

RAPPORT

2020

SYSTEMATISK OVERSIKT

Håndtering av svangerskap som har passert termin

Utgitt av	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
Tittel	Håndtering av svangerskap som har passert termin. Systematisk oversikt
English title	Management of post-term pregnancies. Systematic review
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Hege Kornør, prosjektleder, <i>avdelingsdirektør, Folkehelsinstituttet</i> Liv Merete Brynildsen Reinar, <i>fung. avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet</i> Tor Rosness, <i>seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8406-123-8
Publikasjonstype	Systematisk oversikt
Antall sider	44 (45 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Emneord(MeSH)	Labor, Induced; Pregnancy, Prolonged
Sitering	Kornør H, Reinar LMB, Rosness TA. Håndtering av svangerskap som har passert termin. Systematisk oversikt. [Management of post-term pregnancies. Systematic review] Rapport – 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	11
FORORD	15
INNLEDNING	16
Beskrivelse av problemet	16
Beskrivelse av tiltaket	16
Hvorfor det var viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen	17
Mål/hensikt	19
METODE	20
Problemstilling	20
Inklusjonskriterier	20
Litteratursøk	21
Artikkelutvelging	21
Dataauthenting	21
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	22
Sammenstilling	22
Vurdering av tillit til resultatene	22
Endringer i metode fra prosjektplan til rapport	22
RESULTATER	24
Inkluderte studier	24
Risiko for skjevheter i inkluderte studier	27
Effekter av å sette i gang fødsel ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) sammenliknet med avventede holdning til 42 svangerskapsuker (+ 0-2 dager)	28
Ønsker/pasienttilfredshet	32
DISKUSJON	35
Hovedfunn	35
Kvaliteten på forskningsresultatene	35
Styrker og svakheter	36
Hvor generaliserbare er resultatene?	37

Overensstemmelse med andre oversikter	37
Resultatenes betydning for praksis	38
Kunnskapshull	39
KONKLUSJON	40
REFERANSER	41
VEDLEGG 1. EKSKLUDERTE STUDIER	45

Hovedbudskap

Det er faglig uenighet om hvordan svangerskap som har passert termin skal håndteres. Verdens helseorganisasjon anbefaler å tilby igangsetting av fødsel etter 41 fullgatte uker.

I denne systematiske oversikten har vi inkludert fire randomiserte studier for å vurdere effektene av å sette i gang fødsel ved 41 fullgatte svangerskapsuker sammenliknet med avventende holdning fram til 42 fullgatte svangerskapsuker.

Kunnskapsgrunnlaget viser at fødselsinduksjon ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) sammenliknet med avventende holdning til 42 svangerskapsuker (+ 0-2 dager):

- trolig reduserer dødfødsler, perinatale dødsfall og innleggelser i nyfødtintensivavdeling
- trolig gir en liten reduksjon i andel nyfødte med Apgar-skår < 7 etter 5 minutter
- muligens gir liten eller ingen forskjell når det gjelder asfyksi
- trolig ikke gir noen forskjell når det gjelder risiko for forløsning ved keisersnitt, forløsning ved vakuüm eller tang eller postpartum blødning
- muligens gir en liten reduksjon i andel kvinner med perinealrifter grad 3 eller 4

Vi har middels tillit til de fleste resultatene.

Igangsetting av fødsel ved 41 uker ser ut til å redusere risikoen for nyfødtkomplikasjoner, men ser ikke ut til å ha betydning for utfall hos kvinnene.

Tittel:

Håndtering av svangerskap som har passert termin

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt

Svarer ikke på alt:

Vi har ikke vurdert helseøkonomiske eller organisatoriske vurderinger knyttet til fødselsstrategiene.

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mai, 2020.

Eksterne fagfeller:

Nils-Halvdan Morken, Haukeland universitetssykehus
Fagfelle 2, Akershus universitetssykehus

Interne fagfeller:

Atle Fretheim, Folkehelseinstituttet
Frederik Frøen, Folkehelseinstituttet

Sammendrag

Innledning

Overtidige svangerskap (graviditet som varer 294 dager eller mer fra siste menstruasjons første dag, dvs. 42 uker) er assosiert med økt risiko for fødselskomplikasjoner og perinatale dødsfall. Igangsetting av fødsel (fødselsinduksjon) kan tilbys for å unngå overtidige svangerskap og assosierte komplikasjoner.

Det er faglig uenighet om gravide med lav risiko for komplikasjoner som har passert termin bør få tilbud om igangsetting av fødsel ved 41 fullgatte svangerskapsuker, eller avventende holdning fram til uke 42. Verdens helseorganisasjon anbefaler fødselsinduksjon for kvinner som med sikkerhet har nådd 41 fullgatte gestasjonsuker, mens Helsedirektoratet anbefaler en avventende holdning, det vil si at: «Det bør tilstrebes at alle fødselsinduksjoner er påbegynt senest dag 294».

I perioden 2018-2020 er det publisert fire systematiske oversikter om effekten av fødselsinduksjon sammenliknet med avventende holdning. Den metodisk sterkeste, mest oppdaterte og den mest omfattende av de fire oversiktene, er en Cochrane-oversikt publisert i juli 2020. Den mangler imidlertid subgruppeanalyser avgrenset til induksjon ved 41 fullgatte uker sammenliknet med avventende holdning til 42 fullgatte uker. Vi har derfor valgt å ta utgangspunkt i denne og avgrense til en slik sammenlikning for å svare på bestillingen fra Helsedirektoratet.

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke gunstige og ugunstige effekter av å sette i gang fødsel ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) sammenliknet med avventende holdning fram til 42 uker (+ 0-2 dager).

Metode

Vi har laget en systematisk oversikt ved hjelp av framgangsmåter som beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok for oppsummert forskning og i en fagfelleverdert prosjektplan.

Vi inkluderte randomiserte studier som undersøkte effekten av fødselsinduksjon ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) sammenliknet med avventende holdning med oppfølging fram til 42 svangerskapsuker (+ 0-2 dager). Studiedeltakerne skulle være gravide kvinner med lav risiko for komplikasjoner etter fullgått svangerskap og med terminbestemmelse ved ultralyd. Våre primærutfall var dødfødsel og perinatal død. Sekundærutfallene var forskjellige fødselskomplikasjoner hos mor og barn, samt mors ønsker/pasienttilfredshet. Studiene skulle være fra et middels- eller høyinntektsland.

Vi baserte litteraturinnhentingene vår på inkluderte studier i Cochrane-oversikten fra 2020. Videre baserte vi oss hovedsakelig på Cochrane-forfatterens dataauthenticering, vurdering av risiko for skjevheter og metoder for sammenstilling av data. Det vil si beregning av relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI) for dikotome utfall (f.eks. død), og gjennomsnittsforskjell (MD) med 95 % KI for kontinuerlige utfall (f.eks. tilfredshet).

Vi gjorde våre egne vurderinger av tillit til resultatene ved hjelp av GRADE-tilnærmingen.

Antallet inkluderte studier var for lavt til å kunne gjøre planlagte subgruppeanalyser.

Resultat

Vi fant og inkluderte fire randomiserte studier fra høy- og middelinntektsland som undersøkte effekten av å sette i gang fødselen ved 41 fullgatte svangerskapsuker (+ 0-2 dager) sammenliknet med avventende holdning til 42 uker (+ 0-2 dager). Studiene var fra henholdsvis Norge, Sverige, Nederland og Tyrkia, pågikk i perioden 2002 til 2018 og hadde til sammen 5669 deltakende kvinner.

Effektestimaterne fra metaanalysene viste at fødselsinduksjon ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) trolig reduserer dødfødsler og perinatale dødsfall enn avventende holdning til 42 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) (middels tillit til effektestimaterne). Dødeligheten var lav (hhv 0,03 % og 0,35 %) i begge grupper.

Det er trolig færre innleggelses i nyfødttintensivavdeling blant barn født etter induksjon ved 41 uker (+ 0-2 dager) enn ved avventende holdning (middels tillit til effektestimaterne). Fødselsinduksjon ved 41 uker (+ 0-2 dager) gir trolig en liten reduksjon i andel nyfødte med Apgar-skår < 7 etter 5 minutter (middels tillit til effektestimaterne). Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom tiltakene når det gjelder forekomst av asfyksi (lav tillit til effektestimaterne).

Det er trolig liten eller ingen i forskjell mellom tiltakene når det gjelder forløsning ved keisersnitt (middels tillit til effektestimaterne), forløsning ved vakuumpompe eller tang (middels tillit til effektestimaterne) eller postpartum blødning (middels tillit til effektestimaterne). Fødselsinduksjon ved 41 uker (+ 0-2 dager) gir muligens en liten reduksjon i andel kvinner med perinealrifter grad 3 eller 4 (lav tillit til effektestimaterne).

Ingen av kvinnene i studiene døde, og ingen hadde uterusruptur.

I den ene studien som hadde undersøkt pasienttilfredshet, foretrakk de fleste kvinnene induksjon ved 41 uker.

Induksjon ved 41 uker (+ 0-2 dager) sammenliknet med avventende holdning for svangerskap som har passert termin

Utfall	Forventete absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Ant. kvinner (studier)	Tillit til effekttesti- matet (GRADE)	Kommentarer
	Risiko med avventende holdning	Risiko med in- duksjon ved 41 + 0-2 uker				
Dødfødsel	3 per 1 000	1 per 1 000 (0 til 4)	RR 0,27 (0,05 til 1,33)	5668 (4 studier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,b,c}	
Perinatale dødsfall	4 per 1 000	1 per 1 000 (0 til 4)	RR 0,27 (0,06 til 1,12)	5668 (4 studier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,b,c}	
Nyfødtintensiv	44 per 1 000	30 per 1 000 (23 til 40)	RR 0,69 (0,53 til 0,91)	5661 (4 studier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,b,c}	
Apgar < 7	16 per 1 000	13 per 1 000 (8 til 20)	RR 0,77 (0,49 til 1,20)	5661 (4 studier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,c}	
Asfyksi	12 per 1 000	20 per 1 000 (5 til 81)	RR 1,67 (0,40 til 6,90)	508 (1 studie)	⊕⊕○○ LAV ^{a,d}	
Død (mor)	-	-	-	4561 (2 studier)	-	Ingen hendelser
Keisersnitt	121 per 1 000	115 per 1 000 (100 til 132)	RR 0,95 (0,82 to 1,09)	5669 (4 studier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,c}	
Vakum/tang	89 per 1 000	84 per 1 000 (70 til 101)	RR 0,94 (0,79 to 1,13)	5069 (3 studier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,c}	
Perinealrifter	37 per 1 000	33 per 1 000 (25 til 45)	RR 0,89 (0,66 til 1,20)	5069 (3 studier)	⊕⊕○○ LAV ^{a,c,e}	
Postpartum blødning	99 per 1 000	99 per 1 000 (84 til 116)	RR 1,00 (0,85 to 1,18)	5069 (3 studier)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ^{a,c}	
Uterusruptur	-	-	-	2760 (1 studie)	-	Ingen hendelser

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Forklaringer

- Vi nedgraderte ikke for risiko for skjevheter fordi vi vurderte at manglende blinding ikke ville påvirke utfallene.
- Vi nedgraderte ikke for manglende presisjon fordi effekttestimatet er tilnærmet identisk med tilsvarende effekttestimat basert på bredere subgruppeanalyser og hovedanalysen i en nylig publisert Cochrane-oversikt (Middleton 2020).
- Vi nedgraderte for manglende direkthet på grunn av dårligere oppfølgingsstilbud enn det som er vanlig praksis i Norge for kontrollgruppen i en av studiene (Wennerholm 2019) og fordi bruken av forløsning ved keisersnitt var langt mer utbredt enn i Norge i en annen studie (Gelisen 2005).
- Vi nedgraderte to nivåer for manglende presisjon fordi konfidensintervallet var svært bredt og inkluderer en effekt i begge retninger.
- Vi nedgraderte ett nivå for manglende presisjon fordi konfidensintervallet var bredt og inkluderer en effekt i begge retninger.

