

# SWEPIS – och sen?

SWEPIS resultaten, HTA-analysen samt  
nuvarande rekommendation från SFOG och SBF  
Robsonmötet 13 mars 2020

# Publicerades 20 november 2019 i BMJ

## RESEARCH

### **Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial**

Ulla-Britt Wennerholm,<sup>1</sup> Sissel Saltvedt,<sup>2</sup> Anna Wessberg,<sup>3</sup> Mårten Alkmark,<sup>1</sup> Christina Bergh,<sup>1</sup> Sophia Brismar Wendel,<sup>4</sup> Helena Fadl,<sup>5</sup> Maria Jonsson,<sup>6</sup> Lars Ladfors,<sup>1</sup> Verena Sengpiel,<sup>1</sup> Jan Wesström,<sup>7</sup> Göran Wennergren,<sup>8</sup> Anna-Karin Wikström,<sup>6</sup> Helen Elden,<sup>3</sup> Olof Stephansson,<sup>9</sup> Henrik Hagberg<sup>1</sup>

# Design

”Multicentre, open label, randomised controlled superiority trial”

14 sjukhus i Sverige: Uppsala, Södra Älvsborg, Mölndal, Sahlgrenska/Östra, Karolinska, Södersjukhuset, Danderyd, Södra BB, Södertälje, Halland, Örebro, Falun, Visby, Norra Älvsborg

Av 2760 lågrisk-kvinnor randomiserades 1381 kvinnor till induktion v41+0 och 1379 till expektans upp till 42+1

10 000 kvinnor skulle randomiseras men studien avbröts i förtid pga 6 neonatala dödsfall i expektansgruppen mot 0 i induktionsgruppen

