

MASTEROPPGAVE I JORDMORFAG

Oktober 2016

En sammenligning av Misoprostol vaginalinnlegg og Misoprostol
tabletter for fødselsinduksjon blant førstegangsfødende kvinner:
En retrospektiv kohortstudie.

Kandidat nummer 114

Veileder: Mirjam Lukasse

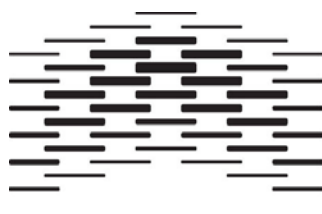
Antall ord:

Artikkel: Hovedtekst: 2994 ord, til sammen 3406 ord

Kappe: 7684 ord

Fakultet for helsefag

Institutt for sykepleie og helsefremmende arbeid



**HØGSKOLEN I OSLO
OG AKERSHUS**

SAMMENDRAG AV OPPGAVEN

Tittel: : En sammenligning av Misoprostol vaginalinnlegg og Misoprostol tabletter for fødselsinduksjon blant førstegangsfødende kvinner: En retrospektiv kohortstudie.

Introduksjon: Formålet med studien var å sammenligne Misoprostol vaginalinnlegg (MVI) med Misoprostol tabletter med tanke på hvor effektive og trygge medikamentene er ved fødselsinduksjon.

Materiale og metode: Denne retrospektive kohortstudien inkluderte 171 førstegangsfødende, med ett barn i hodeleie, til termin, og som ble indusert med enten 200 µg MVI (n=85) eller 25 µg Misoprostol tabletter (n=86). Hovedutfallene var tid fra medikamentstart til fødsel og andelen sectio.

Resultat: Tid fra medikamentstart til fødsel var gjennomsnittlig 6 timer og 13 minutter kortere i MVI-gruppen (p=0.001), sammenlignet med Misoprostol tablett-gruppen. Andelen sectio var lavere i MVI-gruppen enn i Misoprostol tablett-gruppen, justert OR=0.31 (95 % KI; 0.11-0.92).

Konklusjon: Resultatene i denne studien viste at MVI var mer effektivt og tryggere enn Misoprostol tabletter ved fødselsinduksjon. Det er imidlertid ikke publisert andre studier som sammenligner de to medikamentene, mer forskning trengs.

Emneord: Induksjon av fødsel, Misoprostol, Keisersnitt

SUMMARY

Title: A comparison of misoprostol vaginal insert and misoprostol tablets for induction of labor in nulliparous women: A retrospective cohort study.

Introduction: The aim of this study was to compare the efficacy and safety in 200 µg MVI versus Misoprostol 25 µg tablets for induction of labor.

Material and Methods: This retrospective cohort study included 171 nulliparous singleton term deliveries induced with MVI (n=85) versus Misoprostol tablets (n=86). Primary outcomes included time from medication to delivery and rate of cesarean section.

Results: Time from medication to delivery was shorter in the MVI group, a mean reduction of 6 hours 13 minutes (p=0.001) compared to the Misoprostol tablets group. The rate of cesarean section was lower in the MVI group, adjusted OR=0.31 (95 % CI; 0.11.-0.92).

Conclusion: This study suggests that MVI is a more efficient and a safer induction agent than Misoprostol tablets. However, no other studies are published comparing the medicaments. More research is needed.

Key words: Labor induction, Cervical ripening, Misoprostol, Cesarean section

INNHOLDSFORTEGNELSE

DEL 1 ARTIKKEL	6
Title page	6
Conflicts of Interest statements	7
Abstract	8
Key words	8
Abbreviations	8
Key message.....	9
Main text	10
References	17
Tables	20
DEL 2 KAPPE	23
1 BAKGRUNN	23
1.1 Fødselsinduksjon	23
1.2 Forskning på fødselsinduksjon.....	24
1.2.1 Ulike vitenskapssyn – ulike syn på fødsel	24
1.2.2 Jordmorforskning og medisinsk forskning.....	25
1.2.3 Jordmorforskning på fødselsinduksjon	26
1.3 Fødselsinduksjon og fødselsvarighet	26
1.4 Fødselsinduksjon og sectio.....	27
1.5 Fødselsinduksjon og fødselsopplevelse	27
2 METODE	29
2.1 Innsamling av data	29
2.2 Bakgrunnsdata og indikasjon for induksjon.....	29
2.3 Tidsutfall - kontinuerlige utfallsvariabler	30
2.3.1 Parametriske og ikke-parametriske tester i artikkelen	30
2.3.2 Deskriptiv statistikk.....	31
2.3.3 Signifikanstesting	31

2.3.4 Lineær regresjon.....	31
2.4 Forløsningsmetode - kategoriske utfallsvariabler	32
2.5 Konfundere.....	32
2.6 Ekstra analyser i kappen.....	33
2.6.1 Ekstra analyser for alle utfall	33
2.6.2 Ekstra analyser for tidsutfall	34
2.6.3 Ekstra analyser for kategoriske utfall.....	34
2.7 Missing	35
2.8 Etske overveielser	35
3 RESULTAT	37
3.1 Tidsutfall	37
3.2 Forløsningsmetode	42
4 DISKUSJON	46
4.1 Utfall: Tid.....	46
4.1.1 Konfundernes påvirkning på tiden	46
4.1.2 Lange induksjons- og fødselsforløp og fødselsopplevelse.....	47
4.1.3 Korte fødselsforløp og fødselsopplevelse	47
4.2 Utfall: Forløsningsmetode.....	48
4.2.1 Konfundernes påvirkning på forløsningsmetoden	48
4.2.2 Forløsningsmetode og fødselsopplevelse.....	48
4.3 Statistisk usikkerhet.....	49
4.4 Begrensninger på grunn av oppgavens omfang	50
4.5 Juridiske vurderinger.....	51
4.6 Konsekvenser for klinisk praksis og videre forskning	52
5 OPPSUMMERING	52
REFERANSER	54
Vedlegg 1. Author Guidelines Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS).....	60

LESEVEILEDNING

Denne masteroppgaven er todelt: Artikkel og kappe. De to delene er skrevet på ulike språk, henholdsvis engelsk og norsk, etter godkjenning fra emneansvarlig ved skolen. De to delene har også ulike referansestiler, Vancouver og APA, jamfør tidsskriftets forfatterveiledning og skolens retningslinjer for oppgaveskriving. Det forutsettes at artikkelen leses før kappen, da innholdet i artikkelen i liten grad gjentas i kappen. Dette er i tråd med skolens retningslinjer, presisert muntlig ved seminar 29.09.16. Kappen følger samme oppbygning som artikkelen (bakgrunn, metode, resultat og diskusjon), og er ment å være en utdypning av artikkelen.

DEL 1 ARTIKKEL

Artikkelen er tilpasset Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS).

Forfatterveiledning (autor guidelines) ligger vedlagt bakerst i dokumentet (Vedlegg 1), og er tilgjengelig på [http://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/10.1111/\(ISSN\)1600-0412/about/author-guidelines.html](http://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/10.1111/(ISSN)1600-0412/about/author-guidelines.html). Oppsettet av artikkelen følger tidsskriftets forfatterveiledning.

Title page

Title

A comparison of misoprostol vaginal insert and misoprostol tablets for induction of labor in nulliparous women: A retrospective cohort study

Running headline

Misoprostol vaginal insert versus Misoprostol tablets

Authors

Authors' *first name, last name, degree*, Faculty of Health sciences, Oslo and Akershus University College of Applied Sciences, Oslo, Norway
(Repeated for all authors)

Corresponding author details

Full name

Address

Telephone with countrycode

Email

Conflicts of Interest statements

Author name

Conflicts of Interest: No potential conflicts of interest do exist.

(Repeated for all authors.)

Abstract

Introduction: After a Misoprostol Vaginal Insert (MVI - Misodel®) was approved for labor induction in Europe in 2013, to date, no study has been published comparing MVI to Misoprostol tablets. The aim of this study was to compare the efficacy and safety in 200 µg MVI versus Misoprostol 25 µg tablets.

Material and Methods: This retrospective cohort study included 171 nulliparous singleton term deliveries induced with MVI (n=85) versus Misoprostol tablets (n=86) at Rikshospitalet, Oslo University Hospital, Norway, from November 2014 to December 2015. Primary outcomes included time from medication to delivery and the rate of cesarean section. Results were adjusted for maternal age, body mass index, gestation age, birthweight, Bishop score, pre labor rupture of membranes and mechanical preinduction with balloon catheter.

Results: Time from medication to delivery was shorter in the MVI group, with a mean reduction of 6 hours 13 minutes (p=0.001) compared to the Misoprostol tablets group, when adjusted for possible confounders. In addition, the cesarean section rate was lower in the MVI group, adjusted OR=0.31 (95 % CI; 0.11.-0.92).

Conclusions: This study suggests that 200 µg MVI seems to be a more efficient and a safer labor induction agent than 25 µg Misoprostol tablets. No other research is published comparing the drug formulas. Ideally, a randomized controlled study should be performed comparing MVI with Misoprostol tablets.

Key words

Labor induction, Cervical ripening, Misoprostol, Cesarean section

Abbreviations

MVI, Misoprostol vaginal insert

PROM, Prelabor rupture of the membranes

BMI, Body mass index

CTG, Cardio-tocographic monitoring

OR, Odds ratio

CI, Confidence interval

IQR, Interquartile range

SD, Standard deviation

Key message

Misoprostol vaginal insert was associated with shorter time from drug administration to delivery and a lower cesarean section rate, compared to Misoprostol tablets.

Main text

Introduction

Induction of labor is one of the most frequently performed obstetrical interventions. The decision to induce labor is made if ending the pregnancy is considered more beneficial for the mother or the baby than awaiting spontaneous onset of labor. Induction of labor has increased over the last decades across Europe, and in 2010, in 15 of 25 countries in Europe, more than 20 % of the labors were induced (1). In Norway, the induction rate increased from 12.5 % in 2003 to 20.3 % in 2013, with the most common indications being prelabor rupture of the membranes (PROM) and post-term pregnancy (2).

Whereas the induction of multiparous women has a high success rate, the induction of nulliparous women poses a particular obstetrical problem. Already Edward Bishop pointed to the poor association between cervical status and the length of labor among nulliparous women (3). Inductions in nulliparous women with an unfavorable or unripe cervix carry an increased risk of ineffective labor, which may lead to cesarean section (4-6). Another major complication in induced labors is uterine tachysystole, with subsequent fetal distress, which also may lead to fetal asphyxia and cesarean section (5, 7). Thus it is of clinical importance to determine the safety and efficacy of new methods for induction of labor for nulliparous women in particular.

There are a variety of methods for inducing labor. Misoprostol is a synthetic prostaglandin E1 analog and has been used off-label for cervical ripening and labor induction since the 1980s (8). It has proven to be the more effective drug for inducing labor if the cervix is unfavorable, compared to oxytocin, dinoprostone and placebo, with no differences in perinatal or maternal outcomes (8). In Norway, Misoprostol 25 µg tablets administered vaginally every 4-6 hours, was the most commonly used method for inducing labor with an unfavorable cervix in 2013 (2). In 2013 a 200 µg misoprostol vaginal insert (MVI – Misodel ®) received approval in Europe (9, 10). In a phase III trial, MVI was compared with a dinoprostone vaginal insert, a prostaglandin E2 analog (11). This trial reported significantly reduced times to delivery and no evidence of differences in maternal or neonatal safety outcomes. To our knowledge, only one study has been published on MVI after the phase III trial, a retrospective cohort

study, also comparing MVI to dinoprostone vaginal insert (12). No trial has been published comparing MVI with Misoprostol tablets.

The aim of the present study was to compare MVI and Misoprostol tablets in terms of efficiency and safety among a Norwegian cohort of nulliparous women. Our primary outcomes were time from drug administration to delivery and the rate of cesarean section. Secondary outcomes on efficiency included time from drug administration to onset of active phase of labor, labor duration and rate of deliveries within 24 hours from drug administration. On safety, the secondary outcomes included rate of operative and spontaneous vaginal deliveries, rate of Apgar score <7 after 5 minutes and rate of cesarean section and operative vaginal deliveries due to fetal distress.

Material and methods

This retrospective cohort study comprises nulliparous women induced with either MVI or Misoprostol tablets at Rikshospitalet, Oslo University Hospital, Norway from November 2014 through December 2015. November 2014, MVI was introduced at the maternity ward as an alternative to Misoprostol tablets, which was the preferred method for induction in cases that required medication until then. During the study period, 171 nulliparous women were included in the study. Inclusion criteria were labors induced with MVI or Misoprostol tablets for any indication, in women with no previous uterine surgery or other uterine abnormality who gave birth to a single fetus, in cephalic presentation, at gestational age of 37 weeks or more. Three women receiving Misoprostol tablets after MVI were not included. Both MVI and Misoprostol tablets were used for induction of labor during the whole study period. The study was a part of a quality improvement project to assure adherence to the department's protocols for induction of labor among nulliparous women. Hence, no randomization was performed.

The protocol for induction of labor at Rikshospitalet during the study period was as follows. If possible, a balloon catheter was used for cervical ripening for at least 24 hours before inserting MVI or Misoprostol tablets. A balloon catheter was inserted and the balloon of the catheter filled with 50 ml NaCl. If the membranes were ruptured or the cervix was favorable, the balloon catheter was not used. Then, after a reassuring cardio-tocographic monitoring

(CTG), a MVI 200 µg or a Misoprostol 25 µg tablet was inserted into the posterior fornix. After the insertion, the woman remained in bed for one hour, continuous CTG was conducted during this time. MVI was removed when the midwife considered that labor was established, if the CTG showed a non-reassuring pattern or if the 24-hour dosing period was completed. A CTG was performed every 4-6 hours, once regular contractions were established or on indication in agreement with ward procedure. For inductions with Misoprostol tablets, the CTG and the insertion of a 25 µg tablet was repeated every four hours. When the Bishop score reached 6 or more, artificial rupture of the membranes was performed, followed by oxytocin infusion if necessary. Women having regular contractions or with a non-reassuring CTG at the four-hour assessment would not receive a new Misoprostol tablet at that point. A new Misoprostol tablet could be administered later after a new assessment.

Labor onset was defined as when the partogram was started, which would be the time when the midwife present defined onset of the active phase of labor. Normally, this would be when the woman was having regular, painful contractions that led to a change in the cervix. Prelabor ruptures of membranes (PROM) was defined as ruptured membranes without contractions. For these women, labor was induced after 24-48 hours, and signs of infection were monitored until delivery.

Statistical analysis

Maternal and pregnancy characteristics, indications for labor induction, rate of deliveries within 24 hours from drug administration and rate of operative deliveries due to fetal distress were compared between the two groups using Student's t-test for continuous variables and the chi-square test for dichotomous variables. Continuous outcome variables are presented as median (interquartile range) and mean (standard deviation). Between-group comparisons were analyzed using Student's t-test and Mann-Whitney U test. Multivariate linear regression was performed to adjust for possible confounders. A 95% confidence interval (CI) was estimated around the adjusted differences in mean time between the groups. For dichotomous outcome variables, crude and adjusted odds ratios and a 95% CI were calculated using logistic regression. P-values <0.05 was considered to indicate statistical significance.

We adjusted for characteristics that differed between the two groups and for possible confounding variables. Potential confounding variables were identified according to previous studies as factors that could affect the likelihood of successful induction of labor using MVI or Misoprostol tablets (13-16) and included maternal age, body mass index (BMI), gestational age, birthweight, Bishop score, PROM and preinduction with a balloon catheter. Missing data on BMI were replaced with mean for the linear regression, and put in a separate category for the logistic regression. Other missing data were excluded pairwise. Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21 Armonk, NY: IBM Corp.

Ethical considerations

The study was sent to the Regional Ethics Committee who judged this study to be a quality control study not requiring their approval or obtaining of individual consent. The study was approved by the local Data Protection Official for Research (2012/9668).

Results

A total of 171 women were included in the study. Of these, 85 received MVI and 86 received Misoprostol tablets. Maternal and pregnancy characteristics, including the primary indication for induction, are presented in Table 1. In the MVI group, mean Bishop score was significantly lower (mean 3.1; SD 1.2) compared to the Misoprostol tablets group (mean 3.6; SD 1.5). The main indication for induction was PROM (25.7 %), followed by preeclampsia/gestational hypertension (21.6 %) and fetal concerns (19.9 %). In women in the MVI group, 29.4% were induced due to preeclampsia/hypertension, compared to 14.1% in the Misoprostol tablets group. For other characteristics, there were no significant differences between the groups.

The average time interval from drug administration to delivery was shorter in the MVI group (median 15 h 43 min) compared to the Misoprostol tablets group (median 19 h 37 min), see Table 2. In adjusted analysis, the difference was 6 hours 13 minutes ($p=0.001$). In the MVI group, 21 women (24.7%) had a drug administration to delivery interval of >24 hours, compared to 31 women (36.0%) in the Misoprostol tablets group; however the difference was

not significant ($p=0.148$). The difference in time interval from drug administration to onset of labor was only significant in the adjusted analysis, the difference being 4 hours 23 minutes shorter in the MVI group ($p=0.011$). The duration of active labor was significantly shorter for the MVI group, with a 1 hour 50 minutes difference in the adjusted analysis ($p=0.004$).

