

Evaluering av antiemetikabehandling av kvinner hospitalisert med Hyperemesis Gravidarum

*En retrospektiv kohortstudie av en
sykehuspopulasjon*

Mastergradsoppgave i farmasi

Cathrine Kristiansen



Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus
Institutt for klinisk medisin 2
Senter for farmasi og
Institutt for global helse og samfunnsmedisin

Universitetet i Bergen

Mai 2016

Forord

Denne oppgaven ble utført ved Kvinneklinikken ved Haukeland Universitetssykehus, Senter for farmasi og Institutt for global helse og samfunnsmedisin ved Universitetet i Bergen i perioden august 2015 til mai 2016.

Det har vært et svært spennende og lærerikt år, og jeg føler meg heldig som har fått lov til å fordype meg i et interessant og ikke minst viktig tema som det fremdeles mangler mye forskning rundt. Jeg har også opparbeidet meg verdifull kunnskap som jeg vil dra nytte av i videre jobbsammenhenger som farmasøyt.

Jeg vil først og fremst takke mine dyktige og engasjerte veiledere for uvurderlig hjelp og veiledning i mitt arbeid med oppgaven. Takk til Jone Trovik som har stilt med nødvendig datamateriale og god faglig oppfølging. Takk til Lone Holst og Kristine Heitmann for engasjerende og verdifull veiledning i både det praktiske og skriftlige arbeidet.

Takk også til resten av samfunnsfarmasigruppen som har bidratt med motivasjon og støtte underveis. De ukentlige møtene våre har vært inspirerende og motiverende gjennom det siste året, og har blitt satt stor pris på av undertegnede.

Til slutt vil jeg rette en stor takk til venner og familie for støtte og oppmuntring, ikke bare gjennom arbeidet med masteroppgaven, men også i løpet av resten av masterstudiet.

Bergen, 20. mai 2016

Cathrine Kristiansen

Innholdsfortegnelse

FORORD	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
FORKORTELSER OG DEFINISJONER	7
SAMMENDRAG	10
1 INNLEDNING	13
1.1 HYPEREMESIS GRAVIDARUM	13
1.1.1 <i>Definisjon og forekomst</i>	13
1.1.2 <i>Risikofaktorer</i>	14
1.1.3 <i>Etiologi</i>	14
1.1.4 <i>Konsekvenser av hyperemesis gravidarum</i>	17
1.2 BEHANDLING	20
1.2.1 <i>Ikke-medikamentell behandling</i>	23
1.2.2 <i>Medikamentell behandling</i>	25
1.2.3 <i>Væskebehandling, enteral- og parenteral ernæring</i>	32
1.3 UTFORDRINGER MED BEHANDLING AV GRAVIDE MED ANTIEMETIKA	33
1.3.1 <i>Thalidomidsaken</i>	33
1.3.2 <i>Fosterutvikling</i>	34
1.3.3 <i>Etiske utfordringer ved forskning på gravide</i>	35
1.4 HVORFOR STUDERE ANTIEMETISK BEHANDLING VED HYPEREMESIS GRAVIDARUM I EN SYKEHUSKOHORT?	36
2 FORMÅL OG PROBLEMSTILLINGER	37
2.1 FORMÅL	37
2.2 PROBLEMSTILLINGER	37
3 MATERIALE OG METODE	39
3.1 VALG AV METODE:	39
3.2 STUDIEDESIGN OG DATAINNSAMLING:	39
3.2.1 <i>Data uthentet fra journalene</i> :	40
3.3 MÅLEVARIABLER	41
3.4 DATABEARBEIDELSE OG STATISTISKE ANALYSER	41
3.4.1 <i>Beskrivelse av anvendte statistiske analysemetoder</i>	41
3.5 ETIKK OG PERSONVERN	42
4 RESULTATER	45
4.1 STUDIEPOPULASJON	45
4.2 ANTIEMETIKABRUK FØR SYKEHUSINNLEGGELSE	46
4.2.1 <i>Maternelle karakteristika og antiemetikabruk før innleggelse</i>	46
4.2.2 <i>Antall- og type antiemetika brukt før innleggelse</i>	47
4.3 ANTIEMETIKABRUK PÅ SYKEHUS	49
4.3.1 <i>Maternelle karakteristika og antiemetikabruk på sykehus</i>	50
4.3.2 <i>Antall- og type antiemetika brukt på sykehus</i>	52
4.3.3 <i>Antiemetikabruk blant ulike væske- og ernæringsregimegrupper</i>	54
4.3.4 <i>Kombinasjonsbehandling</i>	56
4.3.5 <i>Bivirkninger</i>	57
4.3.6 <i>Bruk av perorale vitaminer og syrenøytraliserende medikamenter</i>	58
4.3.7 <i>Antiemetika ved utskriving</i>	59

4.4	UTVIKLING AV ANTIEMETIKABRUK 2002-2011	60
4.4.1	<i>Utvikling av antiemetikabruk før innleggelse og antiemetikabruk på KK, HUS.....</i>	60
5	DISKUSJON	65
5.1	DISKUSJON AV METODE	65
5.2	DISKUSJON AV RESULTATER	68
5.2.1	<i>Antiemetikabruk før innleggelse og på sykehus</i>	68
5.2.2	<i>Kombinasjonsbehandling og bivirkninger.....</i>	73
5.2.3	<i>Peroral vitamin- og syrenøytraliserende behandling</i>	74
5.2.4	<i>Antiemetika ved utskrivning.....</i>	75
5.2.5	<i>Utvikling av antiemetikabruk før innleggelse og på sykehus 2002-2011</i>	75
5.3	VEIEN VIDERE/FORSLAG TIL FREMTIDIG FORSKNING OG TILTAK	79
5	KONKLUSJON	81
6	LITTERATURLISTE	83
7	VEDLEGG.....	93

Forkortelser og definisjoner

ACOG	the American College of Obstetricians and Gynecologists
EKG	Elektrokardiogram
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HG	Hyperemesis Gravidarum
HUS	Haukeland Universitetssykehus
H. pylori	Helicobacter pylori
ICD-10	the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision
KI	Konfidensintervall
KK	Kvinneklinikken
KMI	Kroppsmasseindeks (kg/m^2)
NEL	Norsk elektronisk legehåndbok
NGF	Norsk Gynekologisk Forening
NLH	Norsk legemiddelhåndbok
PUQE	Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea
PVK	Perifert venekateter
REK	Regional Etisk Komité
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

SUKK	Svangerskaps Utløst Kvalme Kvantifisering
SVK	Sentralt venekateter
TPN	Total parenteral ernæring

Apgar-score Et system for rask vurdering av allmenntilstanden hos nyfødte

ATC-kode Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifisering av medikamenter ut fra målorgan og den virksomme substansen i medikamentet

Blæremola En tilstand hvor celler som danner en del av morkaken utvikler seg unormalt og blant annet samler væske i små blærer

hCG Humant choriongonadotropin. Et hormon som produseres av morkaken og som stimulerer prosesser som er nødvendige for at det befruktede egget kan feste seg i livmoren

Ketonuri Utskillelse av ketonstoffer i urinen

Mallory Weiss-lesjoner Blødninger fra rifter i slimhinnen i spiserøret

MoBa-undersøkelsen Den norske mor og barn-undersøkelsen, en studie med over 90.000 gravide kvinner og deres barn inkludert. Data herfra benyttes i ulike studier vedrørende risikofaktorer for sykdomsutvikling før og etter fødsel

Tardive dyskinesier Ufrivillige bevegelser, ofte i ansikt og tunge

Teratogener En miljømessig eller genetisk faktor som kan skade fosteret i den prenatale utviklingen

TSH Thyreoideastimulerende hormon. Hormonet som stimulerer skjoldbruskkjertelen til å lage thyroxin

Ventrikkeltakykardi Rytmeforstyrrelser i hjertet

Aktuelle antiemetika som er omtalt i studien: virkestoff og norske preparatnavn:

Antihistaminer

Meklozin – Postafen®

Cyclizin – Marzine®

Prometazin – Phenergan®

Deksklorfeniramin – Polaramin®

Hydroxyzin – Atarax®

Dopaminantagonister

Metoklopramid – Afipran®

Proklorperazin – Stemetil®

Klorpromazin – Largactil®/Chlorpromazine®

Haloperidol – Haldol®

Droperidol – Dridol®

Serotoninantagonister

Ondansetron – Zofran®

Glukokortikoider

Prednisolon – Prednisolon®

Sammendrag

Bakgrunn: Hyperemesis Gravidarum (HG), en alvorlig form for svangerskapskvalme, fører til vekttap, redusert livskvalitet, sykemeldinger og ofte sykehusinnleggelser. Antiemetika kan redusere kvalmen hos HG-pasienter, men i Norge er det ingen registrerte medikamenter som har HG som spesifikk indikasjon. Dette gjør antiemetisk behandling av HG-kvinner vanskelig. Både nasjonale og internasjonale retningslinjer vedrørende svangerskapskvalme anbefaler flere ulike antiemetika, men utprøvende medikamentstudier hos gravide er etisk utfordrende. Epidemiologiske studier som kartlegger bruk av antiemetika i en veldefinert norsk populasjon mangler.

Hensikt: Å evaluere den antiemetiske behandlingen som er blitt brukt i forbindelse med hospitalisering av kvinner med HG på Haukeland Universitetssykehus.

Metode: En sykehusbasert kohortstudie av 558 kvinner med HG innlagt på gynekologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus i tidsrommet 2002-11. Pasientjournaler ble gjennomgått retrospektivt og antiemetikabruk før og under sykehusopphold ble korrelert med kliniske pasientkarakteristika.

Resultater: For over halvparten av kvinnene (54 %) som var innlagt ble det ikke registrert at de hadde brukt noe antiemetika før innleggelse. Det var flest ikke-kaukasiske kvinner og kvinner som hadde tapt mindre enn 5 % av pregravid vekt som ikke hadde brukt antiemetika før de ble hospitalisert. Antiemetikabruk både før og under sykehusinnleggelse økte i løpet av 10-årsperioden. På sykehus benyttet totalt 93 % av kvinnene antiemetika, i størst grad metoklopramid (54 %), dernest proklorperazin (41 %) og meklozin (36 %). Den hyppigst brukte kombinasjonen bestod av to dopaminantagonister, og denne medikamentklassen var også gjenstand for de fleste av de rapporterte bivirkningene av antiemetika. Ondansetronbruk økte og ble gitt til hele 41 % av kvinnene i den siste 5-årsperioden. Faktisk forskrivning avvek fra nasjonale og lokale retningslinjer gjeldende for denne perioden, da ingen av de inkluderte metoklopramid i sine anbefalinger.

Konklusjon: Mange kvinner, og spesielt de med ikke-kaukasisk etnisitet, hospitaliseres for HG uten at antiemetisk behandling har vært benyttet. Tydelige og konkrete behandlingsalgoritmer kan være av stor betydning for å optimalisere behandlingen av

tilstanden, i tillegg er evaluering av faktisk medikamentbruk viktig for å si i hvilken grad retningslinjer etterleves.

Summary

Background: Hyperemesis gravidarum (HG), a severe form of nausea and vomiting in pregnancy, leads to weight loss, reduced quality of life, sick-leave and often hospitalization. Antiemetics may alleviate nausea for HG patients, but in Norway no medication has HG as specific indication. This contributes to making treatment of HG-women difficult. Both national and international guidelines recommend several antiemetics for nausea and vomiting in pregnancy, but studies on the use of medical treatment for these patients are challenging. There is a lack of epidemiological studies that evaluates the use of antiemetics in a well-defined, Norwegian population

Objectives: To elucidate the use of antiemetics in women hospitalized for HG at Haukeland University Hospital

Methods: A hospital based cohort study of all 558 women treated for HG at Department of Gynecology, Haukeland University Hospital, Norway during 2002-11. Information based on the patient medical record was studied retrospectively and the use of antiemetics before and during hospital stay was correlated with patient clinical characteristics.

Results: For more than half of the women (54%) admitted to hospital no registration of use of antiemetics prior to first admission could be found. There were more non-Caucasians and women who had lost less than 5% of pre-pregnant weight who did not use pre-admission antiemetics. The use of antiemetics before and during hospital stay increased during the 10-year period. In hospital, a total of 93% of the women used antiemetics, mostly metoclopramide (54%), thereafter prochlorperazine (41%) and meclizine (36%). The most used combination consisted of two dopamine antagonists, and most of the reported side effects of antiemetics were concerning these medicaments. The use of ondansetron increased and was given to 41% of the women in the last 5-year period. The prescribing deviated from both national and local guidelines for the study period, since metoclopramide was not included in either of the recommendations.

Conclusions: Many women, especially those of non-Caucasian ethnicity, are hospitalized for HG without having used antiemetic treatment. Distinct guidelines that are revised and updated regularly may be essential for optimizing the treatment of HG, and evaluation of the use of antiemetics is important in deciding the extent to which the guidelines are followed or not.

1 Innledning

1.1 Hyperemesis gravidarum

1.1.1 Definisjon og forekomst

Svangerskapskvalme er en av de vanligste plagene under svangerskap og affiserer 70-85 % av alle gravide (1). De fleste av disse kvinnene opplever en mild form for svangerskapskvalme med symptomstart rundt 4.-9. svangerskapsuke. Disse symptomene går for de fleste over før svangerskapsuke 16, med en topp rundt uke 7-12 (2). Likevel vedvarer det for mange kvinner utover i 2. trimester og rundt 10 % er fremdeles kvalme etter svangerskapsuke 20-22 (3).

Morgenkvalme er et kjent begrep, men begrepet er misvisende da kun et fåtall opplever symptomer isolert til morgenen alene. Tidspunkt på døgnet og varighet av svangerskapskvalme kan variere stort, og graden av symptomene kan strekke seg fra mild til alvorlig (4). Rundt 1 % av alle gravide opplever hyperemesis gravidarum (HG) – ekstrem svangerskapskvalme (5, 6). Denne tilstanden kjennetegnes av kraftig kvalme, vedvarende brekninger og oppkast, vekttap på mer enn 5 % av pregravid vekt, ketonuri, dehydrering og metabolske forstyrrelser. Tilstanden er også den fremste årsaken til hospitalisering av gravide i 1. trimester (7-9).

I 1956 ble en gruppe dannet i "the American Council on Pharmacy and Chemistry" for å blant annet finne en felles definisjon på HG (10). Fairweather gikk videre med dette og definerte HG i sin artikkel fra 1968 som en tilstand som er så alvorlig at sykehusinnleggelse er nødvendig. Hans definisjon på HG er i dag den mest brukte. Ifølge Fairweather's kriterier skal svangerskapskvalmen starte før 20. svangerskapsuke, og i the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision (ICD-10), er diagnosen O21.1 "Hyperemesis gravidarum med metabolske forstyrrelser startet før 22. svangerskapsuke" (11).

Utenom Fairweather's definisjon er det få felles kriterier for å stille denne diagnosen. Dette er dels fordi sykdomsårsakene er dårlig forstått, og dels fordi differensialdiagnosene er mange. HG er en eksklusjonsdiagnose som først kan stilles når man har utelukket en rekke andre faktorer (6). Differensialdiagnoser kan være urinveisinfeksjoner, gastrointestinale

sykdommer, endokrine sykdommer, nevrologiske sykdommer som cerebral tumor, vestibulære lesjoner og psykologiske sykdommer som spiseforstyrrelser (12).

Diagnosen HG blir satt ut fra symptomer som kvalme/oppkast og vekttap samt laboratorieprøver som elektrolyttverdier i blod og ketoner i urinen. Uten tydelige definerte og felles diagnostikk-kriterier er det stor heterogenitet i hvordan kvinnene blir diagnostisert (13). Det er utarbeidet et spørreskjema som er blitt validert for å kunne estimere intensiteten og alvorlighetsgraden av svangerskapskvalmen. Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea (PUQE) inneholder tre spørsmål om varigheten av kvalme, oppkast og brekninger samt et spørsmål vedrørende egen vurdering av velbefinnende. Spørreskjemaet er oversatt til og validert på flere språk, inkludert norsk (14). Verktøyet kalles på norsk Svangerskaps Utløst Kvalme Kvantifisering (SUKK) og er sterkt anbefalt for å kunne gi et bedre grunnlag for diagnostikk samt en objektiv vurdering av behandlingseffekt (12).