Studien pågick 20 maj 2016 till 13 oktober 2018

# Kriterier för deltagande

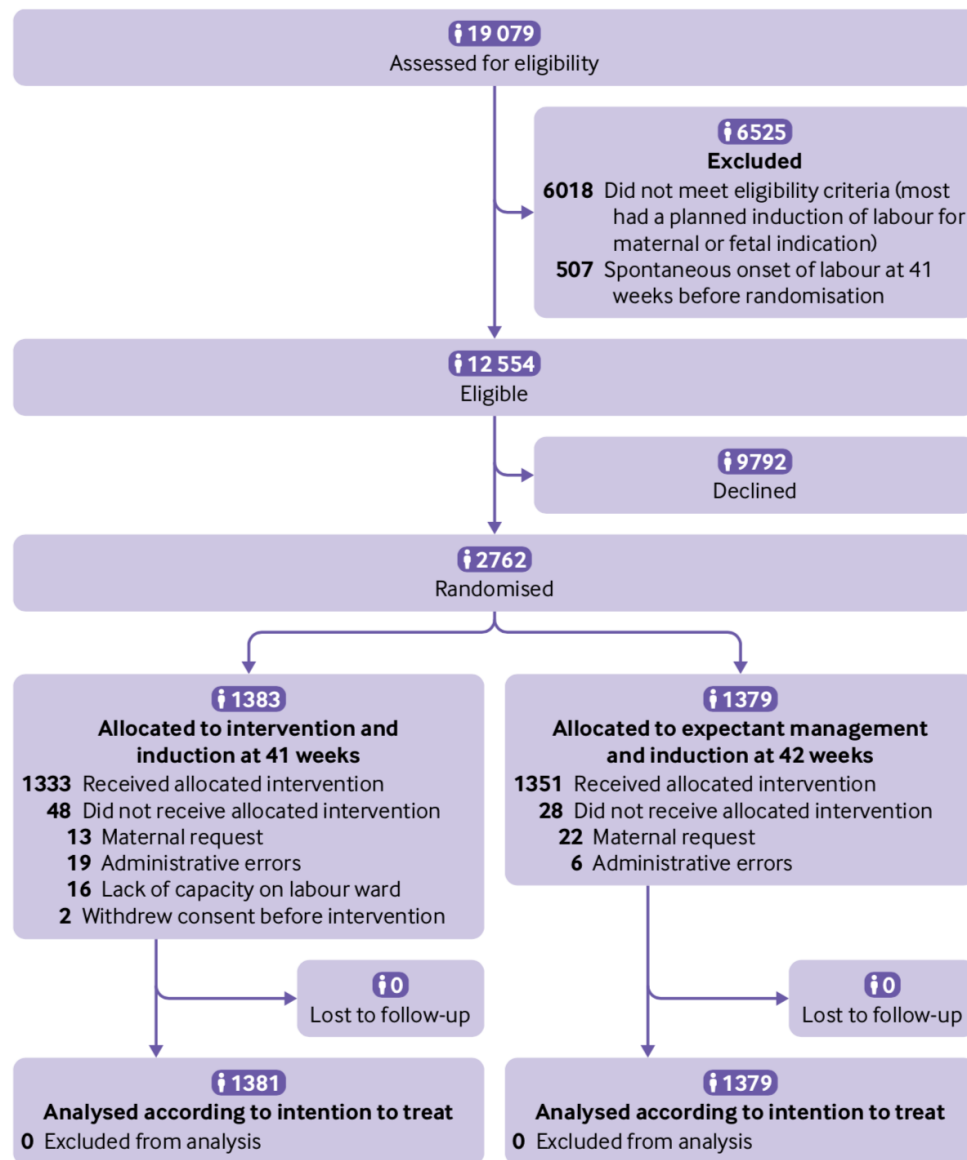
## Inklusionskriterier

- $\geq 18$  år
- Förstå muntlig och skriftlig info (18 språk)
- Enkelbörd
- Huvudbudning
- Vecka 40+6 till 41+1 enligt BPUL/ET

## Exklusionskriterier

- Tidigare sectio/annan uteruskirurgi
- Diabetes före graviditeten och insulinbehandlad GDM
- Hypertensiva graviditetssjukdomar
- Känd oligohydramnios
- Känd SGA  $\leq -2SD$
- Känd missbildning
- Kontraindikation för vaginal förlossning
- Annan medicinsk orsak som påverkar möjligheten att gå till v42

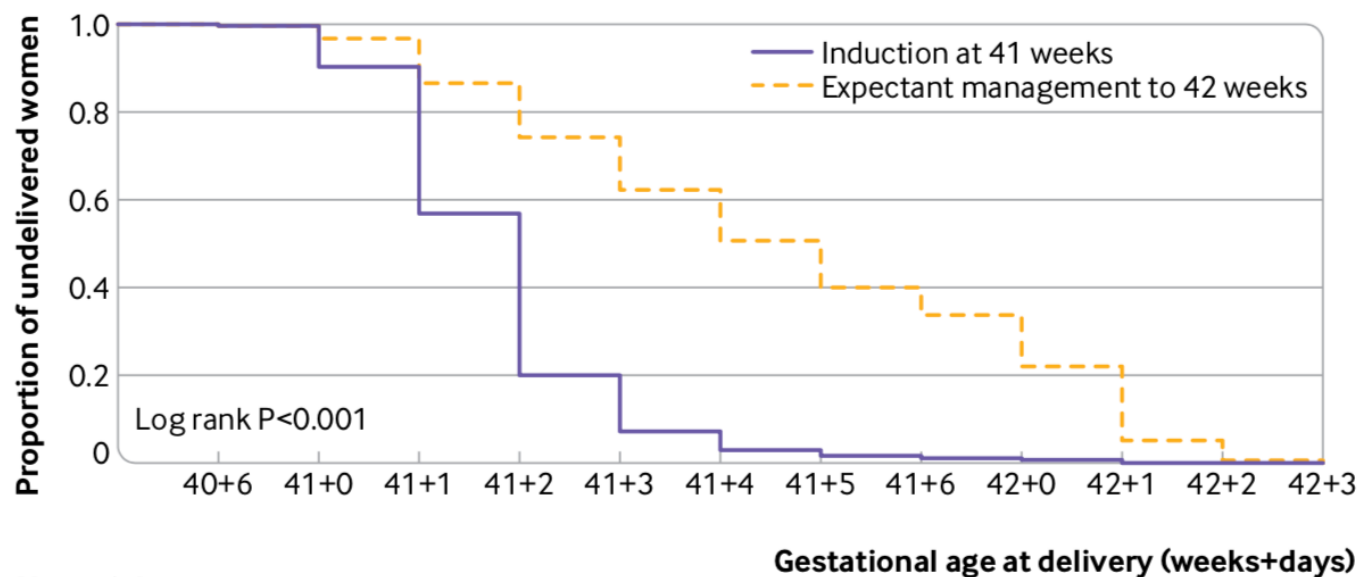
## Flödesschema för inklusion



# Strategi

- Randomisering balanserad för sjukhus och paritet
- Induktion 41+0 till 41+1 eller expektans till 42+0 (42+1),
- Alla metoder OK enligt klinikernas rutin
- Ingen specifik övervakning av gravida i expektansgruppen, utan enligt rutin i regionen
- Sedvanliga induktionsindikationer under expektansen, ex minskade FR, PE

# Följsamhet till randomisering



85% inducerades i  
induktionsgruppen

33% inducerades i  
expektansgruppen

## No at risk

Induction at 41 weeks

1380 1376 1247 788 277 101 45 27 18 13 5 1

Expectant management to 42 weeks

1379 1374 1336 1194 1026 858 700 558 467 306 74 12

# Primärt utfall

Sammanfattat utfall av dödfödsel, neonatal död, Apgar <7 vid 5 minuter,  $\text{pH}_{\text{artär}} < 7,00$  eller metabol acidosis ( $\text{pH}_{\text{artär}} < 7,05$  och  $\text{BD} > 12 \text{ mmol/l}$ ), HIE, intrakraniell blödning, kramper, mekoniumaspirationssyndrom, mekanisk ventilation <72 h, eller plexusskada:

Induktion (33) 2,4%

Expektans (31) 2,2%

ingen skillnad ( $p = 0,90$ )

## Perinatal död

Induktion (0) 0%

Expektans (6) 0,4%

statistiskt signifikant skillnad ( $p = 0,03$ )

| Variables                                                    | Induction group<br>(n=1381) | Expectant management<br>group (n=1379) | Relative risk (95% CI) | P value; mean (95% CI)<br>difference between groups |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Primary composite outcome</b>                             |                             |                                        |                        |                                                     |
| Primary composite outcome                                    | 33/1381 (2.4)               | 31/1379 (2.2)                          | 1.06 (0.65 to 1.73)    | 0.90                                                |
| <b>Subcomponents of primary composite outcome</b>            |                             |                                        |                        |                                                     |
| Perinatal/neonatal mortality (stillbirth+neonatal mortality) | 0/1381 (0.0)                | 6/1379 (0.4)                           | —                      | 0.03                                                |
| Stillbirth                                                   | 0/1381 (0.0)                | 5/1379 (0.4)                           | —                      | 0.06                                                |
| Neonatal mortality (live births with death days 0-27)        | 0/1381 (0.0)                | 1/1374 (0.1)                           | —                      | 1.00                                                |
| Neonatal morbidity                                           | 33/1381 (2.4)               | 26/1374 (1.9)                          | 1.27 (0.76 to 2.11)    | 0.43                                                |
| <b>Subcomponents of neonatal morbidity</b>                   |                             |                                        |                        |                                                     |
| Apgar score <7 at 5 minutes*                                 | 18/1381 (1.3)               | 16/1374 (1.2)                          | 1.12 (0.57 to 2.19)    | 0.88                                                |
| Metabolic acidosis†                                          | 14/661 (2.1)                | 10/644 (1.6)                           | 1.36 (0.61 to 3.05)    | 0.58                                                |
| Hypoxic ischaemic encephalopathy grades 1-3                  | 2/1381 (0.1)                | 3/1374 (0.2)                           | 0.66 (0.11 to 3.96)    | 1.00                                                |
| Intracranial haemorrhage                                     | 1/1381 (0.1)                | 2/1374 (0.1)                           | 0.50 (0.05 to 5.48)    | 1.00                                                |
| Neonatal convulsions                                         | 1/1381 (0.1)                | 3/1374 (0.2)                           | 0.33 (0.03 to 3.18)    | 0.62                                                |
| Meconium aspiration syndrome                                 | 2/1381 (0.1)                | 3/1374 (0.2)                           | 0.66 (0.11 to 3.96)    | 1.00                                                |
| Mechanical ventilation within first 72 hours                 | 3/1381 (0.2)                | 5/1374 (0.4)                           | 0.60 (0.14 to 2.49)    | 0.72                                                |
| Obstetric brachial plexus injury                             | 4/1381 (0.3)                | 1/1374 (0.1)                           | 3.98 (0.45 to 35.56)   | 0.38                                                |

# Flera sekundära neonatala utfall bättre

- Inläggning på neo färre i induktionsgruppen: 4,0% vs 6,0%
- Makrosomi färre i induktionsgruppen: 4,9% vs 8,3%
- Behandlingskrävande gulsot färre i induktionsgruppen: 1,2% vs 2,3%
- SGA färre i induktionsgruppen: 0,7% vs 1,6%

Inga sekundära utfall sämre för barnet.

Men blir det inte  
fler snitt?



# Förlossningssätt = ingen skillnad

|                            | Induktion        | Expektans        | P-värde |
|----------------------------|------------------|------------------|---------|
| Normal vaginal             | 1150/1381 (83,3) | 1140/1379 (82,7) | 0,71    |
| Instrumentell (VE/tång)    | 88/1381 (6,4)    | 91/1379 (6,6)    | 0,87    |
| Kesjarsnitt                | 143/1381 (10,4)  | 148/1379 (10,7)  | 0,79    |
| Akut sectio av alla sectio | 138/143 (96,5)   | 146/148 (98,6)   | 0,42    |

# Övriga maternella utfall med skillnad

|                                         | Induktion        | Expektans        | P-värde |
|-----------------------------------------|------------------|------------------|---------|
| Tid från inlägggn till förl (medel, SD) | 20,1 h (14,8)    | 13,6 h (12,2)    | <0,001  |
| EDA                                     | 729/1381 (52,8%) | 669/1379 (48,5%) | 0,03    |
| Endometrit                              | 18 (1,3%)        | 6 (0,4%)         | 0,02    |
| Förlossningens längd (medel, SD)        | 7,13 h (5,39)    | 8,32 h (5,94)    | <0,001  |
| Preeklampsi, gestHT, eklampsi           | 19 (1,4%)        | 42 (3,0%)        | 0,004   |
| Sfinkterskada                           | 40 (2,9)         | 50 (3,6)         | 0,33    |
| Skulderdystoci                          | 6 (0,4)          | 4 (0,3)          | 0,76    |
| Vårdtid efter förlossning (medel, SD)   | 46,3 (27,0)      | 47,1 (29,7)      | 0,46    |

# Slutsats

”We suggest that labour induction should be offered to women at 41 weeks + 0 days or earlier and could be one (of few) interventions that reduces the rate of stillbirths.”



