

Misoprostol

fra mavesår til fødsler

-En problematisk praksis

Oplæg til Folketingets Sundhedsudvalg

9/4-2013

Jette Aaroe Clausen og Eva Rydahl

Jordemoderuddannelsen, Metropol

Størrelse af problemet

- I 2005 blev **5025** igangsat på fødesteder med Misoprostol som førstevalg. I 2012 var tallet **10.275**
- I 2005 bruges ikke længere 50µg (høj dosis)- alle følger anbefalinger fra SST om 25µg (Lav dosis)
- I 2012 anvender mindst 5 fødesteder (33%) nu høj dosis på 2.dagen, dvs dosis overstiger anbefalingerne.
- **Ambulant hjemsendelse** bliver ikke praktiseret i 2005, mens det i 2012 praktiseres på samtlige fødesteder, der anvender Misoprostol (evidens mangler)
- Der findes **et godkendt** alternativ – stk.pris pr pille ca 100 kr x 2

En skelsættende begivenhed...

Forudsætningen for de første skridt



- 1) Beslutningen om at anvende Misoprostol blev taget uden for fagfællesskaberne
- 2) Manglende adgang til Misoprostol i små doser (25 og 50 µg)
- 3) Villighed til at acceptere usikkerhed (skære med kniv)
- 4) Villighed til at forbigå det godkendte lægemiddel.
- 5) Ingen krav om indberetning til Lægemiddelstyrelsen
- 6) Kendte personalet på de obstetriske afdelinger til off-label status ?

Det næste skridt: Rutinebehandling

1. Villighed hos DSOG til at 'overse' det godkendte præparat
2. Villighed til at overse, at de autoritative kilder anbefaler lav dosis
3. Lægemiddelkataloget indeholder ingen viden om Misoprostol til fødsler.
4. Off-label status forbigås i tavshed
5. Overlæger, ledende jordemødre griber ikke ind

Jordemødre anvender Misoprostol uden at kende beskrivelsen af virkning og bivirkning



Fra godkendt lægemiddel til standard off-label praksis

En skelsættende begivenhed

- 1) Forlader princippet om godkendte lægemidler som første valg
- 2) Iværksætter en hidtil uset stor produktion af off-label præparat til behandling, hvor der findes et godkendt lægemiddel.
- 3) Forlader forsigtighedsprincippet i patientbehandling
- 4)) Forlader forsigtighedsprincip i lægemiddelhåndtering på de obstetriske afdelinger

”Det har **ikke** været hensigten med adgangen til fremstilling af magistrelle lægemidler efter lægeordination, at der skulle ske en **massefremstilling** af ikke-godkendte lægemidler, når der samtidig har været industrifremstillede godkendte lægemidler til behandlingen af den pågældende sygdom”.

*Af forarbejderne til apotekslovens § 13, stk. 2,
(Folketingstidende 1994-1995, Tillæg A, side
626)*

Et forbedret behandlingstilbud ?



Krav til nye behandlinger

Uden for forsøgsregi :

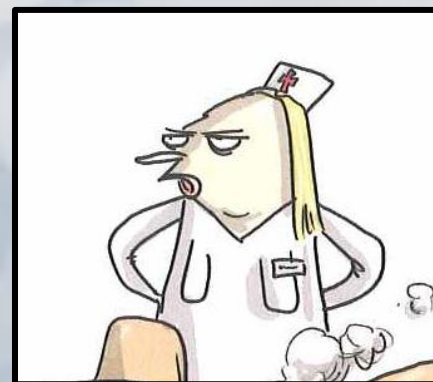
”afgørende er således om der foreligger kontrollerede undersøgelser eller overbevisende kliniske erfaringer som fører til, at den nye behandling fagligt må anses som **dokumenteret bedre end den gamle**”

(vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet, 2 juli 1999)

DSOG, pressemeddelelse

Ritzaus bureau 31 jan 2004

” Cytotec er et lægemiddel, der i dag bruges til behandling af mavesår, igangsættelser af fødsler og til abort. Producenten har imidlertid alene ønsket at registrere lægemidlet til behandling af mavesår. Ikke fordi lægemidlet ikke er **godt, sikkert og effektivt** til igangsættelser af fødsler eller abort. Det har mere end **200 videnskabelige undersøgelser af midlet til igangsættelse af fødsler hos 16.000 kvinder nemlig vist at det er”**



Og hvor blev de 200 studier af på 16.000 gravide ?

- Goldberg et al , New Engl. J. Med, vol 344, no 1, jan 2001; Misoprostol and pregnancy

82 studier :

- 4 om teratogene effekter ved brug i graviditet
- 40 om almindelige aborter
- 12 om senaborter
- 2 placeboforsøg til fødsler (ikke anvendelige)
- 2 om igangsættelser af dødfødte
- 2 studier om uterusruptur /bristet livmoder
- 5 om anvendelse til blødning efter fødslen
- 15 forsøg, med levende børn (ingen sammenlignelige med DK praksis)

Evidensen

- Intet grundlag for at sige, at præparatet er bedre / mere effektivt
- Nyeste lavdosisstudier (8 i alt) viser ens effektivitet og ens sikkerhed
- Manglende viden om sjældne alvorlige bivirkninger
- Ingen evidens for sikkerheden ved ambulantlyt hjemsendelse (1-8% hyperstimuleres)

Hvilke spørgsmål rejser cases?

Opsummering af komplikationer i 18 cases

Tilfældigt indsamlede

- 5 store blødninger
- 8 vestorme/hypertoni
- 4 moderkage-løsninger
- Mindst 2 kvinder i livsfare
- 1 bristning af arret livmoder
- 4 bristninger af uarret livmoder
- 4 dårlige børn, der retter sig
- 2- muligvis 3- spastiske børn
- 1 kvinde mengrad 20%
- 1 leverbetændelse
- 4 døde børn

Opsummering af komplikationer i cases

- Forsinket reaktionstid - op til 17 timer
- De fleste er normale fødende
- De fleste har fået lav dosis – ofte kun 1 pille
- Lægerne indberetter ikke sagerne
- Skaderne er meget voldsomme

Mulig sikkerhedsbrister



- Korrekt dosering ?
- Korrekt 'indpakning' (administrationsmåde)
- Vores cases rejser usikkerhed om absorption ('forsinket' reaktion)
- Hypotese om Misoprostol's nedbrydningsprodukter og deres vefremkaldende virkning
- Andre sikkerhedsbrister?

Barrierer



- Sygehusapotekerne har ikke været enige om at producere
- En fortløbende diskussion henover årene mellem lægemiddelstyrelse, Sundhedsstyrelse, DSOG og Regionerne

Sundhedsstyrelsen

Hvor blev de af ?

En sendrægtig Sundhedsstyrelse



- Jette henvender sig ultimo 2003. SST afviser, at der er et problem.
- Jordemoderforening henvender sig i jan. '04
- 9 måneder senere: SST skriver brev til fødesteder okt. '04
- SST følger aldrig op på deres anmodning om indberetning af bivirkninger

En sendrægtig Sundhedsstyrelse 2



- Sundhedsstyrelsen tager ikke selvstændige initiativer
- I 2004 : Forespørgsel om patient information første gang. 9 år senere : spørgsmålet er ifølge Sundhedsstyrelsen forsat uafklaret

Sundhedsstyrelsens rolle 2012-13

- **Hvor mange døde børn er der ?**
- **Sundhedsstyrelsen reagerer langsomt**
- **Er ikke interesserede i vores cases**
- **Problemet italesættes alene som fejlbehandling**
- **Dosis er alene lagt op til DSOG- man er frafaldet lav dosis**





slut