Diskusjon

Forskningsresultatene var i all hovedsak sammenliknbare på tvers av studiene. Induksjonsmetodene var standard (modning av livmorhals med kateter eller hormontabletter, fødselsinduksjon med intravenøst hormondrypp og eller å rive hull på fosterhinnene (amniotomi)) i alle studier, og sammenliknbare med norsk praksis. Kvinnene som deltok i studiene var også relativt homogene på tvers av studiene og sammenliknbare med kvinner man møter i norsk praksis. Bruken av keisersnitt var imidlertid mer utbredt enn i Norge i en av studiene, og i en annen studie fikk kvinnene i kontrollgruppen dårligere oppfølging enn hva som er vanlig i Norge i dagene etter uke 41. Oppsummert vurderer vi generaliserbarheten til resultatene som middels gode når man tar hensyn til GRADE-vurderingene.

Selv om funnene i vår og andres systematiske oversikter ikke når helt opp med tanke på vurdering av tillit til resultatene, er vi i tvil om flere studier vil bidra til å endre konklusjonene. De eksisterende studiene har store utvalg, som burde gi resultatene god statistisk styrke. Men fordi utfallene stort sett er sjeldne hendelser, skal det et stort antall flere studier med store utvalg til for å øke tilliten til effektestimatene.

Konklusjon

Vår systematiske oversikt er den femte i rekken av nylige systematiske oversikter med ganske like, men ikke identiske problemstillinger. Vår konklusjon sammenfaller med konklusjonene i den mest oppdaterte, omfattende og metodisk sterkeste av de øvrige oversiktene:

- Igangsetting av fødsel ved 41 fullgatte uker ser ut til å redusere risikoen for nyfødtkomplikasjoner, men ser ikke ut til å ha betydning for utfall hos kvinnene.

Det kan se ut til at et flertall av kvinnene, men ikke alle, foretrekker induksjon ved 41 uker framfor avventende holdning.

Key messages

There is some disagreement among health professionals on the management of post-term pregnancies. The WHO recommends offering induction of labour at or beyond 41 gestational weeks.

We have carried out a systematic review of four randomised trials to examine the effects of inducing labour at or beyond 41 weeks (+ 0-2 days) of gestation compared with monitoring up to 42 weeks (+ 0-2 days).

Low to moderate quality evidence indicates that induction at 41 weeks compared to waiting and monitoring until 42 weeks:

- probably reduces stillbirths, perinatal deaths and admissions in newborn intensive care units
- probably slightly reduces the incidence of Apgar score <7 after 5 minutes
- may give little or no difference with regard to the incidence of asphyxia
- probably makes no difference with regard to caesarean delivery, operative vaginal delivery, or postpartum haemorrhage
- may slightly reduce the incidence of grade 3 or 4 perineal injury

We judged most results to be of moderate certainty.

Induction at 41 weeks appears to reduce the risk of complications in newborns, but does not appear to have significant implications for maternal outcomes.

Title:
Management of post-term pregnancies

Type of publication:
Systematic review
[Info will add description]

Doesn't answer everything:
No evaluation of health economic or organisational implications

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health (NIPH)

Updated:
Last search for studies:
May, 2020.

Peer reviewers:
Nils-Halvdan Morken, Haukeland University Hospital
Peer reviewer 2, Akershus University Hospital
Atle Fretheim, NIPH
Frederik Frøen, NIPH

Executive summary (English)

Background

Post-term pregnancy (42 gestational weeks) is associated with an increased risk of birth complications and perinatal death. Induction of labour is a method to prevent post-term pregnancy and associated complications.

There is no scientific consensus with regard to the timing of induction in low-risk pregnancies. Should labour be induced at 41 weeks, or at 42 weeks if spontaneous labour has not occurred? The World Health Organization recommends induction at 41 weeks, while the Norwegian Directorate of Health recommends to induce labour by day 294".

In the period 2018-2020, there have been four systematic reviews published on the effects of induction versus waiting until 42 weeks. The most comprehensive, most updated and methodologically strongest of these reviews is a Cochrane review published in July 2020. However, as the Cochrane review does not include subgroup analyses limited to induction at 41 weeks compared to monitoring up to 42 weeks, we have chosen to conduct a review within these limits in our response to the Directorate of Health's commission.

Objective

The objective of this systematic review was to examine the effects of induction at 41 gestational weeks (+ 0-2 days) compared with waiting until 42 weeks (+ 0-2 days).

Method

We have conducted a systematic review according to the methods described in the National Institute of Public Health's handbook for research synthesis and in a peer-reviewed protocol.

We included randomised studies that examined the effect of induction at 41 weeks (+ 0-2 days) compared with waiting and monitoring until 42 weeks (+ 0-2 days). Study participants were women with low risk pregnancies at full term up to 41 gestational weeks and with term determined by ultrasound. Our primary outcomes were stillbirth and perinatal death. Secondary outcomes were complications in mother and child. The studies should be conducted in a middle or high-income country.

We based our literature retrieval on the Cochrane review from 2020. Further, we largely relied on the Cochrane review authors' data retrieval, risk of bias assessments and methods for data synthesis. That is, calculation of relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CI) for dichotomous outcomes (eg death), and mean difference (MD) with 95% CI for continuous outcomes (eg satisfaction).

We made our own judgements of the certainty of the evidence using the GRADE approach.

The number of included studies was too low to perform planned subgroup analyses.

Results

We found and included four randomised studies from high and middle income countries that examined the effects of induction at 41 weeks (+ 0-2 days) compared with waiting and monitoring until 42 weeks (+ 0-2 days). The studies were conducted in Norway, Sweden, the Netherlands and Turkey, respectively, in the period 2002 to 2018 and included a total of 5,669 participating women.

The effect estimates from the meta-analyses showed that induction at 41 weeks (+ 0-2 days) probably reduces stillbirths and perinatal deaths compared to waiting and monitoring until 42 weeks (+ 0-2 days) (moderate certainty of the evidence). Mortality was low (0.03% and 0.35%, respectively) in both groups.

There are probably fewer admissions in newborn intensive care units among children born after induction at 41 weeks than after waiting and monitoring (moderate certainty of the evidence). Induction at 41 weeks probably results in a small reduction in the proportion of newborns with Apgar score <7 after 5 minutes (moderate certainty of the evidence). There may be little or no difference between the interventions with regard to the incidence of asphyxia (low certainty of the evidence).

There is probably little or no difference between induction and waiting with regard to caesarean delivery (moderate certainty of the evidence), operative vaginal delivery (moderate certainty of the evidence), or postpartum haemorrhage (moderate certainty of the evidence). Induction at 41 weeks may result in a small reduction in the proportion of women with grade 3 or 4 perineal injury (low certainty of the evidence).

None of the women in the studies died, and none had uterine rupture.

In one study that examined patient satisfaction, most women preferred induction at 41 weeks.

Induction at 41 +0-2 weeks compared to monitoring up to 42 weeks

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with monitoring	Risk with induction				
Stillbirth	3 per 1 000	1 per 1 000 (0 to 4)	RR 0.27 (0.05 to 1.33)	5668 (4 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c}	
Perinatal death	4 per 1 000	1 per 1 000 (0 to 4)	RR 0.27 (0.06 to 1.12)	5668 (4 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c}	
NICU admission	44 per 1 000	30 per 1 000 (23 to 40)	RR 0,69 (0,53 til 0,91)	5661 (4 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
Apgar < 7	16 per 1 000	13 per 1 000 (11 to 34)	RR 0.77 (0.49 to 1.20)	5661 (4 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c}	
Asphyxia	12 per 1 000	20 per 1 000 (5 to 81)	RR 1,67 (0,40 til 6,90)	508 (1 study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d}	
Caesarean delivery	121 per 1 000	115 per 1 000 (100 to 132)	RR 0.95 (0.82 to 1.09)	5669 (4 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
Operative vaginal delivery	89 per 1 000	84 per 1 000 (70 to 101)	RR 0.94 (0.79 to 1.13)	5069 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
Severe perineal injury	38 per 1 000	34 per 1 000 (25 to 45)	RR 0.90 (0.67 to 1.19)	5069 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c,e}	
Postpartum hemorrhage	99 per 1 000	99 per 1 000 (84 to 116)	RR 1.00 (0.85 to 1.18)	5069 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Not downgraded for lack of blinding as unlikely to have influenced objective outcomes.
- Not downgraded for imprecision as the effect estimate was consistent with corresponding effect estimates for larger subgroup and main metaanalyses in Cochrane review (Middleton 2020)
- Downgraded for indirectness as prenatal care for the control group was less comprehensive than Norwegian prenatal care in one study (Wennerholm 2019) and the use of Caesarean delivery was more widely practice than in Norway in one study (Gelisen 2005)
- Downgraded for imprecision, very wide confidence interval crossing line of no effect
- Downgraded for imprecision, wide confidence interval crossing line of no effect

Discussion

The research results were generally comparable across studies. The induction methods were standard in all studies, and comparable to Norwegian practice. The women who participated in the studies were also relatively homogeneous across the studies and comparable to Norwegian women. However, in one of the studies, caesarean delivery was more widely practiced than in Norway, and in another study prenatal care after 41 weeks for women in the control group was less comprehensive than Norwegian prenatal care. In summary, we consider the generalisability of the results to be moderate when taking into account the GRADE assessments.

Although the findings in our and others' systematic reviews do not quite reach the point of assessment of confidence in the results, we doubt that more studies will help to change the conclusions.

Conclusion

Our systematic review is the fifth in a series of recent systematic reviews with fairly similar but not identical research questions. Our conclusion coincides with the conclusions in the most comprehensive, most updated and methodologically strongest of other reviews:

Induction at 41 weeks appears to reduce the risk of complications in newborns but does not appear to have significant implications for maternal outcomes.

Moreover, it seems that a majority, but not all, of the women prefer induction at 41 weeks rather than waiting until 42 weeks.

Forord

Helsedirektoratet skal revidere normerende produkter for fødselsomsorg som inkluderer håndtering av svangerskap som passerer termin. Helsedirektoratet fikk i 2019 oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet om å se på seleksjonskriterier i fødselsomsorgen. Det har vært en stor offentlig interesse om når svangerskap som passerer termin senest skal igangsettes, siste gang etter presseomtale høsten 2019 på bakgrunn av funn i en svensk studie (SWEPIs). Tidspunktet for oppdraget om kunnskapsoppsummering sammenfaller med en revisjon av "Veileder for fødselshjelp" fra Norsk Gynekologisk forening.

Folkehelseinstituttet fikk den 15. februar 2020 i oppdrag å oppsummere kunnskapsgrunnlaget om håndtering av svangerskap som passerer termin på en systematisk og transparent måte. Helsedirektoratet ba særskilt om at vi også vurderer overførbarheten av forskningsfunnene til norske forhold.

Vi vil gjerne takke de eksterne og de interne fagfellene, Nils-Halvdan Morken (Haukeland sykehus), Fagfelle 2 (Akershus sykehus), Atle Fretheim (FHI) og Frederik Frøen (FHI), for gode innspill til prosjektplan og rapport.

Kjetil Gundro Brurberg
fungerende fagdirektør

Hege Kornør
Prosjektleder / avdelingsdirektør

Innledning

Beskrivelse av problemet

Det er faglig uenighet om når gravide med lav risiko for fødselskomplikasjoner som har passert termin bør få tilbud om igangsetting av fødsel (fødselsinduksjon). Uenigheten går ut på om gravide rutinemessig skal tilbys fødselsinduksjon ved 41 fullgåtte svangerskapsuger, eller avventende holdning fram til uke 42. Uenigheten kan bidra til ulike praksiser i Norge og skape utrygghet blant de fødende.

Beskrivelse av tiltaket

Verdens helseorganisasjon (WHO) sin grense for å definere et svangerskap som overtidig er 42 fullgåtte gestasjonsuger (fra og med dag 294 fra siste menstruasjons første dag) (1). Denne definisjonen er det allmenn enighet om i norske og internasjonale fagmiljøer. Tall fra Medisinsk fødselsregister for 2018 viser at 2360 av 55 056 (4 %) svangerskap var overtidige (2).