Women induced with MVI were less likely to be delivered by cesarean section, compared to those induced with Misoprostol tablets, adjusted OR =0.31 (95 % CI; 0.11-0.92).

In the MVI group, five women were delivered by a cesarean section due to fetal distress, compared to eight women in the Misoprostol tablets group ($p=0.896$). As for operative vaginal deliveries, eight women underwent an operative vaginal delivery due to fetal distress in the MVI group, compared to eleven in the Misoprostol tablets group ($p=0.408$). In both groups, the neonatal outcomes were comparable. Overall three neonates had an Apgar score lower than 7 after 5 minutes; two in the MVI group and one in the Misoprostol tablets group. The first neonate, labor induced with MVI due to PROM, the neonate was transferred to the neonatal unit with suspected infection. The second neonate, labor induced with MVI because of oligohydramnion, was examined by a pediatrician, but brought back to the mother after a few minutes without any further interventions. The third labor with a neonate with a low Apgar score was induced with Misoprostol tablets after PROM, and transferred to the neonatal unit for suspected infection due to meconium aspiration.

Discussion

In this study, induction of labor with MVI was associated with a significant shorter time interval from drug administration to delivery and a shorter duration of active labor, compared to Misoprostol 25 µg tablets. Women induced with MVI also had a lower risk of cesarean section compared to women induced with Misoprostol tablets in this study.

To our knowledge, this is the first study comparing MVI to Misoprostol tablets in nulliparous women. After the trials conducted to develop and get approval for MVI (Misodel®), including one phase III trial, only one other study has been published on MVI (12). This retrospective cohort study compared MVI with a 10 mg Dinoprostone vaginal insert, and did not find the same benefits for MVI over dinoprostone insert as the phase III trial on MVI. The groups in that study did differ significantly in terms of PROM, Bishop score, BMI and

birthweight, all in favor of the dinoprostone vaginal insert. These possible confounders were not adjusted for. The article does not provide numbers for nulliparous women exclusively. Parity is known to be one of the strongest predictors for successful induction of labor (13, 15). Thus the results cannot directly be compared to our findings.

We found an average medication-to-delivery time interval of 15.7 hours in the MVI group, thus considerably shorter than the 25.9-29.2 hours reported in previous studies (11, 17). Previous studies including nulliparous women receiving 25 µg Misoprostol tablets administered vaginally have reported longer medication-to-delivery time intervals for nulliparous women as well (18-20). Median time has been reported to be 23 hours (18), compared to 19.6 hours in our study, and mean time 28 hours (19, 20), compared to 23.7 hours. Also, the rate of cesarean sections found in our study is substantially lower compared to many previous studies. In the MVI group, 11.8 % underwent a cesarean section in our study, compared to 32.9 % and 34.5 % (11, 17). For Misoprostol tablets, previous studies shows more divergent results, from 20 % (21) to 42 % (18). In our study, the rate for this group was 23.3 %. The differences between the cited studies and our study may reflect different induction- and labor managements. In our study, 49.1 % of the women underwent preinduction with balloon catheter. In the studies on MVI, 12.2 % and 21.4 % received tocolyse (11, 17). This is probably substantially more often than in our study, as tocolyse for reducing contractions in inducted labors is rarely used in our unit. Also, in our study, in a large proportion of the inductions (25.7 %) the membranes were already ruptured. Furthermore, the general cesarean section rate in Norway is lower than in the countries where the other studies were conducted. In 2014, 16.6 % were delivered by cesarean section in Norway, compared to 32.2 % in USA and 26.2 % in UK (22-24).

The difference in time interval from drug administration to delivery of 6 hours 13 minutes is significant, but more importantly of clinical relevance. Most previous studies on induction of labor have considered it beneficial if an induction method is efficient. Protracted labor might lead to an increased risk of emergency cesarean section and adverse maternal and neonatal outcome (5, 25). On the other hand, uterine tachysystole is a matter of considerable safety concern when inducing labor (26). In this study, we did not investigate the rate of uterine tachysystole with or without fetal heart rate changes. This would have been a valuable safety parameter. The 5 minute Apgar score < 7 did not differ between the groups, although, due to the small number of cases, this finding is of limited validity. The rate of cesarean section and

the rate of fetal distress as the primary indication for operative deliveries do however suggest that the MVI might be safer for the mother and the neonate, compared to Misoprostol tablets.

With regard to birth experience, the time line is of interest as well. Shetty et al found that an inducing agent with a quicker action was the most important aspect women most frequently wanted to change in any subsequent induction (27). This finding is supported by another study, where 36 % of the women judged the labor as “too slow” (21). On the other hand, faster is not necessary better, as 15 % of the women in the same study judged the labor as “too fast”. The women in our study were not asked about their birth experience. As a negative birth experience is associated with an increased risk of postpartum depression, subsequent fear of childbirth and request for elective cesarean section (5, 28), this would have added valuable information to the study.

The retrospective cohort study design involves weaknesses that limit the internal validity of this study. There was no attempt of randomization. The collection of data started at the same time as MVI was introduced. One could hypothesize that inductions in high risk pregnancies more often were induced using Misoprostol tablets, especially in the beginning of the study period, as the doctors and midwives were more familiar with this method. This might have contributed to a higher cesarean rate in the Misoprostol tablets group. However, as the maternal and pregnancy characteristics and the indications for induction of labor did not show major differences, this selection bias is unlikely to have had a major impact on our results. On the contrary, the average Bishop score was higher in the Misoprostol tablets group, which should correspond to more favorable cervix status. Also, there were fewer women with preeclampsia/hypertension in the Misoprostol tablets groups. This might have led to fewer cesarean sections in this group, as preeclampsia is associated with an increased risk of cesarean section (29). When MVI was introduced, some members of the staff were more skeptical towards the new induction method than others. This might have led to different assessments and management during labor, dependent on the staff on duty. We do not know how or if this individual selection of the drugs may have affected the results.

As the MVI was a new drug formula, it took some time to find the right timing for withdrawal of the insert when the contractions started. The trend is probably towards an earlier withdrawal in the later part of the study period. This might have contributed to shorter time

intervals in the MVI group, compared to if the study was conducted at a later point. On the other hand, the mean Bishop score was significantly lower in the MVI group. As an unfavorable cervix is a known predictor for longer induction-to-delivery time interval (15), this could contribute to longer time intervals.

Another weakness in this study is the potential detection bias due to the definition of labor onset. Labor onset in this study was defined as when the midwife present defined labor onset and started the partogram. This subjective assessment will differ between the midwives, and might influence the time intervals “time from medication to onset of active labor” and “time from onset of active labor to delivery”. However, this is unlikely to represent a systematic bias and furthermore is unlikely to influence “time from medication to delivery. When we excluded women with missing BMI (17.0%) from the analyses, the results did not change. Accordingly, we consider this weakness to be of little importance.

Conclusions

In this study among nulliparous women we found that 200 µg MVI was a more efficient and safe labor induction agent than 25 µg Misoprostol tablets. The time from drug administration to delivery was significantly shorter and the cesarean section rate was significantly lower with MVI, compared with Misoprostol tablets. However, few studies, and no randomized controlled studies, are published comparing MVI with Misoprostol tablets. More research is needed, focusing on efficiency and safety, as well as the women’s birth experience.

Funding Statement

No specific funding was obtained.

References

1. European perinatal health report. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. Available online at: <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>.(Accessed September 10, 2016)

2. Dögl M, Vanky E, Heimstad R. Changes in induction methods have not influenced cesarean section rates among women with induced labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(1):112-5.
3. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964;24:266-8.
4. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Sciscione AC, Hoffman MK. Labor progression and risk of cesarean delivery in electively induced nulliparas. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):698-704.
5. Kolås T, Hofoss D, Daltveit AK, Nilsen ST, Henriksen T, Häger R, et al. Indications for cesarean deliveries in Norway. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):864-70.
6. Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: A review of 7001 consecutive inductions. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):628-33.
7. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1997;89(4):633-42.
8. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10).
9. Ferring. Misodel Summary of Product Characteristics 2013. Available online at: <https://www.ferring.com/en/media/press-releases/2013/misodel-17oct13/> (Accessed September 29, 2016)
10. Heads of Medicines Agencies. Misoprostol gynaecological indication PSUR SAR 2015. Available online at: <http://www.hma.eu/search.html?id=6&q=misodel&L=0>. (Accessed September 28, 2016)
11. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):201-9.
12. 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;200:89-93.
13. Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):261-7.
14. Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(6):1237-40.
15. Crane JMG, Delaney T, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D, Young DC. Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Med.* 2004;15(5):319-23.
16. 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.* 2015;129(3):193-8.
17. Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):533-41.
18. Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BJOG.* 2005;112(4):438-44.
19. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG.* 2008;115(10):1279-88.

20. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;180(5):1155-60.
21. van Gemund N, Scherjon S, LeCessie S, van Leeuwen JHS, van Roosmalen J, Kanhai HHH. A randomised trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. *BJOG*. 2004;111(1):42-9.
22. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister og abortregisteret - statistikkbanker: Folkehelseinstituttet. Available online at: <http://statistikk.fhi.no/mfr/>. (Accessed August 27, 2016).
23. National Center for Health Statistics. Births - Method of Delivery: Centers for Disease Control and Prevention; 2015. Available online at: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/delivery.htm> (Accessed September 28, 2016).
24. NHS Digital. NHS Maternity Statistics - England, 2013-14: Health and Social Care Information Centre; 2015. Available online at: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB16725> (Accessed September 28, 2016).
25. Laughon SK, Berghella V, Reddy UM, Sundaram R, Lu Z, Hoffman MK. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):57-67.
26. Stephenson ML, Wing DA. Misoprostol for induction of labor. *Semin Perinatol*. 2015;39(6):459-62.
27. Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour -a questionnaire-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123(1):56-61.
28. Righetti-Veltema M, Conne-Perréard E, Bousquet A, Manzano J. Risk factors and predictive signs of postpartum depression. *Journal Of Affective Disorders*. 1998;49(3):167-80.
29. Kim LH, Cheng YW, Delaney S, Jelin AC, Caughey AB. Is preeclampsia associated with an increased risk of cesarean delivery if labor is induced? *J Matern Fetal Med*. 2010;23(5):383-8.

Tables

Table 1. Maternal and pregnancy characteristics

	MVI n=85	Misoprostol tablets n= 86	p-value
Maternal age in years (SD), n=171	32.5 (4.8)	32.9 (6.0)	0,64
Body Mass Index (SD), n=142	24.6 (5.5)	24.4 (4.8)	0,807
Gestational age in days (SD)*, n=171	281 (9.6)	282 (9.8)	0,393
Bishop score (SD)***, n=169	3.1 (1.2)	3.6 (1.5)	0,016
Birthweight (SD), n=170	3454 (484)	3485 (520)	0,692
Preinduction with balloon catheter, n=170	44 (51.8)	40 (47.1)	0,645
Primary indication for induction, n=170			
- Pre labor ruptures of membranes (PROM)	21 (24.7)	23 (27.1)	0,861
- Postterm pregnancy ****	8 (9.4)	13 (15.3)	0,351
- Preeclampsia/hypertension	25 (29.4)	12 (14.1)	0,026
- Fetal concerns	16 (18.8)	18 (21.2)	0,848
- Maternal concerns	10 (11.8)	9 (10.6)	1,000
- Other	5 (5.9)	10 (11.6)	0,279

Data are presented as mean (SD) or n (%)

*Years or days at date of delivery

** From first prenatal visit

*** At insertion of MVI or first Misoprostol tablet

**** $\geq 42+0$ weeks, $\geq 41+2$ if maternal age ≥ 40 years

Table 2. Time intervals in nulliparous women induced with Misoprostol vaginal insert (MVI) compared to Misoprostol tablets

Time intervals	MVI n=85	Misoprostol tablets n=86	p-value
Time from medication to delivery			
Median (IQR)	15:43 (12:29)	19:37 (14:30)	0,011
Mean (SD)	18:39 (10:23)	23:42 (14:29)	0,010
Mean difference (CI; 95%)*	-6:13 (-9:55 to -2:32)		0,001
Time from medication to onset of active labor			
Median (IQR)	10:37 (10:42)	11:28 (12:13)	0,215
Mean (SD)	13:04 (8:32)	16:20 (13:27)	0,061
Mean difference (CI; 95%)*	-4:23 (-7:46 to -1:00)		0,011
Time from onset of active labor to delivery			
Median (IQR)	4:06 (6:54)	6:46 (5:50)	0,002
Mean (SD)	5:35 (4:36)	7:22 (4:09)	0,009
Mean difference (CI; 95%)*	-1:49 (-3:05 to -0:34)		0,005

Presented as hours:minutes

* Adjusted for maternal age, BMI, gestational age, birthweight, Bishop score, PROM and preinduction with balloon catheter

Table 3. Delivery mode in nulliparous women induced with Misoprostol vaginal insert (MVI) compared to Misoprostol tablets

	MVI n (%) n=85	Misoprostol tablets n (%) n=86	Crude OR (CI; 95 %) n=171	Adjusted OR (CI; 95%)* n=166
Cesarean section	10 (11.8)	20 (23.3)	0.44 (0.19-1.01)	0.31 (0.11-0.92)
Operative vaginal delivery	19 (22.4)	18 (20.9)	1.09 (0.53-2.25)	0.92 (0.40-2.12)
Spontaneous vaginal delivery	56 (65.9)	48 (55.8)	1.45 (0.78-2.69)	1.76 (0.85-3.66)

* Adjusted for maternal age, BMI, gestational age, PROM, Bishop score, birthweight and preinduction with balloon catheter

DEL 2 KAPPE

I kappen vil jeg utdype vurderingene som ligger til grunn for valgene som er gjort i denne oppgaven, mer enn det er rom for i artikkelen. I tillegg presenteres og diskuteres noen flere resultater enn i artikkelen. Lesing av kappen forutsetter at artikkelen er lest først, da innholdet fra artikkelen i liten grad gjentas i kappen.

1 BAKGRUNN

Bakgrunnen for studien er presentert i artikkelen. I denne delen vil jeg beskrive de ulike induksjonsmetodene mer utfyllende, samt utdype teori som ligger til grunn for valg av induksjon som tema. I tillegg vil jeg gjøre rede for den teoretiske bakgrunnen for valg av tid og forløsningsmetode som hovedutfall i studien. Fødselsopplevelse er, på grunn av oppgavens omfang, ikke en del av studiens utfall, men ansees likevel å være svært relevant i forskning på fødselsinduksjon. Teori om fødselsopplevelse ved induserte fødsler presenteres derfor også i denne delen av oppgaven.

1.1 Fødselsinduksjon

En lang rekke metoder har blitt brukt og brukes for å indusere fødsel. Blant disse er bruk av urter, lakserolje, klyster, varme bad, samleie, bryststimulering, akupunktur, transkutan nervestimulering, mekanisk dilatasjon av cervix, stripping av fosterhinnene og amniotomi (Tenore, 2003). I tillegg brukes medikamenter, som oxytocin og prostaglandiner (ibid). Misoprostol er en prostaglandin E1-analog, som kan stimulere cervix' modning og gi kontraksjoner i uterus (Stephenson & Wing, 2015b). Den godkjente indikasjonen for bruk av Misoprostol tabletter (Cytotec®) er ved behandling av magesår (Felleskatalogen, 2012), legemiddelfirmaet har ikke søkt om at medikamentet skal godkjennes til bruk ved fødselsinduksjon. Selv om fødselsinduksjon ikke en godkjent indikasjon for bruk av Misoprostol tabletter, har medikamentet likevel blitt brukt ved denne indikasjonen siden 1980-tallet (Wing, 1999). Misoprostol tabletter kan administreres oralt, sublingualt, rektalt og vaginalt, da vanligvis i bakre fornix (Hofmeyr, Gülmezoglu, & Pileggi, 2010). Misoprostol

tabletter er billig, 320 kr for 100 tabletter à 0,2 mg, kan oppbevares ved romtemperatur og har få systemiske bivirkninger (Felleskatalogen, 2012; Hofmeyr et al., 2010). Det er gjort mange studier for å forsøke å fastslå hvilken dose og intervall, samt hvilken administrasjonsrute som er mest effektiv og tryggest for mor og foster (Hofmeyr et al., 2010). I Norge var det i 2013 mest vanlig å administrere 25 µg Misoprostol tabletter i bakre fornix hver 4.-6. time (Dögl, Vanky, & Heimstad, 2016). Dette var også prosedyre ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, hvor denne studien ble utført. Misoprostol tabletter administreres fram til kvinnen er i aktiv fødsel, til cervix er så moden at amniotomi kan utføres eller oxytocininfusjon startes eller til induksjonen må avbrytes på grunn av mors eller fosterets tilstand.

