

VALBARA FÖR INKLUDERING

Lågrisk graviditet

- 18-45 år
- Okomplicerad levande enkelbörd
- Stabilt huvudläge (fixerat eller ruckbart)
- Vecka 37+0 till 41+6
- Bishopscor <6 (<5 omföderskor)
- CTG normal
- Förstår muntlig och skriftlig information
- Kan kommunicera med sjukhuset via telefon
- Kan nå sjukhuset inom rimlig tid (cirka 1 timme, efter prövarens bedömning)

Möjliga orsaker till induktion:

- Prolongerad graviditet (vecka $\geq 41+0$ - 41+6)
- Kostbehandlad graviditetsdiabetes
- Stabil hypertoni (ej PE)
- Stor för tiden (LGA) /makrosomi (ej om GDM)
- Förlängd latensfas
- Foglossning / bäckensmärtor
- Vattenavgång utan värkar
- Psykosocial indikation

INTE VALBARA FÖR INKLUDERING

Högrisk graviditet

- Tidigare kejsarsnitt eller liknande livmoderkirurgi
- Medfödd livmodermissbildning som påverkar värkarbetet
- Läkemedelsbehandlad diabetes
- Kostbehandlad graviditetsdiabetes med misstänkt stort barn (LGA)
- Preeklampsi, instabil hypertensiv sjukdom
- IUFD i tidigare graviditet
- Kända fostermissbildningar som påverkar förlossningen eller omedelbar vård av det nyfödda barnet
- Känd allergi mot ballongkateterkomponenter eller misoprostol
- Feber
- Oligo/polyhydramnion
- Lågt sittande moderkaka (<20 mm från inre modernunnen)
- Andra tillstånd som bedöms olämpliga för heminduktion

I fall av PROM även:

- PROM >30 timmar
- Känd grupp B streptokockkolonisering
- I fall av PROM kan ej ballongmetod användas

Abdominellt ultraljud (ingår normalt inte i klinisk rutin)

- Huvudändläge
- Tillväxtbedömning enligt studieprotokoll:
 - I fall av graviditetsdiabetes och/eller hypertoni: normal tillväxtkontroll inom de senaste 14 dagarna, annars görs tillväxtkontroll
 - I fall av graviditetsvecka $\geq 41+0$: kontroll av MAD och MAD ≥ 110 mm – om mindre görs en tillväxtkontroll
 - I fall av lång latensfas, maternell ålder, mild intrahepatisk cholestas, symfyseolys, vattenavgång, psykosocial indikation: normal SF kurva
 - Övriga indikationer: enligt ansvarig läkares bedömning
- I fall att indikation inte är vattenavgång: Normal mängd fostervatten SDP 20-80 mm eller AFI 50-250 mm

Exkludering

- Oligo/polyhydramnion
- Liten för tiden (SGA)
- Lågt sittande moderkaka

Induktion med ballongkateter (Coloplast eller Cook) eller Angusta® enligt klinisk praxis

- CTG vid ballongkateter
- 45 min observation
- Kvinna (och partner) fyller i det första frågeformuläret

Exkludering

- CTG klassas som inte normal
- Begynnande värkarbete
- Onormal händelse: e.g. kraftig blödning, smärta

Randomisering 45 minuter efter induktion baserat på:

1. Klinik/sjukhus
 2. Indikation för induktion (PROM – inte PROM)
 3. Paritet (förstföderska – omföderska)
 4. Induktionsmetod (ballongkateter – Angusta®)
- Randomisering kommer att utföras av den behandlande läkaren, barnmorskan eller studiekoordinatorn genom att logga in på eCRF. Blindning anses inte genomförbart. ITT-befolkningen består av alla randomiserade kvinnor

Oavsett randomiseringsgrupp

- Dela ut rätt patientinformation, i fall av Angusta: be patienten att fylla i avseende intag av Angusta och lämna in patientinformationen (till förlossningsbarnmorskan)
- Be patienten att lämna tillbaka kvarblivna tabletter Angusta och/eller ballongkateter
- Skapa inläggningstillfälle för förlossning & skriv journalanteckning

HANDLÄGGNING EFTER RANDOMISERING TILL HEMGÅNG

Fortsatt induktion fram till amniotomiläge

- Val och byte av induktionsmetod enligt studieprotokoll (Angusta, Coloplast eller Cook ballongkateter), beslut att avbryta/pausa induktionen enligt klinikens rutin, doktors bedömning och kvinnans val.
- Ballongkateter
 - får endast användas 1 gång under induktionen och inte alls i fall av vattenavgång
 - Coloplast ballongkateter max 24 timmar (enligt studieprotokoll)
 - Cook ballongkateter max 12 timmar (enligt CE märkning)
- Angusta®
 - Upp till åtta tabletter Angusta® 25 µg med 2 timmars mellanrum, uppehåll får göras under natten
 - Amniotomi får göras tidigast 2 timmar efter senaste dos Angusta och Oxytocin får användas tidigast 4 timmar efter senaste dos Angusta, detta för att förhindra överstimulering.
- Metoder för fortsatt cervixmognad registreras i electronic Case Report Form (eCRF) del 3: [Följande kan bli en liten extra box till höger kanske] och i datajournalens induktionsmall

I fall av vattenavgång

- För cervixmognad dag 1 får endast Angusta (studieläkemedel) användas.
- Därefter handläggning enligt klinikens egen rutin (ej längre studieläkemedel).