Overtidige svangerskap har vært assosiert med økt risiko for perinatale dødsfall (3). Norske tall for perioden 1999-2006 viste at risikoen for dødfødsel økte fra 0,68 per 1000 pågående svangerskap ved 41 uker til 1,17 ved 42 uker eller senere for barn som ikke var små for gestasjonsalder (3). For barn som var små for gestasjonsalder økte risikoen fra 3,38 per 1000 pågående svangerskap ved 41 uker til 7,00 ved 42 uker eller senere. En metaanalyse med tall fra fem internasjonale studier viste at risikoen for dødfødsler økte betydelig ved 42 uker sammenliknet med 41 uker (relativ risiko 1,87; 95 % konfidensintervall 1,07 – 2,86) (4). Sammenliknet med fødsler ved termin, viste en dansk studie basert på tall for perioden 1978-1993 at overtidige svangerskap også er assosiert med forhøyet risiko for andre fødselskomplikasjoner, som asfyksi, mekoniumaspirasjon, pleksussskade og sepsis hos barn (5). Vi har ikke lykket i å finne mer oppdaterte data med norske tall. Ved overtidige svangerskap har det også vært observert økt risiko for komplikasjoner som fødselsdystoci (langvarig fødselsforløp), keisersnitt, postpartum blødninger, infeksjoner (5), samt perinealrifter grad 3 og 4, og operative vaginale forløsninger (6).

Fødselsinduksjon kan tilbys for å unngå overtidige svangerskap og de assosierte komplikasjonene. I Norge brukes modning av livmorhals med enten kateter eller hormontablett, og fødselsinduksjon med intravenøst hormondrypp med eller uten å rive hull på fosterhinnene (amniotomi), ev. kun amniotomi. Andre metoder som benyttes er å "løsne hinner" og "modningsakupunktur". Disse metodene kan også innebære en økt

risiko for uønskete hendelser, som langvarig fødselsforløp, overstimulering av livmor (stormrier), uterusruptur (svært sjelden) og infeksjoner hos mor og barn (7). Av 54 612 fødsler i norske institusjoner i 2018, var 13 082 (24 %) induisert (2).

Verdens helseorganisasjon anbefaler fødselsinduksjon for kvinner som med sikkerhet har nådd 41 fullgatte gestasjonsuker (8). I gjeldende Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen (9) gir Helsedirektoratet en sterk anbefaling om avventende holdning, det vil si at: «Det bør tilstrebes at alle fødselsinduksjoner er påbegynt senest dag 294. Kvinnens ønsker bør vektlegges i den totale vurderingen». Anbefalingen innebærer også at «Alle gravide bør få tilbud om en konsultasjon i spesialisthelsetjenesten 7-9 dager over termin ultralyd (dag 289-291) eller nærmeste virkedag som er praktisk gjennomførbar for kvinnen og tjenesten. Da blir det gjort en klinisk vurdering med blant annet ultralydundersøkelse, inkludert føtometri og estimering av fostervannsmengde, og cardiotokografi (CTG) undersøkelse. Ved denne konsultasjonen bør det legges en plan for videre oppfølging». For noen kvinner betyr dette at fødselen settes i gang og for andre at de tilbys hyppig oppfølging med vurderinger i spesialisthelsetjenesten. I høyrisikosvangerskap, dvs. i svangerskap med dårlig tilvekst hos fosteret (10;11), ved redusert fostervannsmengde (12), ved høy alder hos mor (13), eller ved stor diskrepans mellom ultralydtermin og menstruasjonstermin (14;15) tilbys induksjon.

Hvorfor det var viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen

Middleton og kollegaer hadde i en nylig (juli 2020) publisert systematisk oversikt fra Cochrane (16) som mål å undersøke effektene av å sette i gang fødselen ved 37 fullgatte uker eller senere. Sammenlikningen var å vente på spontan fødsel eller på indikasjon for å sette i gang fødsel. Oversikten inkluderte 34 randomiserte studier med mer enn 21 000 kvinner og barn. For hovedutfallet perinatal død viste metaanalysen en klar reduksjon i antall dødsfall når fødselen ble igangsatt (RR 0,31; 95 % konfidensintervall (KI) 0,15 til 0,64; 22 studier; 18 795 deltakere; høy tillit til effektestimatet). Middleton og kollegaer gjorde også en subgruppeanalyse av tre kategorier for gestasjonsalder ved induksjon: 1) < 40 uker, 2) 40 til 41 uker og 3) > 41 uker. Subgruppeanalysen viste at det ikke var noen forskjell mellom de tre kategoriene (I^2 0%). Effektestimatet for induisert fødsel ved uke 41 eller senere (RR 0,26; 95 % konfidensintervall (KI) 0,11 til 0,64) var tilnærmet identisk med estimatet fra hovedanalysen, og samtlige effektestimater fra de 14 studiene som inngikk i analysen viste en reduksjon i perinatal død uansett gestasjonsalder ved induksjon. Effektestimatet for undergruppen av studier avgrenset til induksjon ved 41 uker eller senere omfatter imidlertid resultater fra eldre studier som blant annet ikke bruker ultralyd for å bestemme termin, studier fra lavinntektsland som ikke kan sammenliknes med Norge og studier hvor tidspunkt for induksjon er langt senere enn 41 uker.

Tre tidligere systematiske oversikter har undersøkt effektene av induksjon for en smale subgruppe av studier enn Middleton 2020 (7;17;18).

En nederlandsk forskergruppe publiserte en systematisk oversikt i 2018 (17). Den inkluderte 22 randomiserte studier, hvorav fire om induksjon ved 41 uker (+0-6 dager) sammenliknet med avventende holdning inntil 42 uker (+0-6 dager). Samtlige fire studier inngikk også i Middleton 2020 (16). De nederlandske forskerne beregnet ikke relativ risiko for perinatal død, men konkluderte med at det mangler kunnskapsgrunnlag for å kunne anbefale induksjon i uke 41 i stedet for avventende holdning til uke 42.

I februar 2019 kom en systematisk oversikt fra en dansk forskergruppe knyttet til Joanna Briggs Institute (JBI) (18). Rydahl og kollegaer (18) sammenliknet fødselsinduksjon ved 41 uker (+0-6 dager) med avventende holdning (alle ikke-induserte fødsler mellom 41 +0 og 42 +6 uker og alle fødsler ved 42 +0-6 uker). De danske forskerne inkluderte to randomiserte studier, som begge også inngikk i Middleton 2020 (19). I tillegg inkluderte de to kvasi-randomiserte studier og tre observasjonsstudier. Rydahl og kollegaer inkluderte ikke perinatal død eller dødfødsler som utfall, men konkluderte med at fødselsinduksjon før overtidig svangerskap hadde få gunstige effekter og flere uønskete hendelser enn avventende holdning.

I januar 2020 kom en metodevurdering fra Sverige (7). Alkmark og kollegaer avgrenset den svenske metodevurderingen til å sammenlikne effektene av å sette i gang fødselen ved 41 uker (+ 0-2 dager) med forskjellige regimer for overvåkning av fosteret og å sette i gang fødselen ved 42 uker (+ 0-1 dag). Metodevurderingen inkluderte tre randomiserte studier med totalt 5 161 kvinner, som alle inngikk i Middleton 2020 (16). Alkmark og kollegaer konkluderte med at induksjon ved 41 fullgatte svangerskapsuker framfor avventende praksis fram til uke 42 muligens reduserer perinatale dødsfall (Odds ratio (OR) 0,20; 95 % KI 0,06 til 0,70; lav tillit til effektestimatet).

Basert på funnene i Middleton 2020 (16) og Alkmark 2020 (7) ser det ut til at effektestimatene for induksjon sammenliknet med avventende holdning gjennomgående viser en reduksjon i perinatale dødsfall, men at effektestimatene blir mindre og usikkerheten øker når problemstillingen snevres inn til induksjon ved 41 uker versus avventende holdning inntil 42 uker. Denne tendensen kan skyldes at usikkerheten øker med færre studier i analysene, eller en faktisk forskjell i effektestimater for ulike gestasjonsaldre ved induksjon.

Ettersom fagmiljøene i Norge diskuterer hvorvidt fødselen skal igangsettes ved 41 fullgatte uker eller man bør avvente til uke 42, har Helsedirektoratet bedt oss om å oppdatere det eksisterende kunnskapsgrunnlaget med data fra alle relevante studier innenfor denne avgrensningen. Cochrane-oversikten er den metodisk sterkeste, den mest oppdaterte og den mest omfattende av de fire oversiktene, men mangler subgruppeanalyser avgrenset til den sammenlikningen vår oppdragsgiver er interessert i. Vi har derfor valgt å ta utgangspunkt i Cochrane-oversikten, men med en avgrensningen til induksjon ved 41 fullgatte uker sammenliknet med avventende holdning til 42 fullgatte uker for å svare på bestillingen.

Mål/hensikt

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekter av å sette i gang fødsel ved 41 svangerskapsuker sammenliknet med avventende holdning fram til 42 uker.

Metode

Vi har laget en systematisk oversikt over randomiserte studier som svarer på problemstillingen nedenfor. Studiene hentet vi fra en Cochrane-oversikt fra 2020 (16) og fra systematiske litteratursøk i elektroniske databaser. Vi har ellers brukt framgangsmåter som beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok for oppsummert forskning (20) og i den fagfelleverderte prosjektplanen som er publisert på fhi.no (<https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/handtering-av-svangerskap-som-har-passert-termin---prosjektplan-for-systema/>).

Problemstilling

Hva er effektene av å sette i gang fødsel etter 41 svangerskapsuker sammenliknet med avventende holdning fram til 42 uker på komplikasjoner hos mor og barn, og på pasienttilfredshet?

Inklusjonskriterier

Studiedesign: Randomiserte studier

Populasjon: Gravide med lav risiko etter fullgått svangerskap og med terminbestemmelse ved ultralyd. Lav risiko er definert som følger: Et svangerskap hvor hverken mor eller barn ved inklusjon i studien er påvirket av forhold som kan komplisere fødselen, altså et svangerskap med ett foster som ligger i hodeleie og uten noen kjente risikofaktorer eller komplikasjoner, og et barn med normal vekst.

Tiltak: Fødselsinduksjon ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager).

Sammenlikning: Avventende holdning med oppfølging fram til 42 svangerskapsuker (+ 0-2 dager)

Primærutfall:

- Intrauterin død (dødfødsel)
- Perinatal død, definert som intrauterin død og neonatal død i den første uken etter fødsel

Sekundærutfall:

- Hos barnet
 - Innleggelse nyfødttintensiv
 - Apgar-skår < 7 etter fem minutter
 - Asfyksi
- Hos mor
 - Død

- Operativ forløsning (keisersnitt, vakum, tang)
- Perinealrifter grad 3 og 4
- Postpartum blødning
- Uterusruptur
- Ønsker/pasienttilfredshet

Språk: Ingen begrensninger

Land: Høyinntektsland i hht [Verdensbankens klassifikasjon for 2020](#)

Årstall: Ingen begrensninger

Når det gjelder tidspunkt for igangsettelse av fødsel tok vi høyde for å inkludere studier der fødsler ble satt i gang 0-2 dager etter henholdsvis 41 og 42 fullgatte svangerskaps-uker. Dette var for å fange opp studier hvor man ikke rakk å sette i gang fødselen nøyaktig den dagen det riktige antall uker var nådd. Det er dessuten dette som er vanlige avgrensninger i forskningslitteraturen.

Eksklusjonskriterier

- Kvasi-randomiserte studier og observasjonsstudier

Litteratursøk

Vi hentet studier fra Middleton 2020 (16). Middleton og kolleger klassifiserte de 34 inkluderte studiene i sin Cochrane-oversikt, i tre kategorier: 1) induksjon ved < 40 uker (ni studier), 2) induksjon mellom 40 og 41 uker (fem studier) og 3) induksjon ved > 41 uker (20 studier). Vi tok utgangspunkt i de 20 studiene i kategori 3) (21-40).

Artikkelutvelging

To prosjektmedarbeidere gjorde uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi innhentet potensielt relevante referanser i fulltekst, og gjorde uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skulle inkluderes. Uenigheter om inklusjon løste vi ved diskusjon mellom prosjektmedarbeiderne.

Dataauthenting

Vi gjenbrakte data fra Middleton 2020 (16).

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi gjenbrakte i utgangspunktet vurderinger av risiko for skjevheter fra Middleton 2020 (16), men gjorde også våre egne vurderinger, ved hjelp av samme metode, der vi ikke var enige med Middleton og kollegaer.

