

# Cytotec til framköllunar fæðinga

Cytotec eða misoprostol er prostaglandín E1 analog þ.e.a.s virkar eins og náttúrulegt prostaglandín.

Samdráttareiginleikar prostaglandína á leg voru uppgvötváðir um 1969 þegar það var fyrst notað til gangsetninga á 10 konum (1). Náttúruleg prostaglandín hafa mjög stuttan helmingunartíma og þarf að gefa mjög háa skammta með stuttu millibili ef áhrifa á að gæta. Einnig voru algengar aukaverkanir frá meltingarvegi og lélegt geymsluþol var til vandræða. Þannig var fljótlega hætt að nota hin náttúrulegu prostaglandín og í staðinn farið að þróa lyf með sömu virkni, en með lengri helmingunartíma og færri aukaverkanir. Þannig hafa prostaglandín analogar eins og Prostin (Dinoproston) og Cytotec tekið yfir og eru notuð í dag í stað hinna náttúrulegu prostaglandína.

Árið 1967 komu í ljós verndandi áhrif prostaglandína á magaslímhúðir, en þau minnka seyti á magasýrum (2).

Í framhaldinu hófst framleiðsla Cytotec til notkunar gegn magasárum. Árið 1987 er fyrst lýst áhrifum Cytotec á þungað leg og eftir það var það talsvert notað ólöglega til fóstureyðinga, sérstaklega í rómönsku Ameríku. Beitt hefur verið þrýstingi og mótmælum gegn framleiðandanum vegna þessa sem tafið hefur fyrir markaðsetningu lyfsins í fæðingar- og kvensjúkdómum.

Til þess að hægt sé að skrásetja Cytotec til notkunar við framköllun fæðinga þarf geysilega stórar og kostnaðasamar rannsóknir. Þar að auki er erfitt að fá leyfi til rannsókna á þunguðum konum, m.a. af siðferðislegum ástæðum. Einkaleyfi Searle lyfjafyrirtækisins rann út 2005 og eru nú fleiri fyrirtæki sem framleiða Cytotec og fæst það t.d. í Brasilíu og Egyptalandi sem 25 mikrógrömm til gjafar í leggöng við framköllun fæðinga. Bandaríska matvæla- og lyfjastofnunin (FDA) samþykkti árið 2003 notkun Cytotec til fóstureyðinga. Sama stofnun hefur ekki samþykkt notkun Cytotec til framköllunar fæðinga en hefur heldur ekki bannað notkun þess í þessum tilgangi



Berglind Steffensen  
sérfræðingur í fæðingar- og  
kvensjúkdómum Landspítalanum

og hefur gefið út yfirlýsingu um að sé það notað skal gæta fyllstu varkárni, fylgja bestu fáanlegu rannsóknum og gagnreyndri læknisfræði hverju sinni. Auk þess skal halda skrá um notkun og virkni (3)

Alþjóða heilbrigðismálastofnunin (WHO) hefur bætt Cytotec á lyfjalista stofnunarinnar (Model list for drugs for induction of labour and abortion) sem nauðsynlegt lyf í fæðingar og kvensjúkdómum (4).

Benda má á fleiri lyf sem notuð eru í fæðingarfræði þrátt fyrir að lyfið sé ekki skrásett til þeirrar notkunar (off-label). Þar má nefna m.a. Bricanyl og Adalat sem notuð eru til að draga úr samdráttum í legi, Betametason sem gefið er til örva lungnaþroska fósturs, magnesíum dreypi til að draga úr krampahættu í alvarlegri meðgöngueitrun, progesterone til að reyna að hindra fyrirburafæðingu. Þessi lyf eru öll gefin eftir ákveðnum reglum og fyllsta öryggis er gætt.

Cytotec var fyrst notað til framköllunar fæðinga árið 1987 vegna dáins fósturs og 1991 hjá lifandi fóstri (5). Hafa yfir 100 rannsóknir verið birtar þar sem fjallað er um notkun þess og verkunarmáta við framköllun fæðinga. Cytotec er hægt að gefa um munn,

undir tungu, í leggöng eða endaparm.

Það veldur samdráttum í legi með að bindast EP2/EP3 prostaglandín viðtökum í legi, en það hefur einnig mýkjandi og styttandi áhrif á legháls.

Ekki er vitað nákvæmlega hvernig Cytotec hefur áhrif á leghálsinn en það virðist vera vegna áhrifa á bandvefinn (6).

Aukaverkanir eru ekki tíðar, en eru helst frá meltingarvegi; ógleði, niðurgangur og uppköst. Lýst hefur verið hita og hrolli. Legbrestur er mjög sjaldgæf en alvarleg aukaverkun en hefur nánast eingöngu sést hjá konum sem hafa ör á legi. Saga um keisarskurð, aðgerð eða ör á legi er algjör frábending fyrir notkun á Cytotec. Þess má þó geta að á mjög mörgum stöðum eru notuð prostaglandín (Prostíntöflur/Gel) önnur en Cytotec þrátt fyrir ör á legi. Hjá konum með sögu um fyrri keisara sem reyna fæðingu um leggöng er tíðni legbrests um 0,5-1,0%. Þar sem legbrestur er svo sjaldgæf aukaverkun þyrfti rannsókn með um 60 þúsund konum með sögu um ör á legi ef finna ætti hvort tíðni legbrests er aukin eftir gjöf Cytotecs (7).