I 2013 ble Misoprostol godkjent til bruk ved induksjon av fødsel, da som vaginalinnlegg; Misodel® (Ferring, 2013; Statens legemiddelverk, 2014). Misodel vaginalinnlegg (MVI) administreres i bakre fornix, og vaginalinnlegget inneholder 200 µg Misoprostol og frigir 7 µg Misoprostol pr time (Powers, Wing, Carr, Ewert, & Di Spirito, 2008). Dette til forskjell fra Misoprostol tabletter, som ikke gir jevn dosering av medikamentet. MVI er et mer betydelig mer kostbart legemiddel enn Misoprostol tabletter, 6459 kr for 5 vaginalinnlegg, og må oppbevares i fryseren (Felleskatalogen, 2014). MVI seponeres når kvinnen kommer i aktiv fødsel, ved unormal CTG-registrering eller ved avbrytelse av induksjonen på grunn av mors eller fosterets tilstand. MVI kan ligge i inntil 24 timer, og har en halveringstid på 40 minutter etter seponering (Felleskatalogen, 2014).

1.2 Forskning på fødselsinduksjon

I og med at omtrent hver femte norske fødekvinne blir indusert (Dögl et al., 2016) er induksjon av fødselen utgangspunktet for en stor gruppe fødende. Forskning på ulike metoder for induksjon kan dermed være viktige bidrag for best mulig fødselsomsorg.

1.2.1 Ulike vitenskapssyn – ulike syn på fødsel

Ulike kulturer har ulike oppfatninger av hva fødselsprosessen innebærer. Vestlig fødselsomsorg bygger i hovedsak på to vitenskapssyn, Blåka og Eri omtaler de som den biomedisinske og den fenomenologiske modellen (Blaaka & Eri, 2008). I den biomedisinske

modellen beskrives fødselen som en medisinsk begivenhet og en potensielt farlig prosess som bør overvåkes og kontrolleres. Med en fenomenologisk og holistisk tilnærming anses fødselen å være en normal fysiologisk prosess, med fokus på den enkelte kvinnens helhetlige behov gjennom fødselsprosessen (Blaaka & Eri, 2008; Pollard, 2011). Historisk bygger jordmorfaget i stor grad på en fenomenologisk tilnærming. I løpet av 1970-tallet ble en stor del av fødselshjelpen flyttet fra hjem og fødehjem til større fødeklinikker (Blåka, 2010). De siste tiårene har fødselsomsorgen blitt stadig mer medikalisert, og medikamentelle og teknologiske intervensjoner er nå mer normen enn unntaket, også i lav-risiko fødsler (Blaaka & Eri, 2008; Larsson, Aldegarmann, & Aarts, 2009). Med fødselsomsorgen i endring endres også jordmorrollen og jordmorfaget. Jordmødre må balansere mellom en biomedisinsk og en fenomenologisk tilnærming, de må ivareta helheten og det normale i en helsekultur som i stor grad fokuserer på det som er eller kan vise seg å bli patologisk (Kennedy & Lowe, 2001). Induksjon av fødsel innebærer en intervensjon i det naturlige fødselsforløpet, for å behandle eller forebygge en tilstand som er eller kan vise seg å bli patologisk (Dögl et al., 2016). Ved induerte fødsler anbefales kontinuerlig fosterovervåkning (Yli et al., 2014), for øvrig kan fødselen forløpe normalt, uten flere medikamentelle eller teknologiske intervensjoner.

1.2.2 Jordmorforskning og medisinsk forskning

Jordmødre i Norge har et selvstendig ansvar for den normale fødselen, og jordmødres autonomi er en viktig del av jordmoridentiteten og for trivsel i arbeidet (Blix-Lindstrom, Johansson, & Christensson, 2008; Watson, Turnbull, & Mills, 2002). Imidlertid har leger tradisjonelt stått for det meste av forskningen innen fødselsomsorgen. Mye jordmorfaglig praksis bygger derfor på medisinsk forskning. Tverrfaglig samarbeid mellom jordmødre og leger har blitt stadig tettere med den økte medikaliseringen. Nordiske studier viser at dette samarbeidet oftest fungerer godt (Blix-Lindstrom et al., 2008; Larsson et al., 2009). Likevel viser flere studier viktigheten av jordmorfaglig forskning for å øke jordmødrenes profesjonelle selvtillit i møte med legene og for å sikre jordmødrenes og jordmorfagets autonomi (Kennedy & Lowe, 2001; Larsson et al., 2009; Luyben, Wijnen, Oblasser, Perrenoud, & Gross, 2013). Jordmødre og leger har ulike arbeidsoppgaver, som medfører blant annet ulike relasjoner til kvinnene og ulike erfaringer med fødselsarbeid. Der jordmødre opplever mange normale fødselsforløp, og deltar i hele fødselsprosessen, er legene ofte kun involvert når det oppstår patologi. De ulike erfaringsgrunnlagene og ulike vitenskapelige tradisjoner kan medføre at man stiller ulike spørsmål og tolker resultatene ulikt (Thomassen,

2013). Det kan dermed ha avgjørende betydning hvem det er som planlegger og gjennomfører en studie, og hvem det er som tolker resultatene (Kennedy & Lowe, 2001).

1.2.3 Jordmorforskning på fødselsinduksjon

Det finnes en mengde forskning på induksjon, blant annet på hvilken metode som er best. Så langt har jordmødre vært lite delaktig i forskning om hvilken metode bidrar til best fødselsomsorg, til tross for at det ved mange fødeavdelinger er jordmødre som står for gjennomføringen av induksjonen, og jordmødre har ansvar for fødselsprosessen dersom den forløper normalt. Valg av induksjonsmetode er ikke utelukkende et medisinsk spørsmål, men har konsekvenser for hele fødselsforløpet. Valg av induksjonsmetode kan påvirke barnet, men også mors fysiske og mentale helse under og etter fødselen, samt hva slags jordmorfaglig og eventuelt medisinsk hjelp og støtte som trengs under og etter fødselen. Derfor er det viktig for utviklingen av en bedre fødselsomsorg at også jordmødre, med sin vitenskapelige tradisjon og erfaringsgrunnlag, også bidrar i forskningen på induksjon av fødsel.

1.3 Fødselsinduksjon og fødselsvarighet

Langvarig latensfase og fødsel gir økt risiko for sectio og operative forløsninger, infeksjoner, blødning, store rupturer og postpartum urinretensjon, samt lav Apgar score, overflytting til nyfødt intensivavdeling og fosterasfyksi (Altman et al., 2015; Buchanan & Beckmann, 2014; Kolås et al., 2003; Laughon et al., 2014; Maghoma & Buchmann, 2002). I tillegg fører langvarige fødsler oftere til en dårlig fødselsopplevelse (Nystedt, Högberg, & Lundman, 2005). Samtidig kan for stor riaktivitet, uterin tachysystole, utgjøre en økt risiko for mor og barn, selv om det kan gjøre at fødselen går raskt (Stephenson & Wing, 2015a). Uterin tachysystole defineres ofte som mer enn 5 rier per 10 minutter for en sammenhengende periode på 30 minutter. Uterin tachysystole kan føre til truende fosterasfyksi og dermed økt risiko for sectio, operativ vaginal forløsning og fødselsrelatert fosterskade (Megalo, Petignat, & Hohlfeld, 2004).

Mange induserte kvinner opplever tidsaspektet som viktig. I en studie mente 70,7 % av kvinnene at det var viktigere at fødselen var trygg enn at det gikk raskt da de ble spurt før de ble indusert. Samtidig rangerte 16,9 % av kvinnene det at induksjonen gikk raskt som viktigst,

og 27 % av kvinnene forventet å føde innen 12 timer etter induksjonsstart. Etter fødselen sa 40 % av kvinnene i den samme studien at de syntes induksjonen hadde tatt for lang tid. En raskere induksjonsmetode var den faktoren kvinner oftest ville endre dersom det var mulig ved en eventuelt senere induksjon. (Shetty, Burt, Rice, & Templeton, 2005).

1.4 Fødselsinduksjon og sectio

Sectio, både elektiv og akutt, fører til økt risiko for maternell og neonatal morbiditet, og er derfor en mye brukt markør for hvor trygg fødselsomsorgen er. De vanligste årsakene til akutt sectio er truende fosterasfyksi og langsom framgang (Kolås et al., 2003). For mødrene medfører sectio økt risiko for store blødninger, endometritt, dyp venetrombose og komplikasjoner som følge av anestesi (Burrows, Meyn, & Weber, 2004; Deneux-Tharoux, Carmona, Bouvier-Colle, & Bréart, 2006; Karlström, Lindgren, & Hildingsson, 2013). I tillegg oppleves fødsler som ender i akutt sectio oftere som traumatiske (Waldenstrom, Hildingsson, Rubertsson, & Radestad, 2004), og kvinner forløst med sectio er mer smertepåvirket og mindre mobile postpartum (Gizzo et al., 2015). Også risikoen for maternell mortalitet øker (Deneux-Tharoux et al., 2006). De nyfødte har økt risiko for respirasjonsproblemer og for overflytting til nyfødtavdeling (Karlström et al., 2013). På lengre sikt medfører sectio økt risiko for postpartumdepresjon, ammeproblemer og dårligere tilknytning (Corwin, Murray-Kolb, & Beard, 2003; Karlström et al., 2013; Swain et al., 2008). Også for påfølgende svangerskap har sectio negative følger. Det gir økt risiko for prematur fødsel, blødning postpartum og uterusruptur (Galyean, Lagrew, Bush, & Kurtzman, 2009; Lydon-Rochelle, Holt, Easterling, & Martin, 2001), og barn av mødre som tidligere har gjennomgått sectio har økt fare for respirasjonsproblemer og innleggelse på nyfødtavdeling (Abenhaim & Benjamin, 2011). I en norsk studie ble 45,5 % av de med tidligere sectio forløst med sectio også neste svangerskap, og den vanligste indikasjonen for elektiv sectio er tidligere sectio og mors ønske, ofte på grunn av fødselsangst etter tidligere traumatisk fødselsopplevelse (Kolås et al., 2003). Alle de negative følgene av sectio, for hele kvinnens reproduktive helse, gjør at det er svært viktig å forsøke å unngå sectio ved første fødsel.

1.5 Fødselsinduksjon og fødselsopplevelse

For å kunne yte god fødselsomsorg i et helhetlig perspektiv, må både de fysiske og psykiske aspektene ved en fødsel ivaretas. Selv om en fødsel ender med fysisk frisk mor og friskt barn kan kvinnen sitte igjen med dårlig fødselsopplevelse. 6,8 % av 2541 kvinner hadde en negativ fødselsopplevelse i en svensk studie fra 2004 (Waldenstrom et al.). Dårlig fødselsopplevelse kan føre til depresjon postpartum, fødselsangst og ønske om elektiv sectio i senere svangerskap (Kolås et al., 2003; Righetti-Veltema, Conne-Perréard, Bousquet, & Manzano, 1998; Størksen, Garthus-Niegel, Adams, Vangen, & Eberhard-Gran, 2015). I tillegg opplever enkelte kvinner posttraumatisk stressyndrom, dårligere tilknytning til barnet, ammeproblemer, seksuelle vansker og dårligere selvfølelse som følge av dårlig fødselsopplevelse (Reynolds, 1997). Dessuten tar det lengre tid før kvinner med dårlig fødselsopplevelse får sitt neste barn (Gottvall & Waldenstrom, 2002). Det er beskrevet mange forhold som påvirker fødselsopplevelsen, som opplevelse av kontroll, hvorvidt forventningene til fødselen blir møtt, smertenivå, opplevelse av støtte fra fødselshjelpere og partner, informasjon og deltakelse i beslutninger (Goodman, Mackey, & Tavakoli, 2004; Waldenstrom et al., 2004) I tillegg gir langvarige fødselsforløp og akutt sectio økt risiko for dårlig fødselsopplevelse (Nystedt et al., 2005; Waldenstrom et al., 2004).

Flere studier har undersøkt hvordan fødselsinduksjon påvirker fødselsopplevelsen. Kvinner som blir indusert er mer redde for at fødselen kan være farlig for barnet (Heimstad, Romundstad, Hyett, Mattsson, & Salvesen, 2007; Shetty et al., 2005). Når det gjelder smerter og opplevelse av kontroll spriker funnene. En norsk studie fant at induserte kvinner opplevde riene som mer intense og med mindre pauser mellom riene enn kvinner hvor fødselen startet spontant (Heimstad et al., 2007), mens det var motsatt i en svensk studie, hvor de induserte kvinnene opplevde riene som mindre intense og smertefulle og hadde mindre panikkfølelse (Hildingsson, Karlström, & Nystedt, 2011). Også kvinners opplevelse av og syn på fødselsinduksjon spriker mellom studiene. Shetty et al finner at de med spontan fødselsstart generelt har en bedre fødselsopplevelse (2005), mens en annen studie ikke fant noen forskjell i andel med en “fantastisk” eller “forferdelig” fødselsopplevelse når de sammenlignet indusert og spontan fødselsstart (Heimstad et al., 2007). I den sistnevnte studien ble kvinnene ved 41 ukers svangerskap randomisert til induksjon eller til å avvente spontan fødsel. I gruppen som ble indusert ønsket 74 % samme behandling dersom samme problemstilling dukket opp ved senere svangerskap, mot 38 % i den avventende gruppen. Disse sprikende funnene gjenspeiles også i en kvalitativ studie, hvor kvinnenes syn på og opplevelse av fødselsinduksjon varierte mye (Gatward, Simpson, Woodhart, & Stainton, 2010).

2 METODE

Det forutsettes at artikkelens metodedel er lest, metode og materiale er beskrevet der. I denne delen vil jeg utdype de metodiske valgene som er gjort, samt presentere metoden for flere analyser som ikke er tatt med i artikkelen. I tillegg beskrives flere etiske overveielser enn det var rom for i artikkelen.

2.1 Innsamling av data

Data for denne studien ble samlet inn som en del av avdelingens kvalitetssikringsarbeid. Kvalitetssikringsarbeidet hadde som mål å senke sectionraten ved avdelingen gjennom fokus på indikasjoner og timing for induksjoner av førstegangsfødende kvinner. Data er samlet inn over 14 måneder, fra november 2014 til og med desember 2015, og alle registrerte induksjoner i perioden er inkludert. Omfanget av denne studien er dermed gitt av det tilgjengelige datamaterialet, samt inklusjons- og eksklusjonskriteriene (presentert i artikkelen). Fag- og forskningsjormor ved avdelingen har gjennomført det meste av datainnsamlingen, vaskingen av datasettet er gjort av undertegnede.

2.2 Bakgrunnsdata og indikasjon for induksjon

Bakgrunnsdata i artikkelens Tabell 1 er satt opp for å undersøke om gruppene er sammenlignbare når det gjelder ulike faktorer som anses som viktig for utfallene. I denne studien er disse sammenfallende med potensielle konfundere, se avsnitt om konfundere. I tillegg er indikasjoner for induksjonene sammenlignet mellom de to gruppene. For at kategoriene ikke skulle bli for små er en del av indikasjonene som brukes i avdelingen blitt slått sammen i større kategorier i analysen. "Overtid" inkluderer de som induseres på grunn av overtidig svangerskap etter uke 42+0 for kvinner under 40 år, og etter uke 41+2 for kvinner over 40 år. Dette samsvarer med avdelingens prosedyre for induksjon ved overtidig svangerskap. De som ble indusert på grunn av vannavgang uten oppstart av rier innen 24-48 timer er i kategorien "PROM". Fødsler indusert på grunn av preeklampsi eller svangerskapshypertensjon er samlet i én kategori, mens "maternelle hensyn" inkluderer

diabetes, choleostase og annen sykdom hos mor (annet enn preeklampsi eller svangerskapsrelatert hypertensjon). Induksjoner grunnet oligohydramnion, vekstretarderte foster og andre fosterrelaterte hensyn er samlet i “føtale hensyn”, mens “annet” inkluderer induksjoner etter mors ønske samt indikasjonene som i avdelingen heter “annet” og “flere ting”.

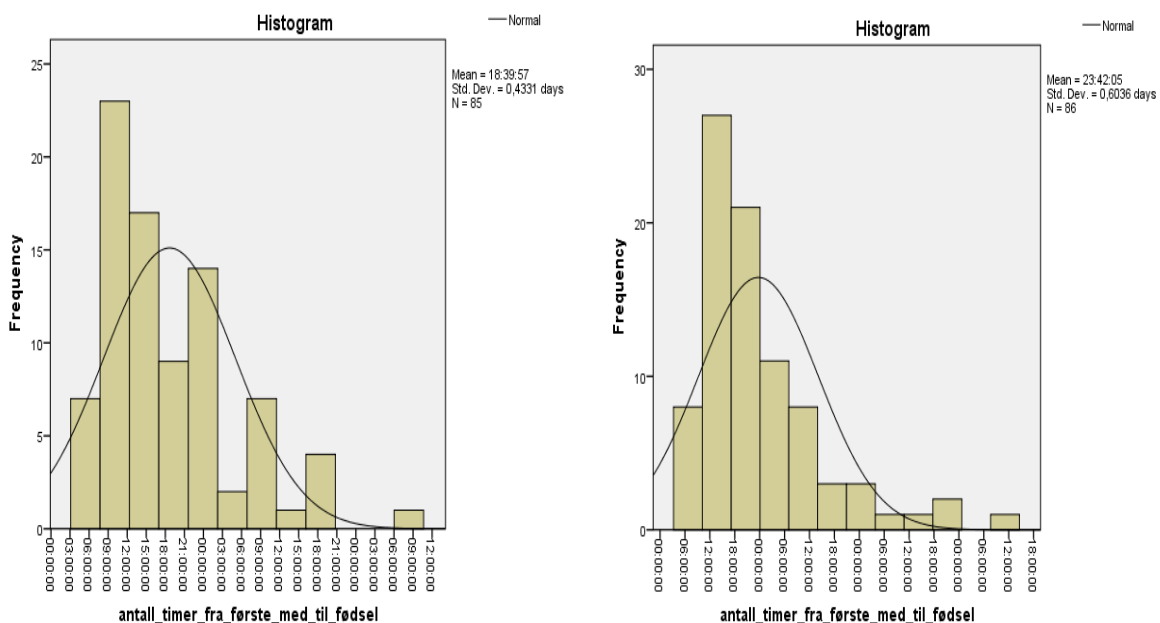
2.3 Tidsutfall - kontinuerlige utfallsvariabler

I denne delen beskrives de vurderingene som lå til grunn for de metodiske valgene som ble gjort for de kontinuerlige utfallsvariablene, tidsvariablene. Se for øvrig artikkelens methodedel.

