelstyrelsen bivirkningsdatabase og DPSD. Analyserne er udført i forbindelse med planen for overvågning og tilsyn med regionernes brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler (se ovenfor).

Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed vil fortsat have fokus på problematikker omkring lægemidler til igangsættelse af fødsler og vil i fornødent omfang informere om problematikkerne i publikationen 'Nyt om Bivirkninger' og på Styrelsen for Patientsikkerheds hjemmeside.