Sammenstilling

Vi brukte de samme metodene for sammenstilling av data som i Middleton 2020 (16). Det vil si beregning av relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI) for diktome utfall (f.eks. død), og gjennomsnittsforskjell (MD) med 95 % KI for kontinuerlige utfall (f.eks. tilfredshet). I analysene brukte vi *random effects*-modellen på grunn av en antatt klinisk heterogenitet mellom studiene, mens Middleton 2020 brukte *fixed effects*-modellen. Valg av modell så ikke ut til å ha noen betydning for effektestimaterne.

Vi brukte ReviewManager til alle analyser (41).

Subgruppe- og sensitivitetsanalyser

Vi planla å undersøke ev. statistisk heterogenitet mellom studiene ved hjelp av følgende subgruppe- og sensitivitetsanalyser:

- Studier med tilsvarende «eksklusjonskriterier» for avventende holdning som ved norske sykehus, med studier hvor forutsetningene for å fange opp risikokvinner er dårligere
- Førstegangsfødende versus flergangsfødende

Antallet inkluderte studier var imidlertid for lavt til å kunne gjøre slike analyser.

Vurdering av tillit til resultatene

Vi vurderte vår tillit til resultatene på samme måte som i Middleton 2020 (16), dvs. ved hjelp av GRADE-tilnærmingen (42). For alle effektestimater brukte vi GRADE-tilnærmingen til å gjøre egne vurderinger av overførbarheten til norske forhold, ved hjelp av kriteriet for *direkthet*.

Vi brukte programvaren GRADEpro (43) til alle GRADE-vurderinger.

Endringer i metode fra prosjektplan til rapport

Etter innspill fra oppdragsgiver og en av fagfellene har vi utvidet inklusjonskriteriet vedrørende land til å også omfatte middelinntektsland. Årsaken til endringen er at vi kun fant tre studier som oppfylte samtlige inklusjonskriterier, og ønsket å styrke kunnskapsgrunnlaget ved å inkludere én studie til som oppfylte alle inklusjonskriterier bortsett fra kravet om høyinntektsland. I samråd med oppdragsgiver vurderte vi at

risikoen for at resultater fra middelinntektsland skulle være for forskjellige til å ha verdi for dette kunnskapsgrunnlaget, var liten. For sikkerhets skyld skiller vi mellom høy- og middelinntektsland i analyser hvor begge kategorier bidrar med data.

I prosjektplanen til denne systematiske oversikten skrev vi at vi ville ta utgangspunkt i Middleton og kollegaers Cochrane-oversikt fra 2018 (19). Like før ferdigstillingen av denne rapporten ble vi imidlertid klar over at Cochrane-oversikten ble publisert i en oppdatert versjon i juli 2020 (16). Vi har derfor oppdatert metodedelen i rapporten vår ved å erstatte Middleton 2018 med Middleton 2020. Den oppdaterte Cochrane-oversikten gjorde det også unødvendig å søke etter studier i andre kilder.

Vi hadde planlagt å gjenbruke vurderingene av risiko for skjevheter i Cochrane-oversikten (16). Det viste seg imidlertid at vi ikke kunne stå inne for enkelte av vurderingene til Middleton og kollegaer, og gjorde derfor våre egne vurderinger i disse tilfellene. Dette gjelder domenet rapporteringsskjevhet i Heimstad 2007 (34), domeneene rapporteringsskjevhet og andre skjevheter i Keulen 2019 (22) og domenet andre skjevheter i Wennerholm 2019 (44).

Resultater

Av de 20 potensielt relevante studiene i Middleton 2020 (16) var det fire studier som oppfylte inklusjonskriteriene våre og kunne inkluderes i denne systematiske oversikten. Vi ekskluderte 16 studier som enten var utført i lavinntektsland, induserte senere enn 41 fullgatte uker, avventet kortere eller lengre enn til 42 fullgatte uker og/eller ikke brukte ultralyd i terminfastsettelsen (Vedlegg 1).

Middleton 2020 (16) identifiserte også to pågående studier, hvorav den ene, en finsk multisenterstudie (45), vil være relevant for vår problemstilling når den er ferdigstilt.

Inkluderte studier

De fire inkluderte studiene var rapportert i til sammen 14 publikasjoner. Seks av publikasjonene var knyttet til Keulen 2019 (22;46-50), fire til Heimstad 2007 (34;51-53), tre til Wennerholm 2019 (44;54;55) og én til Gelisen 2005 (35) (Tabell 1).

Tre av de fire inkluderte studiene var fra høyinntektslandene Nederland (Keulen 2019; 22), Norge (Heimstad 2007; 34) og Sverige (Wennerholm 2019; 23) (Tabell 1). Den fjerde studien (Gelisen 2005; 35) var fra Tyrkia, som er klassifisert som et middelinntektsland. To av studiene fant sted på 2000-tallet (34;35) og to på 2010-tallet (22;23).

De fire studiene hadde til sammen 5669 (600-2760) deltagende kvinner (Tabell 1). Planen til Wennerholm 2019 (23) var å inkludere 10 038 kvinner, men forskerne stoppet studien tidligere enn planlagt på grunn av en økt forekomst av dødfødsler hos kvinner som var randomisert til avventende holdning. Termin var fastsatt ved hjelp av ultralydundersøkelse i første eller begynnelsen av andre trimester i alle studiene. Rundt halvparten (46 % - 55 %) av kvinnene var førstegangsfødende.

Blant de oppgitte inklusjonskriteriene i studiene, gikk det igjen at det skulle være ett levende barn i hodeleie og intakte fosterhinner. Studiene spesifiserte lavrisikosvangerskap i ulik grad, noe som særlig kom fram i eksklusjonskriteriene.

Tabell 1. Inkluderte studier (i alfabetisk rekkefølge)

Studie-ID (referanser) Land, studieperiode	Antall kvinner Terminfastset- telse Paritet	Inklusjonskriterier
		Ekksklusjonskriterier
Gelisen 2005 (35) Tyrkia, -	N = 600 UL 1. trimester 279 (47 %) førstegangsfødende	Ett levende barn i hodeleie, intakte fosterhinner, gestasjonsalder 287 ±1 dag, Bishop's skår <5, ingen rier, (dvs færre enn fire kontraksjoner i timen), estimert fødselsvekt < 4500 g, reaktiv CTG og fostervannindeks ≥ 5 cm. Kjent hypersensitivitet ved bruk av prostaglandiner, tidligere keisersnitt, annen kirurgi på livmor, ikke hodeleie, KMI ≥30 før svangerskapet, paritet ≥5, tidligere forsøk på induksjon i gjeldende svangerskap, lavtliggende morkake. Kvinner med kjent diabetes ble induisert i uke 40.
Heimstad 2007 (34;51-53) Norge, 2002 - 2004	N = 508 UL ved 18 uker 234 (46 %) første- gangsfødende	Flytende norskkunnskaper, ett levende barn i hodeleie, intakte fosterhinner. Ikke oppgitt.
Keulen 2019 (22;46-50) Nederland, 2012- 2016	N = 1801 UL før 16 uker 968 (54 %) første- gangsfødende	Lavrisikosvangerskap, ett levende barn i hodeleie, gestasjonsalder 40 uker +5 dager til 41 uker +0 dager uten kontraindikasjoner til avventende holdning fram til 42 uker. < 18 år, ikke intakte fosterhinner, ikke tilfredsstillende føtal status (som ingen fosterbevegelse, unormal hjerterytm, og /eller reell eller forventet mangelfull intrauterin vekst), kjente misdannelser (inkludert unormal karyotype) som kan påvirke perinatale utfall. Induksjon kontraindisert (som tidligere keisersnitt), eller kontraindikasjon til avventende holdning (som svangerskapsindusert hypertensjon)
Wennerholm 2019 (44;54;55) Sverige, 2016-2018	N = 2760 UL i 1. eller tidlig 2. trimester* 1515 (55 %) første- gangsfødende	≥18 år, forstår muntlig og skriftlig informasjon, ett foster i hodeleie ved 40 uker +6 dager til 41 uker +1 dag. Tidligere keisersnitt eller annen kirurgi på livmor, insulinavhengig diabetes, svangerskapsindusert hypertensjon, lite fostervann, fostervektstretardasjon, kjent misdannelse uforenlig med vaginal fødsel, eller annen tilstand hos kvinnen som påvirker progresjon i svangerskapet fram til uke 42.

* Ved assistert befruktning: basert på dato for egghesting («oocyte retrieval»)

UL=ultral lyd

Utfall

Alle de fire studiene hadde med våre to primærutfall, dødfødsel og perinatal død. Blant sekundærutfallene våre inngikk innleggelse på nyfødttintensivavdeling, Apgar-skår < 7, og forløsning ved keisersnitt i alle studiene. Forløsning ved vakuumpompe/tang, perinealrifter grad 3 og 4 og postpartum blødning inngikk i tre av studiene (22;23;34), mens asfyksi (Heimstad), uterusruptur (23) og ønsker/pasienttilfredshet (51) kun inngikk i én studie hver.

Induksjonsmetoder ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager)

Gelisen 2005 (35) hadde tre armer for igangsettelse av fødsel ved 41 svangerskapsuker. I den ene armen (n=100) ble fødselen indusert med 50 mg vaginal misoprostol, i den andre (n=100) med oksytocin og den tredje (n=100) med Foley-kateter. Vi slo sammen resultatene fra de tre armene i analysene.

I Heimstad 2007 (34) ble fødselen satt i gang hos kvinner med moden mormunn (Bishop-skår ≥ 6) ved hjelp av amniotomi med påfølgende oksytocininfusjon. Kvinner med Bishop-skår < 6 fikk vaginal misoprostol (prostaglandin E1) med seks timers mellomrom (maks fire ganger i løpet av 24 timer) over inntil to dager for å modne mormunnen. Ved moden mormunn ble fødselen indusert med amniotomi og oksytocin. Kvinner med arr på livmor fikk 0,5 mg dinoproston (prostaglandin E2) intracervikalt hver 12. time.

Keulen 2019 (22) induserte fødselen ved Bishop-skår > 6 med misoprostol (per os eller vaginalt), dinoproston, Foley-kateter eller dobbelt ballongkateter, eller kombinasjoner av disse fram til amniotomi var mulig. Amniotomi ble etterfulgt av oksytocin ved behov.

Wennerholm 2019 (23) brukte amniotomi dersom fosterhodet var festet/i god posisjon og mormunn var moden (Bishop-skår ≥ 6 for førstegangsfødende og ≥ 5 for flergangsfødende, med påfølgende oksytocin ved behov (etter 1-2 timer uten spontane regelmessige rier). Ved umoden mormunn eller ikke festet hode ble lokale prosedyrer brukt, som Foley-kateter, misoprostol (per os eller vaginalt), eller dinoproston (vaginalt).

Oppfølging ved avventende holdning

I Gelisen 2005 (35) besto oppfølgingen av kardiokografi (CTG) og måling av foster vann to ganger per uke samt biofysisk profil én gang 3-5 dager etter randomisering. Fødselen ble indusert ved hjelp av 50 mg vaginal misoprostol hver 6. time på dag 294 hvis ikke kvinnene fødte spontant. Hvis fødselen ikke var i gang innen 24 timer ble barnet forløst ved keisersnitt.

Heimstad 2007 (34) vurderte kvinnene ved hjelp av ultralydundersøkelse (estimert fødselsvekt og måling av fostervannlommer), CTG og vaginal undersøkelse ved studies-tart. Dersom funnene var tilfredsstillende ble kvinnene fulgt opp hver tredje dag med samme undersøkelser fram til spontan fødsel eller induksjon inntil dag 300. Induksjonsmetoden var den samme som i gruppen som fikk fødselen indusert ved 41 uker (+

0-2 dager). I denne norske studien var det 38 kvinner (av 254 i kontrollgruppen) som fødte mellom 296 og 300 dager etter termin, 16 ble induisert, 22 fødte spontant.

Keulen 2019 (22) ventet til spontan fødsel opp til 42 uker + 0 dager med vanlig lokal svangerskapsomsorg (jordmorledet omsorg i kommunene eller obstetrisk poliklinikk), ifølge lokal protokoll. Typisk oppfølging gikk ut på en kombinasjon av CTG og ultralyd for å måle fostervannslommer i spesialisthelsetjenesten i uke 41 til 42. Induksjonsmetoden var den samme som i gruppen som fikk fødselen induisert ved 42 uker (+ 0-2 dager).

