

# Swepis har lett till överilade ändringar i förlossningsrutiner

BEFOGAT ATT AVBRYTA STUDIEN I FÖRTID, MEN FORSKNINGEN BÖR GRANSKAS I SIN HELHET INNAN SLUTSATSER DRAS OCH RUTINER ÄNDRAS

Vi vill inleda med att säga att vi inte har några synpunkter på vilka rutiner gällande igångsättning vid överburenhet regionerna bör ha. Däremot finns det anledning att påtala vissa vetenskapliga brister och etiska överväganden kring Swepis (Swedish postterm induction study).

I Swepis undersöks om induktion av förlossning vid 41 veckor + 0-2 dagar ger bättre perinatala utfall än expektans och induktion vid 42 veckor + 0-1 dagar [1]. Det primära utfallet är en sammansatt variabel som innefattar dödföddhet samt neonatal död och sjuklighet. Perinatal dödlighet är ovanlig, och tidigare randomiserade studier som jämfört induktion vid 41 respektive 42 veckor har haft relativt små studiepopulationer och har inte varit tillräckliga för att kunna avgöra vilken rutin som är att föredra [2, 3]. En större studie var därför välbehövlig på området.

Enligt Swepis studieprotokoll skulle deltagarna, friska kvinnor med lågriskgraviditeter, först genomgå ett ultraljud vid 41 veckor + 0-1 dagar [4]. De med foster som var små för tiden och hade små mängder fostervatten skulle exkluderas innan övriga randomiserades till att ingå i en kontrollgrupp (expektans och induktion efter 42 veckor) eller interventionsgrupp (induktion inom 24 timmar). Forskarna beräknade att de behövde 10 038 deltagande kvinnor



**Jennifer Drevin**, med dr, Centrum för forsknings- och bioetik, Uppsala universitet  
● jennifer.drevin@crb.uu.se



**Mats Hansson**, senior professor, Centrum för forsknings- och bioetik, Uppsala universitet

för att testa sin hypotes och med tillräcklig sannolikhet kunna identifiera en kliniskt relevant skillnad mellan grupperna [1].

Efter att ha rekryterat 2762 kvinnor (28 procent) genomfördes preliminära analyser, och författarna konstaterade att interventionen inte hade haft någon påverkan på deras primära utfall [1]. När forskarna sedan tittade närmare på de dödsfall som inträffat konstaterade de att inga inträffat i gruppen som inducerats vid 41 veckor (0,0 procent; 0/1381) jämfört med sex

perinatala dödsfall (0,4 procent, 6/1379) i kontrollgruppen. Fem foster var dödfödda och ett barn dog kort efter födseln. Den grupp som monitorerade Swepis rekommenderade då forskarna att avbryta studien i förtid av etiska skäl [1]. Studien avbröts i oktober 2018 och resultaten publicerades i november 2019. Författarna drog slutsatsen att studiens resultat bör tolkas med försiktighet, men kom samtidigt med rekommendationen att kvinnor borde erbjudas induktion senast vid 41 veckor.

## Förvånansvärt hög dödlighet i Swepis

Slutsatsen som dras av Swepis artikelförfattare har kritiserats av utomstående forskare, bland annat för att det eventuellt inte bara är lågriskgraviditeter som ingått i studien samt för att dödligheten i studien är förvånansvärt hög [5, 6]. I det faktiska utförandet av Swepis var det endast kvinnor inom Region Stockholm som rutinmässigt undersöktes med ultraljud före randomisering [1]. Det kan därför inte utslutas att kvinnor som skulle ha exkluderats, exempelvis på grund av tillväxthämmade foster, kan ha deltagit och påverkat studiens resultat. Två saker som skulle kunna tala för att så är fallet är att en av de dödfödda var liten för tiden samt att inget av dödsfallen inträffade bland deltagarna i Region Stockholm (där deltagarna rutinmässigt undersöktes med ultraljud före randomisering, n = 1 122; 41 procent).