I fall ej vattenavgång

- För cervixmognad dag 1 och 2 får endast Angusta (studieläkemedel), Coloplast (studieprodukt) eller Cook ballongkateter användas.
- Därefter handläggning enligt klinikens egen rutin (ej längre studieläkemedel/produkt).
- Drug/Device Accountability log fylls i när studieläkemedel/produkt delas ut och samlas in (kvarblivna tabletter Angusta, Coloplasts ballongkateter)
- Efter hemgång från BB ska eCRF del 3 fyllas i

Heminduktion

- Öppna "Inläggning för förlossning"-tillfälle och skicka patienten på permission.
- Diagnossättning: Z51.4 (Förberedande vård för efterföljande behandling som ej klassificeras på annan plats)
- 24/7 telefonlinje till barnmorska som är van vid telefonrådgivning, patienten ska höra av sig i fall att: [Följande kan bli en liten extra box till höger kanske]
 - någonting börjar kännas annorlunda
 - kvinnan inte längre känner fosterrörelser/det vanliga mönstret av fosterrörelser ändras
 - kvinnan får värkar
 - vattnet går (om indikation för induktion inte var vattenavgång)
 - kvinnan blöder från slidan
 - kvinnan får ont över livmodern, ihållande buksmärter; tryckkänsla nedåt
 - magen känns hård precis hela tiden
 - kvinnan får feber eller sjukdomskänsla
 - kvinnan blir orolig eller någonting känns oklart

Induktion på sjukhus

- Övervakning enligt klinikens rutin
- OBS fortsatt induktion med studieläkemedel/produkt enligt ovan även för patienter som har randomiserats till induktion på sjukhus

Återbesök/inläggning

- I fall av vattenavgång:
 - Inläggning senast 24 timmar efter induktionsstart.
- I fall av ej vattenavgång:
 - Återbesök senast 24 timmar efter induktionsstart: Klinisk undersökning (CTG, bekräfta huvudändläge, blodtryck, temp) - om normala undersökningsfynd, inga värkar och amniotomi inte är möjligt/lämpligt åter till hemmet.
 - Inläggning senast 48 timmar efter induktionsstart.

Avvikelse från studieprotokoll noteras på "Notes to file". Monitor ska meddelas: Ulla-Stina Wilson (usw.wilson@gmail.com)

Säkerhetsrapportering: Adverse Events (AE), Serious Adverse Events (SAE), Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR), Serious Adverse Device Effect (SADE), Unanticipated Serious Adverse Device Effect (USADE), Device Deficiency (DD) rapporteras på respektive blankett till Data Safety Monitoring Board (DSMB) Lars Ladfors (mobil 0703-457400 samt mejla krypterat till: Lars@ladfors.com)

Vid inträffade allvarliga incidenter (SAE's) samt inträffade brister med studieprodukten (DD's) som kunde ha lett till en allvarlig incident om inte lämplig åtgärd vidtagits ska prövaren meddela DSMB omedelbart, dock senast inom 24 timmar efter kännedom, genom att skicka en SAE-rapport till DSMB.

Övriga frågor: principal investigator Verena Sengpiel verena.sengpiel@obgyn.gu.se

Definition Serious Adverse Events (SAE)

= en allvarlig händelse som enligt den kliniska bedömningen leder till:

a) Dödsfall

- Intrauterin eller neonatal dödsfall upp till 28 dagar efter förlossningen
- Maternellt dödsfall fram till 42 dagar efter förlossningen

b) Allvarlig försämring av forskningspersonens hälsa, vilket antingen resulterade i