2.3.1 Parametriske og ikke-parametriske tester i artikkelen

Både parametriske- og ikke-parametriske tester er gjort av de kontinuerlige utfallsvariablene. Disse dataene er noe skjevfordelte og med enkelte ekstreme verdier, se histogram for tiden fra medikamentstart til fødsel.

Figur K1: Tid fra medikamentstart til fødsel. MVI til venstre, Misoprostol tabletter til høyre.



De ekstreme verdiene er undersøkt nærmere, og er reelle tilfeller hvor induksjon og fødsel tok svært lang tid. Det er vel kjent fra klinikken at slike ekstreme tilfeller forekommer. I og med

at utvalget er relativt lite kan de ekstreme verdiene og skjevfordelingen innebære at forutsetningene for parametriske tester er brutt (Field, 2013, kap 5).

2.3.2 Deskriptiv statistikk

Sentralitetsmål for tidsvariablene er presentert både som gjennomsnitt (sd) og median (iqr). Ekstreme verdier og skjevfordeling kan ha stor innvirkning på utregningen av gjennomsnittet og beregningen av standardavviket, særlig ved små utvalg. Beregninger av median og kvartilbredde er lite sensitive for ekstreme verdier, og kan i slike sammenhenger være mer presise parameter for sentralitetsmål (Field, 2013, kap 5). De relativt store forskjellene mellom disse parameterne tydeliggjør samtidig skjevfordelingen i materialet.

2.3.3 Signifikanstesting

Ekstreme verdier og skjevfordelinger vil også kunne ha innvirkning på signifikanstesting ved bruk av parametriske tester ved små utvalg (Field, 2013, kap 5). Den ikke-parametriske Mann-Whitney U-testen rangerer verdiene og bruker summen av rangeringene i de ulike gruppene for å teste om det er signifikant forskjell mellom gruppene (Field, 2013, kap 6). Testen er dermed lite sensitiv for ekstreme verdier. Student's t-test, en parametriske test, er likevel også gjort, da det kan argumenteres for at datamaterialet er såpass stort at skjevfordelingen i materialet ikke gir betydelige utslag (Field, 2013, kap 5).

2.3.4 Lineær regresjon

Lineær regresjon ble gjort for å justere for konfundere. Justert gjennomsnittlig differanse mellom gruppene regnes ut, med 95 % konfidensintervall rundt denne differansen, samt ny p-verdi fra Student's t-test. Ved lineær regresjon er det residualene som må være normalfordelte for at estimeringen av regresjonskoeffisienten skal være pålitelig (Field, 2013, kap 5). Residualer er differansen mellom predikert verdi (i modellen) og faktisk verdi, mange ekstreme verdier vil dermed kunne gi skjevfordelte residualer (Field, 2013, kap 8). Residualene er undersøkt og vurdert i regresjonsanalysene. 95 % av tilfellene bør ha standardiserte residualer innenfor +/-2, og for hovedutfallet, ligger 95,3 % av tilfellene innenfor denne grensen. Field poengterer at standardiserte residualer over 3,3 bør undersøkes nærmere. I denne analysen er det to slike verdier. Ved å undersøke Cook's distance for disse

kan man vurdere hvor stor innflytelse de har på modellen (Pallant, 2013, kap 13). Tilfeller med Cook's distance høyere enn 1 kan være et problem, i disse tilfellene var verdiene ikke høyere enn 0,12, og de ekstreme verdiene har trolig ingen overdreven effekt på modellen.

2.4 Forløsningsmetode - kategoriske utfallsvariabler

De kategoriske utfallsvariablene ble analysert ved hjelp av logistisk regresjon. Både ujustert og justert odds ratio ble beregnet, med 95 % konfidensintervall. Tang- og vakuumforløsninger ble slått sammen til én kategori, operativ vaginal forløsning, da det er få tangforløsninger i materialet. Det ble ikke skilt mellom hastegradene ved sectio, da grad 1 sectio forekommer sjelden.

2.5 Konfundere

En konfunder er en uavhengig variabel som kan påvirke både den avhengige variabelen, i dette tilfellet tid og forløsningsmetode, og den uavhengige variabelen i analysen, i dette tilfellet Misoprostol tablett eller MVI (Field, 2013). Faktorer som påvirker fødselsforløp og fødselsutfall ved induksjon ble identifisert ved å lese tidligere forskning (Chen, Xue, Gaudet, Walker, & Wen, 2015; Crane et al., 2004; Hernández-Martínez et al., 2016; Pevzner, Rayburn, Rumney, & Wing, 2009; Wing, Tran, & Paul, 2002). I klinisk praksis ble det i studieperioden observert at de samme faktorene kunne påvirke valget mellom Misoprostol tablett og MVI. Disse faktorene er dermed mulige konfundere. En slik metode for utvelgelse av konfundere, en teoretisk strategi som hviler på tidligere forskning, anbefales framfor empiriske strategier (Lee, 2014). De identifiserte konfunderende faktorene er følgende: Mors alder ved fødsel, BMI ved førte svangerskapskontroll, svangerskapslengde ved fødsel, barnets fødselsvekt, Bishop score ved medikamentstart, vannavgang uten rier (PROM) og hvorvidt cervix ble forsøkt modnet med ballongkateter før medikamentstart. Mors alder, BMI, svangerskapslengde og fødselsvekt ble registrert som kontinuerlige variabler, alder i hele år, svangerskapslengde i antall dager, fødselsvekt i gram. Bishop score er oppgitt på en skala fra 0-7, og er en diskret variabel. Ballong og PROM er dikotome, kategoriske variabler. Alle konfunderne ansees å kunne påvirke både tidsutfallene og forløsningsutfallene, og er derfor felles for alle analysene.

For de lineære regresjonsanalysene ble de kontinuerlige konfunderne beholdt som kontinuerlige. For de logistiske regresjonsanalysene ble imidlertid de kontinuerlige konfunderne ble kategorisert for at det skulle bli enklere å tolke resultatene. Mors alder ble delt inn i fire kategorier: Under 30 år, 30 -34,9 år, 35-39,9 år og over 40 år. Inndelingen i kategoriene ble gjort for å få relativt jevnstore kategorier og fordi litteraturen ikke er entydig på ved hvilken alder risikoen øker. BMI-kategoriene ble delt inn i normalvektig med BMI under 25, overvektig med BMI 25-29,9 og fedme med BMI over 30. Fedme-kategorien ble ikke delt ytterligere opp i fedme/ekstrem fedme fordi kategoriene da ville bli for små. Undervektige ble heller ikke skilt ut i egen kategori fordi det var svært få av disse. Svangerskapslengde ble delt inn i 4 kategorier. Første kategori er uke 37+0 til og med 40+2 uker, som er termindato. Andre kategori er den påfølgende uken, til og med 41+1, da det er vanlig å komme til første overtidskontroll. Kvinner over 40 år blir dessuten indusert ved uke 41+2 ved avdelingen. De to kategoriene med lengst svangerskapslengde ble delt ved 42+0 uker, som regnes som overtid, og følge avdelingens prosedyre skal alle kvinner induseres dersom de ikke har født på dette tidspunktet. Bishop score ble delt i tre kategorier: 0-2, 3-4, 5-7. Dette for å få relativt jevnstore grupper og for å skille de som hadde veldig umoden cervix fra de som hadde relativt moden cervix. Også kategoriene for fødselsvekt ble valgt for å få relativt jevnstore grupper og for å skille små og store barn: Under 3000 gram, 3000-3499 gram, 3500-3999 gram og 4000 gram eller mer. Det var få barn under 3000 gram og over 4000 gram, så disse kategoriene ble for små dersom de ble delt ytterligere opp.

2.6 Ekstra analyser i kappen

I artikkelen er kun resultatene for MVI/Misoprostol tabletter presentert, ujustert og justert for alle inkluderte konfundere. I kappen presenteres flere analyser.

2.6.1 Ekstra analyser for alle utfall

For å analysere de enkelte konfundernes påvirkning på tid og forløsningsmetode ble det gjort univariate analyser av alle inkluderte konfundere. I tillegg presenteres resultatene for alle konfunderne i alle regresjonsmodellene.

Det ble gjort regresjonsanalyser som inkluderer de konfunderne som i de univariate analysene har signifikant påvirkning ($p < 0,05$) på utfallene. I tillegg ble det gjennomført regresjonsanalyser hvor én og én konfunder ble satt inn i modeller med MVI/Misoprostol tabletter, for å se om tiden eller odds ratio for de ulike forløsningsmetodene endret seg mer enn 10 % for MVI/Misoprostol tabletter. Ingen konfundere hadde denne effekten på tidsutfallene eller på spontan vaginal forløsning. For sectio og operativ vaginal forløsning hadde noen konfundere en slik effekt, og det ble gjort regresjonsanalyser hvor disse konfunderne er inkludert. Selv om Lee anbefaler en teoretisk strategi framfor disse empiriske strategiene for utvelgelse av konfundere (2014), er empiriske strategier mye brukt, og derfor gjennomført i oppgaven.

2.6.2 Ekstra analyser for tidsutfall

På grunn av det skjevfordelte datamaterialet ble det gjort bootstrapping som del av de lineære regresjonsanalysene for å undersøke om mer robuste estimeringer av konfidensintervall og p-verdi skilte seg nevneverdig fra resultatene uten bootstrapping. Bootstrapping er en metode hvor det blir gjort for eksempel 1000 tilfeldige uttrekk med tilbakelegging fra datasettet, og hvor for eksempel konfidensintervall blir kalkulert for hvert av disse uttrekkene. Fra dette estimeres mer robuste estimater (Field, 2013, kap5). Resultatene av bootstrapping av konfidensintervallene og p-verdiene fra de lineære regresjonsmodellene presenteres i kappen. Resultatene med og uten bootstrapping var ganske like, men ved bootstrapping ekskluderes missing listwise og fem tilfeller ble dermed ekskludert. I artikkelen ble derfor resultatene uten bootstrapping presentert for å beholde mest mulig styrke, i form av flest mulig fødsler, i analysen.

Det ble også gjort en sammenligning mellom gruppene av andel fødsler med fødselsvarighet under 3 timer, ved hjelp av en chi-square test.

2.6.3 Ekstra analyser for kategoriske utfall

For forløsningsmetode er det gjort regresjonsanalyser hvor effekten av MVI/Misoprostol tabletter justeres for induksjonsårsak, for å undersøke om fødsler med for eksempel barn med forventet mindre ressurser har større risiko for sectio ved bruk av henholdsvis MVI eller Misoprostol tabletter.

2.7 Missing

For de fleste variablene manglet det null til to observasjoner i datasettet. For alle disse ble manglende tilfeller ekskludert pairwise, det vil si at tilfellet ble ekskludert kun fra den aktuelle analysen, men fortsatt var inkludert i de analysene hvor data var registrert (Pallant, 2013, kap 6). For BMI manglet imidlertid 29 (17,0 %). I den logistiske regresjonsmodellen ble missing behandlet som en egen kategori. Det kan være mange årsaker til at vekt/BMI ikke er oppgitt i et helsekort. Vekt kan for mange kvinner være et sensitivt tema, det kan dermed hende at det er særlig de overvektige kvinnene som ikke har oppført BMI. Dermed kan det å erstatte manglende data med gjennomsnittet fordreie resultatet (Pallant, 2013, kap 6). Samtidig var det så mange observasjoner som manglet at det var problematisk å se bort ifra disse. Ved å samle de manglende observasjonene i en egen kategori var det mulig å undersøke denne kategoriens påvirkning av resultatet.

I de lineære regresjonsanalysene ble manglende BMI-data erstattet med gjennomsnittsverdien for å unngå å miste styrke i beregningene. Tester hvor manglende BMI ble ekskludert pairwise eller listwise ga tilnærmet ingen endring i utfallene ved univariate analyser. Dette kan tyde på at fordelingen av BMI blant de kvinnene som manglet denne observasjonen var ganske lik resten av utvalget, slik at dette valget ikke vil påvirke resultatet i stor grad.

2.8 Ethiske overveielser

Helsinkideklarasjonen, utarbeidet av Verdens legeforening, har som formål å fremme god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning (Carlsen & Staff, 2012). Den omhandler blant annet hvordan forskning skal være basert på menneskerettigheter og menneskeverd, at deltakernes velferd og integritet skal gå foran vitenskapens og samfunnets interesser og at etiske, medisinske, helsefaglige, vitenskapelige og personvernmessige forhold skal ivaretas (ibid).

Fordi denne studien er en del av avdelingens kvalitetssikringsarbeid trengs det ikke godkjenning fra Regional Etisk Komité (REK) (Carlsen & Staff, 2012). Før datainnsamlingen

startet ble likevel REK kontaktet for å stadfeste dette (REKs referanse: 2011/1581/REK sør-øst D). Studien er godkjent av personvernombudet ved Oslo Universitetssykehus (Saksnummer 2012/9668). Databasen er lagret på eget område på OUS' servere, sammen med annen forskning. Denne databasen blir automatisk slettet når tillatelsen for lagring av data går ut. Alle som ønsker tilgang til databasen må søke tillatelse, og ingen kan flytte databasen fra Oslo Universitetssykehus' servere uten tillatelse. Alle data i databasen er anonymisert.

I følge Carlsen og Staff kan det være glidende overganger mellom forskningsuredelighet og kvalitetsmessig dårlig utført forskning (2012). Forskningsuredelighet innebærer at enkelte forhold skjules eller benektes, at data fabrikeres eller forfalskes eller at andres forskning plagieres. Fordi det ikke er publisert studier som sammenlikner MVI og Misoprostol tabletter, er det ikke mulig å sammenligne resultatene direkte med andre studier. Det gjør det vanskeligere å vurdere hvorvidt resultatene er rimelige. MVI er et nytt legemiddel med potensiale for store inntjeninger for Ferring, legemiddelfirmaet som selger MVI. Ferring har dermed interesse av gode resultater for MVI. Ferring har vært kjent med denne studien fordi de har holdt foredrag om MVI i avdelingens fagforum. De har etterspurt kontakt og resultater under vegs, men dette har blitt avslått for å unngå bindinger til selskapet. For å sikre best mulig kvalitet i forskningen er det søkt veiledning i alle studiens faser. Skolens veileder har hatt innsikt i problemstillingene som har oppstått under vegs, i tillegg til at ulik faglitteratur har blitt studert for best mulig forståelse. Dessuten var avdelingens fag- og forskningsjordmor en nyttig diskusjonspartner, særlig i studiens planleggingsfase og valg av klinisk relevant problemstilling. I oppgaven er det forsøkt å beskrive og diskutere metodiske valg, styrker og svakheter så godt at det er mulig for andre å vurdere studiens validitet og reliabilitet.

3 RESULTAT

I denne delen presenteres resultater fra flere analyser enn det var rom for i artikkelen. Dette inkluderer resultatene for konfundernes påvirkning i univariate og flere ulike multivariate modeller. Hovedfunnene i artikkelen var at det var at det var kortere tid fra medikamentstart til fødsel i MVI-gruppen, sammenlignet med Misoprostol tablett-gruppen. Justert for potensielle konfundere var forskjellen 6 timer og 13 minutter ($p=0.001$). Det var signifikant lavere risiko for sectio i MVI-gruppen, justert OR 0.31 (95 % KI; 0.11-0.92). Se artikkelen for øvrige resultater.

3.1 Tidsutfall

I den univariate analysen for induksjonstid, det vil si fra medikamentstart til start av aktiv fødsel, var forskjellen ved bruk av MVI eller Misoprostol tabletter ikke signifikant. Ved alle andre analyser var MVI signifikant mer effektiv enn Misoprostol tabletter; Både ujustert og justert i alle modellene for totaltid og fødselsvarighet, og i alle de justerte modellene for induksjonstid, se tabell K1, K2 og K3. Bootstrapping ga ikke store endringer i forskjellene, den største forskjellen mellom analyser med og uten bootstrapping var på 16 minutter, for totaltidens modell 1. I modellene som kun inkluderte de konfunderne som hadde signifikant påvirkning av tidene i de univariate analysene var differansen mellom bruk av MVI og Misoprostol tabletter noe mindre enn i modellene hvor alle konfunderne var inkludert.