# HTA analys 2020:111

En studie räcker inte.... Men fler i samma ämne då?

Litteratursökning okt-nov 2019: 983 -> 79 -> 48 -> 3 artiklar

Tre RCT med 5161 patienter som jämför induktion v41 mot v42

- Gelisen 2005 (600 pat)
- Keulen 2019 (1801 pat) INDEX
- Wennerholm 2019 (2760 pat) SWEPIIS

[Läs hela HTA-analysen här](#)

| Author<br>Year<br>Country                       | Study<br>Design | Length of<br>Follow-Up                                                  | Study Groups;<br>Intervention vs control                                                                                                                                                    | Patients<br>(n) | Mean Age<br>(years)<br>mean (SD)                                                                 | Outcome variables                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gelisen<br>2005<br>Turkey                       | RCT             | Until<br>discharge<br>after<br>delivery/neonatal intensive<br>care unit | Induction at 41+1 gw<br>(3 methods: misoprostol<br>vaginally (n=100), oxytocin<br>induction (n=100), Foley balloon,<br>(n=100)<br>vs expectant management and<br>induction at 42 gw (n=300) | 600             | Misoprostol:<br>25.9 (5.9)<br>Oxytocin: 26 (4.9)<br>Foley balloon: 24.4<br>(4.1)<br>EM: 25.6 (5) | perinatal mortality<br>meconium aspiration syndrome<br>admission to neonatal ICU<br>macrosomia<br>caesarean delivery                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Keulen<br>2019<br>The<br>Netherlands<br>“INDEX” | RCT             | Until<br>discharge<br>after<br>delivery/neonatal intensive<br>care unit | Induction at 41+0 to 41+1 gw<br>(n=900)<br>vs expectant management and<br>induction at 42+0 gw (n=901)                                                                                      | 1801            | 41 gw: 30.6 (4.8)<br>42 gw: 30.7 (4.6)                                                           | Composite of perinatal mortality (foetal death, intrapartum<br>death, early neonatal death up to 28 days) and neonatal<br>morbidity (intracranial hemorrhage, meconium aspiration<br>syndrome, obstetric brachial plexus injury, admission to neonatal<br>ICU).<br>sepsis (neonatal infection/sepsis), pneumonia,<br>Apgar score <4 at 5 min.<br>caesarean delivery,<br>instrumental delivery, perineal tear grade 3-4, admission to ICU,<br>postpartum haemorrhage (≥1000 ml),<br>maternal intrapartum infection                                                                                                                         |
| Wennerholm<br>2019<br>Sweden<br>“SWEPIIS”       | RCT             | Until<br>discharge<br>after<br>delivery/neonatal intensive<br>care unit | Induction at 41+0 gw to 41+2 gw<br>(n=1381)<br>vs expectant management and<br>induction at 42+0 to 42+1 gw<br>(n=1379)                                                                      | 2760            | 41 gw: 31.2 (4.7)<br>42 gw: 31.1 (4.5)                                                           | Composite of perinatal mortality (stillbirth and neonatal death 0-<br>27 days) and neonatal morbidity (hypoxic ischaemic<br>encephalopathy grades 1-3, intracranial haemorrhage,<br>convulsions, meconium aspiration syndrome, mechanical<br>ventilation within 72 h, obstetric brachial plexus injury),<br>sepsis, pneumonia,<br>admission to neonatal ICU, Apgar score <4 at 5 minutes,<br>maternal mortality within 42 days, caesarean delivery, operative<br>vaginal delivery, perineal tear grade 3 and 4, uterine rupture,<br>maternal admission to ICU, postpartum haemorrhage (>1000ml)<br>endometritis/chorioamnionitis/ sepsis. |

Gw; gestational weeks, ICU; intensive care unit, RCT; randomised controlled trial

# Utfall som jämfördes

## Barn

- Dödlighet
- HIE
- ICH
- Sammansatt sjuklighet
- Kramper
- MAS
- Mekanisk ventilation/respirator
- Plexusskada
- Sepsis/pneumoni
- Neovård
- Apgar <4 vid 5 min
- Makrosomi

## Mamma

- Mödradödlighet (inga fall)
- Kejsarsnitt
- Operativ vaginal förlossning
- Grad 3-4 bristning
- Uterusruptur
- IVA-vård
- Postpartumblödning > 1000 ml
- Infektion: endometrit, chorioamnionit, sepsis
- Upplevelse (ingen RCT rapporterade det)

# GRADE: värdering av forskningen

Hög bevisgrad ⊕⊕⊕⊕

Vi är mycket säkra på att den sanna effekten ligger nära den uppskattade effekten.