I Wennerholm 2019 (23) fikk ikke kvinnene som ble randomisert til avventende holdning tilbud om oppfølging innen studien, men ble overlatt til den ordinære svangerskapsomsorgen. De fleste kvinner i Sverige tilbys svangerskapskontroll rundt uke 41, inkludert måling av blodtrykk, symfyse-fundusmål, og fosterlydkontroll ved doptone. Induksjonsmetoden var den samme som i gruppen som fikk fødselen induisert ved 42 uker (+ 0-2 dager).

Risiko for skjevheter i inkluderte studier

Vi vurderte at Heimstad 2007 (34), Keulen 2019 (22) og Wennerholm 2019 (23) hadde lav risiko for seleksjonsskjevheter, mens Gelisen 2005 (35) hadde uklar risiko på grunn av mangelfull beskrivelse av randomiseringsprosessen (Figur 1). Alle studiene hadde høy risiko for utførelsesskjevheter fordi det på grunn av intervensjonenes natur ikke var mulig å blinde hverken deltakere eller helsepersonell. To av studiene hadde uklar risiko for måleskjevheter fordi de ikke beskrev hvorvidt forskerne som innhentet og behandlet data kjente til hvilken intervensjon kvinnene hadde fått. De øvrige to studiene (22;23) oppga eksplisitt at datainnhentingene ikke var blindet. Vi vurderte at det var lav risiko for frafallsskjevhet i samtlige studier. Ettersom vi ikke hadde noen protokoll for Gelisen 2005 (35) tilgjengelig, vurderte vi risikoen for rapporteringsskjevheter som uklar for denne studien. De tre øvrige studiene rapporterte utfallene som var spesifisert i de respektive studieprotokollene. Det skal riktignok bemerkes at Keulen 2019 (22) og Wennerholm 2019 (23) ikke har publisert resultater for utfallet ønsker/pasienttilfredshets ennå, men vi har grunn til å forvente at resultatene vil bli publisert. Når det gjelder risiko for andre skjevheter har vi vurdert den som høy i Wennerholm 2019 (23) fordi studien ble stoppet tidligere enn planlagt.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gelisen 2005	?	?	-	?	+	?	+
Heimstad 2007	+	+	-	?	+	+	+
Keulen 2019	+	+	-	-	+	+	+
Wennerholm 2019	+	+	-	-	+	+	-

Figur 1. Vurderinger av risiko for skjevheter i inkluderte studier

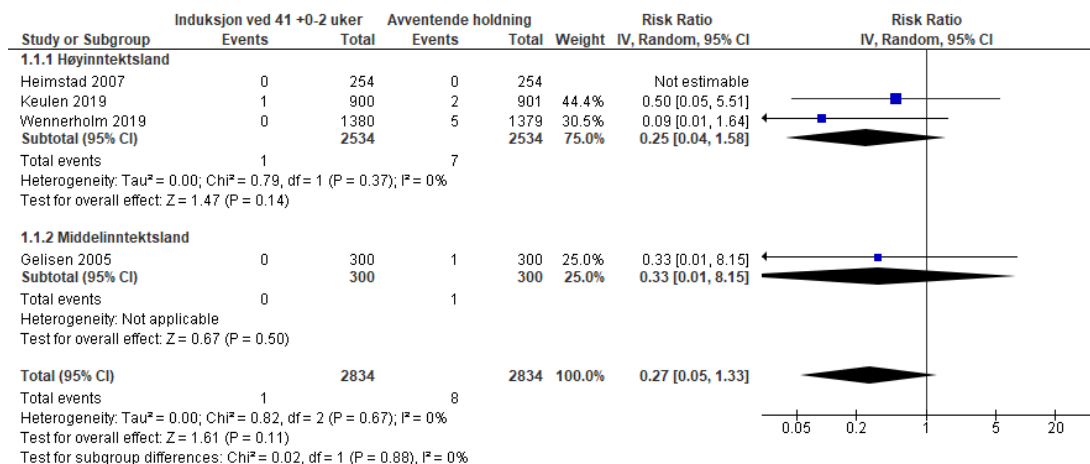
Effekter av å sette i gang fødsel ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) sammenliknet med avventede holdning til 42 svangerskapsuker (+ 0-2 dager)

Primærutfall

Dødfødsler

Det var én dødfødsel (0,03 %) blant kvinnene som fikk fødselen indusert ved 41 uker, mot åtte dødfødsler (0,30 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 0,27; 95 % KI 0,05 til 1,33) (Figur 2). Vi har middels tillit til effektestimaten (Tabell 2).

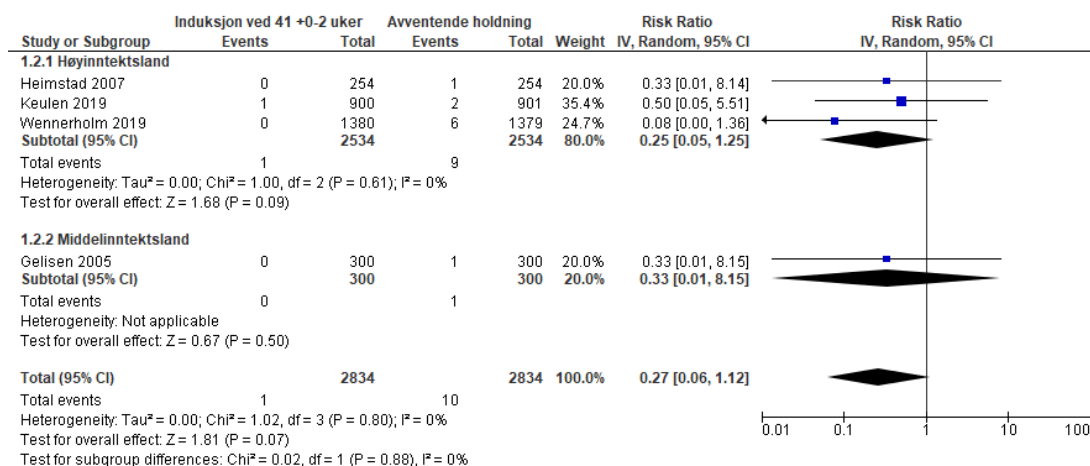
I én av studiene (34) var det ingen dødfødsler. Det var derfor ikke mulig å beregne et effektestimaten for denne studien, men nullfunnene inngikk i metaanalysen.



Figur 2. Forest plot for utfallet dødfødsler

Perinatal død

Det var ett perinatal dødsfall (dødfødsel) (0,03 %) blant kvinnene som fikk fødselen induisert ved 41 uker, mot ti dødsfall (hvorav åtte dødfødsler) (0,35 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 0,27; 95 % KI 0,06 til 1,12) (Figur 3). Vi har middels tillit til effektestimateret (Tabell 2).

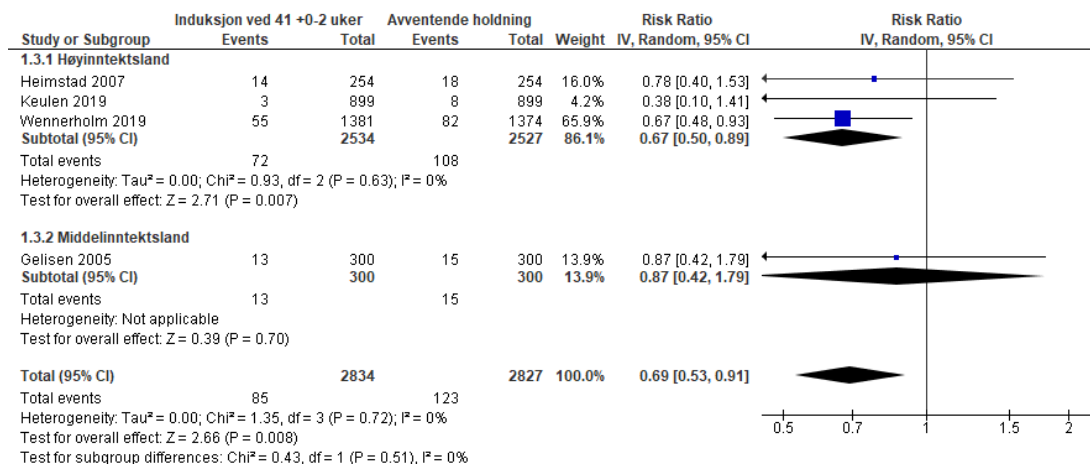


Figur 3. Forest plot for utfallet perinatal død

Sekundærutfall (hos barnet)

Innleggelse i nyfødttintensivavdeling

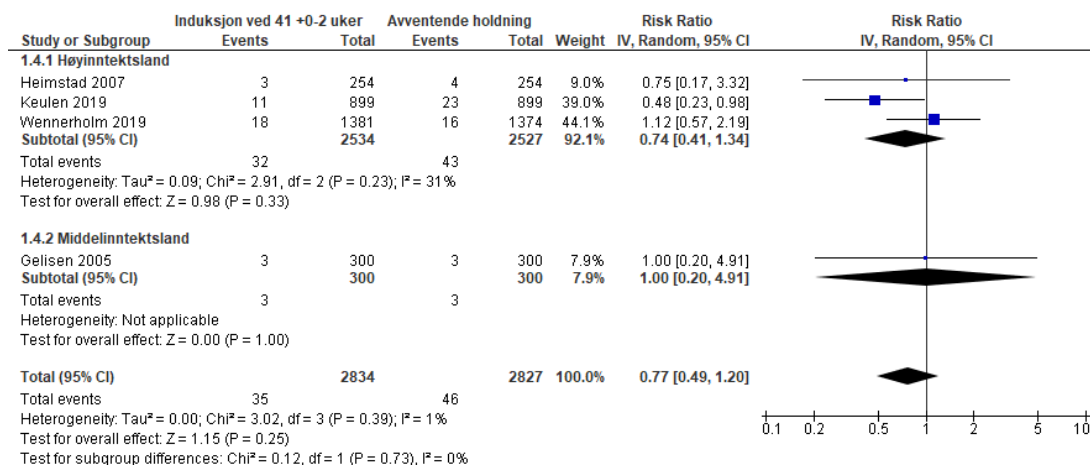
Det var 85 spedbarn som ble innlagt i nyfødttintensivavdeling (3,0 %) blant kvinnene som fikk fødselen induisert ved 41 uker, mot 123 innlagte (4,4 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 0,69; 95 % KI 0,53 til 0,91) (Figur 4). Vi har middels tillit til effektestimateret (Tabell 2).



Figur 4. Forest plot for utfall innleggelse i nyfødtintensivavdeling

Apgar-skår < 7 etter 5 minutter

Det var 35 nyfødte som hadde Apgar-skår < 7 5 minutter etter fødsel (1,2 %) blant kvinnene som fikk fødselen indusert ved 41 uker, mot 46 (1,6 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 0,79; 95 % KI 0,64 til 0,97) (Figur 5). Vi har middels tillit til effekttestimatet (Tabell 2).



Figur 5. Forest plot for utfall Apgar-skår < 7 etter 5 minutter

Asfyksi

Det var kun Heimstad 2007 (34) som inkluderte asfyksi blant sine utfall. Heimstad 2007 (34) skilte mellom lett asfyksi (irritabilitet, kortvarige kramper, positive laboratorieprøver) og alvorlig asfyksi (koma, fraværende reflekser). Vi slo de to utfallene sammen i analysen.

Det var fem nyfødte som hadde asfyksi (2,0 %) blant kvinnene som ble indusert ved 41 uker, mot tre (1,2 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 1,67; 95 % KI 0,40 til 6,9). Vi har lav tillit til effekttestimatet (Tabell 2).