Kvinnene som hadde fått ballongkateter før medikamentstart så ut til å ha signifikant lengre forløp ved alle tidsintervallene, både i de univariate og i alle de justerte modellene. Høyere Bishop score var assosiert med signifikant kortere tid fra medikamentstart til fødselsstart, både ujustert og i de justerte modellene. I modellen hvor alle konfunderne var inkludert så det også ut til å gi signifikant kortere totaltid, men hadde ingen signifikant påvirkning på fødselsvarigheten. For fødselsvarigheten ga større barn signifikant lengre fødselsforløp fra start av aktiv fødsel til forløsning, både i de ujusterte og de justerte modellene. Høyere BMI så ut til å føre til signifikant lengre tid fra medikamentstart til start av aktiv fødsel og fra medikamentstart til forløsning, men denne effekten falt bort i de justerte analysene. I den univariate analysen ga lengre svangerskapslengde signifikant kortere fødselsvarighet, en

effekt som falt bort i de justerte modellene. For totaltiden og induksjonstiden hadde svangerskapslengden ingen signifikant påvirkning. Mors alder og PROM hadde ingen signifikant påvirkning på noen av tidsintervallene i noen av analysene, se tabell K1, K2 og K3.

Blant kvinnene i MVI-gruppen var fødselsvarigheten kortere enn 3 timer hos 35 kvinner (41,2 %), sammenlignet med 9 kvinner (10,5 %) i Misoprostol tablett-gruppen ($p < 0.001$).

Tabell K1. Lineære regresjonsmodeller: Tid fra medikametstart til forløsning ved fødselsinduksjon med MVI eller Misoprosol tabletter

	Ujustert	Sig	Modell 1 *	Sig	Bootstrap modell 1	Sig	Modell 2 **	Sig	Bootstrap modell 2	Sig
Induksjonsmetode										
0=Misoprostol tabletter	23:42 (21:00-26:23)	reference								
1=MVI	-5:02 (-8:50--1:13)	0.010	-6:13 (-9:55--2:32)	0.001	-5:57 (-9:43--2:11)	0.002	-5:19 (-8:58--1:41)	0.004	-5:19 (-9:47--1:31)	0.015
Mors alder	0:09 (-0:11-0:31)	0.376	0:00 (-0:20-0:21)	0.974	0:00 (-0:22-0:20)	0.941				
BMI	0:28 (0:04-0:53)	0.021	0:19 (-0:04-0:43)	0.117	0:18 (-0:05-0:43)	0.124	0:22 (-0:01-0:45)	0.121	0:22 (0:00-0:51)	0.093
Svangerskapslengde	0:01 (-0:10-0:13)	0.774	-0:06 (-0:20-0:07)	0.337	-0:06 (-0:20-0:07)	0.327				
PROM										
0=nei	22:13 (19:59-24:28)	reference								
1=ja	-3:59 (-8:23-0:25)	0.076	0:25 (-4:51-5:41)	0.876	0:24 (-4:53-5:42)	0.878				
Ballongkateter										
0=nei	17:37 (15:00-20:15)	reference								
1=ja	7:13 (3:28-10:57)	<0.001	7:10 (2:36-11:45)	0.002	7:20 (2:42-11:58)	0.002	6:52 (3:10-10:34)	<0.001	6:52 (3:10-10:43)	0.002
Bishop score	-1:01 (-2:26-0:23)	0.156	-1:36 (-3:00--0:13)	0.023	-1:32 (-2:59--0:05)	0.037				
Fødselsvekt	0:17 (-0:05-0:41)	0.132	0:28 (0:02-0:54)	0.029	0:29 (0:04-0:55)	0.029				

Opgitt som timer:minutter (KI; 95%)

*Justert for alle konfundere

** Justert for konfundere med signifikant påvirkning på totaltiden i univariate analyser: BMI og ballongkateter

Tabell K2. Lineære regresjonsmodeller: Tid fra medikamentstart til start av aktiv fødsel ved fødselsinduksjon med MVI eller Misoprostol tabletter

	Ujustert	Sig	Modell 1 *	Sig	Bootstrap modell 1	Sig	Modell 2 **	Sig	Bootstrap modell 2	Sig
Induksjonsmetode										
0=Misoprostol tabletter	16:20 (13:55-18:44)	reference								
1=MVI	-3:15 (-6:39--0:09)	0.061	-4:23 (-7:46--1:00)	0.011	-4:09 (-7:36--0:39)	0.028	-4:17 (-7:38--0:57)	0.012	-4:06 (-7:37--0:38)	0.024
Mors alder	0:10 (-0:08-0:29)	0.271	0:05 (-0:13-0:24)	0.545	0:05 (-0:19-0:31)	0.620				
BMI	0:25 (0:03-0:47)	0.024	0:17 (-0:04-0:39)	0.114	0:17 (-0:06-0:44)	0.162	0:20 (-0:01-0:41)	0.064	0:20 (-0:00-0:44)	0.086
Svangerskapslengde	-0:03 (-0:14-0:07)	0.545	-0:07 (-0:19-0:05)	0.264	-0:06 (-0:21-0:04)	0.286				
PROM										
0=nei	15:32 (13:32-17:31)	reference								
1=ja	-3:01 (-6:56-0:54)	0.130	-0:38 (-5:27-4:11)	0.795	-0:34 (-4:16-3:11)	0.745				
Ballongkateter										
0=nei	12:09 (9:47-14:31)	reference								
1=ja	5:03 (1:41-8:25)	0.003	4:19 (0:07-8:30)	0.043	4:21 (0:35-8:14)	0.034	4:35 (1:15-7:55)	0.007	4:42 (1:22-7:52)	0.008
Bishop score	-1:29 (-2:35--0:22)	0.009	-1:36 (-2:53--0:20)	0.014	-1:30 (-2:44--0:18)	0.021	-1:30 (-2:43--0:17)	0.015	-1:28 (-2:47--0:11)	0.027
Fødselsvekt	0:00 (-0:20-0:21)	0.950	0:11 (-0:12-0:35)	0.361	0:11 (-0:11-0:34)	0.322				

Oppgitt som timer:minutter (KI; 95%)

*Justert for alle konfundere

**Justert for konfundere med signifikant påvirkning på induksjonstiden i univariate analyser: BMI, ballongkateter og Bishop score

Tabell K3. Lineære regresjonsmodeller: Tid fra start av aktiv fødsel til forløsning ved fødselsinduksjon med MVI eller Misoprostol tabletter

	Ujustert	Sig	Modell 1 *	Sig	Bootstrap modell 1	Sig	Modell 2 **	Sig	Bootstrap modell 2	Sig
Induksjonsmetode										
0=Misoprostol tabletter	7:22 (6:25-8:18)	reference								
1=MVI	-1:46 (-3:06--0:27)	0.009	-1:49 (-3:05--0:34)	0.005	-1:48 (-3:07--0:37)	0.004	-1:48 (-3:02--0:34)	0.004	-1:49 (-3:07--0:37)	0.007
Mors alder	-0:0 (-0:08-0:06)	0.800	-0:05 (-0:12-0:01)	0.128	0:06 (-0:14-0:01)	0.112				
BMI	0:03 (-0:04-0:12)	0.385	0:01 (-0:06-0:09)	0.715	0:01 (-0:07-0:11)	0.756				
Svangerskapslengde PROM	0:05 (0:00-0:09)	0.017	0:00 (-0:04-0:05)	0.852	0:00 (-0:04-0:05)	0.926	-0:00 (-0:05-0:03)	0.809	0:00 (-0:04-0:04)	0.755
0=nei	6:43 (5:56-7:30)	reference								
1=ja	-0:57 (-2:29-0:34)	0.221	1:03 (-0:44-2:51)	0.247	1:00 (-0:32-2:39)	0.217				
Ballongkateter										
0=nei	5:25 (4:29-6:20)	reference								
1=ja	2:09 (0:50-3:28)	0.001	2:51 (1:18-4:25)	<0.001	3:00 (1:35-4:22)	0.001	2:15 (1:01-3:29)	<0.001	2:17 (0:56-3:24)	0.001
Bishop score	0:16 (-0:12-0:46)	0.260	-0:00 (-0:28-0:28)	0.998	-0:01 (-0:30-0:25)	0.922				
Fødselsvekt	-0:32 (-1:00--0:04)	0.022	0:17 (0:08-0:26)	<0.001	0:17 (0:08-0:27)	0.001	0:17 (0:08-0:26)	<0.001	0:17 (0:07-0:27)	0.001

Opgitt som timer:minutter (KI; 95%)

*Justert for alle konfundere

**Justert for konfundere med signifikant påvirkning på fødselslengden i univariate analyser: Svangerskapslengde, ballongkateter og fødselsvekt

3.2 Forløsningsmetode

I artikkelen presenteres resultatene for forløsningsmetode fra modell 1 i tabell K4, K5 og K6. Bruk av MVI var assosiert med signifikant lavere risiko for sectio sammen lignet med Misoprostol tablett, når alle konfunderne var inkludert. I de univariate analysene og for alle de andre modellene var det ikke signifikant forskjell mellom MVI og Misoprostol tablett for noen av forløsningsmetodene.

Mors alder så ut til å ha stor betydning for forløsningsmetoden. Dersom mors alder var over 40 år var risikoen for sectio signifikant større, både i de ujusterte analysene og i alle regresjonsmodellene. Samtidig var det en signifikant reduksjon i sannsynligheten for spontan vaginal fødsel. Kvinner mellom 30 og 40 år så ut til å ha signifikant økt risikoen for vaginal operativ forløsning. Også BMI over 30 så ut til å være assosiert med signifikant økt risiko for sectio, både i univariate og justerte analyser. I de univariate analysene så det ut til at bruk av ballongkateter hadde signifikant påvirkning på forløsningsmetoden. I regresjonsanalyser som inkluderte alle konfundere var forskjellen ikke lengre signifikant. Verken svangerskapslengde, PROM eller fødselsvekt hadde en signifikant påvirkning på forløsningsmetoden i de justerte analysene.

Tabell K4. Odds ratio for sectio ved fødsler induisert med Misoprostol vaginalinnlegg eller Misoprostol tabletter

	Ujustert	Sig	Modell 1*	Sig	Modell 2 *	Sig	Modell 3 ***	Sig
Induksjonsmetode								
0=Misoprostol tbl	1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)	
1=MVI	0.44 (0.19-1.01)	0.052	0.31 (0.11-0.92)	0.035	0.46 (0.17-1.24)	0.124	0.48 (0.19-1.15)	0.097
Mors alder								
1=<30 år	1 (Referanse)	0.008	1 (Referanse)	0.119	1 (Referanse)	0.291	1 (Referanse)	0.041
2=30-34.9 år	0.89 (0.30-2.63)	0.828	1.17 (0.31-4.40)	0.822	0.99 (0.28-3.51)	0.986	1.04 (0.34-3.23)	0.944
3=35-39.9 år	1.24 (0.36-4.29)	0.738	0.81 (0.18-3.74)	0.789	0.69 (0.16-3.04)	0.625	1.10 (0.30-3.99)	0.887
4=>40 år	5.36 (1.69-17.04)	0.004	4.75 (1.05-21.46)	0.043	2.81 (0.70-11.29)	0.147	4.62 (1.38-15.50)	0.013
BMI								
1= under 25	1 (Referanse)	0.013	1 (Referanse)	0.106	1 (Referanse)	0.066		
2= 25-29.9	3.51 (1.23-10.01)	0.019	2.41 (0.64-9.05)	0.194	3.34 (0.96-11.66)	0.059		
3= >30	6.44 (1.95-21.26)	0.002	6.37 (1.44-28.27)	0.015	6.42 (1.51-27.28)	0.012		
4=missing	2.64 (0.83-8.39)	0.099	2.04 (0.51-8.06)	0.311	2.50 (0.66-9.43)	0.178		
Svangerskapslengde								
1= tom dag 281	1 (Referanse)	0.118	1 (Referanse)	0.631	1 (Referanse)	0.651		
2= dag 282-288	1.66 (0.54-5.07)	0.378	1.10 (0.27-4.55)	0.891	1.38 (0.36-5.29)	0.637		
3= dag289-294	3.33 (1.21-9.17)	0.020	2.45 (0.57-10.56)	0.228	2.47 (0.61-9.95)	0.204		
4= dag 294-	2.50 (0.74-8.47)	0.141	1.92 (0.34-10.93)	0.460	1.54 (0.30-7.99)	0.607		
PROM								
0=nei	1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)			
1=ja	0.17 (0.04-0.73)	0.018	0.31 (0.05-1.99)	0.214	0.37 (0.06-2.32)	0.288		
Ballongkateter								
0=nei	1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)	
1=ja	3.46 (1.44-8.30)	0.005	2.05 (0.60-7.04)	0.252	2.43 (0.76-7.84)	0.136	3.61 (1.43-9.14)	0.007
Bishop score								
1=0-2	1 (Referanse)	0.946	1 (Referanse)	0.262				
2=3-4	0.87 (0.33-2.32)	0.778	0.80 (0.23-2.81)	0.722				
3=5-7	0.83 (0.25-2.76)	0.760	0.29 (0.06-1.44)	0.129				
Fødselsvekt								
1=<3000 g	1 (Referanse)	0.170	1 (Referanse)	0.176	1 (Referanse)	0.217		
2=3000 g - 3499 g	2.07 (0.52-8.25)	0.304	1.79 (0.38-8.34)	0.462	1.78 (0.39-8.08)	0.455		
3=3500 g -3999 g	2.27 (0.59-8.80)	0.234	1.13 (0.20-6.28)	0.892	1.10 (0.22-5.38)	0.911		
4=>4000 g	5.17 (1.16-22.98)	0.031	6.18 (0.87-43.89)	0.069	4.95 (0.79-31.10)	0.088		

Opgitt som odds ratio, OR (KI; 95%)

* Justert for alle konfundere

** Justert for konfundere med signifikant påvirkning på sectiofrekvensen i univariate analyser: Mors alder, BMI, svangerskapslengde, P

*** Justert for konfundere som endrer OR for MVI/Misoprostol tabletter med mer enn 10%; ballongkateter (10,2% endring) og alder (21,8% endring)

Tabell K5. Odds ratio for operativ vaginal forløsning ved fødsler induisert med Misoprostol vaginalinnlegg eller Misoprostol tabletter

	Ujustert	Sig	Modell 1 *	Sig	Modell 2 **	Sig	Modell 3 ***	Sig
Induksjonsmetode								
0=Misoprostol tbl	1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)	
1=MVI	1.09 (0.53-2.25)	0.821	0.92 (0.40-2.12)	0.837	0.89 (0.42-1.92)	0.773	0.89 (0.42-1.92)	0.773
Mors alder								
1=<30 år	1 (Referanse)	0.036	1 (Referanse)	0.039	1 (Referanse)	0.035	1 (Referanse)	0.035
2=30-34.9 år	3.80 (1.31-11.02)	0.014	3.36 (1.08-10.48)	0.036	3.87 (1.32-11.30)	0.013	3.87 (1.32-11.30)	0.013
3=35-39.9 år	4.48 (1.36-14.72)	0.014	5.56 (1.47-21.10)	0.012	4.53 (1.37-14.96)	0.013	4.53 (1.37-14.96)	0.013
4=>40 år	1.48 (0.32-6.84)	0.612	1.33 (0.22-7.92)	0.754	1.46 (0.32-6.75)	0.631	1.46 (0.32-6.75)	0.631
BMI								
1= under 25	1 (Referanse)	0.229	1 (Referanse)	0.243				
2= 25-29.9	0.99 (0.41-2.43)	0.988	1.07 (0.38-3.01)	0.901				
3= 30-	0.36 (0.08-1.69)	0.193	0.31 (0.06-1.57)	0.156				
4=missing	0.33 (0.09-1.20)	0.092	0.35 (0.09-1.41)	0.141				
Svangerskapslengde								
1= tom dag 281	1 (Referanse)	0.318	1 (Referanse)	0.301				
2= dag 282-288	1.60 (0.66-3.89)	0.295	2.28 (0.44-3.74)	0.659				
3= dag289-294	0.60 (0.20-1.78)	0.361	0.43 (0.12-1.53)	0.192				
4= dag 294-	0.58 (0.15-2.21)	0.427	0.35 (0.07-1.84)	0.216				
PROM								
0=nei	1 (Referanse)		1 (Referanse)					
1=ja	0.90 (0.39-2.09)	0.807	0.45 (0.15-1.41)	0.171				
Ballongkateter								
0=nei	1 (Referanse)		1 (Referanse)					
1=ja	0.84 (0.40-1.74)	0.634	0.68 (0.25-1.83)	0.440				
Bishop								
1=0-2	1 (Referanse)	0.682	1 (Referanse)	0.799				
2=3-4	0.68 (0.28-1.63)	0.383	0.70 (0.25-1.99)	0.503				
3=5-7	0.75 (0.26-2.17)	0.588	0.78 (0.23-2.71)	0.697				
Fødselsvekt								
1=<3000 g	1 (Referanse)	0.993	1 (Referanse)	0.913				
2=3000 g - 3499 g	1.10 (0.39-3.15)	0.856	1.06 (0.33-3.44)	0.918				
3=3500 g -3999 g	1.05 (0.37-2.93)	0.934	1.49 (0.42-5.22)	0.537				
4=>4000 g	1.21 (0.33-4.44)	0.779	1.34 (0.26-6.86)	0.725				