Måttlig bevisgrad ⊕⊕⊕⊕

Vi är ganska säkra på den uppskattade effekten: Den sanna effekten ligger sannolikt nära den uppskattade effekten, men det är möjligt att det skiljer sig åt.

Låg bevisgrad ⊕⊕⊕⊕

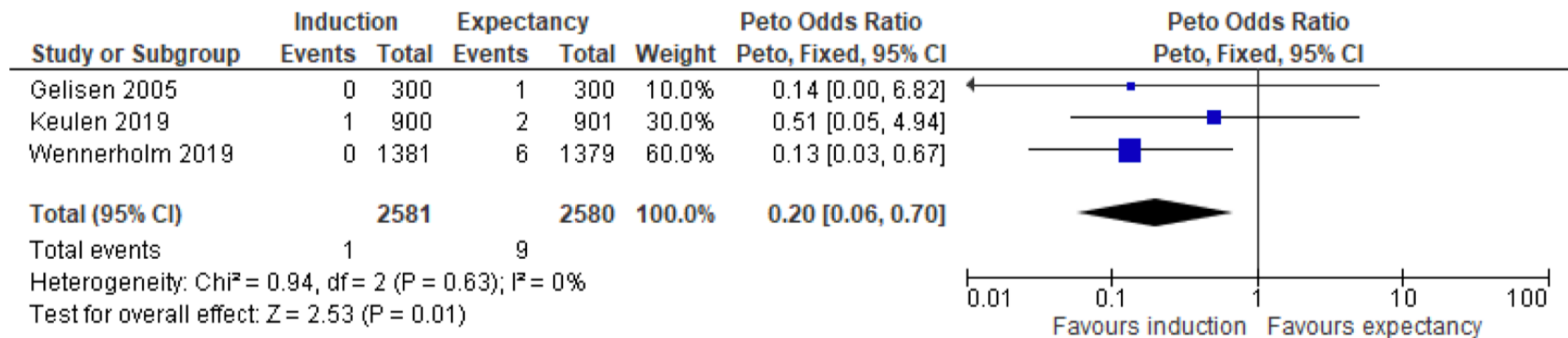
Begränsad säkerhet avseende den uppskattade effekten: Den sanna effekten kan skilja sig väsentligt från den uppskattade effekten.

Mycket låg bevisgrad ⊕⊕⊕⊕

Vi är mycket osäkra på den uppskattade effekten: Den sanna effekten är sannolikt annorlunda än den uppskattade effekten.

# Utfall: Neonatal död

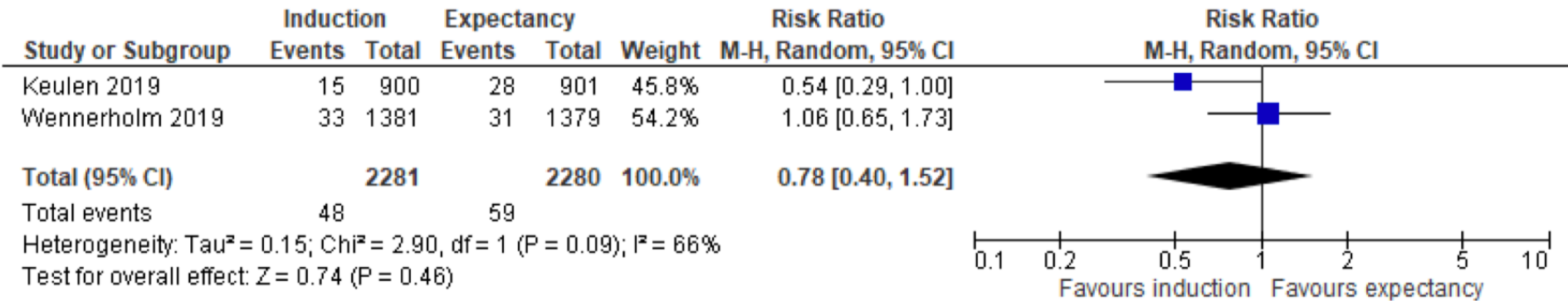
Fig. 1. Meta-analysis of studies comparing induction of labour with expectant management. Outcome: stillbirth/neonatal mortality



A strategy of induction at 41 completed weeks compared with a strategy of expectant management to 42 completed weeks may **reduce stillbirth/neonatal mortality** (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