I studieprotokollet [4] skriver författar-

na att den perinatala dödligheten i Sverige efter 42 veckor var 0,07 procent mellan åren 2004 och 2013. Mellan 2015 och 2018 var andelen dödfödda 0,067 procent (15/22 434) bland de 22 434 födselar som skedde i Region Stockholm efter vecka 41 + 0 [5]. Dessa siffror kan jämföras med den perinatala dödligheten i Swepis kontrollgrupp på 0,4 procent. Swepis har alltså haft en dödlighet i kontrollgruppen som är betydligt högre än vad som borde ha förväntats. Den oväntat höga dödligheten uppmärksammas inte av författarna, utan det har gjorts av andra forskare [4, 5]. Den kan bero på slumpen, att expektans och induktion vid 42 veckor ökar risken för perinatal död jämfört med induktion vid 41 veckor eller att det finns brister i studien som introducerat bias. Det går inte att utesluta

»Swepis har alltså haft en dödlighet i kontrollgruppen som är betydligt högre än vad som borde ha förväntats.«

att skillnader i genomförandet av studien mellan deltagande regioner kan ha påverkat dödligheten i studien.

Författarna skriver förvisso att resultaten från Swepis bör tolkas med försiktighet, men rekommenderar samtidigt att kvinnor bör erbjudas induktion senast vid 41 veckor. Detta trots att man inte rekryterat det antal kvinnor man på förhand sagt sig behöva, att studien inte visat på någon skillnad mellan grupperna i det primära utfallet, att dödligheten i kontrollgruppen är förvånansvärt hög samt att samtliga dödsfall skedde i verksamheter där man frångått studieprotokollet och inte rutinmässigt genomfört ultraljud för att ex-

## HUVUDBUDSKAP

- Rutinerna gällande induktion av förlossning vid överburenhet har ändrats i två regioner efter genomförandet av studien Swepis.
- Vi ställer oss kritiska till den slutsats forskarna drar, hur resultaten kommunicerats samt till att förlossningsverksamheternas rutiner ändrats till följd av Swepis innan forskningen granskats i sin helhet.



Bild: Pavel Konovarov/Mostphotos

I Swepis undersöktes om induktion av förlossning vid 41 veckor + 0–2 dagar gav bättre perinatale utfall än expektans och induktion vid 42 veckor + 0–1 dagar.

kludera riskfyllda graviditeter. Slutsatser och rekommendationer vilar således på en osäker grund, något som också påtalats av andra forskare i den efterföljande diskussionen.

## Att avbryta Swepis i förtid av etiska skäl

En randomiserad studie utgår alltid från en situation där man är genuint osäker på vilket alternativ som är bäst, i detta fall att erbjuda induktion vid 41 eller 42 veckor. I en etikprövning ska de risker studiens deltagare utsätts för rättfärdigas med den nya kunskap som studien ger. Att avbryta en studie i förtid innebär således att man utsätter studiedeltagare för risker utan att väga upp dem med den vetenskapliga nyttan. Därför bör man vara restriktiv med att avsluta studier i förtid, även om man under studiens gång börjar ana skillnader i utfall mellan grupperna [7]. Om riskerna ett deltagande innebär däremot inte är proportionerliga till kunskapen som studien kommer att ge är det dock rimligt att avbryta studien [7].

Vi anser att forskarna agerade rätt när de avbröt Swepis i förtid. Inte för att man då kunnat visa att induktion vid vecka 41 ger bättre perinatale utfall än induktion vid vecka 42, utan för att den kunskap studien kunnat ge, givet sitt genomförande, inte

berättigar de risker deltagarna i Swepis utsatts för i genomförandet av studien.

## Kommunicera nya forskningsresultat

Kommunikationen av preliminära och nypublicerade forskningsresultat har lett till att Region Dalarna och Region Uppland ändrat sina rutiner och börjat erbjuda kvinnor induktion efter 41 veckor [8]. Månaderna innan och i anslutning till att resultatet publicerades började studien uppmärksammas i lokala och rikstäckande medier [8–10], där man bland annat har kunnat läsa rubriker som »Förlossningen i Falun ändrade rutinerna redan i våras. Överläkaren: Vi kunde inte vänta« [8]. Swepis har medialt beskrivits rätt onyanserat och utan att återspegla den kritik och den parallella vetenskapliga diskussionen som följt publiceringen. Uppmärksamheten har lett till en press på verksamheterna, som har fått försvara varför man inte ändrat sina rutiner ännu [10]. De flesta regionerna har dock stuttit stilla i båten och inte ändrat sina rutiner, utan avvaktat nationella riktlinjer.