- En livshotande sjukdom eller skada
- En oplanerad eller förlängd sjukhusvård
 - gällande barnet: Neo vård i mer än 48 timmar innan hemgång
 - gällande kvinnan: förlängd eller oplanerad sjukhusvård bortsett från det vanliga förlossningstillfället upp till 42 dagar efter förlossningen
- En permanent nedsättning av en kroppsstruktur eller en kroppsfunktion, t ex hysterektomi eller uterusruptur

c) En medfödd abnormitet eller fosterskada

VALBARA FÖR INKLUDERING

Lågrisk graviditet

- 18-45 år
- Okomplicerad levande enkelbörd
- Stabilt huvudläge (fixerat eller ruckbart)
- Vecka 37+0 till 41+6
- Bishopscor <6 (<5 omföderskor)
- CTG normal
- Förstår muntlig och skriftlig information
- Kan kommunicera med sjukhuset via telefon
- Kan nå sjukhuset inom rimlig tid (cirka 1 timme, efter prövarens bedömning)

Möjliga orsaker till induktion:

- Prolongerad graviditet (vecka $\geq 41+0$ - 41+6)
- Kostbehandlad graviditetsdiabetes
- Stabil hypertoni (ej PE)
- Stor för tiden (LGA) /makrosomi (ej om GDM)
- Förlängd latensfas
- Foglossning / bäckensmärta
- Vattenavgång utan värkar
- Psykosocial indikation

Abdominellt ultraljud (ingår normalt inte i klinisk rutin)

- Huvudändläge
- Tillväxtbedömning enligt studieprotokoll:
 - I fall av graviditetsdiabetes och/eller hypertoni: normal tillväxtkontroll inom de senaste 14 dagarna, annars görs tillväxtkontroll
 - I fall av graviditetsvecka $\geq 41+0$: kontroll av MAD och MAD ≥ 110 mm – om mindre görs en tillväxtkontroll
 - I fall av lång latensfas, maternell ålder, mild intrahepatisk cholestas, symfyseolys, vattenavgång, psykosocial indikation: normal SF kurva
 - Övriga indikationer: enligt ansvarig läkares bedömning
- I fall att indikation inte är vattenavgång: Normal mängd fostervatten SDP 20-80 mm eller AFI 50-250 mm

Induktion med ballongkateter (Coloplast eller Cook) eller Angusta® enligt klinisk praxis

- CTG vid ballongkateter
- 45 min observation
- Kvinna (och partner) fyller i det första frågeformuläret

Randomisering 45 minuter efter induktion baserat på:

1. Klinik/sjukhus
 2. Indikation för induktion (PROM – inte PROM)
 3. Paritet (förstföderska – omföderska)
 4. Induktionsmetod (ballongkateter – Angusta®)
- Randomisering kommer att utföras av den behandlande läkaren, barnmorskan eller studiekoordinatören genom att logga in på eCRF. Blindning anses inte genomförbart. ITT-befolkningen består av alla randomiserade kvinnor

INTE VALBARA FÖR INKLUDERING

Högrisk graviditet

- Tidigare kejsarsnitt eller liknande livmoderkirurgi
- Medfödd livmodermissbildning som påverkar värkarbetet
- Läkemedelsbehandlad diabetes
- Kostbehandlad graviditetsdiabetes med misstänkt stort barn (LGA)
- Preeklampsi, instabil hypertensiv sjukdom
- IUFD i tidigare graviditet
- Kända fostermissbildningar som påverkar förlossningen eller omedelbar vård av det nyfödda barnet
- Känd allergi mot ballongkateterkomponenter eller misoprostol
- Feber
- Oligo/polyhydramnion
- Lågt sittande moderkaka (<20 mm från inre modernnen)
- Andra tillstånd som bedöms olämpliga för heminduktion

I fall av PROM även:

- PROM >30 timmar
- Känd grupp B streptokockkolonisering
- I fall av PROM kan ej ballongmetod användas

Exkludering

- Oligo/polyhydramnion
- Liten för tiden (SGA)
- Lågt sittande moderkaka

Exkludering

- CTG klassas som inte normal
- Begynnande värkarbete
- Onormal händelse: e.g. kraftig blödning, smärta

Oavsett randomiseringsgrupp

- Dela ut rätt patientinformation, i fall av Angusta: be patienten att fylla i avseende intag av Angusta och lämna in patientinformationen (till förlossningsbarnmorskan)
- Be patienten att lämna tillbaka kvarblivna tabletter Angusta och/eller ballongkateter
- Skapa inläggningstillfälle för förlossning & skriv journalanteckning

HANDLÄGGNING EFTER RANDOMISERING TILL HEMGÅNG

Fortsatt induktion fram till amniotomiläge

- Val och byte av induktionsmetod enligt studieprotokoll (Angusta, Coloplast eller Cook ballongkateter), beslut att avbryta/pausa induktionen enligt klinikens rutin, doktors bedömning och kvinnans val.
- Ballongkateter
 - får endast användas 1 gång under induktionen och inte alls i fall av vattenavgång
 - Coloplast ballongkateter max 24 timmar (enligt studieprotokoll)
 - Cook ballongkateter max 12 timmar (enligt CE märkning)
- Angusta®
 - Upp till åtta tabletter Angusta® 25 µg med 2 timmars mellanrum, uppehåll får göras under natten
 - Amniotomi får göras tidigast 2 timmar efter senaste dos Angusta och Oxytocin får användas tidigast 4 timmar efter senaste dos Angusta, detta för att förhindra överstimulering.
- Metoder för fortsatt cervixmognad registreras i electronic Case Report Form (eCRF) del 3: [Följande kan bli en liten extra box till höger kanske] och i datajournalens induktionsmall

I fall av vattenavgång

- För cervixmognad dag 1 får endast Angusta (studieläkemedel) användas.
- Därefter handläggning enligt klinikens egen rutin (ej längre studieläkemedel).