1.1.2 Risikofaktorer

Det er påvist flere risikofaktorer for utvikling av HG. Disse inkluderer blant annet tidligere svangerskap med hyperemesis, graviditet med jentefoster, stoffskiftesykdommer, ung alder, flerlingsvangerskap, høy vekt og blæremola (12). Gener spiller også en rolle, og det er vist at kvinner som er født av mødre som var rammet av HG har tre ganger økt risiko for selv å få det (9). Det er også sett en økt risiko hos ikke-kauasiere og hos kvinner som ikke røyker (1, 15).

1.1.3 Etiologi

De fysiologiske prosessene som fører til kvalme og oppkast involverer blant annet prosesser i fordøyelsessystemet, sentralnervesystemet og områder som forbindes med brekningsrefleksene; kjemoreseptor triggeren og kvalmesenteret som ligger i medulla (16). I de sistnevnte områdene finnes det reseptorer for neurotransmittere som blant annet dopamin, serotonin og histamin, og disse er mål for flere av behandlingalternativene som brukes mot svangerskapskvalme og HG.

Det er ikke funnet én klar årsak til HG da dette er en kompleks tilstand som er satt sammen av flere ulike biologiske og psykologiske faktorer. Det er likevel blitt foreslått flere ulike teorier til hvorfor enkelte gravide får denne alvorlige formen for svangerskapskvalme.

Human chorion-gonadotropin (hCG) -verdier

Høyt nivå av hormonet hCG er vist å være assosiert med utvikling av HG. Nivået av dette hormonet er noe høyere hos kvinner med HG enn hos andre gravide, med en topp i 1. trimester som er den perioden kvalmen starter. Teorien støtter seg blant annet på det faktum at hCG-verdiene, og også risikoen for å få HG, er større hos kvinner som venter tvillinger, har blæremola og bærer på jentefoster (17).

Hvorfor høye verdier av hCG kan føre til HG er usikkert. En av teoriene baserer seg på at hCG virker stimulerende på sekretprosesser øverst i fordøyelsessystemet, noe som kan fremprovosere kvalme (18).

Hyperthyreose er sett i sammenheng med HG pga. strukturell likhet mellom hCG og thyreoideastimulerende hormon (TSH), og hele 2/3 av kvinner med HG opplever forbigående høyt stoffskifte under svangerskapet (19). I de fleste tilfellene vil ikke dette være behandlingstrengende, og tilstanden går som oftest over i løpet av svangerskapsuke 15-19 (20).

Progesteron og østrogen

Økte nivåer av disse kvinnelige kjønnshormonene er, i likhet med hCG, vanlig i 1. trimester. En av effektene av progesteron er relaksasjon av glatt muskulatur. Dette kan føre til redusert motilitet i mage- og tarmsystemet, som igjen kan føre til kvalme og oppkast (21).

Østrogenholdige medikamenter, prevensjonsmidler så vel som klimakteriebehandling, har kvalme som vanlig bivirkning. Dette har vært med på å styrke teorien om disse hormonenes innvirkning på kvalme og oppkast (1, 17). Det er likevel motstridende resultater om hvorvidt dette virker inn på utviklingen av HG, men det er vist at kvinner med ekstrem svangerskapskvalme har høyere nivåer av østradiol i 1. trimester, sammenlignet med kontroller (22, 23).

Helicobacter pylori (H. pylori)

Det er sett en økt forekomst av H. pylori-infeksjon hos kvinner med HG sammenlignet med de uten HG (17). Det er fremsatt teorier om at økte nivåer av progesteron og dermed relaksasjon av glatt muskulatur i mage- og tarmsystemet forskyver pH i en retning som er gunstig for H.pylori-bakterier. En slik infeksjon er også blitt foreslått som pådriver for utvikling av HG ved at de elektriske nervesignalene i mage- og tarmsystemet forsterkes (22). En metaanalyse som sammenlignet ulike studier for diagnostiske kriterier for HG viste at H.pylori-infeksjon var den eneste markøren som var assosiert med HG (13). Likevel kommer dette først og fremst av stor heterogenitet blant studier om de andre faktorene, noe som gjør en slik metaanalyse vanskelig å tolke. Hvorvidt man kan bekrefte en sikker sammenheng mellom H.pylori-infeksjon og HG er derfor tvilsomt, til dette trengs det flere, store epidemiologiske studier.

Psykologiske faktorer

Flere ulike psykologiske årsaker er blitt brukt for å forsøke å forklare HG. Sykdommen ble tidligere oppfattet som et symbol på at kvinnen ikke ønsket graviditeten eller barnet, og forklaringer er blitt brukt som at HG forekommer oftere hos yngre kvinner, noe man har koblet opp til umodenhet, avhengighet, hysteri, depresjon og angst hos kvinnen (24). Andre forklaringer som har blitt brukt er at antall kvinner med HG var lavere i krigstid, og at forekomsten varierer mellom ulike kulturer (17). At kvinnen som regel blir bedre når hun er innlagt på sykehus, adskilt fra familie og venner, samtidig som mange ofte får tilbakefall etter utskrivning, har også blitt tatt til inntekt for psykologiske mekanismer (24). Det er mulig at en slik forklaringsmodell kan medvirke til at helsepersonell har utilstrekkelig sympati for kvinnene samt at behandlingen av svangerskapskvalmen ikke blir optimal (25). I nyere tid har man gått vekk fra teorien om ensidige psykologiske årsaksfaktorer og konkludert med at HG mer sannsynlig er resultat av både fysiske, psykiske og sosiale faktorer. Trolig er det vesentlige av de psykiske symptomene heller en følge av HG enn årsak til den (17). Simpson et al. fant i en studie at kvinner med HG scoret høyere på psykiske lidelser underveis i svangerskapet enn kvinner uten HG, men at det ikke var noen signifikant forskjell mellom disse gruppene etter fødsel (26). Dette er med på å bygge opp teorien om at underliggende psykiatri ikke har årsakssammenheng med utvikling av svangerskapskvalme.

Det er også blitt fremsatt teorier fra et evolusjonært perspektiv om at kvalme og brekninger under svangerskap har en beskyttende effekt på fosteret ved at den gravide kvinnen unnlater å ta til seg mat eller væske som kan være potensielt giftige og teratogene (17).

Det er altså mange ulike faktorer som forsøker å forklare hvorfor enkelte gravide opplever ekstrem svangerskapskvalme. Én enkel forklaring vil være lite sannsynlig, da tilstanden varierer mellom ulike kvinner og mellom ulike svangerskap. Heller vil en kombinasjon av ulike etiologiske faktorer være mer sannsynlig (23).

1.1.4 Konsekvenser av hyperemesis gravidarum

Før kvinnen

At kvinnene døde som følge av HG var ikke unormalt i tidligere tider, før betydningen av væske- og elektrolyttbehandling ble kjent. Mortaliteten ble drastisk redusert fra 159 dødsfall per én million graviditeter i perioden 1931-1940 til tre dødsfall per én million graviditeter i perioden 1951-1960 (27). Selv om dødsfall grunnet HG er sjeldent i dag, kan det fortsatt føre til livstruende komplikasjoner (24). Et eksempel på dette er Wernicke's encefalopati som skyldes mangel av det vannløselige vitaminet B₁ - tiamin. Vitaminet er viktig for metabolisme av karbohydrater, og mangel på dette fører til opphopning av glutamat i hjernen, en tilstand som kan være nevrotoksisk. Symptomene, som er konfusjon, ataksi og synsforstyrrelser, oppdages ofte sent og er sjeldent sett i 1. trimester da tiaminlagrene fortsatt er store og behovet lavt. Etter hvert som svangerskapet utvikler seg øker også tiaminbehovet, og tilskuddsbehandling blir da nødvendig (28).

Mange kvinner som er rammet av HG har samtidig plager med halsbrann og sure oppstøt, og det er vist en assosiasjon mellom plager i forbindelse med økt syreproduksjon og graden av opplevd kvalme og oppkast (29).

En annen konsekvens av hyppig oppkast er Mallory Weiss-lesjoner, som ofte kan sees hos kvinner med HG (12). Andre komplikasjoner for kvinnene er lenger rekonvalesenstid etter fødselen, galleblæredysfunksjon og muskelsmerter (2).

I tillegg til de fysiske komplikasjonene er det ingen tvil om at de psykiske påkjenningene hos kvinner med svangerskapskvalme og HG er store. Enkelte kvinner blir så hardt rammet av denne tilstanden at de velger å terminere svangerskapet (2). En kohortstudie utført mellom

2003 og 2005 på 808 kvinner med HG viste at hele 15,2 % av kvinnene hadde valgt å utføre abort og at de fremste årsakene til dette var følelsesmessige påkjenninger, frykt for skader på barnet og frykt for at enten kvinnen selv eller barnet skulle miste livet (30). En intervjustudie utført i Norge i 2015 blant 143 kvinner viste at 9 % hadde hatt minst én selvvalgt abort grunnet HG og at 40 % hadde tanker om abort under svangerskapet (31). Disse tallene vitner om store og dramatiske konsekvenser for den gravide.

En studie viste at graden av kvalme hos gravide med svangerskapskvalme er sammenlignbart med kjemoterapiindusert kvalme (3). Dette understreker hvor store plager tilstanden medfører. En annen studie utført på 554 kvinner viste at hele 99 % mente at svangerskapskvalmen påvirket evnen deres til å utføre hverdagslige aktiviteter (32). HG påvirker daglige rutiner i hjemmet og forholdet til eventuell partner og barn, fører til redusert arbeidskapasitet på jobb og tap av sosialt samvær. Dette er faktorer som kan påvirke den mentale helsen, og studier har vist at kvinner med HG har økt risiko for å utvikle angst og depresjon samt at en større andel utvikler posttraumatisk stress-syndrom etter graviditeten sammenlignet med andre gravide uten HG (33, 34). En annen studie viste at negative følelser blant gravide som var plaget med kvalme og oppkast oftere var assosiert med alvorlig svangerskapskvalme, men at også kvinner med milde symptomer hadde høy prevalens av blant annet depressive følelser, bekymringer rundt forholdet med partneren og om hvorvidt svangerskapskvalmen ville skade barnet (35).

Både de fysiske og de psykiske påkjenningene fører til at mange kvinner med svangerskapskvalme må sykemeldes. Det er vist i en studie at 33 % av alle sykemeldinger i svangerskap skyldes kvalme, og HG var assosiert med sykemelding i alle trimestre (36). I en spørreundersøkelse blant 712 kvinner med svangerskapskvalme utført i 2014-2015 svarte 60 % at de hadde vært sykemeldte, hvorav 62 % fikk sykemelding uten at medisinsk behandling var initiert (37). Det kan tenkes at mange tilfeller av sykemeldinger kunne vært spart dersom medisinsk behandling ble igangsatt tidligere gjennom primærhelsetjenesten.

Svangerskapskvalme er et alvorlig helseproblem som må tas på alvor. Det er viktig og selvfølgelig at kvinnene blir møtt med forståelse, kunnskap og tilbud om behandling av helsepersonell, og blir ivaretatt av familie og venner. Dette imøtegås i for liten grad av kvinner med HG; flere opplever dessverre at de ikke blir tatt alvorlig, og at tilstanden deres bagatelliseres (31). I tillegg rapporterer mange om varierende kunnskap blant helsepersonell vedrørende tilstanden og behandlingen, noe som understreker viktigheten ved å anerkjenne

svangerskapskvalme, og særlig HG, som et alvorlig problem i svangerskapet som det er nødvendig å rette mer oppmerksomhet mot.

Før barnet

Det er gjort flere studier på konsekvensene av HG for barnet, først og fremst med hensyn på korttidseffektene. En metaanalyse utført i 2011 viste at barn født av kvinner med HG har økt risiko for lav fødselsvekt, vekstretardasjon og for tidlig fødsel, med vekstretardasjon som den mest klinisk relevante faktoren (38). Særlig er risikoen for disse utfallene forhøyet dersom moren har en total vektøkning på mindre enn syv kilo i løpet av hele svangerskapet (7, 39).

Det er usikkert hva langtidseffektene for barnet er da det er få og inkonsistente studier på dette området, men flere studier peker på at det kan være en økt risiko for å utvikle blant annet hjerte- og karsykdom samt metabolske sykdommer i voksen alder (38). Studier på barn som ble født under hungersnøden i Nederland på 1940-tallet viste en økt prevalens av blant annet hjertesykdom, overvekt og nedsatt glukosetoleranse hos disse senere i livet (40). Disse tilfellene forekom i størst grad hos de som var utsatt for underernæring i mors liv tidlig i svangerskapet. HG fører til dårlig næringsinntak hos den gravide; en norsk studie fra 2015 viste at næringsinntaket til kvinner med svangerskapskvalme var lavere jo høyere SUKK-score, og dermed høyere alvorlighetsgrad av kvalmen de hadde (14). En annen studie viste at gjennomsnittsinntaket av de fleste næringsstoffene hos kvinner med HG sank med over 50 % av det som er anbefalt som daglig inntak (41). Ernærings situasjonen hos kvinner med HG kan på mange måter sammenlignes med ernærings situasjon til de gravide under hungersnøden og teorien om at tilsvarende langtidseffekter er gjeldende for HG-barn bygger derfor på dette (27).

Det foreligger en case-kontrollstudie der man så en assosiasjon mellom HG og økt risiko for utvikling av testikkelkreft i voksen alder. Teorien bak dette er at fosteret er eksponert for høyt østrogennivå i mors liv og at testiklene ikke kommer ned som planlagt, noe som kan føre til økt risiko for testikkelkreft senere i livet (38). En norsk studie utført av Vandraas et al. konkluderte med at det ikke ble sett noen økt risiko for kreft hos HG-barn i voksen alder, men de fant en mulig risikoøkning for å utvikle lymfom i aldergruppen 10-20 år (42). At moren var eksponert for HG er også sett assosiert med depresjon, bipolar lidelse og angst hos barna i voksen alder. Resultatene fra disse studiene kan dog ha vært tilfeldige og flere studier trengs for å bekrefte disse teoriene (27, 43).

Før samfunnet

Som tidligere nevnt blir mange kvinner med svangerskapskvalme gitt sykemelding på grunn av deres tilstand. Dette gir økonomiske konsekvenser, ikke bare for individet i form av tapt produktivitet hjemme, tid vekk fra jobb og egne utgifter til konsultasjoner og behandling, men også for samfunnet i form av tapt arbeidskraft og sykehusinnleggelse. Det er estimert at gjennomsnittlig 206 arbeidstimer er tapt per kvinne som er plaget med svangerskapskvalme (22). I USA innlegges årlig rundt 36.000 kvinner på sykehus grunnet HG, og det er estimert at dette totalt koster over 2 milliarder norske kroner hvert år. Dette er kostnader relatert kun til hospitalisering (22). En studie fra 2013 viste at gjennomsnittskostnadene for å behandle én kvinne for svangerskapskvalme i USA var på nærmere 15 000 norske kroner, og disse kostnadene økte med alvorlighetsgraden av kvalmen (44). Dette inkluderte både medikamentell behandling, tid vekk fra jobb, bruk av helsetjenester og eventuelle hospitaliseringer. Det er tydelig at det er mye å spare dersom man hadde klart å forebygge flere av disse tilfellene, muligens ved blant annet tidlig diagnostisering og riktig behandling.

1.2 Behandling

HG er regnet som den mest alvorlige formen for svangerskapskvalme. Årsaken til kvalmen er som tidligere nevnt kompleks og ikke forstått fullt ut, og behandling vil først og fremst bestå av å lindre symptomer samt korrigere for fysiologiske skjevheter, avhengig av hvor alvorlig tilstanden er.