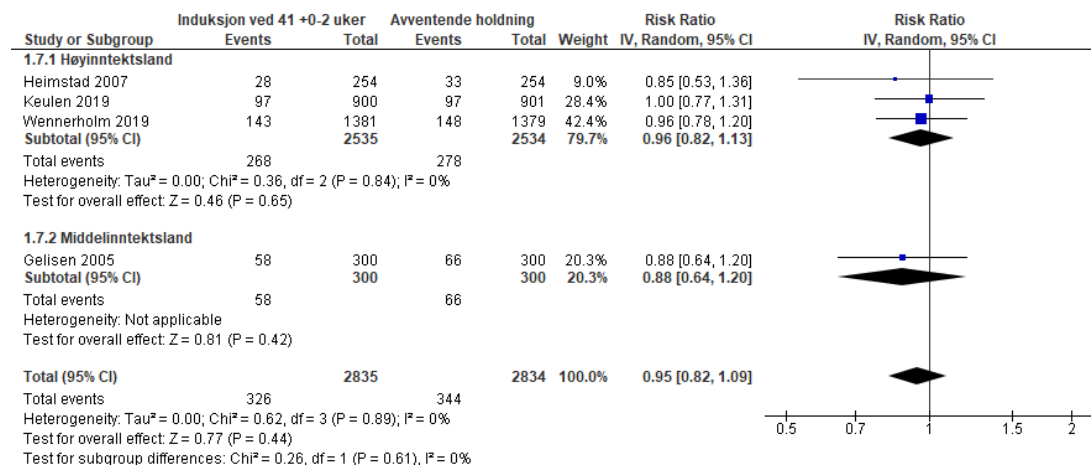
Sekundærutfall (hos kvinnen)

Død

To av de inkluderte studiene (22;23) rapporterte dødelighet hos kvinnene. Begge studiene rapporterte at ingen av kvinnene døde.

Forløsning ved keisersnitt

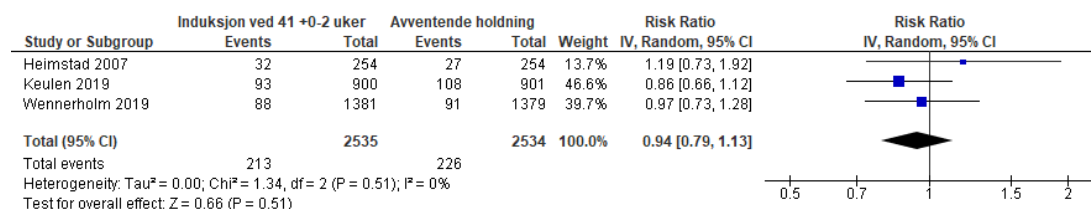
Det var 326 tilfeller av forløsning ved keisersnitt (11,5 %) blant kvinnene som ble induisert ved 41 uker, mot 344 (12,1 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 0,95; 95 % KI 0,82 til 1,09) (Figur 8). Vi har middels tillit til effekttestimatet (Tabell 2).



Figur 8. Forest plot for utfallet forløsning ved keisersnitt

Forløsning ved vakuüm eller tang

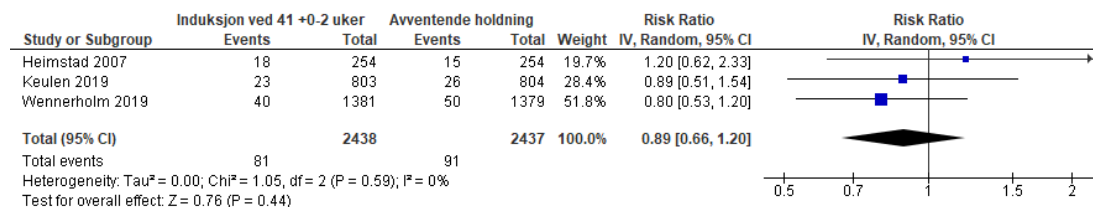
Tre av de fire inkluderte studiene (22;23;34) rapporterte utfallet forløsning ved vakuüm eller tang. Det var 213 tilfeller av forløsning ved keisersnitt (8,4 %) blant kvinnene som ble induisert ved 41 uker, mot 226 (8,9 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 0,94; 95 % KI 0,79 til 1,13) (Figur 9). Vi har middels tillit til effekttestimatet (Tabell 2).



Figur 9. Forest plot for utfallet forløsning ved vakuüm eller tang

Perinealrifter grad 3 eller 4

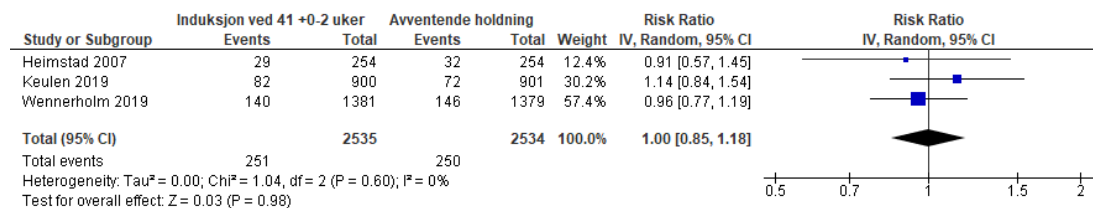
Tre av de fire inkluderte studiene (22;23;34) rapporterte utfallet perinealrifter grad 3 eller 4. Det var 81 tilfeller av perinealrifter (3,3 %) blant kvinnene som ble induisert ved 41 uker, mot 91 (3,7 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 0,89; 95 % KI 0,66 til 1,20) (Figur 10). Vi har middels tillit til effekttestimatet (Tabell 2).



Figur 10. Forest plot for utfallet perinealrifter grad 3 eller 4

Postpartum blødning

Tre av de fire inkluderte studiene (22;23;34) rapporterte utfallet postpartum blødning. Det var 251 tilfeller av blødning (9,9 %) blant kvinnene som ble indusert ved 41 uker, mot 250 (9,9 %) blant dem som fikk avventende holdning (RR 1,00; 95 % KI 0,85 til 1,18) (Figur 11). Vi har middels tillit til effektestimatet (Tabell 2).



Figur 11. Forest plot for utfallet postpartum blødning

Uterusruptur

Kun én av de inkluderte studiene (23) rapporterte utfallet uterusruptur. Forskerne fant ingen tilfeller av uterusruptur hos noen av kvinnene.

Ønsker/pasienttilfredshet

Heimstad og kolleger (51) undersøkte brukertilfredshet i sin randomisert studie ved St. Olavs sykehus i Trondheim. Brukertilfredshet ble målt gjennom et selvlagd spørreskjema som tidligere var utprøvd i en upublisert pilotstudie. Etter randomisering oppga 74 % av kvinnene at de ønsket umiddelbar igangsettelse av fødsel, selv om 41 % av dem trodde at det kunne føre til økt komplikasjonsrate. Flere enn 95 % av kvinnene følte at det ville være trygt med et overtidig svangerskap om legen forsikret dem at det var i orden eller at overvåkningsutstyret som ble brukt, CTG og ultralyd viste normale forhold. Av de 250 kvinnene som ble indusert ved 41 uker, anga 84 % en positiv opplevelse i forbindelse med igangsettelsen. Det var flere i induksjonsgruppen enn i gruppen som fikk avventende holdning som rapporterte om kraftige (n=157 mot n=118) og hyp-pige (n=116 mot n=87) sammentrekninger. Det var ingen forskjell mellom de to gruppene vedrørende smerter under fødsel. Et oppfølgingsintervju ble foretatt mellom seks til åtte måneder senere med 496 av kvinnene. 184 av kvinnene (74 %) som ble indusert ved 41 uker, mot 94 (38 %) blant dem som fikk avventende holdning ønsket det samme tilbudet i fremtidige svangerskap (RR 1,93; 95 % KI 1,62 til 2,30).

Tabell 2. GRADE-profil

Vurdering av tillit til effektestimaterne							Ant. kvinner		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Induksjon ved 41 uker	Avventende holdning	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	
Dødfødsel											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^c	ikke alvorlig ^b	-	1/2834 (0,03 %)	8/2834 (0,30 %)	RR 0,27 (0,05 til 1,33)	2 færre per 1 000 (fra 3 færre til 1 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Perinatal død											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^c	ikke alvorlig ^b	-	1/2834 (0,03 %)	10/2834 (0,35 %)	RR 0,27 (0,06 til 1,12)	3 færre per 1 000 (fra 3 færre til 0 færre)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Nyfødtintensiv											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^c	ikke alvorlig	-	85/2834 (3,0 %)	123/2827 (4,4 %)	RR 0,69 (0,53 til 0,91)	13 færre per 1 000 (fra 20 færre til 4 færre)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Apgar < 7											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^c	ikke alvorlig ^b	-	35/2834 (1,2 %)	46/2527 (1,6 %)	RR 0,77 (0,49 til 1,20)	4 færre per 1 000 (fra 8 færre til 3 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Asfyksi											
1	randomiserte studie	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	ikke alvorlig	svært alvorlig ^d	-	5/254 (2,0 %)	3/254 (1,2 %)	RR 1,67 (0,40 til 6,90)	8 flere per 1 000 (fra 7 færre til 1 flere)	⊕⊕○○ LAV
Keisersnitt											
4	randomiserte studier	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^c	ikke alvorlig	-	326/2835 (11,5 %)	344/2834 (12,1 %)	RR 0,95 (0,82 til 1,09)	6 færre per 1 000 (fra 22 færre til 11 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
Vakum/tang											
3	randomiserte studier	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^c	ikke alvorlig	-	213/2535 (8,4 %)	226/2534 (8,9 %)	RR 0,94 (0,79 til 1,13)	5 færre per 1 000 (fra 19 færre til 12 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS

Vurdering av tillit til effektestimatene							Ant. kvinner		Effekt		Tillit
Ant. studier	Studiedesign	Risiko for skjevheter	Inkonsistens	Direkthet	Presisjon	Annet	Induksjon ved 41 uker	Avventende holdning	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)	

Perinealrifter

3	randomiserte studier	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^c	alvorlig ^e	-	81/2438 (3,3 %)	91/2437 (3,7 %)	RR 0,89 (0,66 til 1,20)	4 færre per 1 000 (fra 13 færre til 7 flere)	⊕⊕○○ LAV
---	----------------------	----------------------------	---------------	-----------------------	-----------------------	---	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	-------------

Postpartum blødning

3	randomiserte studier	ikke alvorlig ^a	ikke alvorlig	alvorlig ^c	ikke alvorlig	-	251/2535 (9,9 %)	250/2534 (9,9 %)	RR 1,00 (0,85 til 1,18)	0 færre per 1 000 (fra 15 færre til 18 flere)	⊕⊕⊕○ MIDDELS
---	----------------------	----------------------------	---------------	-----------------------	---------------	---	------------------	------------------	-----------------------------------	---	-----------------

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Forklaringer

- Vi nedgraderte ikke for risiko for skjevheter fordi vi vurderte at manglende blinding ikke ville påvirke utfallene.
- Vi nedgraderte ikke for manglende presisjon fordi effektestimatet er tilnærmet identisk med tilsvarende effektestimat basert på mindre avgrensede studier om induksjon.
- Vi nedgraderte for manglende direkthet på grunn av dårligere oppfølgingstilbud enn det som er vanlig praksis i Norge for kontrollgruppen i en av studiene (Wennerholm 2019) og fordi bruken av forløsning ved keisersnitt var langt mer utbredt enn i Norge i en annen studie (Gelisen 2005).
- Vi nedgraderte to nivåer for manglende presisjon fordi konfidensintervallet var svært bredt og inkluderer en effekt i begge retninger.
- Vi nedgraderte ett nivå for manglende presisjon fordi konfidensintervallet var bredt og inkluderer en effekt i begge retninger.

Diskusjon

Hovedfunn

Vi fant og inkluderte fire randomiserte studier fra høy- og middelinntektsland som undersøkte effekten av å sette i gang fødselen ved 41 fullgatte svangerskapsuker (+ 0-2 dager) sammenliknet med avventende holdning til 42 uker (+ 0-2 dager). Studiene var fra henholdsvis Norge, Sverige, Nederland og Tyrkia, pågikk i perioden 2002 til 2018 og hadde til sammen 5669 deltakende kvinner.

Effektestimatene fra metaanalysene viste at fødselsinduksjon ved 41 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) trolig reduserer dødfødsler og perinatale dødsfall sammenliknet med avventende holdning til 42 svangerskapsuker (+ 0-2 dager) (middels tillit til effektestimatene). Dødeligheten var lav (hhv. 0,03 % og 0,35 %) i begge grupper.