Hætta á legbresti er einnig til staðar eftir gjöf Prostíns. Framköllun fæðingar eykur ekki hættuna á legbresti hjá konum með ör í legi samanborið við sjálfkrafa sótt.

Niðurstöður frá kerfisbundnu yfirliti (Systematic Review-2008) (8) þar sem 70 rannsóknir voru teknar til skoðunar sýndu að sé Cytotec gefið í stærri skammti en 25 mikrógrömm eru marktækt fleiri sem fæða innan 24 klst., minni þörf er á Oxytósíni og mænu-rótardeygingu, en meira var um oförvun (fleiri en 6 samdrættir á 10 mín) og lituðu legvatni þó án þess að hafa áhrif á börnin. Það var ekki meira um vökudeildarinnlagnir eða slæma útkomu hjá börnunum.

Rannsókn sem birtist í British Journal of Obstetrics and Gynecology í september 2008 bar saman notkun á Prostíni 3 mg og Cytotec 25 mikrógrömm gefið í leggöng. Um 300 konur voru í hvorum

hóp. Frumbyrjur með óhagstæðan legháls fengu þó 50 mikrógrömm sem fyrsta skammt og síðan 25 mikrógrömm. Niðurstaðan var sú að lyfin voru algjörlega sambærileg hvað varðar fjölda fæðinga innan 24 tíma (Cytotec 47% og Prostín 43%). Það var engin munur á oförvun legs, keisaratiðni eða alvarlegum aukaverkunum hjá móður eða barni. Enginn legbrestur átti sér stað í rannsókninni. Það virðist því vera ljóst að í 25 mikrógramma skammti er Cytotec sambærilegt Prostíni og öruggt í notkun (9).

Þá gæti einhver spurt; ef það virkar ekki hraðar eða er betra en Prostín hvers vegna þá að nota það? Svarið er að í fyrsta lagi er það margfalt ódýrara og í öðru lagi má geyma það við stofuhita. Sé það notað í hærri skömmtum virðist það samkvæmt fjölmörgum rannsóknum vera virkara en Prostín, þ.e. stytta lengd fæðingar. Hins vegar er meiri hætta á oförvun legs en engin neikvæð áhrif á nýbura (8).

Á kvennadeild Landspítalans hefur Cytotec verið notað til framköllunar fæðinga frá 15. maí 2008. Sú leið var valin að gefa lyfið sem 50 microgrömm undir tungu þar sem rannsóknir hafa sýnt að sá skammtur sé sambærilegur við 25 mikrógrömm gefið í leggöng og hugsunin var að fækka þannig skoðunum á leghálsi hjá konunum. Notkun Cytotec er skráð á sérstökum eyðublöðum hjá öllum konum sem það fá. Nú liggja fyrir frumniðurstöður hjá þeim tæplega 170 konum sem fengið hafa Cytotec frá því notkun hófst í maí sl. Þær niðurstöður eru sambærilegar við það sem lýst hefur verið í erlendum rannsóknum (5, 8, 9, 10). Engar alvarlegar aukaverkanir hafa komið fram. Þessar niðurstöður verða birtar í heild sinni síðar.

Tæplega 20 ára reynsla á notkun Cytotec til framköllunar fæðinga gefur tilefni til þess að álykta, að sé lyfið gefið í lágum skömmtum og farið sé eftir bestu fáanlegu rannsóknum og gagnreyndri læknisfræði sé notkun þess hættulítill. Í rannsóknum hefur verið sýnt fram á að Cytotec er sambærilegt við Prostín sem



notað hefur verið á kvennadeild LSH til margra ára (7,8). Á kvennadeild LSH hafa verið gerðar verklagsreglur um notkun Cytotec og eru þær endurskoðaðar reglulega. Lögd er áhersla á skilvirkni, hagkvæmni og öryggi í allri fæðingarþjónustu og er notkun Cytotec liður í þeirri stefnu.

### Heimildir

- (1) Karim, S. M. M., Trussel, R. R., Patel, R. C., Hillier, K. (1968). Response of pregnant uterus to prostaglandin-F2 alfa-induction of labour. *BMJ*, iv: 621-623
- (2) Robert, A., Nezamis, J. E., Phillips, J. P. (1967). Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. *AM J Digest*, 12, 1073
- (3) Weeks, A., Faundes A. (2007). Misoprostol in obstetrics and gynecology. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 99, 156-159.
- (4) World Health Organization. *15th WHO Model list of Essential Medicines*. Geneva: WHO march 2007

- (5) Souza, A. R. S., Amorim, M. M. R., Feitosa, F. E. L. (2008). Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG*, 115, 1340-1349.
- (6) Tang, O. S., Gemzell-Danielsson, K., Ho, P.C. (2007). Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 99, 160-167.
- (7) Weeks, A., Alfirevic, Z., Faundes, A., Hofmeyr, G. J., Safar, P., Wing, D. (2007). Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 99, 194-197.
- (8) Hofmeyr, G. J., Gulmezoglu, A. M. (2008). Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Systematic Review Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*.
- (9) Calder, A. A., Loughney, A. D., Weir, C. J., Barber J. W. (2008). Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG*, 11, 1279-1288.
- (10) Shetty, A., Danielian, P., Templeton, A. (2002). Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J of Obstet Gynecol*, 186, 72-6.