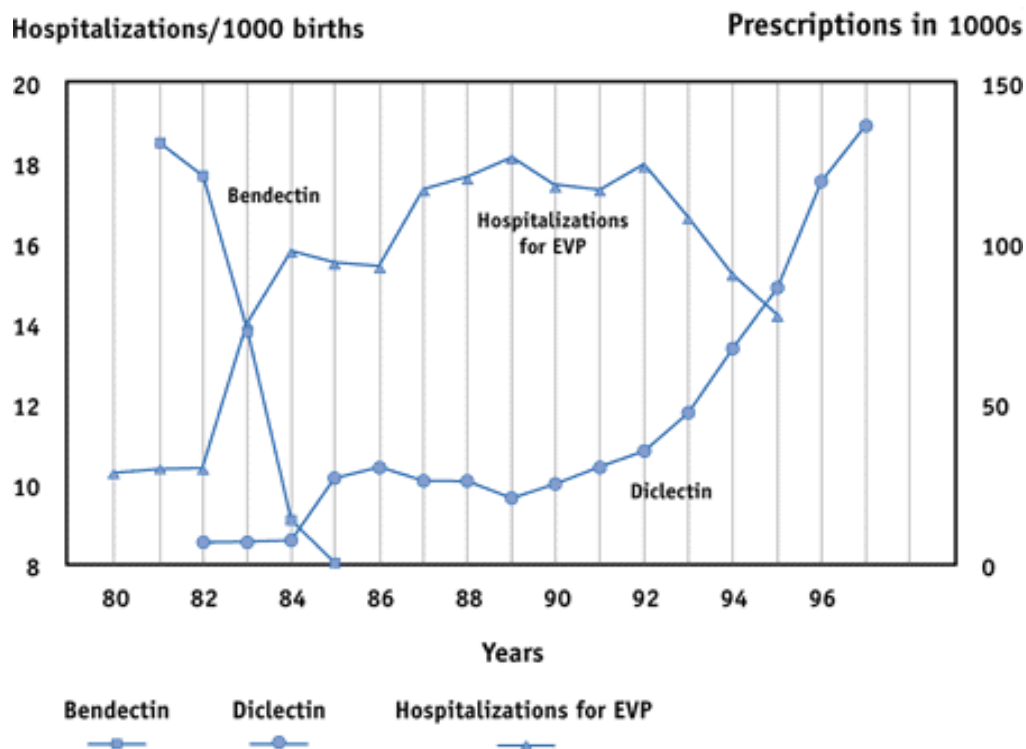
Medikamentell behandling av gravide har tradisjonelt blitt ansett som noe man helst vil unngå grunnet frykten for å påføre barnet skader. Ofte startes ikke medikamentell behandling av svangerskapskvalme før symptomene er alvorlige, ukontrollerbare eller annen terapi har vært mislykket. Det er også lite forskningsbasert kunnskap når det gjelder antiemetisk behandling av kvalme og brekninger i svangerskap. Ikke bare vedrørende medikamentene og deres sikkerhet og effekt, men også doseringsregimet: om man skal benytte kombinasjonsbehandling fremfor bruk av ett medikament om gangen eller om man skal dosere fast eller ved behov.

Motherisk-programmet i Canada har i 20 år drevet en telefonhjelpelinje for gravide som er plaget med kvalme og oppkast, samt deres partnere og helsepersonell. Her kan de få råd og informasjon om både ikke-medikamentelle og medikamentelle behandlingsmetoder. De

anbefaler blant annet at kvinnene tar eventuelle forskrevne medikamenter regelmessig og ikke ved behov, da deres erfaring er at plagene ikke blir godt nok kontrollert dersom man kun bruker medikamentene sporadisk (45). Dette samsvarer med prinsipp for smertebehandling: smerter blir bedre håndtert, med mindre totalt medikamentbruk, dersom medikament gis fast heller enn når man når symptomtopp(er).

Når det gjelder tidspunkt for start av behandling, finnes det en studie vedrørende kvinner som tidligere har hatt plager med kvalme og oppkast under graviditeten (46). Studien viste at ved å starte diettendringer samt medikamentell behandling tidlig i nytt svangerskap, før de opplevde symptomer, utviklet færre kvinner alvorlige HG-symptomer sammenlignet med en kontrollgruppe som fikk behandling først ved symptomstart. Studien konkluderte med at forebyggende behandling muligens kan forhindre utvikling av alvorlige tilfeller av svangerskapskvalme. Det er sannsynlig at det er enklere å behandle symptomene på et tidlig stadium før kvalmen og brekningene øker i intensitet, og disse teoriene støttes opp av blant annet danske og nordamerikanske retningslinjer som anbefaler tidlig behandling av svangerskapskvalme (47-49).

Bendectin® var et amerikanskregistrert medikament som først kom på markedet i USA i 1956 (50). Det bestod i utgangspunktet av vitamin B₆ - pyridoksin, antihistaminet doksylamin og dicyclomin - et antikolinergikum. I 1976 ble det endret til å kun inneholde doksylamin og vitamin B₆, da det var vist at dicyclomin ikke hadde antiemetiske egenskaper (51). I løpet av årene Bendectin® var på markedet, ble medikamentet brukt i over 33 millioner svangerskap. Etter å ha mottatt flere søksmål med begrunnelse at medikamentet hadde mulige teratogene effekter, valgte produsenten selv å avregistrere produktet, dette til tross for at vitenskapelige studier ikke kunne vise at medikamentet var teratogent. Et generisk preparat fra Canada, Diclectin®, som også inneholdt vitamin B₆ og doksylamin, ble værende på markedet som eneste medikament godkjent for bruk mot svangerskapskvalme. Etter at Bendectin® ble avregistrert kunne man se en tydelig økning i antall sykehusinnleggelser av gravide på grunn av kvalme og oppkast, som vist i figur 1.1. Etter hvert som antall forskrevne resepter av Diclectin® økte, så man at antall sykehusinnleggelser igjen ble redusert. Figuren er tatt fra en studie som så på konsekvensene av avregistreringen av Bendectin®, med tillatelse fra både forfatter og utgiver av artikkelen (52).



Figur 1.1: Antall sykehusinnleggelser mot salg av Bendectin®/Diclectin® 1981-1997

Det kan tyde på at å ha et godkjent medikament mot svangerskapskvalme på markedet kan, i en populasjonsskala, virke forebyggende for å unngå de mest alvorlige tilfellene av svangerskapskvalme og det som medfølger av fysiske og psykiske påkjenninger samt økonomiske kostnader på både individ- og samfunnsnivå.

Behandling av svangerskapskvalme og HG innebærer både ikke-medikamentelle og medikamentelle tiltak. Ved behandling av HG opererer UpToDate med tre hovedmål (53):

- 1) redusere symptomer gjennom endring i diett/miljøfaktorer og medisin
- 2) korrigere for fysiologisk ubalanse som dehydrering og elektrolyttforstyrrelser
- 3) minimere skadelige effekter på fosteret

1.2.1 Ikke-medikamentell behandling

Kosthold- og livsstilsråd

Norske retningslinjer angir kostråd som svak anbefaling for både mild og alvorlig svangerskapskvalme (12). Ved Motherisk i Canada er noen av kostholds- og livsstilsrådene som blir gitt å spise hyppige og små, proteinrike måltider, unngå sterk, fet og krydret mat og drikke avkjølte drikker, gjerne supplert med elektrolyttløsninger (54). Andre tiltak er blant annet å unngå triggerer som kan fremprovosere kvalme og oppkast og hvile mye.

I tillegg til konkrete tiltak som kan hjelpe på den fysiske tilstanden, kan kvinnene også få psykologisk støtte gjennom en slik telefontjeneste som Motherisk tilbyr. En studie som ble utført for å se på effekten av telefonhjelpelinjer viste en signifikant forskjell mot slutten av studien mellom intervensjon- og kontrollgruppen når det gjaldt i hvilken grad kvinnene opplevde å bli tatt hånd om (55). Intervensjonsgruppen hadde da brukt telefonlinjen to ganger ukentlig i fire uker, og fått informasjon om diett- og livsstilsendringer samt råd for å redusere trøtthet og bedre den mentale helsen. Gruppen fikk også mulighet til å stille spørsmål og snakke om eventuelle bekymringer. En annen studie viste at kvinner som fikk tilbud om samtale og psykologisk hjelp under besøk på prenatal klinikk samt senere oppfølging per telefon, hadde signifikant mindre plager av svangerskapskvalmen og scoret lavere på opplevd stress som følge av tilstanden enn de kvinnene som ikke fikk samme tilbud (56). Disse studiene inkluderte ikke kvinner med alvorlig svangerskapskvalme, og om denne gruppen vil ha like god effekt av slike behandlingsmetoder er ukjent. For mildere former av svangerskapskvalme kan det likevel se ut til å ha en nytteverdi

Akupressur/akupunktur

Akupressur er en ikke-invasiv behandlingsform som innebærer trykk på et spesifikt punkt på kroppen, blant annet på undersiden av håndleddet, kalt Neiguanpunktet/P6-punktet, eller på øret, kalt aurikulær akupressur (6). Det er en lett tilgjengelig behandlingsmetode da akupressurarmbånd, mest kjent som reisesykeband, kan fås kjøpt reseptfritt på apotek.

Akupunktur er en behandlingsform som inkluderer bruk av nåler, og har i over 2000 år blitt brukt mot ulike plager. Det anses som en trygg behandlingsform som med riktig teknikk medfører få bivirkninger (57).

Disse behandlingsmetodene er kjent fra tradisjonell kinesisk medisin og anbefales også av Helsedirektoratet i behandlingen av svangerskapskvalme (58). Studier om hvorvidt akupressur og akupunktur har effekt eller ikke er motstridende. En systematisk review fra 2014 konkluderte med at P6- og aurikulær akupressur kan ha en effekt, mens akupunktur viste seg å ikke ha det (6). Dog har man i disse studiene ikke undersøkt effekten av dette på kvinner med HG, og det vil være rimelig å anta at disse behandlingsformene vil være mer aktuelle for kvinner med mild svangerskapskvalme enn for de med alvorligere symptomer.

Urtemedisin og vitaminer

Ingefær

Ingefær er den hyppigst brukte urten mot svangerskapskvalme (59). Den har en lang brukstradisjon for denne indikasjonen i asiatisk kultur og blir også hyppig brukt av gravide kvinner andre steder i verden (1). En studie fra 2011 med 600 kvinner viste at nesten 4 av 10 brukte urtemedisin under svangerskapet, hvorav ingefær var en av de mest brukte (60).

Ingefærs virkningsmekanisme på kvalme er ikke fullstendig kjent, men én teori går ut på at det hemmer serotoninreseptorer og dermed har en effekt på sentralnervesystemet samt motiliteten i mage- og tarmsystemet (22).

Mange studier har undersøkt ingefærs effekt på kvalme og oppkast, og flere har vist at ingefær har bedre effekt enn placebo, særlig vedrørende kvalme (6, 61, 62). En metaanalyse fra 2014 konkluderte med at ingefær kan ansees som et trygt alternativ for kvinner med mild svangerskapskvalme, og at doser på <1500 mg daglig syntes å være effektivt (63). En norsk studie basert på data fra Mor og barn-undersøkelsen (MoBa) og medisinsk fødselsregister viste at 1,5 % av kvinnene rapporterte å ha brukt ingefær under svangerskapet, og at bruk av urten ikke var assosiert med økt risiko for verken misdannelser, dødfødsel, for tidlig fødsel, lav fødselsvekt eller lav Apgar-score (64). The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) angir også i deres siste retningslinjer at bruken av denne urten kan sees på som et trygt alternativ for gravide (47). Svakheten med disse studiene er at preparatene som studeres ikke er standardisert med tanke på konsentrasjon, og dette fører til heterogene resultater. Studiene er også relativt små og hovedsakelig designet for å studere effekt. Det trengs derfor flere store studier for å kunne trekke mer sikre konklusjoner vedrørende sikkerhet ved bruk av urten (62).

Vitamin B₆

Vitamin B₆, også kjent som pyridoksin, har på lik linje med ingefær vist å ha god effekt på kvalme men ikke oppkast, og kan tenkes å ha høyere nytteverdi i behandlingen av mild svangerskapskvalme enn HG (53). Pyridoksin er et vannløselig vitamin som er essensielt i reguleringen av fett-, karbohydrat- og aminosyremetabolismen (53). Pyridoksinmangel er et velkjent fenomen hos gravide med HG, da ernæringsinntaket deres ofte er dårlig.

Mekanismen bak den kvalmeregulerende effekten er ikke fullstendig klarlagt, men i tillegg til å forhindre eventuelle uheldige konsekvenser av vitamin B₆-mangel, synes pyridoksin å ha en synergistisk effekt på de kvalmestillende egenskapene til antihistaminer (65). I USA og Canada er pyridoksin anbefalt som førstevalg i medikamentell behandling av svangerskapskvalme, enten alene eller i kombinasjon med antihistaminet doksyamin (47).

Vitamin B₁

Mangel av dette vitaminet, også kalt tiamin, kan som tidligere nevnt føre til Wernicke's encefalopati, en tilstand som er potensielt alvorlig for den gravide. Tiaminmangel kan oppstå allerede etter ca. 2-3 uker med hyppig oppkast, og norske retningslinjer anbefaler i dag tiamintilskudd til kvinner som har kastet opp i to uker sammenhengende (12, 66). Vitaminet er således ikke en del av den antiemetiske behandlingen for HG, men er en viktig del av den supplerende behandlingen.

1.2.2 Medikamentell behandling

Antiemetika

I Norge er "Veileder i fødselshjelp" utgitt av Norsk Gynekologisk Forening (NGF) (heretter omtalt som Veilederen/norske retningslinjer) lagt til grunn for behandling av svangerskapskvalme (12). Andre kilder med informasjon vedrørende medikamentell behandling er Norsk elektronisk legehåndbok (NEL) og Norsk legemiddelhåndbok (NLH) (67, 68). Ulike sykehusavdelinger vil også ha lokale prosedyrer, men disse vil i stor grad være avledet av NGFs retningslinjer.

Pasientjournalene som er undersøkt i denne studien er fra 2002-2011. I løpet av denne 10-årsperioden var det i bruk flere Veiledere, revidert i henholdsvis 1998 og 2008 (69, 70). Den nyeste Veilederen kom i 2014 (12). Aktuelle antiemetika som blir brukt mot svangerskapskvalme, inkludert anbefalt dosering ifølge rangering i de respektive Veiledere fra 1998, 2008 og 2014 er listet opp i tabell 1.1:

Tabell 1.1: Anbefalinger av antiemetika i NGF Veileder

	1998	2008	2014
1.	Prometazin 25 mg x 1-2 (po/i.m.)	Meklozin 25 mg x 1-2 (po)	Meklozin 25 mg x 1-2 (po)
2.	Meklozin 50 mg x 1-2 (po)	Prometazin 25 mg vesp (po/i.m./i.v.), evt. 25 mg x 2-3 (po)	Prometazin 25 mg vesp (po/i.m./i.v.), evt. 25 mg x 2-3 (po)
3.	Proklorperazin 25 mg x 3 (po/supp)	Proklorperazin 5-10 mg x 2-3 (po), evt. 25 mg x 1 (supp)	Proklorperazin 5-10 mg x 2-3 (po), evt. 25 mg x 1 (supp)
4.	Klorpromazin 25 mg x 3, evt. 25-50 mg vesp (po/i.m./i.v.)	Klorpromazin 10 mg x 2-3 (po)	Klorpromazin 10 mg x 2-3 (po), evt. 25 mg (i.v. infusjon/24 timer)
5.	-	-	Metoklopramid 10-20 mg x 3 (po/supp)
Ondansetron	Ingen bestemt dose angitt	4-8 mg x 2 (po)	4-8 mg x 2 (po), evt. 4 mg x 2 (i.m.)
Kortikosteroider	Ingen bestemt dose angitt	40 mg metylprednisolon (i.v.) de tre første dager, deretter nedtrapping med dosehalvering hver 3. dag	40 mg metylprednisolon (i.v.) de tre første dager, deretter nedtrapping med dosehalvering hver 3. dag
Haloperidol	Ingen bestemt dose angitt	-	-

supp = suppositorier/stikkpiller

po = peroralt/via munn

i.m. = intramuskulært

i.v. = intravenøst

vesp = vesper: ”om kvelden”

I tillegg har Haukeland Universitetssykehus (HUS) utarbeidet egne prosedyrer som også blir brukt ved behandling, den siste utgaven fra 2011 er vedlagt som vedlegg 7.1.