Opgitt som odds ratio, OR (KI; 95%)

* Justert for alle konfundere

** Justert for konfundere med signifikant påvirkning på operativ vaginal forløsning i univariate analyser: Mors alder

*** Justert for konfundere som endrer OR for MVI/Misoprostol tabletter med mer enn 10%: Mors alder (identisk med modell 2)

Tabell K6. Odds ratio for spontan vaginal forløsning ved fødsler induisert med Misoprostol vaginalinnlegg eller Misoprostol tabletter

	Ujustert	Sig	Modell 1 *	Sig	Modell 2 **	Sig	Modell 3 ***	Sig
Induksjonsmetode								
0=Misoprostol tbl	1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)			
1=MVI	1.45 (0.78-2.69)	0.236	1.76 (0.85-3.66)	0.129	1.49 (0.75-2.95)	0.252		
Mors alder								
1=<30 år	1 (Referanse)	0.009	1 (Referanse)	0.067	1 (Referanse)	0.056		
2=30-34.9 år	0.43 (0.19-0.98)	0.043	0.42 (0.17-1.04)	0.059	0.43 (0.18-1.02)	0.056		
3=35-39.9 år	0.32 (0.12-0.83)	0.019	0.35 (0.12-1.02)	0.055	0.35 (0.13-0.97)	0.044		
4=>40 år	0.17 (0.06-0.51)	0.001	0.21 (0.06-0.75)	0.016	0.23 (0.07-0.75)	0.014		
BMI								
1= under 25	1 (Referanse)	0.134	1 (Referanse)	0.479	1 (Referanse)	0.278		
2= 25-29.9	0.45 (0.20-1.00)	0.049	0.59 (0.23-1.50)	0.264	0.52 (0.22-1.25)	0.143		
3= 30-	0.53 (0.19-1.49)	0.229	0.69 (0.22-2.16)	0.517	0.65 (0.22-1.98)	0.450		
4=missing	1.19 (0.48-2.92)	0.708	1.39 (0.50-3.89)	0.532	1.40 (0.53-3.72)	0.497		
Svangerskapslengde								
1= tom dag 281	1 (Referanse)	0.304	1 (Referanse)	0.874				
2= dag 282-288	0.47 (0.21-1.06)	0.069	0.74 (0.28-1.92)	0.532				
3= dag289-294	0.63 (0.28-1.44)	0.275	1.05 (0.37-2.95)	0.927				
4= dag 294-	0.81 (0.30-2.20)	0.682	1.21 (0.33-4.51)	0.775				
PROM								
0=nei	1 (Referanse)		1 (Referanse)		1 (Referanse)			
1=ja	2.13 (1.01-4.52)	0.048	2.50 (0.88-7.12)	0.086	0.54 (0.27-1.07)	0.077		
Ballongkateter								
0=nei	1 (Referanse)		1 (Referanse)					
1=ja	0.59 (0.32-1.09)	0.092	0.88 (0.37-2.08)	0.767				
Bishop								
1=0-2	1 (Referanse)	0.449	1 (Referanse)	0.239				
2=3-4	1.62 (0.75-3.50)	0.216	1.56 (0.62-3.90)	0.344				
3=5-7	1.56 (0.62-3.93)	0.349	2.70 (0.85-8.55)	0.091				
Fødselsvekt								
1=<3000 g	1 (Referanse)	0.256	1 (Referanse)	0.280	1 (Referanse)	0.354		
2=3000 g - 3499 g	0.61 (0.24-1.52)	0.284	0.60 (0.21-1.67)	0.324	0.66 (0.25-1.75)	0.398		
3=3500 g -3999 g	0.64 (0.26-1.58)	0.335	0.63 (0.21-1.90)	0.410	0.71 (0.27-1.86)	0.490		
4=>4000 g	0.31 (0.10-0.97)	0.045	0.25 (0.06-1.03)	0.055	0.33 (0.10-1.12)	0.074		

Opgitt som odds ratio, OR (KI; 95%)

* Justert for alle konfundere

** Justert for konfundere med signifikant påvirkning på spontane vaginale forløsninger i univariate analyser:

Mors

alder, BMI, PROM og fødselsvekt

*** Justert for konfundere som endrer OR for MVI/Misoprostol tabletter med mer enn 10%: Ingen konfundere hadde denne effekten

4 DISKUSJON

Resultatene fra denne studien viser at induksjon med MVI er assosiert med signifikant raskere forløp og signifikant lavere risiko for sectio, sammenlignet med Misoprostol tabletter.

I artikkelen diskuteres resultatene, i tillegg til styrker og svakheter ved studien. I denne delen vil resultatene diskuteres mer inngående, også konfundernes påvirkning kommenteres.

Dessuten diskuteres resultatene fra denne studien i lys av tidligere studier om fødselsopplevelse. Viktigheten av god fødselsopplevelse er beskrevet i kapittel 1.2. Det er likevel få studier blant den store mengden studier om fødselsinduksjon som har vektlagt kvinnenens opplevelse. Det hadde vært en betydelig styrking av denne oppgaven dersom kvinnene hadde blitt spurt om deres fødselsopplevelse. Det var det imidlertid ikke rom for innenfor oppgavens omfang. Selv om kvinnenens fødselsopplevelse ikke er målt i denne oppgaven, har jeg valgt å vektlegge dette for å forsøke å vurdere mulige konsekvenser for kvinnenens fødselsopplevelse ved de ulike induksjonsmetodene. I tillegg diskuteres her flere styrker og svakheter enn det var rom for i artikkelen.

4.1 Utfall: Tid

Forskjellen mellom bruk av MVI og Misoprostol tabletter var signifikant for alle tidsintervallene i alle de multiple regresjonsmodellene.

4.1.1 Konfundernes påvirkning på tiden

Bruk av ballongkateter før medikamentstart var assosiert med signifikant lengre tidsintervaller. Dette gjaldt alle tidsintervallene og i alle de ujusterte og justerte analysene. Ballongkateter ble satt inn før medikamentstart hos de kvinnene med Bishop score lavere enn 4, særlig ved lang cervix. En tidligere metaanalyse viste at bruk av ballongkateter før Misoprostol tabletter ga signifikant kortere induksjons- og fødselsforløp (Chen et al., 2015). Det kan hende at kvinnene som fikk ballongkateter ville ha brukt enda lengre tid dersom de ikke hadde fått dette før medikamentstart. Det er ikke gjort noen analyse for å undersøke denne gruppens Bishop score ved medikamentstart.

4.1.2 Lange induksjons- og fødselsforløp og fødselsopplevelse

Det kan se ut til å være økt risiko for langvarige latensfaser og fødselsforløp ved bruk av Misoprostol tabletter, sammenlignet med MVI. Noe av forklaringen på dette kan ligge i muligheten for å utsette administreringen av Misoprostol tabletter. Når MVI er lagt inn er det ikke et aktivt valg, verken for kvinnen eller fødselshjelperne, å fortsette behandlingen. Innlegget ligger til det blir tatt ut. Ved Misoprostol tabletter, som administreres hver 4. time, kan kvinnens behov for en pause, eventuelt for å sove om natten, samt avdelingens behov for å tilpasse aktiviteten etter tilgjengelige ressurser, påvirke påfølgende doseringer etter medikamentstart. Dette kan medføre lengre intervaller enn 4 timer mellom administreringene.

Langvarige fødselsforløp fører til økt risiko for en rekke negative konsekvenser, som beskrevet i oppgavens teoridel. I teoridelen er det også beskrevet hvordan tidsaspektet er en viktig faktor ved kvinners forventninger til induksjon av fødsel. I og med at kvinnene i denne studien ikke er spurt vet vi ikke hva som var deres forventninger eller hvordan de opplevde tidsaspektet under eller etter fødselen. I en studie hvor kvinner ble indusert med 25 µg Misoprostol tabletter opplevde 35 % av kvinnene fødselen som for lang (van Gemund et al., 2004). Ingen publiserte studier har undersøkt fødselsopplevelse ved bruk av MVI. I en studie av Nystedt et al (2005) hadde 34 % av kvinnene med langvarig fødselsforløp en negativ fødselsopplevelse, mot 4% av de med en normal fødsel. Også Waldenström et al (2004) fant at et langvarig fødselsforløp var assosiert med dårlig fødselsopplevelse. Dersom disse funnene er overførbare til denne studien kan induksjon med Misoprostol tabletter, som er assosiert økt risiko for langsom framgang, kan til økt risiko for dårlig fødselsopplevelse, sammenlignet med MVI.

4.1.3 Korte fødselsforløp og fødselsopplevelse

I Waldenström et al sin studie var opplevelse av å ikke ha kontroll over situasjonen under fødsel den faktoren som ga størst risiko for en negativ fødselsopplevelse (2004). Dette stemmer også med funnene hos Goodman et al (2004). Det er mulig å se for seg at raske fødsler, som ofte innebærer tette rier og få pauser til å hente seg inn, medfører større risiko for tap av kontroll, særlig for førstegangsfødende. Samtidig som en stor andel i van Gemunds studie opplevde fødselen som for lang, sa 15 % av kvinnene at fødselen gikk for raskt. 41,2 %

av kvinnene i MVI-gruppen hadde fødsler som varte i under tre timer, mot 10,5 % av de som fikk Misoprostol tabletter. Det er dermed ikke utenkelig at en større andel av kvinnene i MVI-gruppen opplevde å miste kontrollen under fødselen, noe som kan ha bidratt til dårligere fødselsopplevelse.

4.2 Utfall: Forløsningsmetode

Risikoen for sectio var signifikant lavere ved bruk av MVI i modellen hvor alle konfunderne var inkludert. For de andre analysene var det ingen signifikant forskjell i forløsningsmetode mellom MVI og Misoprostol tabletter.

4.2.1 Konfundernes påvirkning på forløsningsmetoden

Mors alder var den konfunderen som så ut til å ha størst påvirkning på forløsningsmetoden. Kvinner eldre enn 40 år hadde signifikant økt risiko for sectio og lavere sannsynlighet for spontan vaginal fødsel. Dette samsvarer med en stor norsk studie fra 2015 som fant en tett sammenheng mellom høy maternell alder og akutt sectio (Herstad et al.). Også BMI over 30 var assosiert med signifikant større sannsynlighet for sectio. Dette er i samsvar med en Canadisk studie, hvor det var en signifikant økt risiko for sectio blant overvektige induserte kvinner (Vinturache, Moledina, McDonald, Slater, & Tough, 2014).

4.2.2 Forløsningsmetode og fødselsopplevelse

Andel sectio er et mye brukt utfallsmål for å vurdere hvor trygg fødselsomsorgen er. En trygg induksjonsmetode er viktig for kvinners opplevelse og ønske om induksjonsmetode. I en studie sa 70,7 % av kvinnene at det viktigste var at induksjonsmetoden var trygg, selv om det tok lengre tid (Shetty et al., 2005). Samtidig fant Waldenström et al at sectio ga en signifikant større risiko for negativ fødselsopplevelse (Waldenstrom et al., 2004). Dersom dette er overførbart til denne studien, kan bruk av Misoprostol tabletter framfor MVI, som ga signifikant høyere risiko for sectio, bidra til økt risiko for dårlig fødselsopplevelse. På den andre siden mente 52,5 % av kvinnene i Shetty et als studie at en økt sectionisiko ikke var viktig for dem (2005) . Shetty et al hevder at dette kan tyde på at kvinner i økende grad ikke anser sectio som en komplikasjon, men mer som en alternativ forløsningsmetode.

4.3 Statistisk usikkerhet

Forskjellene mellom gruppene er forholdsvis store. Kvinnene ble ikke randomisert, og studien startet samtidig som MVI ble introdusert i avdelingen. Når gruppene sammenlignes er de enten like eller ulike med antatt dårligere utgangspunkt i MVI-gruppen, jamfør artikkelens tabell 1. Resultatene er dessuten justert for kjente konfundere. Det er likevel viktig å være oppmerksom på at det kan være en seleksjonsbias som ikke kommer fram i de tilgjengelige tallene. Fordi det ikke finnes annen publisert forskning som har sammenlignet gruppene er det heller ikke mulig å sammenligne resultatene med andre studier. Resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet.

Fordi dette er et forholdsvis lite materiale, er det risiko for type 2-feil, hvor det ser ut til å ikke være noen forskjell mellom gruppene, selv om det er en forskjell (Field, 2013). Field påpeker også at det er større risiko for dette ved forskning på områder med store biologiske variasjoner (ibid), som ved fødsler. Et eksempel er at det ikke er signifikant forskjell mellom gruppene når det gjelder andel som brukte mer enn 24 timer fra medikamentstart til forløsning ($p=0,148$). Blant de som ble indusert med Misoprostol tabletter gjaldt dette 36,0 % av kvinnene, mot 24,7 % i MVI-gruppen. Det er likevel få dette gjelder, henholdsvis 31 og 21 kvinner, og det kan være vanskelig å fastslå at dette ikke ville vært en signifikant forskjell ved et større utvalg.

Måleusikkerheten knyttet til de fleste utfallene er liten. Tidspunkt for når medikamentet ble satt og når barnet ble født er vel definert, det samme er forløsningsmetoden. Det er imidlertid stor måleusikkerhet knyttet til tidspunktet for start av aktiv fødsel. Tidligere studier har brukt ulike definisjoner for start av aktiv fødsel (Hanley et al., 2016). Mange har definert fødselsstart ved en gitt dilatasjon av cervix, både 1, 2, 3-4 og 4 cm er brukt. Andre har ikke kvantifisert cervix' dilatasjon, men definert fødselsstart ved kontraksjoner som medfører endring av cervix (ibid). Fordi dette er en retrospektiv studie var kriterier for tidspunktet for fødselsstart ikke definert før induksjonene var gjennomført. Prosedyren ved avdelingen er at jordmor skal starte partogrammet når hun definerer at fødsel er kommet i aktiv fase. I studien er derfor oppstart av partogrammet er valgt som tidspunkt for start av fødselens aktive fase. Studien baserer seg dermed på hver enkelt jordmors subjektive vurderinger, noe som

innebærer en stor måleusikkerhet. Dette har konsekvenser for påliteligheten til tidsintervallene “induksjonstid”, altså fra medikamentstart til start av aktiv fødsel, og “fødselsvarighet”, fra partogrammet ble startet til forløsning. Tidsintervallet “totaltid”, fra medikamentstart til forløsning, er ikke berørt av denne måleusikkerheten.

Den største måleusikkerheten blant konfunderne er knyttet til Bishop score. Vurderingen av cervix lengde, posisjon, konsistens og dilatasjon samt hvor hodet står i bekkenet er subjektive vurderinger, og vil derfor kunne variere avhengig av hvem som undersøker, og omstendighetene rundt undersøkelsen. Dessuten er Bishop score kritisert for å vektlegge cervix’ dilatasjon i for liten grad, da dette er den viktigste komponenten for å predikere hvorvidt induksjonen vil lykkes (Lange, Secher, Westergaard, & Skovgård, 1982; Wing et al., 2002). I tillegg viser klinisk erfaring blant jordmødre ved avdelingen at Bishop score ofte settes for høyt ved undersøkelse kort tid etter at et ballongkateter er seponert, da cervix’ dilatasjon kan krympe gradvis når ballongkateteret ikke lengre dilaterer mekanisk. To kvinner med samme Bishop score har dermed ikke nødvendigvis like moden cervix. Bishop score er likevel det måleverktøyet avdelingen bruker for å kvantifisere cervixmodning, og ble derfor også brukt i denne studien.

4.4 Begrensninger på grunn av oppgavens omfang

På grunn av oppgavens omfang er flere aspekter ikke undersøkt. Disse elementene kunne ha bidratt til nyttig kunnskap og styrket oppgaven betydelig. Det at kvinnene ikke ble spurt om deres fødselsopplevelse er allerede omtalt. Når det gjelder tidsutfallene, kunne et annet mål for lange fødselsforløp vært bruk av oxytocindrypp på grunn av langsom framgang. Det pågår mye forskning på hvordan oxytocin best kan brukes og konsekvensene av bruk av oxytocin under fødsel. Dette kunne ha blitt et stort tema i seg selv, og ble valgt bort for å begrense oppgaven.

Også bruk av epidural og annen smertelindring ble valgt bort av samme grunn. Det er mulig å se for seg at bruk av epidural kan si noe om opplevd smertenivå og til en viss grad dermed om fødselsopplevelse. Forskingen er imidlertid ikke entydig. Nystedt et al fant at kvinner med et langvarig fødselsforløp hadde et større behov for smertelindring (2005). I studien til Hildringsson et al (2011) opplevde de induserte kvinner et lavere smertenivå enn de med

spontan fødselsstart, men brukte mer epidural. Det er dermed ikke gitt at økt bruk av epidural har en sammenheng med et høyere smertenivå.