Det er trolig færre innleggelses i nyfødttintensivavdeling blant barn født etter induksjon ved 41 uker (+ 0-2 dager) enn ved avventende holdning (middels tillit til effektestimatet). Fødselsinduksjon ved 41 uker (+ 0-2 dager) gir trolig en liten reduksjon i andel nyfødte med Apgar-skår < 7 etter 5 minutter (lav tillit til effektestimatene). Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom tiltakene når det gjelder asfyksi (lav tillit til effektestimatene).

Det er trolig liten eller ingen forskjell mellom tiltakene når det gjelder forløsning ved keisersnitt (middels tillit til effektestimatene), forløsning ved vakuump eller tang (middels tillit til effektestimatene) eller postpartum blødning (middels tillit til effektestimatene). Fødselsinduksjon ved 41 uker (+ 0-2 dager) gir muligens en liten reduksjon i andel kvinner med perinealrifter grad 3 eller 4 (lav tillit til effektestimatene).

Ingen av kvinnene i studiene døde, og ingen hadde uterusruptur, men sistnevnte er bare studert i en av de inkluderte studiene.

I den ene studien som hadde undersøkt pasienttilfredshet, foretrakk de fleste kvinnene induksjon ved 41 uker.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Vi har brukt GRADE-verktøyet for å vurdere vår tillit til forskningsresultatene.

De fire randomiserte studiene holdt gjennomgående høy metodisk kvalitet og hadde overordnet sett lav risiko for skjevheter. Alle studiene hadde høy risiko for utførelses-skjevhet fordi det på grunn av intervensjonenes natur ikke var mulig å blinde hverken deltakere eller helsepersonell. Vi vurderer at manglende blinding ikke har betydning for «harde» endepunkter som dødelighet og andre komplikasjoner i denne oversikten.

Forskningsresultatene var i all hovedsak sammenliknbare på tvers av studiene, og sammenfallende med resultater fra tilsvarende studier med andre induksjonsstrategier. Vår største bekymring når det gjelder tillit til resultatene, var overførbarheten til norsk praksis fra to av studiene.

Det skal også bemerkes at Wennerholm 2019 (23) ble stoppet tidligere enn planlagt på grunn av en høyere insidens av dødfødsler blant kvinnene som fikk avventende holdning enn blant kvinnene som ble indusert. Studier som stoppes tidlig viser oftere ekstreme effekter av intervensjonen enn studier som fullføres som planlagt, særlig når det er svært få hendelser, som var tilfelle i denne studien (56). Vi kan likevel ikke utelukke at risikoen for dødfødsler var reell og har derfor valgt å ikke nedgradere vår tillit til resultatene på grunn av at studien ble stoppet for tidlig.

Styrker og svakheter

Mulige begrensninger ved systematiske oversikter

Denne systematiske oversikten er basert på studier hentet fra en Cochrane-oversikt som ble publisert 15. juli 2020 (16). Cochrane-oversiktens forfattere har gjort grundige litteratursøk ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi og parvise, uavhengige vurderinger av studienes valgbarhet. Det er lite sannsynlig, men likevel mulig, at de, og dermed vi, ikke har fanget opp relevante studier. Vi har hovedsakelig basert oss på Cochrane-oversiktens datainnhenting, vurderinger av risiko for skjevheter i inkluderte studier og metoder for sammenstilling av resultater. Dessuten har vi vurdert vår tillit til effektestimater basert på GRADE-tilnærmingen. Vi har kvalitetssikret vår systematiske oversikt ved å inkludere fagfellevurderinger fra to eksterne eksperter i fødselsmedisin, samt to interne metodeeksperter.

Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen

En annen mulig skjevhet var at vi valgte å utvide inklusjonskriteriene underveis til å inkludere middelinntektsland i tillegg til høyinntektsland. I analysene skiller vi mellom disse to kategoriene med subgruppeanalyser, og inklusjonen av den ene studien fra et middelinntektsland ser ikke ut til å påvirke de totale effektestimaterne. Det ser heller ikke ut til at kvinnene og oppfølgingen de fikk var nevneverdig forskjellig fra den kvinnene i høyinntektsland fikk, bortsett fra en hyppigere bruk av keisersnitt som forløsningsmetode.

Hvor generaliserbare er resultatene?

Vi var først og fremst opptatt av oppfølgingsprotokollene for kvinner i gruppen «avventende holdning» når gjaldt generaliserbarhet. I Keulen 2019 (22), Heimstad 2007 (34) og Gelisen 2005 (35) fikk kvinnene flere undersøkelser i tiden fram til 42 fullgatte uker, mens Wennerholm 2019 (23) tilbød kvinnene i kontrollgruppen en mindre standardisert og mindre tett oppfølging enn det som er vanlig i Norge. Videre var bruken av keisersnitt i Gelisen 2005 langt mer utbredt enn den er i norsk praksis. Det er derfor vanskelig å påstå at resultatene er direkte overførbare til norsk praksis.

Overensstemmelse med andre oversikter

Da vi begynte arbeidet med denne systematiske oversikten kjente vi allerede til fire andre systematiske oversikter (7;16-18) som har vurdert effekten av å sette i gang fødsel sammenliknet med avventende holdning. Det er noe overlapp mellom dem, og når vi sammenlikner med vår egen systematiske oversikt er det likheter og forskjeller mellom alle fem. Blant de fire studiene vi har inkludert i vår oversikt, er det bare Gelisen 2005 (35) som er inkludert i samtlige av de fire eksisterende oversiktene. Heimstad 2007 (34) inngikk i to av oversiktene (16;18). Det samme gjaldt Keulen 2019 (22) og Wennerholm 2019 (23) (7;16). Én grunn til at oversiktene har inkludert forskjellige studier er forskjellene i avgrensning av induksjonsstrategiene. Det er vanskelig å slå fast andre årsaker til variasjonen i de inkluderte studiene. Vi undrer oss særlig over at den svenske metodevurderingen fra januar 2020 ikke inkluderte Heimstad 2007 (7).

Middelton og kollegaer (16) inkluderte totalt 34 randomiserte studier (> 21 000 kvinner) i sin Cochrane-oversikt. Oversikten har et bredere fokus enn vår og har inkludert studier fra lav-, middels- og høyinntektsland, og med flere sammenlikninger, flere gestasjonsaldre for induksjon og ulik ventetid for kontrollgruppen. Kun fire av de tretti-fire inkluderte studiene oppfylte våre inklusjonskriterier. Forfatterne rapporterte utfall som vi definerte i vår protokoll. I likhet med våre effektestimater, viste effektestimatene i Cochrane-oversiktens analyser at induksjon reduserer perinatal dødelighet, dødfødsler og intensivinnleggelser sammenliknet med avventende holdning. Induksjon hadde liten eller ingen betydning for fødselskomplikasjoner hos kvinnene, både i våre avgrensede analyser og i det brede kunnskapsgrunnlaget til Middleton og kollegaer. Spesifikt ser vi at effektestimatet fra Middleton og kollegaers subgruppeanalyse av perinatal død for induksjon ved 41 uker eller senere (RR 0,26; 95 % KI 0,11 til 0,64) var nærmest identisk med vårt effektestimat (RR 0,27; 95 % KI 0,06 til 1,12), bortsett fra at vårt konfidensintervall var bredere. Vi vurderer at konfidensintervallets bredde skyldes tap av statistisk styrke når antallet studier reduseres for et utfall som heldigvis forekommer svært sjeldent.

Oversikten til Rydahl og kollegaer (18) vurderer effekten av rutinemessig fødselsinduksjon ved uke 41+0-6 uker sammenliknet med avventende holdning til 42 + 0-6 uker. Denne oversikten skiller seg fra de andre oversiktene og vår ved at forfatteren ikke tok

med utfallet dødfødsler/perinatal død i sine analyser. Forfatterne har dessuten inkludert kvasirandomiserte studier samt observasjonsstudier.

Oversikten til Keulen og medarbeidere fra 2018 (22) stilte spørsmålet om man bør sette i gang fødsel i uke 41 eller uke 42. De inkluderte fire randomiserte kontrollerte studier når det gjelder sammenlikningen 41 uker (+0-6 dager) versus avventende holdning ved 42 (+ 0-6 dager). Forfatterne beregnet ikke relativ risiko på utfallet perinatal dødelighet mellom uke 41 og 42, men fant at «The incidence of potentially gestational age associated perinatal mortality between 41 and 42 weeks was 0/2 330 (induksjonsgruppe) og 4/2 335 (0,17 %) i avventende gruppe, NNT 584; 95 % KI (584 til uendelig). De konkluderer: «Evidence is lacking for the recommendation to induce labour at 41 weeks instead of 42 weeks for the improvement of perinatal outcome. More studies comparing both timeframes with an adequate sample size are needed to establish the optimal timing of induction of labour in late- term pregnancies». Vi er uenige i denne konklusjonen.

Hovedfunnene i Alkmark 2020 (7) er tilsynelatende sammenfallende med våre:

“In summary, a strategy of induction of labour in uncomplicated pregnancies at 41 weeks in comparison with a strategy of expectant management to 42 weeks with various routines of foetal surveillance:

- May reduce the rate of stillbirth/neonatal mortality although the magnitude of the reduction is imprecise (low certainty of evidence).
- May result in a moderate increase or decrease or little or no difference in the rate of a composite outcome of stillbirth/neonatal mortality and neonatal morbidity (low certainty of evidence)
- Results in little or no difference in caesarean and operative vaginal delivery rates and post-partum haemorrhage (high certainty of evidence)
- Probably results in little or no difference in frequency of perineal tears grade 3-4 (moderate certainty of evidence).”

En viktig forskjell mellom vår oversikt og Alkmark 2020 er imidlertid at Alkmark 2020 rapporterer effektestimater for perinatal død som peto odds ratio (OR 0,20; 95 % KI 0,06 til 0,70) og med lav tillit, mens vi rapporterer relativ risiko (RR 0,27; 95 % KI 0,06 til 1,12) med middels tillit. Alkmark og kollegaer har ikke begrunnet nedgraderingen i sin metodevurdering. Da vi beregnet relativ risiko basert på data fra de tre studiene Alkmark 2020 inkluderte (RR 0,25; 95 % KI 0,05 til 1,25), og fant et langt mer sammenliknbart effektestimat.

Resultatenes betydning for praksis

Resultatene i denne systematiske oversikten gir et bilde av en redusert risiko for nyfødtkomplikasjoner for fødselsinduksjon ved 41 uker sammenliknet med avventende holdning til 42 uker. For kvinnene ser ikke valg av strategi ut til å ha like stor betydning. Funnene fra denne systematiske oversikten må ses i sammenheng med klinisk erfaring og ikke minst kvinnenes ønsker når det gjelder valg av strategi i det enkelte til-

felle. Det er også opp til beslutningstakere å vurdere hvorvidt denne, avgrensede systematiske oversikten er bedre egnet som beslutningsgrunnlag enn den bredere Cochrane-oversikten (16) med mer solide effektestimater.

Vi har ikke gjort vurderinger av helseøkonomiske eller organisatoriske konsekvenser ved de ulike fødselsstrategiene, da det ikke var en del av bestillingen. Slik hensyn kan være nødvendig å ta på andre kunnskapsgrunnlag.

Kunnskapshull

Selv om funnene i vår ikke når helt opp med tanke på vurdering av tillit til resultatene, er vi i tvil om flere studier vil bidra til å endre konklusjonene. De eksisterende studiene har store utvalg, som burde gi resultatene god statistisk styrke. Effektestimatene bekrefter også funnene i Cochrane-oversiktens hoved- og subgruppeanalyser. Det ser altså ut til at resultatene peker i samme retning uavhengig av gestasjonsalder ved induksjon. Men fordi utfallene stort sett er svært sjeldne hendelser, skal det et stort antall flere studier med store utvalg til for å øke tilliten til effektestimatene. Vi ville blitt svært overrasket om resultatene fra den pågående finske multisenterstudien vil endre effektestimatene.

Det var særlig to utfall som inngikk i få studier: uterusruptur og pasienttilfredshet. Vi tror pasienttilfredshet vil være særlig viktig å fylle kunnskapshullet for, og håper at dette utfallet rapporteres fra den svenske og den nederlandske studien.

Konklusjon

Spørsmålet om man skal tilby rutinemessig igangsetting av fødsel etter 41 fullgatte svangerskapsuker framfor å vente til 42 fullgatte uker er viktig for mange kvinner og vordende foreldre, og har mange implikasjoner. Det er faglig uenighet om spørsmålet i Norge. Praksis varierer, innad i land og mellom land, også i de nordiske land.