Av medikamentell behandling er følgende anbefalt i prosedyrene:

1. Postafen[®] (meklozin) 25 mg x 2 po
2. Stemetil[®] (proklorperazin) 10 mg x 3 po. eller 25 mg x 1 supp
3. Largactil[®] (klorpromazin) 10-25 mg x 3 po
4. Largactil[®] (klorpromazin) i.v. infusjon. 25 mg i 1000 ml 5 % glukose over 24 timer.
5. Zofran[®] (ondansetron) 4-8 mg x 2 po, evt. 4 mg x 2 i.m.
6. I alvorlige og terapieresistente tilfeller kan man gi 40 mg prednison daglig po, trappes oftest ned i løpet av 1-2 uker.

Ingen antiemetika i Norge er beregnet for bruk i svangerskapet, og derfor blir disse medikamentene brukt utenfor anbefalt indikasjon, såkalt ”off-label”.

Antihistaminer

Antihistaminer brukt mot kvalme utøver sin effekt ved at de blokkerer for histamin H₁-reseptorer (71). Førstegenerasjons antihistaminer krysser blodhjernebarrieren og har en sederende, antikolinerg og antiserotonerg effekt og denne medikamentgruppen blir av den grunn ofte brukt mot reisesyke og kvalme (16). For kvinner med svangerskapskvalme er antihistaminer anbefalt som førstevalg av antiemetika grunnet deres relativt milde bivirkningsprofil, dokumentasjon på effekt samt lang erfaring med hensyn på å ikke være teratogent. I USA og Canada er et antihistaminet doksyamin kombinert med vitamin B₆ anbefalt som førstevalg for gravide som plages av mild svangerskapskvalme, og mange studier har konkludert med at bruken av disse medikamentene under graviditeten er trygt og effektivt (47, 72). En revurdering av en meta-analyse på nærmere 140.000 kvinner bekreftet at bruken av antihistaminer ikke økte faren for medfødte misdannelser (73).

De hyppigste bivirkningene av antihistaminer er søvnighet samt antikolinerge symptomer som munntørrehet og obstipasjon (71). I Norge er flere ulike typer av førstegenerasjons antihistaminer tilgjengelig på markedet; meklozin og syklizin er først og fremst beregnet for forebygging av reisesyke hos voksne og barn over 12 år (74, 75). Av disse har meklozin kortest halveringstid på ca. 6 timer (71). Syklizin er inkludert i danske retningslinjer, men ikke i norske, men det blir likevel brukt i Norge i enkelte tilfeller ved svangerskapskvalme (49).

Prometazin er et antihistamin som også har en svak antidopaminerg effekt. I likhet med de andre typene av antihistaminer som er nevnt er sedasjon en vanlig bivirkning, i tillegg til ekstrapyramidale symptomer (71). Ekstrapyramidale bivirkninger oppstår i deler av nervesystemet som formidler impulser til musklene i kroppen, og kan utarte seg som akutte, reversible dystonier som inkluderer muskelforstyrrelser som blant annet parkinsonisme, nedsatt motorikk og akutte muskelspasmer (76, 77). Det kan også utarte seg som tardive dyskinesier som oppstår etter måneder eller år med behandling med høye doser av dopaminantagonister, og som ofte er irreversibelt og motstandsdyktig mot behandling.

Dopaminantagonister

Denne medikamentgruppen tenkes å utøve sin antiemetiske effekt først og fremst ved blokkering av dopaminerge D₂-reseptorer i brekningscenteret og kjemoreseptor-triggersonen, men også via blokkering av histamin- og muskarinreseptorer (16). I tillegg finnes det dopaminreseptorer i mage-tarmkanalen som reduserer gastrisk motilitet, og dopaminantagonister antas derfor å ha effekt på kvalme også via denne veien. Innenfor denne medikamentgruppen er det tre virkestoffer som brukes i behandlingen mot svangerskapskvalme: metoklopramid, proklorperazin og klorpromazin.

Metoklopramid

Norske retningslinjer anbefaler i dag metoklopramid som et av behandlingsalternativene mot svangerskapskvalme (12).

I 2013 utstedte the European Medicines Agency (EMA) en anbefaling om å begrense bruken av metoklopramid til maks fem dager sammenhengende med en maksdose på 10 mg tre ganger daglig (78). Dette førte til at Afipran® infusjonskonsentrat og stikkpiller ble trukket fra det norske markedet. Formålet med anbefalingen var å redusere risikoen for utvikling av ekstrapyramidale bivirkninger. En metaanalyse fra 2009 viste dog at risikoen for tardive dyskinesier totalt sett var estimert til å være <1 % (79). Denne risikoen er sett å være større ved bruk av høye doser og ved langtidsbruk samt ved bruk hos barn og eldre, og anbefalingene vedrørende metoklopramid er lite konkrete når det gjelder bruk mot svangerskapskvalme (78, 80).

I USA har de også innført restriksjoner ved bruk av metoklopramid. Food and Drug

Administration (FDA) anbefaler å unngå bruk utover 12 uker sammenhengende med mindre nytten veier opp for risikoen (81).

Proklorperazin

Proklorperazin ligger i mellomsjiktet av lavdose- og høydoseantipsykotika av førstegenerasjonstypen (82). I Norge anbefales preparatet med dosering som vist i tabell 1.1. Det er hittil ikke funnet holdepunkter for at proklorperazin øker risikoen for skadelige effekter hos barnet, men bruk i siste trimester frarådes på grunnlag av økt risiko for blodtrykksfall (12). Flere studier vedrørende proklorperazin er nødvendig.

Klorpromazin

Klorpromazin er et høydoseantipsykotikum som ble avregistrert fra det norske markedet i 2007. Preparatet finnes i dag på registreringsfritak under handelsnavnet Largactil® og Chlorpromazine® og ifølge norske retningslinjer anbefales klorpromazin som et alternativ etter proklorperazin i behandlingen av svangerskapskvalme (12). Virkestoffet er blitt brukt i behandlingen av denne indikasjonen fra midten av 1950-tallet, og det finnes flere studier vedrørende sikkerhet og effekt (83). Én studie fant en mulig økt risiko for fødselsdefekter hos barn av mødre som brukte klorpromazin under graviditeten, men de fleste studier har vist at det er trygt å bruke for både mor og barn dersom det benyttes lave doser og korte behandlingsperioder.

Dopaminantagonister blir i stor grad også brukt i behandlingen av psykoser, men da i høyere doser og over lenger tid sammenlignet med bruk mot svangerskapskvalme.

Felles for antipsykotika er doserelaterte bivirkninger av blant annet ekstrapyramidal og antikolinerg type, sedasjon og hypotensjon (82). På grunn av mangel på tilstrekkelig store studier vedrørende sikkerhet og effekt er disse preparatene stilt som alternativer etter ikke-medikamentelle tiltak og antihistaminer, både i nasjonale og internasjonale retningslinjer (12, 49, 53).

De neste to typene av antiemetika er ifølge norske retningslinjer forbeholdt behandlingen av HG (12):

Serotoninreseptorantagonister

Ondansetron fungerer som selektiv antagonist på 5-HT₃-serotonin reseptorer. Preparatet blir brukt ved alvorlige tilfeller av svangerskapskvalme, og er i dag det eneste antiemetikumet som er tilgjengelig på det norske markedet uten registreringsfritak i form av stikkpiller, i tillegg til injeksjonsvæske, mikstur, smeltetabletter og vanlige tabletter (53, 84). Det er gjort flere studier angående sikkerhet og effekt ved bruk av ondansetron i svangerskapet, men resultatene er ikke helt entydige. Den største studien som er gjort kommer fra Danmark; en kohortstudie på 1233 gravide eksponert for ondansetron i 1. trimester viste ingen assosiasjon mellom bruk av medikamentet og økt risiko for spontanabort, dødfødsler, fødselsdefekter, for tidlig fødsel eller barn med lav fødselsvekt og -vekst (85). En annen danske studie som er basert på samme fødselsregister, men som inkluderte et større antall gravide over flere antall år, viste motstridende resultater. I denne studien fant man en økt risiko for misdannelser i fosterets hjerte (86, 87). Det samme ble vist i en svensk studie som ble publisert i 2014 (88). Denne studien viste en noe økt risiko for misdannelser i hjertet i form av septum defekter. Disse teratogene effektene kan hypotetisk relateres til virkestoffets evne til å forårsake QT-forlengelse og ventrikkeltakykardi. FDA har advart mot dette, og ifølge UpToDate anbefales det å ta elektrokardiogram (EKG) samt måle elektrolyttnivåene hos predisponerte kvinner (53, 89).

En studie har vist en mulig økt risiko for leppe- og ganespalte hos barnet, men også vedrørende dette området av misdannelser viser andre studier motstridende resultater, og det er mulig at resultatene fra den ene studien kan ha blitt påvirket av studiedesignet (88, 90). I mai 2016 kom nok en studie, og denne kunne ikke vise noen sammenheng mellom bruk av ondansetron og medfødte misdannelser (91). Studien viste også at kvinner med HG som hadde brukt ondansetron under svangerskapet i mindre grad aborterte.

Disse motstridende og usikre resultatene vedrørende sikkerheten ved bruk av ondansetron i svangerskapet bekrefter at man ikke kan trekke sikre konklusjoner på medikamenters sikkerhet ut fra enkeltstudier, og at det til det trengs flere tilstrekkelig store og veldesignede studier på samme område.

Glukokortikoider

Det er fortsatt uvisst hvordan glukokortikoider utøver sin antiemetiske effekt, men det foreligger teorier om at kortisolunderskudd forårsaker kvalme, og at tilførsel av

glukokortikoider derfor har effekt på dette (92). Det er også vist at metylprednisolon og deksametason fungerer som antagonister på serotoninreseptorer uten å konkurrere med serotonin, slik at det oppstår en mulig additiv effekt når disse to medikamentgruppene brukes sammen (93). Steroider har en generell anabol effekt, dette gir appetittstimulering, noe som kan være gunstig i en underernæringssituasjon (94). Behandling med glukokortikoider mot HG blir ansett som et "siste alternativ" dersom ingen annen behandling har hatt tilstrekkelig effekt. Dette er på bakgrunn av den potensielle risikoen for skadelige effekter både hos barnet og kvinnen. Det er vist en noe økt risiko for leppe- og ganespalte hos barnet når glukokortikoider er blitt gitt før 10. svangerskapsuke (53). I tillegg kan bruk av systemiske glukokortikoider være forbundet med uheldige effekter hos kvinnen som hudforandringer, osteoporose, diabetes og hypofyse-binyrebarksuppresjon, men dette sees særlig ved bruk av høye doser og ved langvarig bruk (95). HG-pasienter blir sjeldent forskrevet glukokortikoider for langvarig bruk utover to uker, men det er likevel viktig at behandlingen blir nøye planlagt og monitorert. Både norske og nordamerikanske retningslinjer anbefaler at behandlingen stanses dersom ingen effekt sees i løpet av 3-4 dager (12, 47).

Medikamenter mot dyspepsi og refluks

Det blir i enkelte tilfeller gitt syrenøytraliserende behandling til kvinner som har plager med dyspepsi og refluks, da de ofte føler seg såre i hals og bryst. En kohortstudie på 60 kvinner utført av Gill et. al. viste at bruk av syrenøytraliserende medikamenter hadde god effekt mot svangerskapskvalme, og det er mulig at supplerende behandling med dette kan være fordelaktig (96).

1.2.3 Væskebehandling, enteral- og parenteral ernæring

De mest alvorlige tilfellene av svangerskapskvalme kjennetegnes av blant annet vekttap, dehydrering og elektrolyttforstyrrelser. Væskemangelen kan blant annet føre til hyponatremi, hypokalemi og hypokloremi, og intravenøs væsketilførsel er sterkt anbefalt for denne pasientgruppen. Ifølge norske retningslinjer anbefales det å starte med Ringer-acetat eller isoton natriumklorid for deretter å tilføre elektrolytter og vitaminer etter behov (12).

Mange kvinner som innlegges på sykehus med HG opplever bedring av tilstanden etter tilførsel av intravenøs væske, vitaminer og/eller antiemetika (7). Dersom dette ikke har tilstrekkelig effekt og vekttapet fortsetter, kan det bli nødvendig med enteral eller parenteral ernæring via sonde, perifert eller sentralt venekateter (PVK/SVK). Sondeernæring kan bli gitt nasogastrisk eller nasojejunalt og medfører mindre risiko for alvorlige komplikasjoner enn sentralt venekateter, og kvinnen kan etter opplæring håndtere sondeutstyret hjemme, samt spise og drikke det hun kan ved siden av. Ifølge norske retningslinjer kan perifer parenteral ernæring gis sammen med væske og elektrolytter, og ved manglende effekt kan man forsøke å legge ned sonde (12). Kun dersom sondeernæringen ikke gir tilstrekkelig effekt anbefales total parenteral ernæring via sentralvenøst kateter. Nordamerikanske retningslinjer anbefaler også sondeernæring fremfor venekateter (47).

1.3 utfordringer med behandling av gravide med antiemetika

1.3.1 Thalidomidsaken

Thalidomid-saken som fant sted for nærmere 60 år siden blir regnet som den største medikamentskandalen i moderne tid (97). Thalidomid er i dag klassifisert som et cytostatikum, men har også sederende og antiemetiske egenskaper, noe som medførte at medikamentet ble hyppig forskrevet til kvinner med svangerskapskvalme på slutten av 1950-tallet (97, 98). Thalidomid ble distribuert i 46 land under ulike preparatnavn, og ble omtalt som et trygt alternativ for både kvinnen og barnet. Ganske raskt etter at det ble tatt i bruk, kom det rapporter om skader på barn født av kvinner som hadde brukt medikamentet. Thalidomid ble trukket fra markedet i 1961; det hadde da i løpet av en 4-årsperiode blitt født over 10 000 barn med ekstremitetsmisdannelser. Det ble også oppdaget skader på fostrenes indre organer, ører, øyne og nerver til muskulaturen i ansiktet (97).

Denne saken har hatt stor innvirkning på holdninger til bruk av medikamenter under svangerskapet. Den har også påvirket hvordan nye medikamenter i dag blir testet og utprøvd før de kommer på markedet. Saken førte til en bevisstgjøring rundt hvordan enkelte substanser brukt av den gravide kan påvirke fosteret, særlig i løpet av de tre første månedene i svangerskapet.

1.3.2 Fosterutvikling

Det er vanlig å dele inn et svangerskap i tre deler; 1., 2. og 3. trimester. Starten på svangerskapet regnes fra første dag i siste menstruasjon, det vil si ca. to uker før selve befruktningen har funnet sted (99). 1. trimester varer fra unnfangelsen frem til og med uke 12, 2. trimester fra uke 13 til og med uke 28 og 3. trimester fra uke 29 og frem til fødsel. Man kan også dele inn svangerskapet ut fra hvordan fosteret utvikler seg; celledelingsperioden som er 0-2 uker etter unnfangelse, embryonalperioden som er uke 3-8 og fosterperioden som varer fra uke 9 og frem til fødsel (100). Svangerskapskvalme og behandlingen av dette foregår som regel i løpet av 1. og 2. trimester, og det er viktig å ha kunnskap om hvordan eksponering for medikamenter vil påvirke fosterutviklingen ut fra når i svangerskapet dette foregår.

I celledelingsperioden er egget på vei ned egglederen samtidig som det deler seg i et hyppig tempo (101). Cellesamlingen, som også kalles blastocyst, når etter hvert inn til livmorhulen og fester seg i livmorveggen, noe som kalles for implantasjon. Eksponering for teratogene substanser i denne perioden vil i de fleste tilfeller enten føre til at embryoet dør eller at det overlever uten skader. Unntaket er dersom medikamentet har lang halveringstid, og vil være i morens sirkulasjon også under embryonalperioden. Dette er tilfellet med for eksempel isotretinoin (100).