# Utfall: sammansatt död/sjuklighet

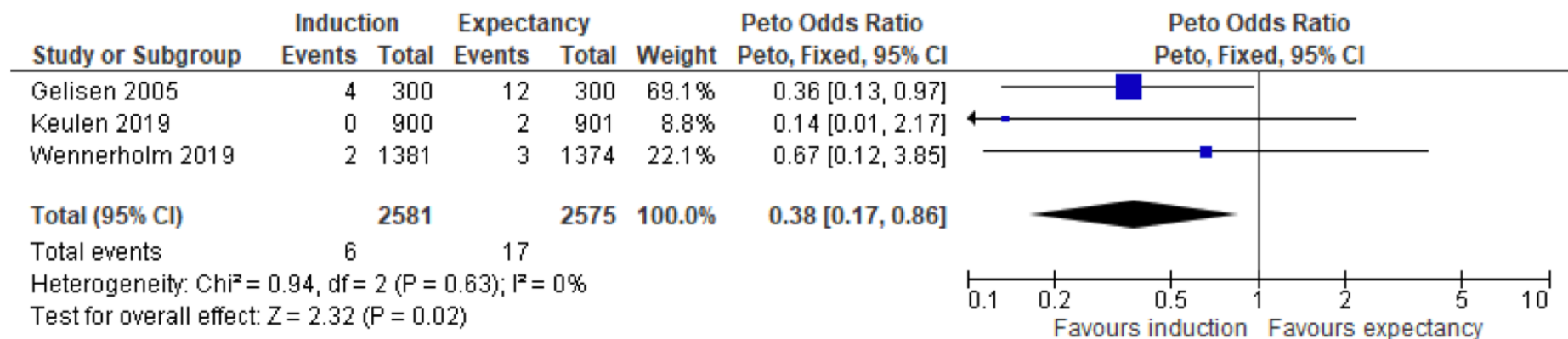
Fig. 2. Meta-analysis of studies comparing induction of labour with expectant management. Outcome: Composite stillbirth/neonatal mortality and neonatal morbidity



A strategy of induction at 41 completed weeks compared with a strategy of expectant management to 42 completed weeks may result in a moderate increase or decrease or in little or no difference in the rate of composite outcomes of stillbirth/neonatal mortality and neonatal morbidity (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

# Utfall: mekoniumaspirationssyndrom

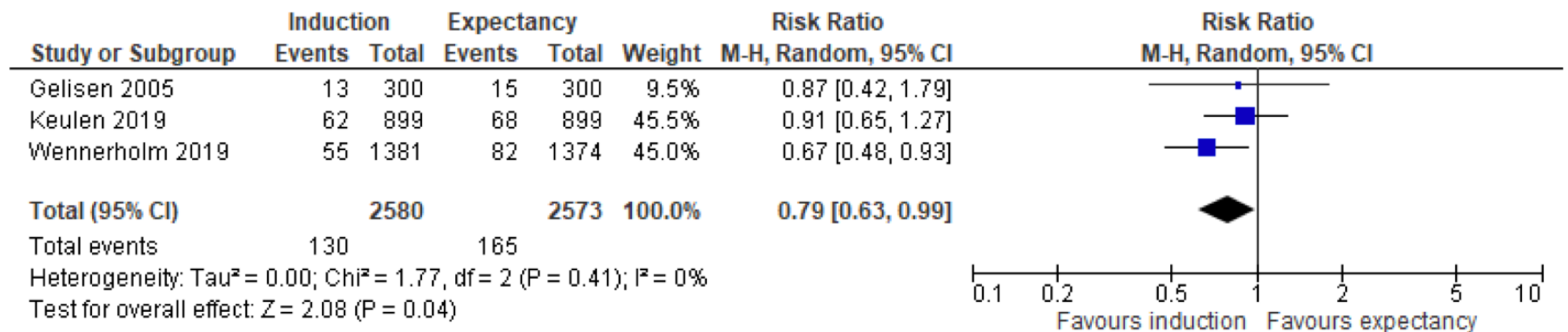
Fig. 3. Meta-analysis of studies comparing induction of labour with expectant management.  
Outcome: Meconium aspiration syndrome



A strategy of induction at 41 completed weeks compared with a strategy of expectant management to 42 completed weeks may **reduce the frequency of meconium** aspiration syndrome (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