I fall ej vattenavgång

- För cervixmognad dag 1 och 2 får endast Angusta (studieläkemedel), Coloplast (studieprodukt) eller Cook ballongkateter användas.
- Därefter handläggning enligt klinikens egen rutin (ej längre studieläkemedel/produkt).
- Drug/Device Accountability log fylls i när studieläkemedel/produkt delas ut och samlas in (kvarblivna tabletter Angusta, Coloplasts ballongkateter)
- Efter hemgång från BB ska eCRF del 3 fyllas i

Heminduktion

- Öppna "Inläggning för förlossning"-tillfälle och skicka patienten på permission.
- Diagnossättning: Z51.4 (Förberedande vård för efterföljande behandling som ej klassificeras på annan plats)
- 24/7 telefonlinje till barnmorska som är van vid telefonrådgivning, patienten ska höra av sig i fall att: [Följande kan bli en liten extra box till höger kanske]
 - någonting börjar kännas annorlunda
 - kvinnan inte längre känner fosterrörelser/det vanliga mönstret av fosterrörelser ändras
 - kvinnan får värkar
 - vattnet går (om indikation för induktion inte var vattenavgång)
 - kvinnan blöder från slidan
 - kvinnan får ont över livmodern, ihållande buksmärter; tryckkänsla nedåt
 - magen känns hård precis hela tiden
 - kvinnan får feber eller sjukdomskänsla
 - kvinnan blir orolig eller någonting känns oklart

Induktion på sjukhus

- Övervakning enligt klinikens rutin
- OBS fortsatt induktion med studieläkemedel/produkt enligt ovan även för patienter som har randomiserats till induktion på sjukhus

Återbesök/inläggning

- I fall av vattenavgång:
 - Inläggning senast 24 timmar efter induktionsstart.
- I fall av ej vattenavgång:
 - Återbesök senast 24 timmar efter induktionsstart: Klinisk undersökning (CTG, bekräfta huvudändläge, blodtryck, temp) - om normala undersökningsfynd, inga värkar och amniotomi inte är möjligt/lämpligt åter till hemmet.
 - Inläggning senast 48 timmar efter induktionsstart.

Avvikelse från studieprotokoll noteras på "Notes to file". Monitor ska meddelas: Ulla-Stina Wilson (usw.wilson@gmail.com)

Säkerhetsrapportering: Adverse Events (AE), Serious Adverse Events (SAE), Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR), Serious Adverse Device Effect (SADE), Unanticipated Serious Adverse Device Effect (USADE), Device Deficiency (DD) rapporteras på respektive blankett till Data Safety Monitoring Board (DSMB) Lars Ladfors (mobil 0703-457400 samt mejla krypterat till: Lars@ladfors.com)

Vid inträffade allvarliga incidenter (SAE's) samt inträffade brister med studieprodukten (DD's) som kunde ha lett till en allvarlig incident om inte lämplig åtgärd vidtagits ska prövaren meddela DSMB omedelbart, dock senast inom 24 timmar efter kännedom, genom att skicka en SAE-rapport till DSMB.

Övriga frågor: principal investigator Verena Sengpiel verena.sengpiel@obgyn.gu.se

Definition Serious Adverse Events (SAE)

= en allvarlig händelse som enligt den kliniska bedömningen leder till:

a) Dödsfall

- Intrauterin eller neonatal dödsfall upp till 28 dagar efter förlossningen
- Maternellt dödsfall fram till 42 dagar efter förlossningen

b) Allvarlig försämring av forskningspersonens hälsa, vilket antingen resulterade i

- En livshotande sjukdom eller skada
- En oplanerad eller förlängd sjukhusvård
 - gällande barnet: Neo vård i mer än 48 timmar innan hemgång
 - gällande kvinnan: förlängd eller oplanerad sjukhusvård bortsett från det vanliga förlossningstillfället upp till 42 dagar efter förlossningen
- En permanent nedsättning av en kroppsstruktur eller en kroppsfunktion, t ex hysterektomi eller uterusruptur

c) En medfödd abnormitet eller fosterskada