Embryonalperioden kjennetegnes av store forandringer på embryoet i løpet av relativt kort tid. Det meste av organogenesen – dannelsen av alle kroppens ulike organer – skjer under denne perioden. Kroppsakser blir bestemt, navlestrengen utvikles og hjertet starter å slå (101). Det er i denne perioden det er størst risiko for at fosteret blir påvirket av teratogener.

Fosterperioden er den tredje og siste delen av svangerskapet, og kjennetegnes av modning og vekst av fosteret og dets organer (100). De fleste organer er ferdig utviklet innen denne perioden starter, med unntak av sentralnervesystemet, tenner, øyne, ører og genitalier. Disse delene ferdigutvikles gjennom resten av svangerskapet, og for sentralnervesystemet sin del, også videre etter fødselen. Medikamenteksponering bør man derfor på generelt grunnlag fortsatt være forsiktig med også i siste svangerskapsperiode.

1.3.3 Etske utfordringer ved forskning på gravide

Det er få medikamenter man vet den eksakte tiden for når medikamenteksponering vil være skadelig. Grunnet den generelle tilbakeholdenheten angående forskning på gravide, har man relativt lite prospektive humane forskningsdata på dette. Den foreliggende kunnskapen om medikamenter og deres teratogene virkning hos mennesker er vesentlig erfaringsbaserte i form av retrospektive studier av ulike grupper som har fått medikamenter i løpet av svangerskapet. Dyrestudier brukes i dag rutinemessig i preklinisk fase for å teste ut nye medikamenter med hensyn på fosterskadelighet, men resultatene herfra kan ikke automatisk overføres til mennesker. Ulike arter kan ha ulik substansrespons og dette er thalidomidsaken et eksempel på (102). Dyrestudier er likevel et godt hjelpemiddel da de kan gi indikasjoner på om et nytt stoff viser reproduktive skader eller ikke.

I tillegg til barn og eldre representerer gravide en av de mest sårbare gruppene når det gjelder klinisk utprøving av nye medikamenter. Frykten for å påføre skader på fosteret har vært en av grunnene til at gravide og kvinner i fertil alder har blitt utelatt fra forskning, og manglende kunnskap om medikamenters virkning hos disse gruppene ble etterhvert et faktum (103). Man vet at mange gravide bruker ett eller flere medikamenter under svangerskapet, både reseptfrie og reseptpliktige; en multinasjonal studie som inkluderte 9459 gravide viste at nesten 67 % brukte reseptfrie medikamenter under graviditeten, 68,4 % brukte minst ett medikament mot akutt/kortvarig sykdom og 17 % brukte minst ett medikament mot kronisk/langvarig sykdom (104). En annen norsk studie som inkluderte 106 000 graviditeter mellom 2004 og 2006 viste at nesten 6 av 10 brukte reseptpliktige medikamenter under graviditeten (105). En av konsekvensene av manglende dokumentasjon på sikkerhet og effekt er at de gravide ofte må akseptere en ukjent risiko for fosterskade i de tilfellene hvor behandling med medikamenter er nødvendig. For å sikre at et medikament er trygt å bruke i en aktuell populasjon er det viktig at denne populasjonen inkluderes i forskningen, og det vil være like uetisk å utelate gravide fra forskning som å inkludere de. I tillegg endres både farmakokinetikk og farmakodynamikk under svangerskapet, og dette krever i noen tilfeller dosejusteringer for å kunne oppnå maksimal effekt og minimal skade av behandlingen (106). Det er derfor viktig at det forskes på også dette når det gjelder medikamenter beregnet for bruk i svangerskapet.

Gravide representerer ikke bare ett, men to individer. Et positivt nytte/risiko-forhold er svært viktig og må være tilstede for både kvinnen og barnet dersom de skal inkluderes i studier. Dette er et av underpunktene i ”Retningslinjer for inklusjon av kvinner i medisinsk forskning” (103). Disse retningslinjene nevner også at begge kjønn skal inkluderes, og det legges særlig vekt på å inkludere kvinner i fertil alder og gravide. Det spesifiseres blant annet at gravide skal inkluderes i studier som har sammenheng med graviditeten, og at hensynet til den gravide og fosteret er overordnet forskningen. For å gjøre kliniske forsøk som inkluderer barn mer attraktivt, er det i USA blant annet innført ordninger med ekstra patenttid for medikamenter som er relevante for bruk hos barn og som blir utprøvd på denne gruppen. Dette har ført til at flere medikamenter nå har fastslått dosering, sikkerhet og effekt i den pедиатriske populasjonen (106). Dette kan muligens være en vei å gå også for medikamenter som er aktuelle for bruk hos gravide.

1.4 Hvorfor studere antiemetisk behandling ved hyperemesis gravidarum i en sykehuskohort?

Selv om HG er den vanligste årsaken til hospitalisering i tidlig svangerskap gjenspeiles ikke dette verken i hva kvinner rapporterer om at helsepersonell kjenner til og tilbyr av behandling, eller hva som utføres av forskning om behandling av denne tilstanden. Det vil derfor være nyttig å kartlegge hva som faktisk tilbys av antiemetisk behandling på et norsk sykehus for denne pasientgruppen.

2 Formål og problemstillinger

2.1 Formål

Formålet med denne oppgaven er å studere og evaluere den antiemetiske behandlingen som er brukt i forbindelse med kvinner hospitalisert for HG på Kvinneklubben (KK), Haukeland Universitetssykehus i årene 2002-2011.

2.2 Problemstillinger

Følgende spørsmål ønskes besvart med studien:

- Hvor stor andel har brukt antiemetika før innleggelse og på sykehus, og hvilke antiemetika er blitt brukt?
- Er det forskjell på de kvinnene som har brukt medikamenter før innleggelse kontra de som ikke har gjort det med tanke på maternelle karakteristika og alvorlighetsgrad av HG?
- Det er tidligere identifisert tre ulike grupper av kvinner ut fra hva de mottok av væske- og ernæringsbehandling. Dette kan gjenspeile alvorlighetsgraden av sykdommen deres. Hva skiller disse gruppene fra hverandre ut fra hva de har fått av antiemetisk behandling?
- Hvor stor andel har fått kombinasjonsbehandling av ulike antiemetika, og hvilke kombinasjoner er blitt brukt?
- Kan det sees en sammenheng mellom bruken av antiemetika og rapporterte bivirkninger?
- Hvor stor andel har fått behandling med perorale vitaminer og syrenøytraliserende behandling, og hva er blitt brukt?
- Hvor stor andel har fått resept på antiemetika ved utskriving?
- I løpet av denne 10-årsperioden – er det tydelige endringer ift. den medikamentelle behandlingen av HG, og er dette i henhold til gjeldende retningslinjer?

3 Materiale og metode

3.1 Valg av metode:

Kvantitative metoder forholder seg til målbare størrelser som systematiseres ved hjelp av statistiske analyser av ulike former (107). Formålet for denne oppgaven var å kartlegge forekomsten av ulike variabler, utarbeidet som problemstillinger nevnt innledningsvis, og utføre statistiske analyser av disse. På bakgrunn av dette var kvantitativ metodikk velegnet for denne studien

3.2 Studiedesign og datainnsamling:

Denne studien er en retrospektiv kohortstudie av en sykehuspopulasjon, og materialet var alle kvinner innlagt med hyperemesis gravidarum ved gynekologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus i perioden 01.01.02 – 01.01.12 og diagnostisert med sterke svangerskapsbrekninger. Videre inklusjonskriterier var:

- ◆ diagnosekode O21.1: svangerskapsbrekninger med metabolske forstyrrelser
- ◆ første innleggelse innen svangerskapsuke 20
- ◆ innfrielse av to av tre kriterier: dehydrering, vekttap og/eller ketonuri/elektrolyttforstyrrelser (10)

Den samme kohorten er studert tidligere med hensyn på å evaluere svangerskapsutfall i henhold til ulike typer væske- og ernæringsbehandling (7). Maternelle karakteristika og informasjon om innleggelsene og øvrig behandling som var tilgjengelig da denne studien ble påbegynt, ble brukt videre.

Etnisitet var en av kategoriene som tidligere var hentet fra journalene. Kvinner med opprinnelse fra Europa og Russland ble klassifisert som kaukasiere. Kvinner med ikke-kaukasisk etnisitet var fra afrikanske, asiatiske, arabiske og latinamerikanske land.

Øvrig behandling omfatter væske- og ernæringsbehandling og alle kvinnene som var innlagt fikk intravenøs væsketilførsel. Dersom graden av HG var mer alvorlig og/eller tilstrekkelig

eget næringsinntak manglet, fikk kvinnene også perifert næringstilskudd intravenøst, evt. ernæringssonde. Noen fikk også total parenteral ernæring via SVK.

Denne studien tok sikte på å belyse hva HG-pasientene hadde fått av antiemetisk behandling, og informasjon vedrørende antiemetikabruk ble uthentet fra pasientjournalene. Både henvisningsskriv, journalnotater, epikriser og medikamentkurver ble gjennomgått for å få et helhetlig bilde av hvordan behandlingen hadde vært. Et registreringsskjema ble utarbeidet og brukt ved uthenting av dataene, et eksemplar er lagt ved som vedlegg 7.2.

3.2.1 Data uthentet fra journalene:

Antiemetika brukt før, under og etter innleggelse med hensyn på følgende elementer:

- ◆ Type (preparatnavn)*
- ◆ Dose
- ◆ Administrasjonsform
- ◆ Behov/fast dosering
- ◆ Under hvilken innleggelse det ble gitt
- ◆ Varighet av behandling (døgn)

*Ved behandling av dataene i databasen ble preparatnavn omgjort til navn på virkestoff. Det er sistnevnte som er brukt i fremstilling av resultatene. I enkelte figurer og tabeller er ulike antihistaminer som innbefattes av anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjon (ATC) – kode R06A: ”antihistaminer til systemisk bruk” slått sammen og presentert som én gruppe.

Hvis bivirkning av antiemetika ble angitt ble dette også ført opp, og hva kvinnen eventuelt hadde fått av medikamenter mot dyspepsi og refluks under sykehusoppholdet ble notert. Det samme ble gjort dersom kvinnen hadde fått perorale vitaminer av noe slag.

3.3 Målevariabler

Antiemetika er en fellesbetegnelse på medikamenter beregnet for behandling av kvalme og brekninger (108). I denne studien ble medikamenter med kjent antiemetisk virkning definert som antiemetika. Medikamenter som innbefattes av ATC-kode A02: ”midler mot syrerelaterte lidelser” ble klassifisert som syrenøytraliserende. Antiemetikakombinasjon(er) ble registrert dersom to eller flere antiemetika med ulike virkestoff ble gitt samme dag. Det ble ikke tatt hensyn til om medikamentene var gitt som fast- eller behovsmedikasjon da kombinasjoner ble registrert. Dersom antiemetika var ordinert men signering for utlevert medikament manglet for enkelte dager, ble det likevel registrert som gitt dersom ikke annen informasjon fra pasientjournalen tilsa at medikament var seponert.

Dersom kvinnen hadde vært innlagt flere ganger, ble data vedrørende antiemetikabruken for alle innleggelsene behandlet under ett i analysene. Totalt antall brukte antiemetika i løpet av sykehusoppholdene for den enkelte kvinnen ble regnet ut fra antall ulike virkestoff som var brukt. Ved registrering av antiemetika ved utskriving ble det tatt utgangspunkt i eventuell vedlagt kopi av resept eller informasjon i epikrisen. Dersom ingen informasjon om antiemetika ved utskriving var å finne, ble det ikke registrert.

3.4 Databearbeidelse og statistiske analyser

Statistiske beregninger ble utført ved bruk av Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versjon 22 (IBM, New York, USA)

3.4.1 Beskrivelse av anvendte statistiske analysemetoder

Deskriptiv statistikk ble brukt for å kalkulere prevalensen av ulike variabler, og er presentert som prosenter. Shapiro-Wilk test ble utført for å sjekke om dataene var normalfordelte; ingen av variablene var det, og derfor ble ikke-parametriske tester brukt for å undersøke om kontinuerlige variabler fordelte seg ulikt mellom grupper.

Krysstabulering og Kji-kvadrat test ble brukt for å se på følgende sammenhenger: kroppsmasseindeks (KMI) før svangerskap, graviditet, paritet, vekttap ved første innleggelse, HG i tidligere svangerskap og etnisitet i forhold til antiemetikabruk før innleggelse og antiemetikabruk på sykehus. Kji-kvadrat test ble også brukt for å se på sammenhenger mellom bruken av antiemetika blant ulike væske- og ernæringsgrupper samt vitamin-, syrenøytraliserende- og øvrig antiemetikabehandling mellom to 5-årsperioder (2002-2006 og 2007-2011).

Der det var mindre enn fem forventede observasjoner i en av cellene i krysstabellen, ble Fisher's eksakt test brukt i stedet for Kji-kvadrat test.

Mann-Whitney U-test ble brukt for å se på sammenhenger mellom kvinnenens alder og gestasjonslengde ved 1. innleggelse mot antiemetikabruk før innleggelse og antiemetikabruk på sykehus, samt antall kombinasjoner av antiemetika mellom to 5-årsperioder.

Kruskal-Wallis test ble brukt for å se på sammenhengen mellom antall antiemetika gitt på sykehus og antall kombinasjoner av antiemetika blant de tre ulike væske- og ernæringsgruppene.

Kontinuerlige variabler er presentert ved medianverdi og 95 % KI (konfidensintervall). Signifikansnivå ble satt til $<0,05$. Alle testene var tosidige.

3.5 Etikk og personvern

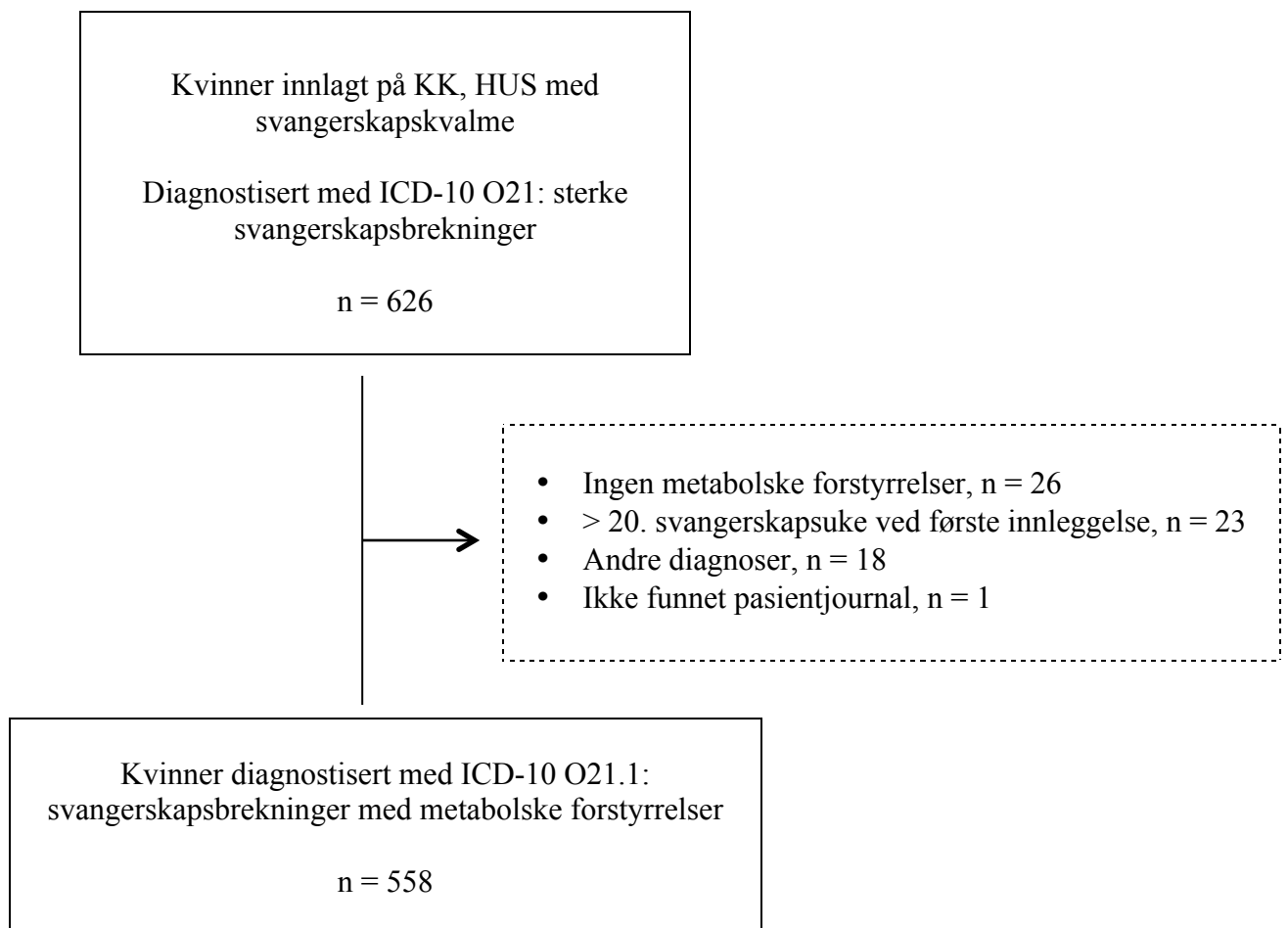
Denne studien har blitt behandlet og godkjent av Personvernombudet ved Haukeland Universitetssykehus (2012-08379). Regional Etisk Komité (REK) ble konsultert, men ettersom datamaterialet var egne pasienter innlagt på Kvinneklubben, Haukeland Universitetssykehus, samt at studiene på materialet er å anse som kvalitetssikring, var det ikke nødvendig for REK å behandle prosjektet og det var heller ikke krav om å innhente samtykke fra kvinnene. Data ble anonymisert før opprettelse av databaser og utførelse av statistiske tester.