# Utfall: Neovård

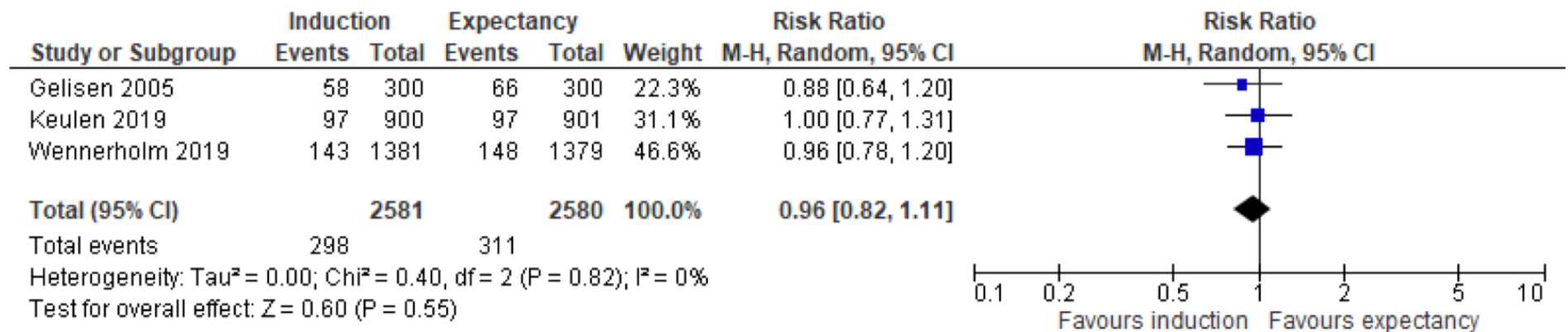
Fig. 5. Meta-analysis of studies comparing induction of labour with expectant management. Outcome: Admittance to neonatal intensive care unit including medium level care



A strategy of induction at 41 completed weeks compared with a strategy of expectant management to 42 completed weeks **probably reduces the frequency of admittance to neonatal intensive care unit** (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

# Utfall: Kejsarsnitt

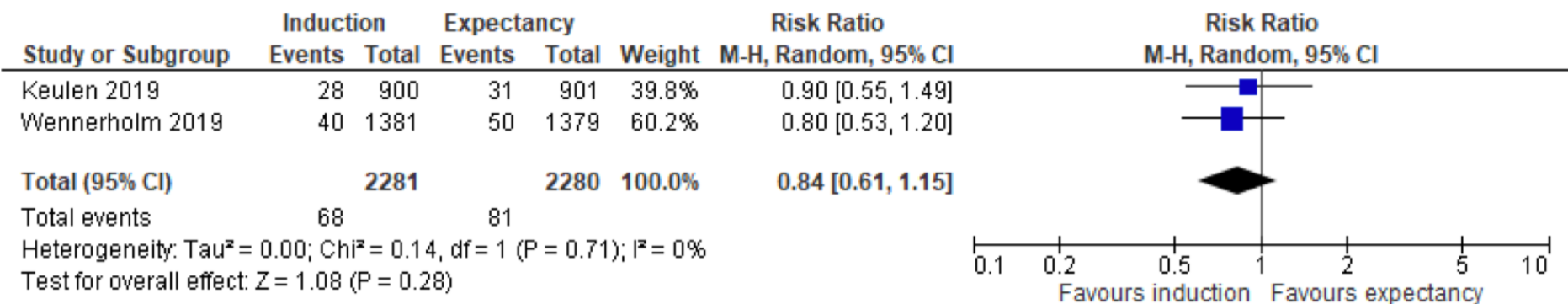
Fig. 8. Meta-analysis of studies comparing induction of labour with expectant management.  
Outcome: Caesarean delivery



A strategy of induction at 41 completed weeks compared with a strategy of expectant management to 42 completed weeks results in **little or no difference** in the frequency of caesarean delivery (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

# Utfall: Instrumentell förlossning

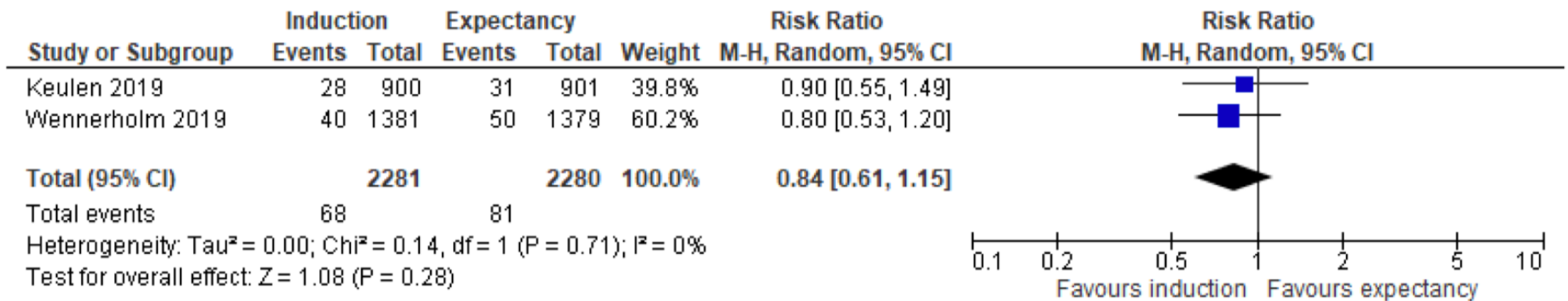
Fig. 10. Meta-analysis of studies comparing induction of labour with expectant management.  
Outcome: Perineal tear grade 3-4



A strategy of induction at 41 completed weeks compared with a strategy of expectant management to 42 completed weeks results in **little or no difference** in operative vaginal delivery rate (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