En rutinändring innebär i detta fall fler induktioner och förlängda vårdtider. Om det inte finns marginaler för detta på förhand och inga nya resurser tillförs, kommer en ändring av rutinerna att ske på bekostnad av annat. Det kan exempelvis handla om en nedprioritering av andra patientgrupper eller vårdpersonalens arbetsmiljö. Sådana konsekvenser bör förstås också tas i beaktande när man överväger att ändra rutiner. Om beslut om rutinändringar fattas utifrån en felaktig slutsats riskerar dessa nedprioriteringar att utgöra etiska kostnader i sammanhanget.

Författarna av Swepis borde ha avstått från att utfärda en rekommendation till verksamheterna utifrån Swepis resultat. Kommunikation av preliminära och nypublicerade forskningsresultat har i Swepis fall skapat en oro som lett till att rutiner ändrats i två regioner och en press på övriga att följa efter. Det kan mycket väl vara så att induktion efter 41 veckor i slutändan visar sig ge bättre perinatale utfall jämfört med expektans och induktion efter 42 veckor, men låt i så fall en noggrann genomgång av den samlade vetenskapliga litteraturen leda oss till den slutsatsen. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:FZHL

**Läs mer!** Replik på *Läkartidningen*.se

## REFERENSER

1. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, et al. 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. *BMJ*. 2019;367:l6131.
2. Bruinsma A, Keulen J, Kortekaas J, et al. 40: Induction of labor at 41 weeks or expectant management until 42 weeks – preliminary results of the INDEX trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1):S27–8.
3. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5):CD004945.
4. Elden H, Hagberg H, Wessberg A, et al. Study protocol of SWEPIs, a Swedish multicentre register based randomised controlled trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks versus expectant management and induction at 42 completed gestational weeks. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:49.
5. Lindqvist PG, Graner S. Rapid response to: 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. 20 nov 2019 [citerat 28 jan 2020]. <https://www.bmj.com/content/367/bmj.l6131/rr-2>
6. Carbillion L, Boujenah J, Fermaut M. Rapid response to: 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. 30 nov 2019 [citerat 28 jan 2020]. <https://www.bmj.com/content/367/bmj.l6131/rr-2>
7. Buchanan D, Miller FG. Principles of early stopping of randomized trials for efficacy: a critique of equipoise and an alternative nonexploitation ethical framework. *Kennedy Inst Ethics J*. 2005;15(2):161–78.
8. Förlossningen i Falun ändrade rutinerna redan i våras – Överläkaren: »Vi kunde inte vänta«. *SVT Nyheter Dalarna*. 21 nov 2019 [citerat 28 jan 2020]. <https://www.svt.se/nyheter/lokalt/dalarna/forlossningen-i-falun-andrade-rutinerna-redan-i-varas-overlakaren-vi-kunde-inte-vanta>
9. Lundgren L. Studie: Fler barn överlever med tidigare förlossning. *Expressen*. 22 aug 2019 [citerat 28 jan 2020]. <https://www.expressen.se/nyheter/studie-fler-barn-overlever-med-tidigare-forlossning/>
10. Trots studie: Sahlgrenska ändrar inte vecka för igångsättning. *SVT Nyheter Väst*. 21 aug 2019 [uppdaterat 19 nov 2019; citerat 28 jan 2020].

## SUMMARY

### SWEPIs has led to rash changes in routines within Swedish obstetric care

The Swedish Post-term Induction Study (SWEPIs) aimed to evaluate if a routine of induction of labour at 41 weeks was superior in perinatal outcomes to induction at 42 weeks for low-risk pregnancies. The trial was stopped early for ethical reasons. The researchers acknowledge that the results of the study should be interpreted cautiously but at the same time recommend that women should be offered induction at 41 weeks, at the latest. We question the conclusion drawn by the authors and find it problematic that SWEPIs has already led to changes in clinical care, before its results have been scrutinized together with the rest of the available research.