Det skriftlige resultatet er utarbeidet i henhold til Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) retningslinjer (109). Et eksemplar av disse retningslinjene er lagt ved som vedlegg 7.3.

4 Resultater

4.1 Studiepopulasjon

Initialt ble journaler på alle kvinner som var innlagt på Kvinneklubben, Haukeland Universitetssykehus mellom 2002 og 2011 med diagnosekode O21: sterke svangerskapsbrekninger (n = 626) gjennomgått for å identifisere de med HG. Ut fra eksklusjonskriteriene som vist i figur 4.1 ble totalt 68 kvinner ekskludert slik at man sto igjen med en kohort på 558 kvinner som hadde tilfredsstillt kriteriene for å bli diagnostisert med ICD-10 O21.1: svangerskapsbrekninger med metabolske forstyrrelser.



Figur 4.1: Flyttdiagram som viser utvelgelse av studiepopulasjonen

4.2 Antiemetikabruk før sykehusinnleggelse

4.2.1 Maternelle karakteristika og antiemetikabruk før innleggelse

Tabell 4.1 viser maternelle karakteristika fordelt i to grupper; kvinner som hadde brukt antiemetika før innleggelse og kvinner som ikke hadde brukt dette. Signifikant flere av kvinnene som hadde >5 % vekttap hadde brukt antiemetika før innleggelse, det samme hadde kvinnene med kaukasisk etnisitet i forhold til de ikke-kaukasiske. De to gruppene var ellers sammenlignbare i henhold til KMI før svangerskapet, graviditet, paritet, tidligere HG-svangerskap, alder og gestasjonslengde ved første innleggelse.

Tabell 4.1: Maternelle karakteristika og antiemetikabruk før innleggelse

Maternelle karakteristika	Antiemetikabruk før innleggelse				p-verdi
	Ja N = 254 n (%)	Nei N = 304 n (%)			
KMI^a før svangerskap (kg/m²)					0,131
Undervektig (< 18,5)	16 (6,3)	9 (3,0)			
Normalvektig (18,5 - 24,9)	143 (56,3)	188 (61,8)			
Overvektig (25,0 - 29,9)	68 (26,8)	70 (23,0)			
Fedme (≥ 30)	25 (9,8)	37 (12,2)			
Graviditet					0,905
1. gangs	79 (31,1)	96 (31,6)			
Flergangs	175 (68,9)	208 (68,4)			
Paritet					0,966
0	109 (42,9)	131 (43,1)			
1 eller flere	145 (57,1)	173 (56,9)			
Tap av pregravid vekt (kg)					0,031
<5 %	90 (35,4)	135 (44,4)			
>5 %	164 (64,6)	169 (55,6)			
HG i tidligere svangerskap^b					0,776
Ja	64 (25,2)	79 (26,0)			
Nei	111 (43,7)	129 (42,4)			
Etnisitet					0,009
Kaukasier	201 (79,1)	211 (69,4)			
Annet	53 (20,9)	93 (30,6)			
	Median	95 % KI^c	Median	95 % KI^c	
Alder	28,0	27,0 - 29,0	28,0	27,0 - 29,0	0,625 ^d
Gestasjonslengde ved 1. innleggelse	8,9	8,4 - 9,4	8,7	8,3 - 9,1	0,112 ^d

Kji-kvadrat test

^a Kroppsmasseindeks. Data mangler for to kvinner

^b 383 kvinner med tidligere svangerskap

^c Konfidensintervall

^d Mann-Whitney U-test

4.2.2 Antall- og type antiemetika brukt før innleggelse

Mindre enn halvparten av kvinnene som var innlagt (n = 254, 45,5 %) hadde brukt minst ett antiemetikum før innleggelse. 75 kvinner (13,4 %) hadde brukt to ulike antiemetika, 13

kvinner (2,3 %) hadde brukt tre ulike og én kvinne (0,2 %) hadde brukt fire ulike antiemetika før innleggelse. Hvilke antiemetika som var blitt brukt er presentert i tabell 4.2:

Tabell 4.2: Type antiemetika brukt før innleggelse

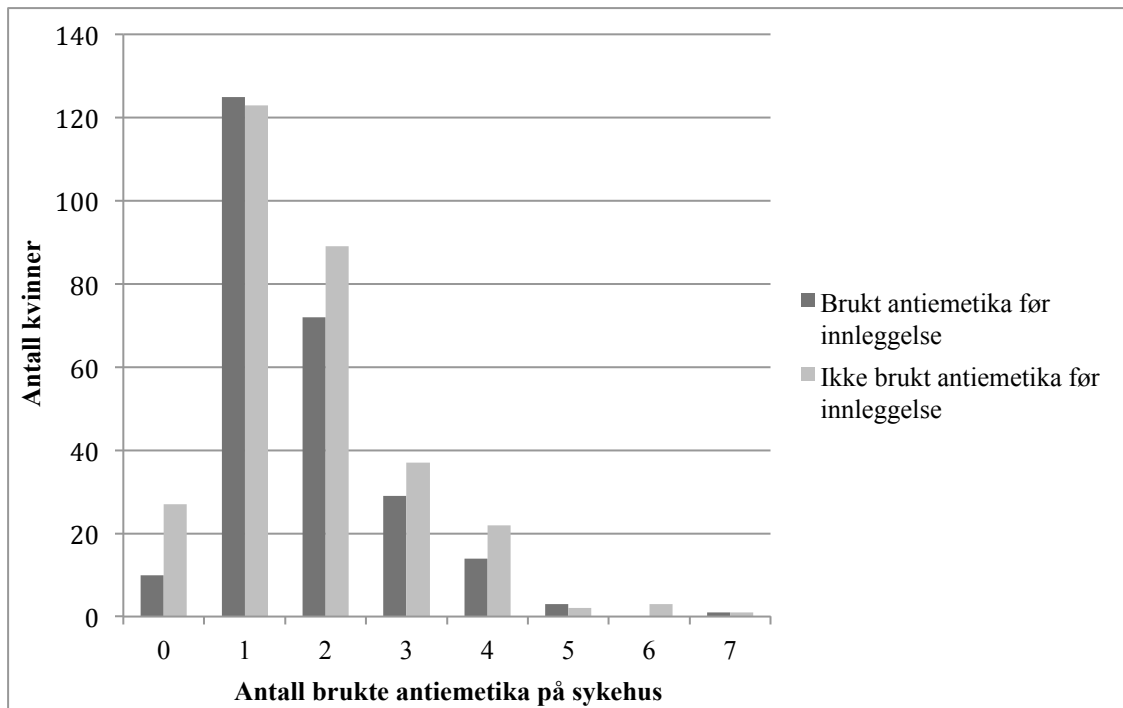
Antiemetika (virkestoff)	Hele studiepopulasjonen N = 558 n (%)
Metoklopramid	164 (29,4)
Meklozin	125 (22,4)
Proklorperazin	32 (5,7)
Prometazin	8 (1,4)
Ondansetron	4 (0,7)
Klorpromazin	3 (0,5)
Deksklorfeniramin	3 (0,5)
Syklizin	1 (0,2)

Som tabellen viser hadde nærmere én tredjedel av alle kvinnene som var innlagt i løpet av 10-årsperioden brukt metoklopramid før innleggelse. Det nest vanligste medikamentet var meklozin, som var blitt oppgitt brukt av nesten en fjerdedel av kvinnene.

I tillegg til antiemetika hadde noen kvinner også forsøkt ikke-medikamentelle behandlingsmetoder. Seks kvinner (1,1 %) opplyste om å ha forsøkt akupunktur, seks kvinner opplyste også om å ha forsøkt ingefær, mens tre kvinner (0,5 %) hadde brukt vitamin B₆.

Det ble undersøkt om det kunne sees en sammenheng mellom faktorer som indikerer alvorlighetsgrad av HG og bruk av antiemetika før innleggelse. Det ble ikke funnet noen sammenhenger mellom antall innleggelser, antall antiemetika gitt på sykehus, antall dager innlagt eller hvilken form for væske- og ernæringsbehandling kvinnene hadde fått og bruk av antiemetika på forhånd; alle p-verdier var >0,05 (Kji-kvadrat test).

Figur 4.2 viser antall brukte antiemetika på sykehus blant kvinnene som hadde brukt antiemetika før innleggelse og kvinnene som ikke hadde brukt dette.



Figur 4.2: Antall brukte antiemetika på sykehus blant kvinner med og uten bruk av antiemetika før innleggelse

4.3 Antiemetikabruk på sykehus

Totalt 375 kvinner (67,2 %) hadde én innleggelse på KK i løpet av sitt HG-svangerskap. Resten av studiepopulasjonen hadde flere innleggelser, opp til elleve totalt (n = 1, 0,2 %).

Som man kan se av tabell 4.3 var det av alle innlagte 521 kvinner (93,4 %) som fikk antiemetisk behandling. 37 kvinner (6,6 %) fikk ikke antiemetika under noen av oppholdene, men fikk likevel en form for væske- og ernæringsbehandling. Blant kvinnene som ikke hadde fått antiemetika mens de var innlagt på sykehus hadde 27 av disse (73 %) heller ikke brukt antiemetika før innleggelse, som vist i både figur 4.2 og tabell 4.3.

4.3.1 Maternelle karakteristika og antiemetikabruk på sykehus

På samme måte som med antiemetikabruk før innleggelse ble det sett om det kunne sees noen sammenhenger mellom kliniske karakteristika hos kvinnene og om de hadde fått antiemetika eller ikke mens de var innlagt, vist i tabell 4.3. Signifikant flere av kvinnene som hadde hatt tidligere svangerskap med HG hadde fått antiemetika mens de var innlagt. Det ble også sett at kvinnene som fikk antiemetika på sykehus generelt var innlagt tidligere i svangerskapet (median 8,7 uker mot 10,7 uker). De to gruppene var ellers sammenlignbare med hensyn på KMI før svangerskapet, graviditet, paritet, tap av vekt ved første innleggelse, etnisitet og alder.

Tabell 4.3: Maternelle karakteristika og antiemetikabruk på sykehus

Maternelle karakteristika	Antiemetikabruk på sykehus				p-verdi
	Ja N = 521 n (%)	Nei N = 37 n (%)			
KMI^a før svangerskap (kg/m²)					
Undervektig (< 18,5)	23 (4,4)	2 (5,4)		0,367	
Normalvektig (18,5 - 24,9)	310 (59,5)	21 (56,8)			
Overvektig (25,0 - 29,9)	131 (25,1)	7 (18,9)			
Fedme (≥ 30)	55 (10,6)	7 (18,9)			
Graviditet					
1. gangs	164 (31,5)	11 (29,7)		0,858	
Flergangs	357 (68,5)	26 (70,3)			
Paritet					
0	224 (43,0)	16 (43,2)		1,0	
1 eller flere	297 (57,0)	21 (56,8)			
Tap av pregravid vekt (kg)					
<5 %	208 (39,9)	17 (45,9)		0,491	
>5 %	313 (60,1)	20 (54,1)			
HG i tidligere svangerskap^b					
Ja	140 (26,9)	3 (8,1)		0,005	
Nei	217 (41,7)	23 (62,2)			
Brukt antiemetika før innleggelse					
Ja	244 (46,8)	10 (27,0)		0,025	
Nei	277 (53,2)	27 (73,0)			
Etnisitet					
Kaukasier	390 (74,9)	22 (59,5)		0,052	
Annet	131 (25,1)	15 (40,5)			
	Median	95 % KI^c	Median	95 % KI^c	
Alder	28,0	27,0 - 29,0	27,0	24,0 - 31,0	0,459 ^d
Gestasjonslengde ved 1. innleggelse	8,7	8,4 - 9,0	10,7	8,6 - 13,6	0,001 ^d

Kji-kvadrat test

^a Kroppsmasseindeks. Data mangler for to kvinner

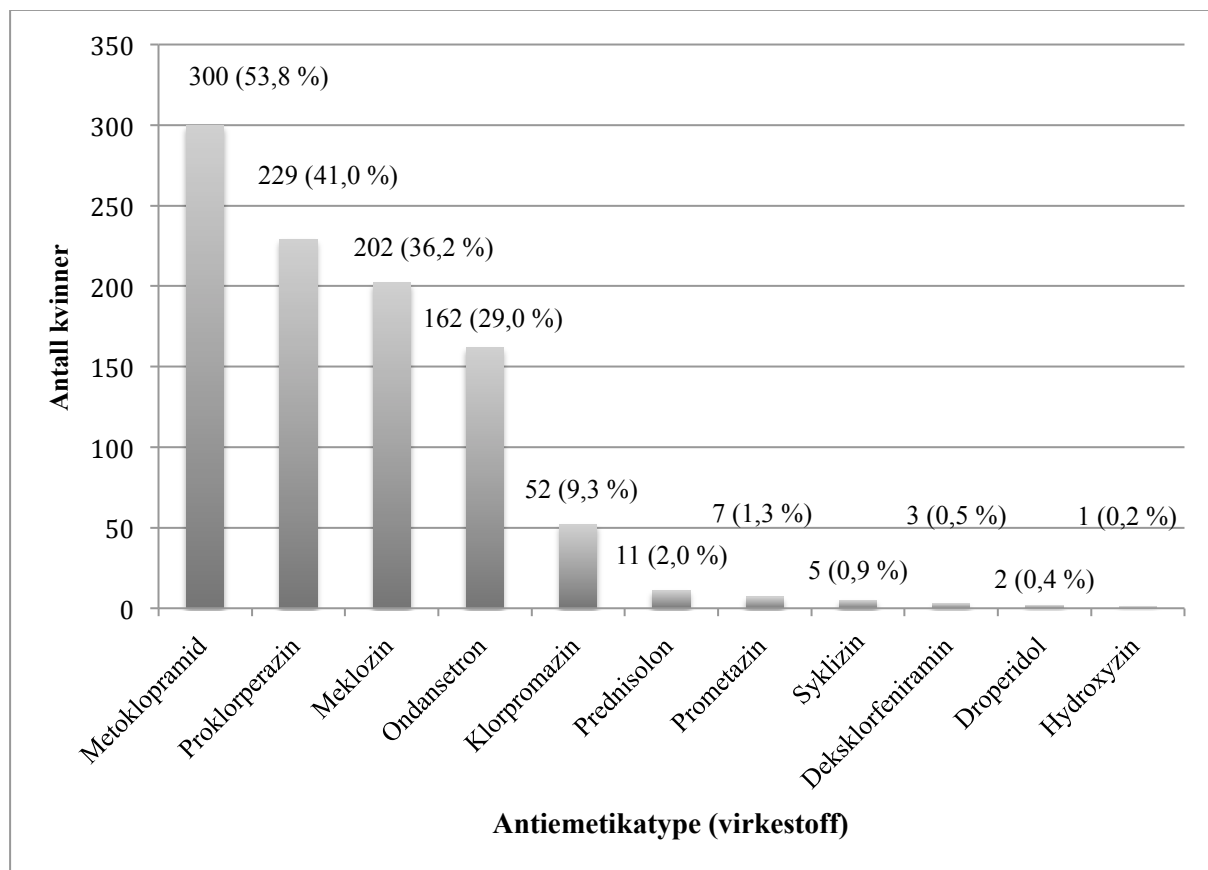
^b 383 kvinner med tidligere svangerskap