# Utfall: Sfinkterskada

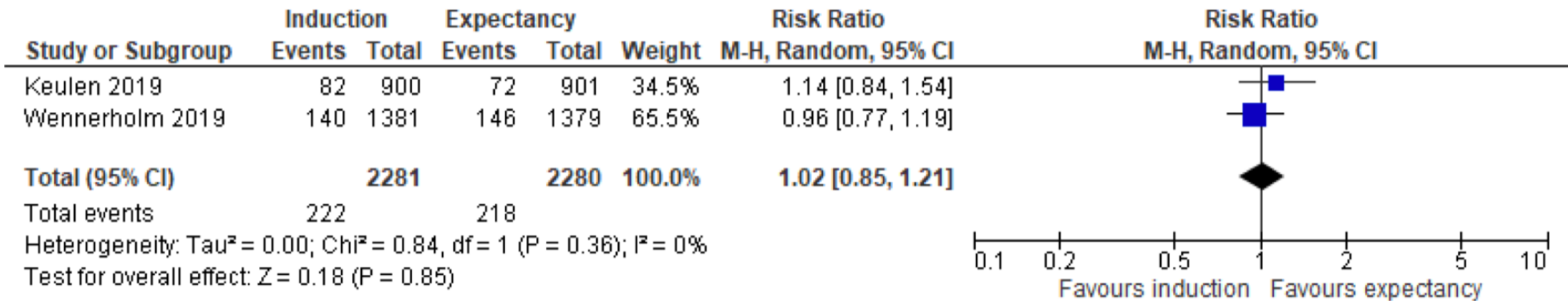
Fig. 10. Meta-analysis of studies comparing induction of labour with expectant management.  
Outcome: Perineal tear grade 3-4



A strategy of induction at 41 completed weeks compared with a strategy of expectant management to 42 completed weeks probably results in **little or no difference** in perineal tears grade 3 – 4 (GRADE  $\oplus\oplus\oplus\oplus$ ).

# Utfall: Postpartumblödning

Fig. 12. Meta-analysis of studies comparing induction of labour with expectant management. Outcome: Postpartum haemorrhage (Keulen  $\geq 1000\text{mL}$  and Wennerholm  $>1000\text{mL}$ )



A strategy of induction at 41 completed weeks compared with a strategy of expectant management to 42 completed weeks results in **little or no difference** in postpartum haemorrhage (GRADE ⊕⊕⊕⊕).

# Sammanfattning HTA – induktion v41

- Kan minska dödfödsel, men osäkert hur mycket (låg bevisgrad)
- Kan minska/öka/inte ändra total neonatal morbiditet (låg bevisgrad)
- Påverkar inte kejsarsnittsfrekvens, andel sugklockor/tång, eller postpartumblödningar (hög bevisgrad)
- Påverkar inte andelen grad 3-4 bristningar (måttlig bevisgrad)

# SFOG och SBF arbetsgrupp

- Kvinnor ska erbjudas en skriftlig och muntlig information om fördelar/nackdelar med induktion resp expektans vid 41 graviditetsveckor
- Kvinnor som önskar bör erbjudas induktion vid 41 graviditetsveckor
- En grupp inom NPO/SFOG/SBF tillsätts för att arbeta fram ett nationellt informationsmaterial angående fördelar och nackdelar med att induceras resp avvakta spontan förlossningsstart fram till 42 graviditetsveckor

<https://www.sfog.se/media/336822/sfog-raad-induktion-vecka-41.pdf>

# Hur många inductioner blir det? Pris?

- Ca 20% av alla gravida når v41+0, ca 6% når v42+0
- Exempel Danderyd 6700 förlossningar
  - 1340 kvinnor v41+0, varav 34% skulle starta spontant eller induceras av andra skäl samma tidpunkt enl SWEPIIS ->
  - 884 kvinnor v41+0, varav 33% skulle ha inducerats ändå enl SWEPIIS ->
  - 592 inductioner "extra" per år = 1-2 kvinnor "extra" per dag
- Kostnadsberäkning exempel VGR:
  - Induktion (345 kvinnor): 45048 kr (95% CI 41716-48380) per förlossning
  - Expektans (326 kvinnor): 41790 kr (95% CI 38010-45569) per förlossning

# Heminduktion - är det ett alternativ?

- OPTION-studien under planering – kan starta i höst
- Lågriskkvinnor, t ex v41 utan andra riskfaktorer, kan inkluderas
- Misoprostol PO eller ballong 1-2 dygn hemma/sjukhus, dag 3 forts på sjukhus
- Primärt utfall neonatal död/sjuklighet (NNH kan vara samma som NNT i SWEPIS) – behövs drygt 8000 patienter

Alla kliniker är välkomna att delta. Intresseanmälan sker till Verena Sengpiel ([verena.sengpiel@obgyn.gu.se](mailto:verena.sengpiel@obgyn.gu.se)).