Denne studien har heller ikke undersøkt CTG-registreringene fra fødslene. Dermed er det mye informasjon som mangler, blant annet om riaktivitet og fostrenes hjerterytme under fødselsforløpet. Selv om det er en lavere andel sectio i MVI-gruppen vet vi ikke noe om klassifiseringene av CTG-ene under vegs. Korte fødsler kan skyldes uterin tachysystole, som igjen kan gi patologisk CTG og truende fosterasfyksi (Megalo et al., 2004; Stephenson & Wing, 2015a). Det er dermed en mulighet for at flere fødsler som var induisert med MVI, hvor andelen med kort fødselsvarighet var større, hadde patologisk CTG underveis i forløpet. Dette stemmer i så fall med en mye utbredt oppfatning blant jordmødre ved avdelingen. Det finnes imidlertid ikke støtte i de tilgjengelige tallene for at en større andel av de i MVI-gruppen hadde truende fosterasfyksi under fødselen. 17,6 % av fødslene i MVI-gruppen endte med operativ forløsning, vaginal eller abdominal, på grunn av truende fosterasfyksi, mot 23,3 % av de som fikk Misoprostol tabletter. Til sammen tre barn i studien fikk Apgar score under 7 etter 5 minutter, to etter induksjon med MVI, én etter Misoprostol tabletter. To av disse barna ble overflyttet nyfødt intensivavdeling for behandling av infeksjon, det tredje hadde et normalt barselopphold etter noen minutters undersøkelse av barnelege. Samtidig er omfanget av studien for liten til at man kan forvente å finne store forskjeller, i og med at lav Apgar score er sjelden forekommende. Dersom CTG-registreringene var gjennomgått kunne det gitt nyttig kunnskap om hvorvidt flere barn var i faresonen for fosterasfyksi og fødselsskader i en av gruppene.

Registrering av bruk av tocolyse kunne, i tillegg til CTG-registreringene, ha gitt informasjon om hyppigheten av uterin tachysystole i de ulike gruppene. Dette er registrert i MVI-studiene, hvor det ble brukt i 12,2 % og 21,4 % av fødslene (Wing et al., 2013; Wing, Miller, Parker, Powers, & Rayburn, 2011). Avdelingens bruk av tocolyse er imidlertid lite systematisk og i stor grad avhengig av hvilken jordmor og lege som er på vakt. Legemidler registreres heller ikke nødvendigvis elektronisk, og personvernombudets tillatelse omhandlet ikke papirjournaler. Dermed var bruk av tocolyse ikke en pålitelig parameter for uterin tachysystole.

4.5 Juridiske vurderinger

Misoprostol tabletter har blitt brukt til fødselsinduksjon over hele verden siden 1980-tallet, men legemiddelet er ikke godkjent til bruk ved denne indikasjonen (Hofmeyr et al., 2010). Bruken har derfor vært omdiskutert, og Norsk pasientskadeerstatning behandlet i 2012 to saker der barna fikk hjerneskade etter uterin hyperstimulering etter fødselsinduksjon med Misoprostol tabletter (Storvik, 2012). MVI ble utviklet for å brukes til induksjon av fødsel, og ble godkjent i 2013. Det at MVI er godkjent til bruk ved induksjon av fødsel brukes ved Rikshospitalet som argument for å foretrekke dette framfor Misoprostol tabletter. Dersom det skulle oppstå en fødselsskade etter induksjon av fødsel kan man se for seg at bruk av et ikke-godkjent legemiddel, når det finnes godkjente legemidler til formålet, vil være uheldig.

4.6 Konsekvenser for klinisk praksis og videre forskning

Kunnskapsbasert praksis innebærer blant annet å basere faglige prosedyrer og avgjørelser på oppdatert forskningsbasert kunnskap (Kunnskapscenteret, 2012). MVI er et relativt nytt legemiddel, og er lite forsket på. Så langt er det ikke publisert noen studier som sammenligner MVI med Misoprostol tabletter. Selv om designet på denne studien innebærer en del svakheter er resultatene fra studien den eneste forskningsbaserte kunnskapen som er tilgjengelig på området. Fordi det i følge denne studien ser ut til at MVI er både tryggere og mer effektivt enn Misoprostol tabletter, har resultatene fra studien endret praksis ved fødeavdelingen ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Alle førstegangsfødende kvinner som oppfyller kriteriene for MVI skal nå i utgangspunktet induseres med MVI. Det er likevel behov for mer forskning, helst større randomiserte kontrollerte studier, hvor resultatene er mer pålitelige (Polit & Beck, 2012). Etter hvert som mer forskning blir tilgjengelig bør prosedyrene ved fødeavdelingene revurderes, i tråd med trinnene i kunnskapsbasert praksis (Kunnskapscenteret, 2012).

5 OPPSUMMERING

I denne studien ser det ut til at MVI er et mer effektivt og tryggere legemiddel ved induksjon av fødsel, sammenlignet med Misoprostol tabletter. Det er likevel ikke mulig å konkludere med stor grad av sikkerhet hvilket medikament som bør foretrekkes ved fødselsinduksjon.

Studiedesignet ved denne studien innebærer en del svakheter, særlig på grunn av manglende randomisering. Dessuten finnes det ingen annen forskning som sammenligner de to legemidlene. Fødselsinduksjon er en stadig vanligere obstetrisk intervensjon. Derfor trengs det mer forskning, helst store randomiserte kontrollerte studier, for å kunne fastslå med større grad av sikkerhet hva som er den best egnede metoden for fødselsinduksjon. For å bidra til større grad av et helhetlig perspektiv bør kvinnenes fødselsopplevelse være sentralt i fremtidige studier, og jordmødre bør være sentrale i utformingen og utførelsen av fremtidig forskning.

REFERANSER

- Abenhaim, H. A., & Benjamin, A. (2011). Effect of prior cesarean delivery on neonatal outcomes. *J Perinat Med*, 39(3), 241-244. doi:10.1515/jpm.2011.050
- Altman, M., Sandström, A., Petersson, G., Frisell, T., Cnattingius, S., & Stephansson, O. (2015). Prolonged second stage of labor is associated with low Apgar score. *European Journal of Epidemiology*, 30(11), 1209-1215. doi:10.1007/s10654-015-0043-4
- Blaaka, G., & Eri, T. S. (2008). Doing midwifery between different belief systems. *Midwifery*, 24(3), 344-352.
- Blix-Lindstrom, S., Johansson, E., & Christensson, K. (2008). Midwives' navigation and perceived power during decision-making related to augmentation of labour. *Midwifery*, 24(2), 190-198.
- Blåka, G. (2010). Et kvinnefag i utvikling. In A. Brunstad & E. Tegnander (Eds.), *Jordmorboka. Ansvar, funksjon og arbeidsområde*. Oslo: Akribe AS.
- Buchanan, J., & Beckmann, M. (2014). Postpartum voiding dysfunction: identifying the risk factors. *The Australian & New Zealand Journal Of Obstetrics & Gynaecology*, 54(1), 41-45. doi:10.1111/ajo.12130
- Burrows, L. J., Meyn, L. A., & Weber, A. M. (2004). Maternal morbidity associated with vaginal versus cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 103(5 Pt 1), 907-912.
- Carlsen, K. C. L., & Staff, A. (2012). *Forskningshåndboken. Fra idé til publikasjon*. Oslo: Oslo Universitetssykehus.
- Chen, W., Xue, J., Gaudet, L., Walker, M., & Wen, S. W. (2015). Meta-analysis of Foley catheter plus misoprostol versus misoprostol alone for cervical ripening. *International Journal Of Gynaecology And Obstetrics*, 129(3), 193-198. doi:10.1016/j.ijgo.2015.01.005
- Corwin, E. J., Murray-Kolb, L. E., & Beard, J. L. (2003). Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *The Journal Of Nutrition*, 133(12), 4139-4142.
- Crane, J. M. G., Delaney, T., Butt, K. D., Bennett, K. A., Hutchens, D., & Young, D. C. (2004). Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 15(5), 319-323.
- Deneux-Tharaux, C., Carmona, E., Bouvier-Colle, M.-H., & Bréart, G. (2006). Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstetrics And Gynecology*, 108(3 Pt 1), 541-548.

- Dögl, M., Vanky, E., & Heimstad, R. (2016). Changes in induction methods have not influenced cesarean section rates among women with induced labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 95(1), 112-115. doi:10.1111/aogs.12809
- Felleskatalogen. (2012). Cytotec. Retrieved 01 october 2016
<http://www.felleskatalogen.no/medisin/cytotec-pfizer-547762>
- Felleskatalogen. (2014). Misodel. Retrieved 01 october 2016
www.felleskatalogen.no/medisin/misodel-ferring-legemidler-as-588468
- Ferring. (2013). Misodel Summary of Product Characteristics. Retrieved from
<https://www.ferring.com/en/media/press-releases/2013/misodel-17oct13/>
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS Statistics* (4 ed.).
- Galyean, A. M., Lagrew, D. C., Bush, M. C., & Kurtzman, J. T. (2009). Previous cesarean section and the risk of postpartum maternal complications and adverse neonatal outcomes in future pregnancies. *Journal Of Perinatology: Official Journal Of The California Perinatal Association*, 29(11), 726-730. doi:10.1038/jp.2009.108
- Gatward, H., Simpson, M., Woodhart, L., & Stainton, M. C. (2010). Women's experiences of being induced for post-date pregnancy. *Women and Birth*, 23(1), 3-9.
 doi:10.1016/j.wombi.2009.06.002
- Gizzo, S., Andrisani, A., Noventa, M., Di Gangi, S., Quaranta, M., Cosmi, E., . . . Ambrosini, G. (2015). Caesarean section: could different transverse abdominal incision techniques influence postpartum pain and subsequent quality of life? A systematic review. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 10(2), e0114190. doi:10.1371/journal.pone.0114190
- Goodman, P., Mackey, M. C., & Tavakoli, A. S. (2004). Factors related to childbirth satisfaction. *Journal Of Advanced Nursing*, 46(2), 212-219.
- Gottvall, K., & Waldenstrom, U. (2002). Does a traumatic birth experience have an impact on future reproduction? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 109(3), 254-260.
- Hanley, G. E., Munro, S., Greyson, D., Gross, M. M., Hundley, V., Spiby, H., & Janssen, P. A. (2016). Diagnosing onset of labor: a systematic review of definitions in the research literature. *BMC Pregnancy And Childbirth*, 16, 71. doi:10.1186/s12884-016-0857-4
- Heimstad, R., Romundstad, P. R., Hyett, J., Mattsson, L. A., & Salvesen, K. A. (2007). Women's experiences and attitudes towards expectant management and induction of labor for post-term pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 86(8), 950-956.

- Hernández-Martínez, A., Pascual-Pedreño, A. I., Baño-Garnés, A. B., Melero-Jiménez, M. R., Tenías-Burillo, J. M., & Molina-Alarcón, M. (2016). Predictive model for risk of cesarean section in pregnant women after induction of labor. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*, 293(3), 529-538. doi:10.1007/s00404-015-3856-1
- Herstad, L., Klungsoyr, K., Skjaerven, R., Tanbo, T., Forsén, L., Åbyholm, T., & Vangen, S. (2015). Maternal age and emergency operative deliveries at term: a population-based registry study among low-risk primiparous women. *BJOG: An International Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, 122(12), 1642-1651. doi:10.1111/1471-0528.12962
- Hildingsson, I., Karlström, A., & Nystedt, A. (2011). Women's experiences of induction of labour – Findings from a Swedish regional study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 51(2), 151-157. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01262.x
- Hofmeyr, G. J., Gülmezoglu, A. M., & Pileggi, C. (2010). Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10). doi:10.1002/14651858.CD000941.pub2
- Karlström, A., Lindgren, H., & Hildingsson, I. (2013). Maternal and infant outcome after caesarean section without recorded medical indication: findings from a Swedish case–control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(4), 479-486. doi:10.1111/1471-0528.12129
- Kennedy, H. P., & Lowe, N. K. (2001). Science and midwifery: paradigms and paradoxes. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 46(2), 91-97.
- Kolås, T., Hofoss, D., Daltveit, A. K., Nilsen, S. T., Henriksen, T., Häger, R., . . . Øian, P. (2003). Indications for cesarean deliveries in Norway. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 188(4), 864-870. doi:10.1067/mob.2003.217
- Kunnskapscenteret. (2012). Kunnskapsbasert praksis. Retrieved 28 august 2016, from Høgskolen i Bergen <http://kunnskapsbasertpraksis.no/kunnskapsbasert-praksis/>
- Lange, A. P., Secher, N. J., Westergaard, J. G., & Skovgård, I. (1982). Prelabor evaluation of inducibility. *Obstetrics And Gynecology*, 60(2), 137-147.
- Larsson, M., Aldegarmann, U., & Aarts, C. (2009). Professional role and identity in a changing society: three paradoxes in Swedish midwives' experiences. *Midwifery*, 25(4), 373-381.
- Laughon, S. K., Berghella, V., Reddy, U. M., Sundaram, R., Lu, Z., & Hoffman, M. K. (2014). Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor. *Obstetrics And Gynecology*, 124(1), 57-67. doi:10.1097/AOG.0000000000000278

- Lee, P. H. (2014). Should we adjust for a confounder if empirical and theoretical criteria yield contradictory results? A simulation study. *Scientific Reports*, 4, 6085.
doi:10.1038/srep06085
- Luyben, A. G., Wijnen, H. A., Oblasser, C., Perrenoud, P., & Gross, M. M. (2013). The current state of midwifery and development of midwifery research in four European countries. *Midwifery*, 29(5), 417-424. doi:10.1016/j.midw.2012.10.008
- Lydon-Rochelle, M., Holt, V. L., Easterling, T. R., & Martin, D. P. (2001). Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *New England Journal of Medicine*, 345(1), 3-8.
- Maghoma, J., & Buchmann, E. J. (2002). Maternal and fetal risks associated with prolonged latent phase of labour. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 22(1), 16-19.
- Megalo, A., Petignat, P., & Hohlfield, P. (2004). Influence of misoprostol or prostaglandin E(2) for induction of labor on the incidence of pathological CTG tracing: a randomized trial. *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology*, 116(1), 34-38.
- Nystedt, A., Högberg, U., & Lundman, B. (2005). The negative birth experience of prolonged labour: a case-referent study. *Journal of Clinical Nursing*, 14(5), 579-586.
doi:10.1111/j.1365-2702.2004.01105.x
- Pallant, J. (2013). *SPSS Survival Manual* (5 ed.).
- Pevzner, L., Rayburn, W. F., Rumney, P., & Wing, D. A. (2009). Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstetrics & Gynecology*, 114(2 Pt 1), 261-267.
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2012). *Nursing research*. Philadelphia, Pa.: Wolters Kluwer Health.
- Pollard, K. C. (2011). How midwives' discursive practices contribute to the maintenance of the status quo in English maternity care. *Midwifery*, 27(5), 612-619.
- Powers, B. L., Wing, D. A., Carr, D., Ewert, K., & Di Spirito, M. (2008). Pharmacokinetic profiles of controlled-release hydrogel polymer vaginal inserts containing misoprostol. *Journal of Clinical Pharmacology*, 48(1), 26-34.
- Reynolds, J. L. (1997). Post-traumatic stress disorder after childbirth: the phenomenon of traumatic birth. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*, 156(6), 831-835.
- Righetti-Veltima, M., Conne-Perréard, E., Bousquet, A., & Manzano, J. (1998). Risk factors and predictive signs of postpartum depression. *Journal of Affective Disorders*, 49(3), 167-180.

