

Göteborg

2020-06-03

Till

Etikprövningsmyndigheten

Projekt: ”OPTION – OutPatient Induction: Labour induction in an outpatient setting - a multicenter randomized controlled trial”, 2020-02675

Tack för snabb handläggning av vårt ärende. Härmed insänder vi svar och kompletteringar enligt beslut 200527:

1. För att Etikprövningsmyndigheten skall kunna göra en riskanalys måste kända risker vid induktionsbehandling redovisas.

Förlossningsinduktion är associerad med komplikationer både för kvinnan och barnet som tex långdragen förlossning, stor blödning efter förlossningen, infektioner och instrumentell förlossning såsom sugklocka/tång eller kejsarsnitt. Dessa komplikationer sker dock i princip uteslutande *under förlossningens aktiva fas*. Tiden som kvinnor i heminduktionsgruppen i OPTION studien kommer att tillbringa i hemmet motsvarar för kvinnor med spontan förlossningsstart *latensfasen* vilken som regel tillbringas i hemmet. Under aktiv fas ska samtliga kvinnor vårdas och övervakas på sjukhus!

Lågdos misoprostol och förlossningsinduktion med ballongkateter anses vara de säkraste metoderna för förlossningsinduktion då metoderna har en väldigt låg risk för överstimulering och samtidigt ger en hög lyckandefrekvens. Att starta förlossningsinduktion hemma för kvinnor med lågriskgraviditeter anses inte innebära en större risk under den del av förlossningen som sker i hemmet, dvs utmognaden av cervix, jämfört med om det sker inne på sjukhuset. I en review artikel av Diederer et al “Safety of the Balloon Catheter for Cervical Ripening in Outpatient Care: Complications during the Period from Insertion to Expulsion of a Balloon Catheter in the Process of Labour Induction: A Systematic Review.” Obstetrical and Gynecological Survey. 2019;74(1):5-7 baserat på 8292 kvinnor var den beräknade prevalensen av negativa händelser under just mognadsfasen 0.0 - 0.26%, där smärta/obehag hade den högsta prevalensen.

2. Resonera i ansökan samt forskningspersonsinformationen kring risker med långt avstånd mellan hem och vårdinrättning.

I studieprotokoll är ett exklusionskriterium att inte kunna ta sig till sjukhus inom en rimlig tid med 1 timmes restid som riktmärke. Mer precis rekommendation om restid är svår att fastställa utan bör enligt studiegruppen vara ett individuellt ställningstagande baserat på kvinnans eventuella tidigare förlossningar, cervix mognadsgrad, transportmedel och geografiska förutsättningar. Tiden som efterliknas under igångsättning av förlossning med mognadsutveckling av livmodertappen är *latensfasen* som även kvinnor med spontan förlossningsstart tillbringar i hemmet. Det finns ingen rutin för att kvinnor som är nära beräknat förlossningsdatum bör hålla sig i närheten av en förlossningsklinik. När en kvinna med spontan förlossningsstart känner att värkarbetet börjar eller att vattnet har gått så ringer hon till sjukhuset och får därifrån råd om att komma in för en bedömning om det anses att förlossningens aktiva fas är i uppstart. På exakt samma sätt kommer kvinnor i OPTION studiens heminduktionsgrupp omhändertas.

I en norsk populations-baserad studie ökade risk för förlossning utanför sjukhus från 0,5 % vid 1 timmes resväg till 4,5 % vid >2 timmars resväg. Förlossning utanför sjukhus var associerad med ökad neonatal dödlighet (Engjom et al. 2017). I denna tänkta OPTION RCT är målsättningen att uppnå en mognadsutveckling av livmodertappen för att möjliggöra hinnsprängning eller att värkar skall starta och inte att förlossningen skall ske utanför sjukhus.

I SWEPI studien startades 3 av 4 induktioner med kateter eller prostaglandin och medeltid från inläggning på sjukhus (induktion) till förlossning var 20 timmar varav tid i aktiv värkarbete var i medel 7 timmar. Vi skriver tydligt i Patientinformationen att kvinnan kontaktar förlossningen vid värkstart eller vattenavgång och har förtydligt i FPI att hon omedelbart ska komma in till förlossningen vid ihållande värkar eller blödning.

3. Bör det inte vara en egen forskningspersonsinformation och samtycke för barnet, som båda föräldrar får skriva på? Även en rutin för när och hur samtycke för barnet skall inhämtas måste beskrivas.

Vi känner inte till någon obstetrisk studie som inkluderar kvinnor under graviditet och där barnutfall ingår i utfallsmåtten där en svensk etikprövningsmyndighet har bedömt att samtycke måste inhämtas från båda/alla föräldrar. Frågan avseende samtycke från båda/alla föräldrarna för att hämta data på barnet från barnets journal eller register har varit aktuell i samband med flera tidigare studier som har drivits inom Svenskt nätverk för Nationella Kliniska Studier inom obstetrik och gynekologi (SNAKS, www.snaks.se), t ex i ”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”, Wennerholm et al, BMJ 2019, i den pågående IMPACT studien (<https://impactstudien.se/>) eller den pågående EVA studien (<https://ki.se/kids/eva-studien>). I dessa studier hämtades/hämtas data för barnen ur moderns förlossningsjournal, Graviditetsregistret, Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ) och övriga register på samma sätt som det nu är tänkt för OPTION studien utan att samtycke från den andra föräldern behövs. Detta har motiverats på följande sätt:

- 1) Kvinnan är ensamt ansvarig för sin kropp och fostret. Det är enbart kvinnan som kan lämna samtycke till att delta i en studie som gäller igångsättning av sin förlossning. Partnern/den andre föräldern har inga rättsliga möjligheter att motsätta sig kvinnans beslut om handläggandet av sin förlossning eller deltagande i denna studie.
- 2) Studiens syfte är bland annat att studera om induktion av förlossning på sjukhus och avvaktande av värkarbetet i hemmet är lika säkert för mor och barn som det nuvarande standardomhändertagandet som är induktion på sjukhus och avvaktande av värkarbete på sjukhuset. En igångsättning av förlossning är en intervention som kan påverka fostret/barnet. Vissa barnutfall är utfallsvariabler som under studiens gång behöver monitoreras av säkerhetskommittén (Data Safety Monitoring Board, DSMB), dvs det är ett *måste* för att kunna gå med i studien att barndata får hämtas från journal och register för att kunna garantera monitoreringen av säkerheten.

Forskargruppen anser det som oetiskt att inte hämta data om barnutfall från barnets journal och/eller register. Då har kvinnan randomiserats i studien, barnet har utsatts för den ena eller andra behandlingen, men vi kan inte studera barnutfallet.

Sammantaget så kan vi inte inkludera kvinnor där den andre föräldern inte finns närvarande eller inte samtycker till att data hämtas ut för barnet. I så fall bestämmer medföräldern över en situation och ett medgivande som den inte borde ha rätt att bestämma.

3) Om samtycke skall inhämtas från båda föräldrarna, så kan vi inte inkludera kvinnor där den andre föräldern inte finns närvarande eller inte samtycker till att data hämtas ut för barnet, vilket ger en skev inklusion och sämre generaliserbarhet av studiens resultat.

4) Om samtycke behöver inhämtas från båda föräldrarna, så kan medföräldern genom att ta tillbaka sitt samtycke under pågående induktion tvinga en kvinna i OPTION heminduktionsgruppen att komma in till sjukhuset då hon inte längre kan delta i studien, utan istället måste behandlas enligt gällande klinisk rutin.

För (långtids)uppföljning av barnen kommer forskargruppen att begära ut data från register. Data från registren kommer att sättas samman, kodas och levereras för analys. Data analyseras pseudonymiserade av oberoende statistiker. När resultaten publiceras kommer inte enskilda personer att kunna identifieras. Risken för integritetsintrång är ringa eftersom analyser sker på ett oidentifierat material. Nyttan beräknas bli avsevärd då ny kunskap kan hjälpa kliniker att väga för- och nackdelar med de två studerade interventionerna.

Vi anser att endast den gravida kvinnan ska och kan lämna samtycke avseende sitt studiedeltagande där uppföljning av barnutfall via journal och register ingår.

4. Det saknas information om att data kommer hämtas från ett antal register. Detta bör förtydligas i forskningspersonsinformation.

Var god se uppdatering i "FPI_Kvinnan RCT_OPTION 200603" och "FPI_Partner RCT_OPTION 200603".

5. Det står att uppgifter kommer sparas i 10 år, men i själva ansökan står det 50 år (punkt 6.4). Förtydliga detta.

Forskningsmaterialet tillhörande intervjudelen kommer att förvaras under 10 år för att möjliggöra granskning. Längre än dessa 10 år kommer inte data i intervjudelen sparas.

I FPI som beskriver interventionen för den randomiserade kontrollerade studien står följande: "Endast forskare i studien har tillgång till databasen och alla dokument sparas i minst 10 år enligt Datalagen." Data och kodnyckeln planeras dock förvaras i 20 år för att möjliggöra långtidsuppföljning av kvinnor och barnen via registren. Vi har uppdaterad informationen i bifogat Bilaga 01 i ansökan samt studieplanen, och FPI enligt bifogade "FPI_Kvinnan

RCT_OPTION 200603” och ”FPI_Partner RCT_OPTION 200603”, ändringar markerade i rött: ”Endast forskare i studien har tillgång till databasen och alla dokument sparas i minst 10 år enligt Datalagen. I OPTION studien kommer data och kodnyckeln förvaras i 20 år för att möjliggöra långtidsuppföljning av kvinnor och barnen via registren.”

6. I punkt 8.2 bör sökanden förtydliga vilka andra forskningspersoner som ska inkluderas. Hur många partners ska inkluderas? Och hur mycket vårdpersonal?

Angående partners: *Alla* deltagande kvinnors partner kommer att tillfrågas om de vill delta i OPTION studien.

Angående vårdpersonal: Enligt studieplanen så planerar vi att intervjua 20 vårdpersonal.

Informationen under 8.2 har kompletterats enligt bifogat ”Bi 01Ansökan_OPTION_200603”.

Med vänlig hälsning;

Verena Sengpiel

Docent, Avdelning för gynekologi och obstetrik, Sahlgrenska Akademi, Göteborgs
Universitet

Överläkare, Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

416 85 Göteborg

+46-31-34-29242

+46-704-223475

Verena.sengpiel@obgyn.gu.se