^c Konfidensintervall

^d Mann-Whitney U-test

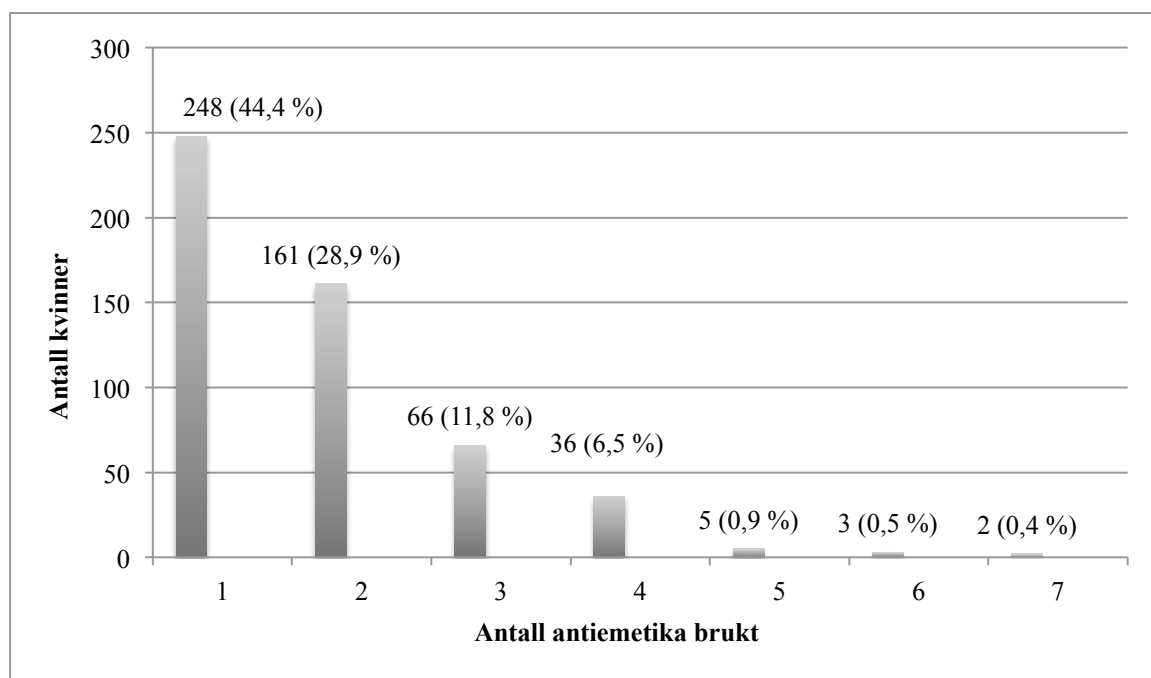
4.3.2 Antall- og type antiemetika brukt på sykehus

Fordelingen av type antiemetika som ble gitt på sykehus er vist i figur 4.3:



Figur 4.3: Fordeling av type antiemetika (virkestoff) gitt på KK, HUS i perioden 2002-2011

Totalt 248 kvinner (44,4 %) brukte én type antiemetikum mens de var innlagt. Blant disse var metoklopramid det hyppigst ordinerte medikamentet (n =109, 44,0 %). 273 kvinner (48,9 %) brukte to eller flere antiemetika, med opp til syv ulike typer. Nærmere fordeling av antall brukte antiemetika per kvinne er vist i figur 4.4:



Figur 4.4: Antall brukte antiemetika per kvinne innlagt på KK, HUS 2002-2011

Også blant kvinnene som fikk mer enn ett antiemetikum på sykehuset, er metoklopramid gitt flest ganger som medikament nummer én ($n = 101$, $101/273 = 37\%$). Meklozin er det nest hyppigste antiemetikumet som ble gitt som første medikament i denne gruppen ($n = 67$, $67/273 = 24,5\%$).

Dosene som ble forskrevet av de ulike medikamentene varierte noe, men metoklopramid ble i størst grad forskrevet med dosering 20 mg x 3 supp, proklorperazin med dosering 25 mg x 1 supp/10 mg x 3 po og meklozin med dosering 25 mg x 2 po.

Det ble undersøkt nærmere hva de som hadde brukt henholdsvis meklozin og metoklopramid før innleggelse og de som ikke hadde brukt dette fikk som første antiemetikum da de ble innlagt. Blant kvinnene som hadde brukt meklozin før innleggelse ($n = 125$) fikk 36 kvinner (28,8 %) metoklopramid og 13 kvinner (10,4 %) meklozin som første antiemetikum, og blant kvinnene som ikke hadde brukt meklozin før innleggelse ($n = 433$) fikk 174 kvinner (40,2 %) metoklopramid og 123 kvinner (28,4 %) meklozin som første antiemetikum.

Blant kvinnene som hadde brukt metoklopramid før innleggelse (n = 164) hadde 44 kvinner (26,8 %) fått metoklopramid og 36 kvinner (22,0 %) fått meklozin som første medikament på sykehus. Blant kvinnene som ikke hadde brukt metoklopramid før innleggelse (n = 394) hadde 166 kvinner (42,1 %) fått metoklopramid og 100 kvinner (25,4 %) fått meklozin som første medikament. Metoklopramid ble altså ordinert som medikament nummer én i størst grad uavhengig av om kvinnene hadde brukt meklozin eller metoklopramid før innleggelse eller ei. Dog ble meklozin ordinert i større grad som medikament nummer én i gruppen som ikke hadde brukt verken dette eller metoklopramid før innleggelse.

4.3.3 Antiemetikabruk blant ulike væske- og ernæringsregimegrupper

Alle kvinnene som var innlagt fikk en form for væske- og/eller ernæringsbehandling; intravenøs væske, perifer næring og/eller enteral næring/total parenteral ernæring (TPN). Tabell 4.4 viser fordelingen av de ulike antiemetika blant disse tre gruppene. Bortsett fra antihistaminer ble det brukt signifikant mer av alle antiemetika i perifer næring- og enteral næring/TPN-gruppene sammenlignet med intravenøs væske-gruppen. Kvinnene i sistnevnte gruppe fikk også signifikant færre antiemetika og -kombinasjoner.

Tabell 4.4: Fordeling av brukte antiemetika, samt antall antiemetika og kombinasjoner blant ulike væske- og næringsregimer

Antiemetika (medikamentklasse/ virkestoff)	Intravenøs væske N = 273 n (%)	Perifer næring N = 177 n (%)	Enteral næring og/eller TPN N = 108 n (%)	p-verdi			
Antihistaminer ^a	104 (38,1)	74 (41,8)	32 (29,6)	0,118			
Metoklopramid	133 (48,7)	90 (50,8)	77 (71,3)	<0,001			
Proklorperazin	73 (26,7)	83 (46,9)	73 (67,6)	<0,001			
Klorpromazin	4 (1,5)	20 (11,3)	28 (25,9)	<0,001			
Ondansetron	47 (17,2)	60 (33,9)	55 (50,9)	<0,001			
Prednisolon	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (10,2)	<0,001 ^b			
Droperidol	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	0,037 ^b			
	Median	95 % KI^c	Median	95 % KI^c	Median	95 % KI^c	
Antall antiemetika gitt på sykehus	1,0	1,0 - 1,0	2,0	2,0 - 2,0	2,0	2,0 - 3,0	<0,001 ^d
Antall kombinasjoner av antiemetika	1,0	1,0 - 1,0	1,0	1,0 - 1,0	2,0	1,0 - 2,0	<0,001 ^d

Kji-kvadrat test

^a Antihistamingruppen omfatter medikamentene meklozin, prometazin, hydroxyzin, deksklorfeniramin og syklizin

^b Fisher's eksakt test

^c Konfidensintervall

^d Kruskal-Wallis test

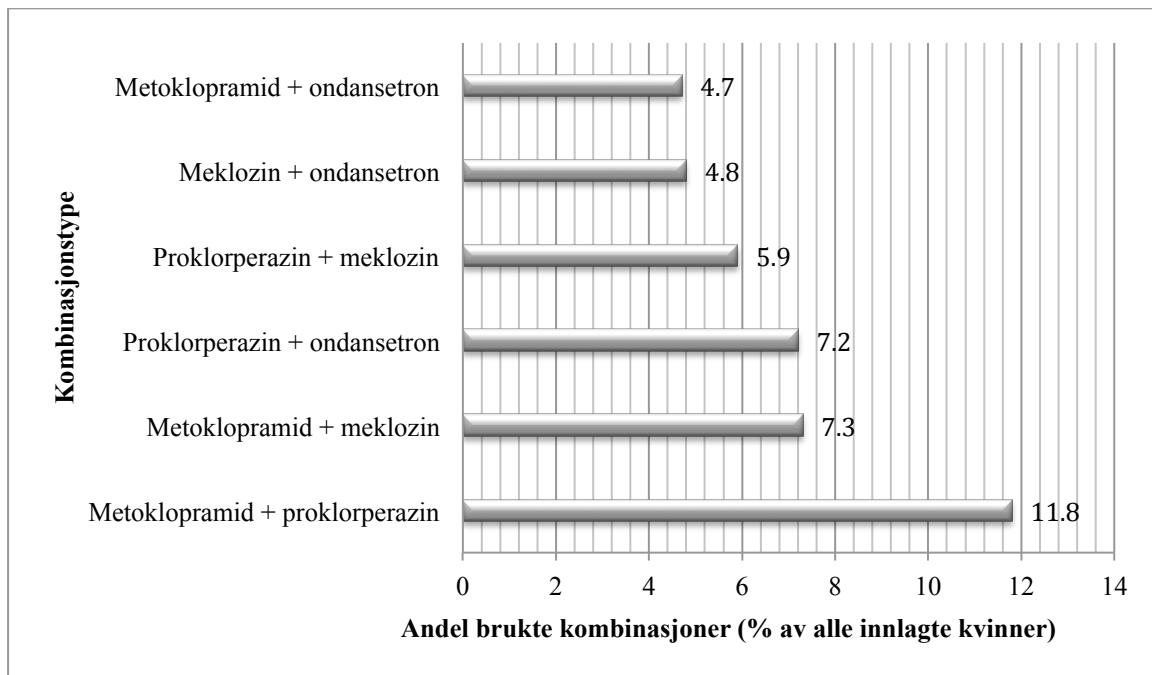
Det ble også sett nærmere på den gruppen man antar er minst affisert av HG; kvinnene som ikke hadde brukt antiemetika før innleggelse, som fikk antiemetika mens de var innlagt og som kun hadde én innleggelse. Totalt 182 kvinner (32,6 %) tilhørte denne gruppen. Av disse fikk 113 (62,1 %) væskebehandling, 47 (25,8 %) fikk perifer næring og 22 (12,1 %) fikk enteral næring og/eller TPN, og sammenlignet med resten av kvinnene som var innlagt var det en signifikant forskjell på hva som ble gitt av væske- og ernæringsbehandling i de to gruppene ($p < 0,001$, Kji-kvadrat test). Gruppene var ellers sammenlignbare med hensyn på etnisitet, prosent vekttaap før innleggelse og gestasjonslengde ved innleggelse.

4.3.4 Kombinasjonsbehandling

Som figur 4.5 og tabell 4.5 viser fikk 216 kvinner (38,7 %) én eller flere kombinasjoner mens de var innlagt, hvorav samtidig bruk av metoklopramid og proklorperazin var hyppigst sett.

Opp til fire ulike medikamenter ble sett å være brukt samtidig; kombinasjon av prednisolon, metoklopramid, proklorperazin og klorpromazin ble brukt av to kvinner, det samme ble kombinasjon av metoklopramid, proklorperazin, klorpromazin og ondansetron.

Kombinasjonen metoklopramid, proklorperazin, ondansetron og prometazin samt kombinasjonen proklorperazin, ondansetron, prometazin og klorpromazin ble gitt til én kvinne hver. Resten av kombinasjonene som var brukt bestod av to eller tre ulike medikamenter.



Figur 4.5: Frekvens av hyppigst brukte kombinasjoner av antiemetika på KK, HUS 2002-2011

Av kvinnene som hadde fått kombinasjonsbehandling, hadde over én fjerdedel prøvd én kombinasjon. Resten av fordelingen av antall antiemetikakombinasjoner er vist i tabell 4.5:

Tabell 4.5: Antall ulike kombinasjoner av antiemetika brukt på KK, HUS 2002-2011

Kombinasjoner	Total studiepopulasjon N = 558 n (%)
Totalt	216 (38,7)
Antall ulike kombinasjoner brukt	
1 kombinasjon	144 (25,8)
2 ulike kombinasjoner	44 (7,9)
3 ulike kombinasjoner	16 (2,9)
≥ 4 ulike kombinasjoner	12 (2,2)

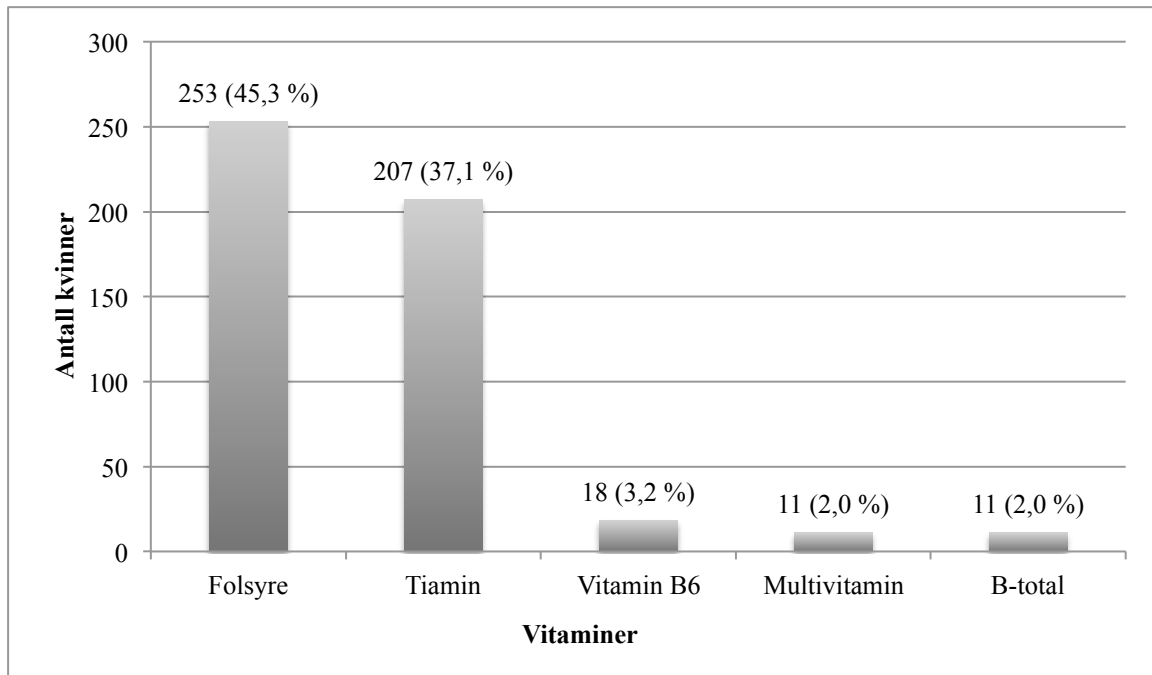
4.3.5 Bivirkninger

I totalt 18 pasientjournaler (3,2 %) ble det funnet beskrivelser av bivirkninger hos kvinnen ved bruk av metoklopramid, enten i tidligere svangerskap, tidligere i det aktuelle svangerskapet eller mens det ble gitt på sykehuset. I de fleste tilfellene var bivirkningene beskrevet som ubehag, rastløshet, kramper og ufrivillige bevegelser i ekstremitetene. Proklorperazin var også gjenstand for flere bivirkningsrapporteringer, i totalt seks pasientjournaler ble dette funnet beskrevet. Tåkesyn, uvelhet, rykninger i ansikt, varme i kroppen og kramper var blant bivirkningene av proklorperazin som var blitt rapportert av kvinnene. Bivirkninger av ondansetron var beskrevet i to journaler i form av hjertebank, obstipasjon, rastløshet og lett skjelving.