Vår systematiske oversikt er den femte i rekken av nylige systematiske oversikter med ganske like, men ikke identiske problemstillinger. Vår konklusjon sammenfaller med konklusjonene i den mest oppdaterte, omfattende og metodisk sterkeste av de øvrige oversiktene:

- Igangsetting av fødsel ved 41 uker ser ut til å redusere risikoen for nyfødtkomplikasjoner, men ser ikke ut til å ha betydning for utfall hos kvinnene

Dessuten kan det se ut til at et flertall av kvinnene, men ikke alle, foretrekker induksjon ved 41 uker framfor avventende holdning.

Referanser

1. WHO: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1977;56(3):247-53.
2. Medisinsk fødselsregister - statistikkbank[lest 01.04.2020]. Tilgjengelig fra: <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>
3. Morken N-H, Klungsøyr K, Skjaerven R. Perinatal mortality by gestational week and size at birth in singleton pregnancies at and beyond term: a nationwide population-based cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014;14(1):172.
4. Muglu J, Rather H, Arroyo-Manzano D, Bhattacharya S, Balchin I, Khalil A, et al. Risks of stillbirth and neonatal death with advancing gestation at term: A systematic review and meta-analysis of cohort studies of 15 million pregnancies. *PLOS Medicine* 2019;16(7):e1002838.
5. Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J. Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: A national register-based study, 1978-1993. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;189(1):222-7.
6. Caughey AB, Musci TJ. Complications of Term Pregnancies Beyond 37 Weeks of Gestation. *Obstetrics & Gynecology* 2004;103(1):57-62.
7. Alkmark M, Berglin L, Dencker A, Elden H, Hagberg H, Karlsson E-K, et al. Induction of labour at 41 or 42 weeks of gestation [Igångsättning av förlossning vid 41 eller 42 fullgångna graviditetsveckor]. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2020.
8. WHO recommendations: induction of labour at or beyond term. Geneva: Verdens helseorganisasjon; 2018.
9. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen Oslo: Helsedirektoratet; 2018. IS-2660. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen>
10. Campbell MK, Ostbye T, Irgens LM. Post-term birth: risk factors and outcomes in a 10-year cohort of Norwegian births. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):543-8.
11. Divon MY, Haglund B, Nisell H, Otterblad PO, Westgren M. Fetal and neonatal mortality in the postterm pregnancy: the impact of gestational age and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(4):726-31.
12. Divon MY, Marks AD, Henderson CE. Longitudinal measurement of amniotic fluid index in postterm pregnancies and its association with fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1 Pt 1):142-6.
13. Haavaldsen C, Sarfraz AA, Samuelson SO, Eskild A. The impact of maternal age on fetal death: does length of gestation matter? *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):554 e1-8.
14. Kallen K. Increased risk of perinatal/neonatal death in infants who were smaller than expected at ultrasound fetometry in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(1):30-4.

15. Nakling J, Backe B. Adverse obstetric outcome in fetuses that are smaller than expected at second trimester routine ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(9):846-51.
16. Middleton P, Shepherd E, Morris J, Crowther CA, Gomersall JC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;(7).
17. Keulen JKJ, Bruinsma A, Kortekaas JC, van Dillen J, van der Post JAM, de Miranda E. Timing induction of labour at 41 or 42 weeks? A closer look at time frames of comparison: A review. *Midwifery* 2018;66:111-8.
18. Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2019;17(2):170-208.
19. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;(5).
20. Slik oppsummerer vi forskning. Metodebok. Folkehelseinstituttet. [lest 10. jan. 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>
21. Sahraoui W, Hajji S, Bibi M, Nourira M, Essaidi H, Khairi H. [Management of pregnancies beyond forty-one week's gestation with an unfavorable cervix]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005;34(5):454-62.
22. Keulen JK, Bruinsma A, Kortekaas JC, van Dillen J, Bossuyt PM, Oudijk MA, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (INDEX): multicentre, randomised non-inferiority trial. *BMJ* 2019;364:l344.
23. Wennerholm U-B, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, 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.
24. Chanrachakul B, Herabutya Y. Postterm with favorable cervix: is induction necessary? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106(2):154-7.
25. James C, George SS, Gaunekar N, Seshadri L. Management of prolonged pregnancy: a randomized trial of induction of labour and antepartum foetal monitoring. *Natl Med J India* 2001;14(5):270-3.
26. Roach VJ, Rogers MS. Pregnancy outcome beyond 41 weeks gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59(1):19-24.
27. Ocon L, Hurtado R, Coteron JJ, Zubiria, Ramirez O, Garcia JA. Prolonged pregnancy: procedure guidelines [Gestacion prolongada: pautas de actuacion]. *Progresos de Obstetricia y Ginecologia* 1997;40:101-6.
28. A clinical trial of induction of labor versus expectant management in postterm pregnancy. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):716-23.
29. Herabutya Y, Prasertsawat PO, Tongyai T, Isarangura Na Ayudthya N. Prolonged pregnancy: the management dilemma. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;37(4):253-8.
30. Hannah ME, Hannah WJ, Hellmann J, Hewson S, Milner R, Willan A. Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. A randomized controlled trial. The Canadian Multicenter Post-term Pregnancy Trial Group. *N Engl J Med* 1992;326(24):1587-92.
31. Cohn M, Rogers M. Post maturity; a randomised study in a Hong Kong population. på 26th British Congress of Obstetrics and Gynaecology; Manchester, UK July 7-10, 1992.
32. Bergsjø P, Huang GD, Yu SQ, Gao ZZ, Bakketeig LS. Comparison of induced versus non-induced labor in post-term pregnancy. A randomized prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68(8):683-7.

33. Witter FR, Weitz CM. A randomized trial of induction at 42 weeks gestation versus expectant management for postdates pregnancies. *Am J Perinatol* 1987;4(3):206-11.
34. Heimstad R, Skogvoll E, Mattsson LA, Johansen OJ, Eik-Nes SH, Salvesen KA. Induction of labor or serial antenatal fetal monitoring in postterm pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109(3):609-17.
35. Gelisen O, Caliskan E, Dilbaz S, Ozdas E, Dilbaz B, Ozdas E, et al. Induction of labor with three different techniques at 41 weeks of gestation or spontaneous follow-up until 42 weeks in women with definitely unfavorable cervical scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(2):164-9.
36. Martin JN, Sessums JK, Howard P, Martin RW, Morrison JC. Alternative approaches to the management of gravidas with prolonged-postterm-postdate pregnancies. *J Miss State Med Assoc* 1989;30(4):105-11.
37. Dyson DC, Miller PD, Armstrong MA. Management of prolonged pregnancy: Induction of labor versus antepartum fetal testing. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(4):928-34.
38. Augensen K, Bergsjø P, Eikeland T, Askvik K, Carlsen J. Randomised comparison of early vs late induction of labour in post-term pregnancy. *BMJ (clinical research ed)* 1987;294:1192-5.
39. Suikkari AM, Jalkanen M, Heiskala H, Koskela O. Prolonged pregnancy: induction or observation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Supplement* 1983;62(S116).
40. Henry GR. A CONTROLLED TRIAL OF SURGICAL INDUCTION OF LABOUR AND AMNIOSCOPY IN THE MANAGEMENT OF PROLONGED PREGNANCY. *BJOG* 1969;76(9):795-8.
41. Review Manager (RevMan). 5.3 utg. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, Cochrane 2014.
42. Schunemann HJ, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD, red. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group; [opdatert Oktober 2013; lest April 2020]. Tilgjengelig fra: <https://gradepro.org/guidelinedevelopment.org/handbook>
43. GRADEpro Guideline Development Tool [programvare]: McMaster University, 2015 (utviklet av Evidence Prime, Inc.) [lest 01.04.2020]. Tilgjengelig fra: www.gradepro.org
44. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWedish Post-term Induction Study, SWEPIIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ* 2019;367:l6131.
45. Rahkonen L. The Finnish randomised controlled multicentre trial on optimal timing of labor induction in nulliparous women with post-term pregnancy. *Cochrane* [lest Mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01892370/full>
46. Bruinsma A, Keulen J, Kortekaas J, Dillen J, Oudijk M, Bakker JJ, et al. Induction of labour at 41 weeks or expectant management until 42 weeks in obstetrical low risk women (the INDEX trial). *BJOG* 2017;124(15).
47. Bruinsma A, Keulen J, Kortekaas J, van Dillen J, Oudijk M, Bakker 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-S8.
48. Kortekaas J, Bruinsma A, Keulen J, Van Dillen J, Bossuyt P, Oudijk M, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (index-trial). *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143:256-.
49. Kortekaas JC, Bruinsma A, Keulen JK, van Dillen J, Oudijk MA, Zwart JJ, et al. Effects of induction of labour versus expectant management in women with impending

- post-term pregnancies: the 41 week - 42 week dilemma. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:350.
50. Mol BW. Costs and effects of induction of labour at 41 weeks compared to waiting for spontaneous labour until 42 weekstrialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3431 [lest Mai 2020].
 51. Heimstad R, Romundstad PR, Hyett J, Mattsson LA, Salvesen KA. Women's experiences and attitudes towards expectant management and induction of labor for post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(8):950-6.
 52. Heimstad R, Romundstad PR, Salvesen KA. Induction of labour for post-term pregnancy and risk estimates for intrauterine and perinatal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):247-9.
 53. NCT00385229. Post Term Pregnancy - Induction of Labor or Monitoring of Pregnancy. *Cochrane* [lest Mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02018642/full>
 54. Elden H, Hagberg H, Wessberg A, Sengpiel V, Herbst A, Bullarbo M, 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.
 55. ISRCTN26113652. Induction of labor at 41 completed gestational weeks versus expectant management and induction at 42 completed gestational weeks [lest juni 2020]. Tilgjengelig fra: isrctn.com/ISRCTN26113652
 56. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NKJ, Burns KEA, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized Trials Stopped Early for Benefit: A Systematic Review. *JAMA* 2005;294(17):2203-9.

Vedlegg 1. Ekskluderte studier

Studie	Eksklusjonsårsak
Augensen 1987 (38)	Termin ikke bestemt ved ultralyd; fødselsinduksjon v/42 uker vs avventende holdning
Bergsjø 1989 (32)	Setting Kina, feil intervensjon (induksjon GA 42 uker versus 43 uker)
Chanrachkul 2003 (24)	Setting Thailand, (induksjon 41+3 til 44 uker)
Cohn 1992 (31)	Setting Hong Kong, feil intervensjon (induksjon "on reaching" GA 42 uker)
Dyson 1987 (37)	Termin ikke nødvendigvis bestemt ved UL; Gjennomsnittlig GA ved studiestart 291 dager (292 ved induksjon og 296 ved ekspektans).
Hannah 1992 (30)	Feil intervensjon. GA at intervensjon 41 uker eller mer (89 % 41+0 til 41+6) Ikke rutinemessig induksjon uke 42 i kontrollgruppen.
Henry 1969 (40)	Termin neppe bestemt ved ultralyd; gjennomsnittlig antall dager etter termin: 13, 4 (4-28) vs 11,8 (6-22)
Herabutya 1992 (29)	Thailand, feil intervensjon (induksjon uke GA uke 42)
James 2001 (25)	India (lavinntektsland fram til 2007)
Martin 1989 (36)	Termin ikke nødvendigvis bestemt ved UL; Avventende holdning til uke 43.
NICHHD 1994 (28)	Feil intervensjon (induksjon uke 41 til 43)
Ocon 1997 (27)	Feil intervensjon, GA ved induksjon 42 uker
Roach 1997 (26)	Feil intervensjon, GA ved induksjon 42 uker
Sahraoui 2005 (21)	Feil populasjon; GA 41 uker (+ 0-6 dager)
Suikkari 1983 (39)	Uklart hvordan forfatterne vurderer termin og hvorvidt UL er brukt til å bestemme termin. Tilsynelatende ingen grense for hvor sent de induserte i kontrollgruppen - i ett tilfelle ventet de til uke 43.
Witter 1987 (33)	Feil intervensjon, induksjon GA uke 42

Utgitt av Folkehelseinstituttet

September 2020

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no