- Shetty, A., Burt, R., Rice, P., & Templeton, A. (2005). Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour--a questionnaire-based study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*, *123*(1), 56-61.
- Statens legemiddelverk. (2014). Misodel - 200 mikrog. Retrieved 25 september 2016
<https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=3bc25030-6595-42ba-b88d-703222dbd7b5&searchquery=misodel&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
- Stephenson, M. L., & Wing, D. A. (2015a). Misoprostol for induction of labor. *Seminars in Perinatology*, *39*(6), 459-462. doi:10.1053/j.semperi.2015.07.008
- Stephenson, M. L., & Wing, D. A. (2015b). A novel misoprostol delivery system for induction of labor: clinical utility and patient considerations. *Drug Design, Development And Therapy*, *9*, 2321-2327. doi:10.2147/DDDT.S64227
- Storvik, A. G. (2012). Brukte magesårmedisin til å igangsette fødsel - hjerneskade hos to barn. *Dagens Medisin*. Retrieved from
<http://www.dagensmedisin.no/artikler/2012/06/06/brukte-magesarmedisin-til-a-igangsette-fodselse--hjerneskade-hos-to-barn/>
- Størksen, H. T., Garthus-Niegel, S., Adams, S. S., Vangen, S., & Eberhard-Gran, M. (2015). Fear of childbirth and elective caesarean section: a population-based study. *BMC Pregnancy And Childbirth*, *15*, 221-221. doi:10.1186/s12884-015-0655-4
- Swain, J. E., Tasgin, E., Mayes, L. C., Feldman, R., Constable, R. T., & Leckman, J. F. (2008). Maternal brain response to own baby-cry is affected by cesarean section delivery. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, *49*(10), 1042-1052. doi:10.1111/j.1469-7610.2008.01963.x
- Tenore, J. L. (2003). Methods for cervical ripening and induction of labor. *Am Fam Physician*, *67*(10), 2123-2128.
- Thomassen, M. (2013). *Vitenskap, kunnskap og praksis*. Oslo: Gyldendal Akademisk.
- van Gemund, N., Scherjon, S., LeCessie, S., van Leeuwen, J. H. S., van Roosmalen, J., & Kanhai, H. H. H. (2004). A randomised trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. *BJOG: An International Journal Of Obstetrics And Gynaecology*, *111*(1), 42-49.
- Vinturache, A., Moledina, N., McDonald, S., Slater, D., & Tough, S. (2014). Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC Pregnancy And Childbirth*, *14*, 422-422. doi:10.1186/s12884-014-0422-y

- Waldenstrom, U., Hildingsson, I., Rubertsson, C., & Radestad, I. (2004). A negative birth experience: prevalence and risk factors in a national sample. *Birth*, 31(1), 17-27.
- Watson, J., Turnbull, B., & Mills, A. (2002). Evaluation of the extended role of the midwife: the voices of midwives. *International Journal of Nursing Practice*, 8(5), 257-264.
- Wing, D. A. (1999). Labor induction with misoprostol. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 181(2), 339-345.
- Wing, D. A., Brown, R., Plante, L. A., Miller, H., Rugarn, O., & Powers, B. L. (2013). Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 122(2 Pt 1), 201-209.
- Wing, D. A., Miller, H., Parker, L., Powers, B. L., & Rayburn, W. F. (2011). Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 117(3), 533-541.
- Wing, D. A., Tran, S., & Paul, R. H. (2002). Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 186(6), 1237-1240.
- Yli, B. M., Kessler, J., Eikeland, T., Henriksen, T., Hjelle, S., Blix, E., . . . T, N. L. (2014). Veileder i fødselshjelp 2014. Fosterovervåkning under fødsel, avnavling og syre-baseprøver fra navlesnor. *Norsk gynekologisk forening*.

Vedlegg 1. Author Guidelines Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS)

Updated May 2016

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (AOGS) is an international journal of obstetrics and gynecology and publishes articles on all aspects of women's health. Priority is given to articles containing original and innovative research data that have clinical relevance. The journal is owned by the Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG) and published by Wiley.

Manuscript submission

Submission to the journal is made through <http://mc.manuscriptcentral.com/aogs>. For additional assistance, contact the Editorial Office at: acta.obstet.gynecol@obgyn.gu.se.

In accordance with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) recommendations, we encourage all contributing authors to link their name with Open Researcher and Contributor Identification (ORCID ID - www.orcid.org).

Please prepare your manuscript giving careful attention to the journal's [language, style and format](#). Perform a professional linguistic revision before submission and write a [cover letter](#). Follow the specific guidelines for the type of manuscript you plan to submit: [original research article](#), [systematic review](#), [state-of-the-art review](#), [commentary](#), and [letter to the Editor](#).

AOGS does not publish case reports. [Editorials](#) and [book reviews](#) are by invitation only.

Editorial decision

Evaluation of the manuscript includes a [combined editorial and external peer-review process](#). Decisions are made based on the quality of submitted manuscripts including novelty of the idea/hypothesis, reliability of data, appropriateness of interpretation of findings, validity of results and conclusions. Ethical aspects, language and presentation, clinical implications, relevance to the journal's readership and overall priority will also be taken into account during the decision making process.

Publication and Copyright

After acceptance for publication, the authors can choose between copyright transfer and open access. Please read the specific information on the possibilities and conditions as well as the timeline of the [publication process](#).

Publication ethics

AOGS is a member of the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE) and please note that by submitting your manuscript to AOGS you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published articles.



Manuscript language, style and format

Language

Authors for whom English is a second language may choose to have their manuscript professionally edited before submission. The English Language Editing Service can help to ensure your paper is clearly written in standard, scientific English language appropriate to your discipline. Visit [Wiley English Language Editing Service](#) to learn about the different options. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

Manuscripts should be written in clear and concise scientific English, and American spelling should be used throughout (see below). It is the responsibility of authors to ensure the quality of the language in submitted manuscripts. Note that command of colloquial English is not sufficient and this is not the same as scientific medical English for which professional services may be needed (see example [here](#)).

Style and format

The text of your article must be prepared using a word processing program and saved as a .doc, .rtf, or .ps file (no pdf files please). The text should use 1.5 spacing with generous margins. Times New Roman in 12 pt size is the preferred font style. Smaller spacing and font may be used for the reference list, within tables and figures, but the font style should match that of the text.

Specific advice

Note that “e” and “o” is used instead of “ae” or “oe” (gynecology instead of gynaecology, cesarean instead of caesarean, anemia instead of anaemia, hematology instead of haematology, fetus instead of foetus, and estrogen instead of oestrogen).

Numbers one to nine that are free-standing in the text should be spelt out; for 10 or more people, objects, days, months etc. use Arabic numerals.

“Women” is generally preferred to “patients” where possible and where disease is not the issue in question. The use of the term "subjects" is discouraged as a less than ideal reference to women. “Relation to, with, between” is preferred to “relationship”, which should be

reserved for what is interpersonal. Birthweight should be one word, as is "percent". Use appropriate symbols such as \leq , \geq , \pm , \otimes , TM where indicated. Write "such as" or "for example" instead of "e.g." and "vs." instead of "versus".

Cover letter

In a cover letter authors should introduce the material sent to the journal, and comment on its appropriateness for the journal or other reasons that prompted submission to AOGS. Indicate, if appropriate, that you have followed the specific [EQUATOR reporting guidelines](#) for your type of study.

For clinical trials involving intervention, authors must provide the trial registration number and the name of the publicly accessible registry in which the trial has been registered.

Authors should also inform the Editors of any special circumstances or details regarding the submitted material, including prior submission/publication of the material or parts of the material to another journal or another language.

In case the manuscript has been reviewed elsewhere before this submission, please include the reviews and your responses to prior criticism. Although our peer review will proceed independently of previous evaluation, it may help to expedite the decision process. Preferred and non-preferred reviewers may be mentioned.

A paragraph in the Cover Letter explaining each author's contribution is required, but contributions to authorship are not published in the journal.

⇒ [See format summary here](#)

Original Research Article

Manuscript structure

Title page, Conflicts of Interest statement, Abstract, Keywords, Abbreviations, Key Message, Main text, including; Introduction, Material and methods, Results, and Discussion, Acknowledgments, Funding Statement, References, Legends of Tables and Figures, and Tables and/or Figures.

- **Title page** – should include: a) full title of the article (title should be descriptive, clear, concise and incorporate keywords/phrases without using abbreviations or proprietary names) b) running headline (for page heading, max 49 characters), c) all contributing authors with full name (first name, middle name(s) if appropriate, and surname followed by degrees, and d) affiliation(s) (institution, town and country) in English. Affiliations are marked with superscript numbers. Provide separately the corresponding author (only one) details to whom all decision letters and page proofs will be communicated (give the professional address and include telephone with country code and e-mail).

- **Conflicts of Interest notification** - all authors must state explicitly whether potential conflicts of interest do or do not exist on a separate page following the title page. Authors are responsible for disclosing all financial and personal relationships that could be viewed as

presenting a potential conflict of interest (such as patent or stock ownership, consultancies, speaker's fees, personal, political, intellectual or religious interests).

- **Abstract** – a structured abstract of no more than 250 words is required, subdivided into the following sequential sections: Introduction, Material and Methods, Results, and Conclusions.

- **Keywords** - include 5-8 keywords for indexing services and other search facilities for published material. Standardized medical subject headings (MeSH terms) are preferred.

- **Abbreviations** - Provide a list of abbreviations used in the text after the key words. Use only widely accepted and conventional abbreviations. If an abbreviation appears four times or less in the manuscript it should not be used.

- **Key Message** - Provide a key message from the article, which will be published in a box at the front of the article. This should contain one to three short sentences (maximum of 40 words) phrased differently from the conclusion. Emphasize the main problem targeted and to what degree it was solved or new knowledge was added.

- **Main text** - The text should be 1000-3000 words and structured with the following headings (bold, lower case): *Introduction* (including hypothesis, aims and objectives), *Material and methods* (including information on consent, ethics approval and statistical analysis), *Results* and *Discussion* (including interpretation of main findings, validity of results, strengths and limitations of the study and conclusion). Subheadings should be limited except when describing complicated methodology.

- **Introduction**

Provide a relevant background and introduce the problem being investigated citing key published work. Clearly state the purpose or objective of the research and what questions are to be addressed or answered – preferably in one page or less.

- **Material and methods**

The design of investigations, methods of analysis, source of data and outcome measures should be described in sufficient detail to permit the study to be repeated by others and must include specification of all statistical methods. See also EQUATOR reporting guidelines on www.Equator-network.org.

Present methods of statistical analyses and, when appropriate, power calculations in a separate subdivision or paragraph. State what statistical methods were used for different parts of the study and give details of test values as appropriate. Cite statistical software programs used. Express probability values (*p*, small letter in italics) to no more than three decimals after the first 0 before the decimal point (such as 0.001). Confidence intervals (CI) should be reported using a semi-colon and with a dash between values (such as CI; 1.84-3.26), and in tables they should be in a separate marked column. Write “percent” in one word or use %. In tables use the % mark above a column or percentage values and avoid internal brackets/parentheses in the tables. For mathematical equations use italic type for variables and single letters and write them on a single line if possible.

Measurements should be expressed in SI units with the exception of blood pressure (mmHg). See also the IUB Biochemical Nomenclature on <http://www.chem.qmw.ac.uk/iubmb/> for further information.

Decimals should be indicated by points (not commas) after the whole number (for example 0.5; 0.001) and thousands by an extra space for figures over 9999, but not by commas or points (for example 1000, 20 500).

Generic names of drugs should be used unless a proprietary name is directly relevant. Any specialized equipment, chemical or pharmaceutical product cited in the text must be accompanied by the manufacturer's web-address.

In the end of the Material and methods section, authors should include specific information on ethical committee/institutional review board approval (e.g. name of the ethical committee, reference number and date of approval) and - if applicable - data protection authority permission. For the clinical trials, authors must provide the trial registration number and the name of the publicly assessable registry it is registered in.

- *Results*

Present the findings in appropriate detail. Duplication between text and tables or figures should be avoided. Related subject matters should be joined in paragraphs (avoid one sentence paragraphs).

- *Discussion*

Raise implications of the findings reported and compare them with those of earlier reports. The focus of this section should be the importance of the actual main findings to clinicians and patient care. It may be helpful in developing arguments to reiterate some of the findings, but avoid repetition of results given earlier in the article. A complete review of the literature is not necessary, nor to restate in detail findings from other studies. Strengths and limitations of the study should be discussed. A final concise summary (conclusions) in one short paragraph at the end of discussion can be helpful. Although some degree of speculation is permissible, avoid unfounded conclusions.

- **Acknowledgments** - Persons who have made a valuable contribution but do not meet the [criteria for authorship](#) should be listed in an acknowledgments section at the end of the manuscript. Use plain language and avoid adjectives.

- **Funding** – Financial and material support must be acknowledged. Grant bodies and major financial contributors should be listed. If no specific funding was obtained, this should also be stated.

- **References** –The ‘Vancouver style’ of references must be applied (straight variety). No more than 30 references are accepted as a general rule.

State the references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text, using full-size Arabic numerals within parentheses (not in superscript) and before a period or comma. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. List all authors when six or fewer, when seven or more, list the first six and add ‘et al.’. Abbreviations of journal titles are shown in the List of Journals in Index Medicus.

Unpublished data, personal communications, statistical programs, "papers" presented at meetings, abstracts and manuscripts submitted for publication cannot be used as a reference. Information from such sources including web-pages may be cited in the text with the sources

given in parentheses. Articles accepted by peer reviewed publications but not yet published are not acceptable as references until they are in Epub format when a DOI number may be cited.

Examples of the most commonly used reference types are provided here:

Standard journal article:

Perlman S, Kjer JJ. Ovarian damage due to cyst removal: a comparison of endometriomas and dermoid cysts. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95:285-90.

Dodd JM, Newman A, Moran LJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN et al. The effect of antenatal dietary and lifestyle advice for women who are overweight or obese on emotional well-being: the LIMIT randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95:309-18.

If the language is not English, add the translated title in brackets, such as:

Janson PO, Friden B. Du sköna nya värld. Mänskliga embryon genom kloning: Vad är möjligt och vad är önskvärt? [Brave New World". Human embryo cloning: what is possible and what is eligible?] (in Swedish. No abstract available.) *Lakartidningen.* 2004;101:760-3.

Book:

Bø K, Berghmans B, Mørkved S, Van Kampen M (eds.). Evidence-based physical therapy for the pelvic floor. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2007.

Chapter in book:

Geirsson RT. Midpregnancy problems. In: James DK, Weiner CP, Steer PJ, Gonik B (editors). High Risk pregnancy. 3rd edition. Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2006. pp. 125-37.

Internet sources:

The Australian Guide to Health Eating. Available online at: <https://www.eatforhealth.gov.au/guidelines/australian-guide-healthy-eating> (Accessed March 12, 2015).

For more examples of how to refer to different sources, consult the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References - click [here](#).

• **Tables and Figures** - The total number of tables and figures combined should not exceed eight. Large tables or figures may have to be published as Supporting Information (see section on Supporting Information). Authors are encouraged to consider this option themselves when the manuscript is being prepared. The journal will decide on the final location of tables and figures in the article (do not indicate this in the text). Legends should be provided after the references and before the tables. Legends must be fully explanatory so that they can be interpreted independently. Avoid abbreviations when possible and define any abbreviations used.

• **Tables** – Should be made using Excel or the table feature provided in Word. Tables may be placed on separate pages with their legends placed above the body of the table. Tables must be concise and self-explanatory. Keep the format simple, with no background color. Use

sequential Arabic numerals for tables in both text and legends. Footnotes may be used to define any abbreviations used in the table and annotations in superscript letters in italics.

• **Figures** - Figures should be submitted as separate files. All figures should be cited in the text in numerical order using Arabic numerals. When submitting artwork electronically, please read the information on the Wiley's website [here](#). Vector graphics (such as line artwork) should be saved in Encapsulated Postscript Format (EPS), and bitmap files (e.g. photographs) in Tagged Image File Format (TIFF). Other compatible figure formats are .jpg, .gif, .bmp, .xls and .ppt, but not PDF. Line art must be scanned at a minimum of 800 dpi, photographs at a minimum of 300 dpi. Figures based on previously published material must be accompanied by evidence of full permission to reproduce the figure from author(s)/publisher(s) or copyright holder.

Color figures may be published for free in the online version of the article, i.e. free color-on-the-web (CoW) service. For the print version of the journal, authors are required to pay for any color illustrations. If you are willing to pay for the color figures for the print publication you must complete and return a [color work agreement form](#) before your article can be published. If you are unable to download the form, please contact the Editorial office.

Please return the completed form to the following postal address:

Customer Services (OPI)
John Wiley & Sons Ltd,
European Distribution Centre
New Era Estate, Oldlands Way, Bognor Regis
West Sussex PO22 9NQ
United Kingdom

Please note that if you have chosen this option your article will not be published until OPI has received your original hard copy color work agreement form.

If you are not willing or able to cover the costs of reproducing color figures in print, your figures may be published in color for free in the online version of the article, but they will appear in black and white in the print version. To take advantage of the free color-on-the-web (CoW) service, please ensure that the figures are suitable for both color and black and white reproduction. If you have any questions, please contact the Production Editor at glee2@wiley.com

• **Supporting Information** - Supporting Information is linked to the article on the web and should enhance the parent article but should not be essential to understand the article content in the print edition of the journal. Please do not include Supporting Information within the main manuscript file, but upload as separate file(s).

Provide a legend on each Supporting Information item after the References, in the order in which the material is cited in the text. Include a title and a brief summary of the content. For audio and video files, include also the author's name(s), videographer, participants, length (minutes), and size (MB). Permission statements from patients or other relevant individuals may be required.

All Supporting Information must be uploaded as separate file(s) named Supporting Information, table S1, table S2, figure S1 etc.

Supporting Information content may include text documents, questionnaires, tables, figures, graphics, illustrations, audio and DVD/video material, research protocols and mathematical calculations. Videos will be included as supporting information. For further instructions, click [here](#). Supporting document information with a web-directory as to where they are found will be at the back of the text.

Authors reporting results from a questionnaire survey should include a copy of the questionnaire used (original language and/or English translation) together with the manuscript, unless the questionnaire is in common use and/or published before, when a reference will suffice. Supporting Information is subject to the terms in the Copyright Transfer Agreement form, but authors are solely responsible for the accuracy and content of the material provided (a publisher's disclaimer is added).

Authors are encouraged and may even be asked to submit anonymized raw data as supporting information to make their study more transparent and reproducible by others.