Tre av disse bivirkningsrapporteringene kom fra kvinner som opplevde bivirkningene mens de var innlagt; to av disse vedrørende proklorperazin og én vedrørende metoklopramid. Resten av bivirkningene som kvinnene opplyste om å ha opplevd ble rapportert retrospektivt.

Det ble undersøkt om det kunne sees en sammenheng mellom de kvinnene som hadde rapportert bivirkninger og de kvinnene som fikk kombinasjonsbehandling med flere antiemetika av samme medikamentklasse. Det ble ikke funnet en slik sammenheng, da kun én av kvinnene som rapporterte at hun opplevde bivirkninger mens hun var innlagt hadde fått en slik kombinasjon. I dette tilfellet bestod kombinasjonen av metoklopramid og proklorperazin.

4.3.6 Bruk av perorale vitaminer og syrenøytraliserende medikamenter



Figur 4.6: Fordeling av perorale vitaminer gitt til kvinner innlagt på KK, HUS 2002-2011

Fordelingen av perorale vitaminpreparater som ble gitt under innleggelse(ne) er vist i figur 4.6. Det var et tydelig høyere forbruk av folsyre og tiamin i forhold til de andre vitaminpreparatene. 492 kvinner (88,2 %) ble innlagt før eller mens de var i 12. svangerskapsuke, og blant disse hadde 241 (49,0 %) fått folsyre mens de var innlagt. Sammenligning av to 5-årsperioder 02-06 og 07-11 viser at bruken av perorale vitaminer økte signifikant i siste periode, dette er fremstilt i tabell 4.6.

Noen kvinner fikk også en form for syrenøytraliserende behandling mens de var innlagt ($n = 50$, 9,0 %). Det var hovedsakelig antacidum av aluminium- og magnesiumforbindelser (Novaluzid®) som ble gitt, totalt 29 kvinner fikk dette alene. Tre kvinner fikk kombinasjonsbehandling med antacidum/H₂-antagonist, tre kvinner fikk antacidum/antirefluksmiddel og én kvinne fikk kombinasjon av antacidum/H₂-antagonist/antirefluksmiddel. Fordelingen av syrenøytraliserende brukt i de to årsperiodene 02-06 og 07-11 er presentert i tabell 4.6:

Tabell 4.6: Bruk av vitaminer og syrenøytraliserende medikamenter fordelt på to perioder: 2002-2006 og 2007-2011

Antall innlagte	Totalt n = 558		p-verdi
	2002-2006 N = 278 n (%)	2007-2011 N = 280 n (%)	
Vitaminer			
Folsyre	92 (33,1)	161 (57,5)	<0,001
Tiamin	12 (4,3)	195 (69,6)	
Vitamin B ₆	18 (6,5)	0 (0,0)	
Multivitamin	4 (1,4)	7 (2,5)	
B-total	7 (2,5)	4 (1,4)	
Syrenøytraliserende (preparatnavn)			
Antacidum (Novaluzid®)	28 (10,1)	8 (2,9)	0,098
Antirefluksmiddel (Gaviscon®)	5 (1,8)	4 (1,4)	
H ₂ -antagonist (Zantac®)	6 (2,2)	5 (1,8)	
Protonpumpehemmer (Losec®)	1 (0,4)	0 (0,0)	
Antacidum (Link®)	1 (0,4)	0 (0,0)	

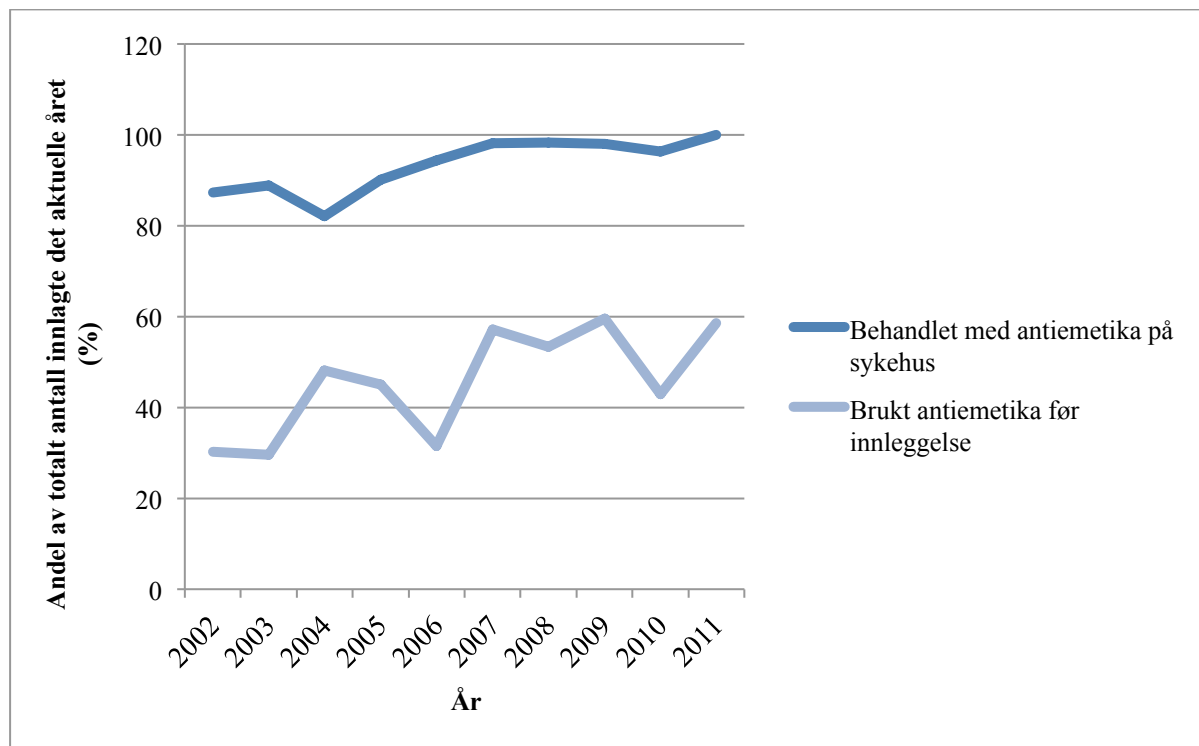
Fisher's eksakt test

4.3.7 Antiemetika ved utskriving

Totalt 404 kvinner (72,4 %) fikk resept på antiemetika med hjem ved utskriving. Av disse fikk 132 kvinner (32,7 %) resept på metoklopramid, 117 kvinner (29,0 %) fikk resept på proklorperazin og 106 kvinner (26,2 %) fikk resept på meklozin. I 278 av disse tilfellene ($278/404 = 68,8\%$) var medikamentet ordinert fast, mens det i 122 tilfeller ($122/404 = 30,2\%$) var ordinert som behovsmedikament. I fire journaler ($4/404 = 1,0\%$) var det ikke informasjon å finne angående forskrivningsregimet. Av de som ikke fikk antiemetika mens de var innlagt fikk åtte kvinner ($8/37 = 21,6\%$) dette ved utskriving. Fordelt på to perioder ser det ut til at antall kvinner som fikk med resept på antiemetika økte i den siste perioden, se tabell 4.7.

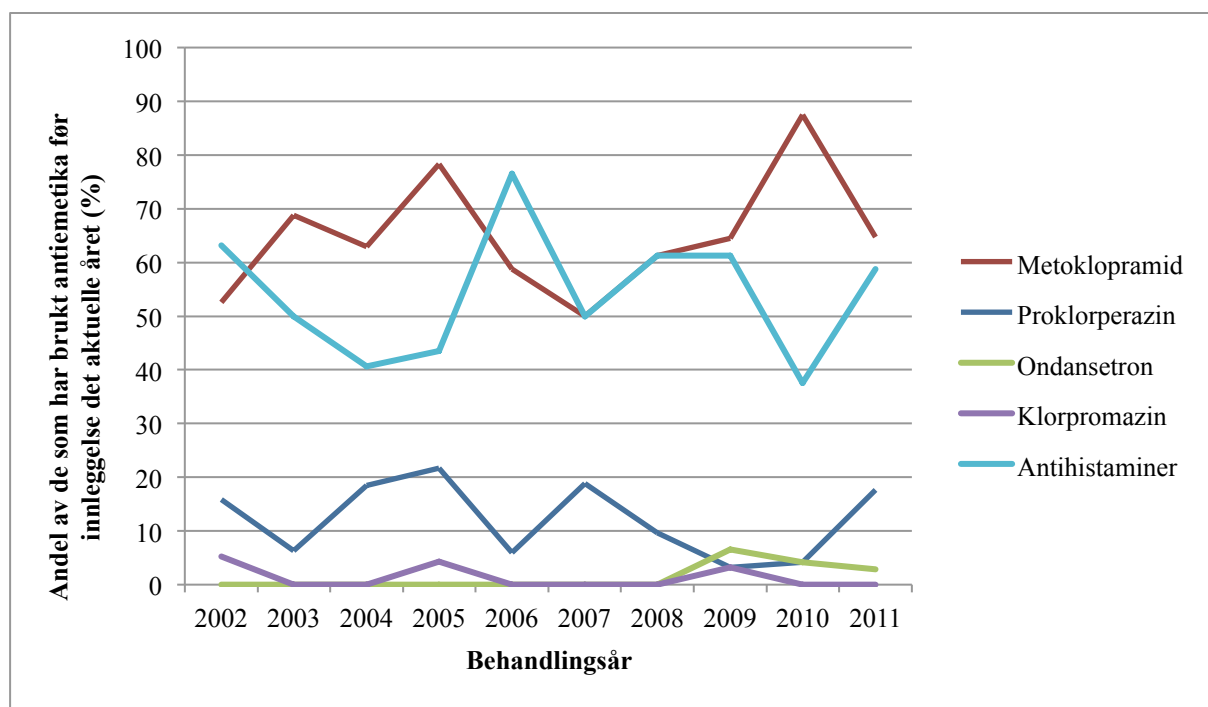
4.4 Utvikling av antiemetikabruk 2002-2011

4.4.1 Utvikling av antiemetikabruk før innleggelse og antiemetikabruk på KK, HUS



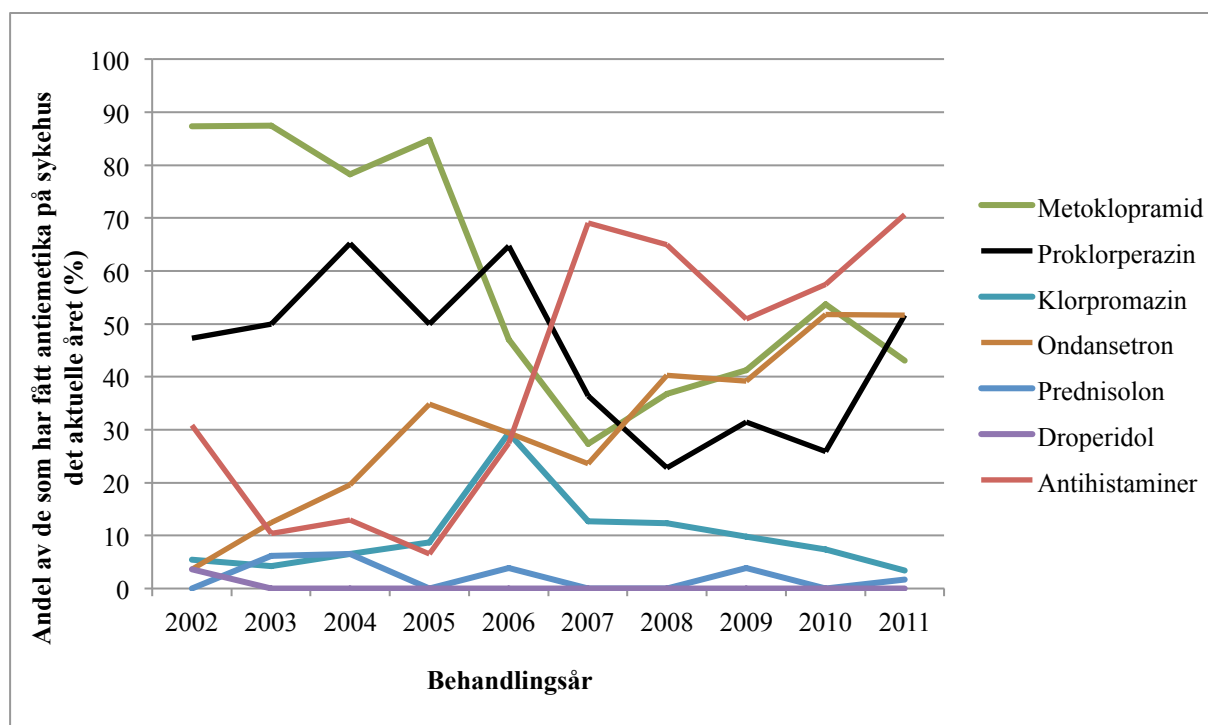
Figur 4.7: Utvikling av antiemetikabruk før innleggelse og antiemetikabruk på KK, HUS 2002-2011

Som figur 4.7 viser var det en stigende andel av kvinner som både brukte antiemetika før innleggelse og som ble behandlet med antiemetika mens de var innlagt. I 2011, siste studieår, ble alle kvinner som var innlagt ($n = 58$, 100 %) behandlet med antiemetika. Vedrørende andel kvinner som brukte antiemetika før innleggelse ser man nesten en fordobling fra 2002 (30,2 %) til 2011 (58,6 %).



Figur 4.8: Utvikling av antiemetikabruk før innleggelse 2002-2011, spesifikke medikamenter

Figur 4.8 viser utvikling i bruken av spesifikke antiemetika før innleggelse blant de som har brukt dette det aktuelle året de ble innlagt. Antihistaminer er slått sammen til én gruppe og omfatter meklozin, prometazin, deksklorfeniramin og syklizin. Antihistaminer og metoklopramid er tydelig blitt brukt mest gjennom alle årene og bruken av disse to preparatene varierer i stor grad. Vedrørende de andre antiemetika som er brukt før innleggelse ser man en noenlunde jevn bruk over hele 10-årsperioden.



Figur 4.9: Utvikling av antiemetikabruk under innleggelse på KK, HUS 2002-2011, spesifikke medikamenter

Figur 4.9 viser utvikling i bruken av spesifikke antiemetika på sykehus blant de som fikk dette det aktuelle året. Antihistaminer er slått sammen og omfatter meklozin, prometazin, hydroxyzin, deksklorfeniramin og syklizin. Man ser tydelig at bruken av antihistaminer økte, særlig mellom 2005 og 2007. Samtidig gikk bruken av metoklopramid ned, før den deretter økte frem til 2010. Samme trend som for metoklopramid kan sees for proklorperazin. Ondansetronbruken øker jevnt i løpet av 10-årsperioden, og for klorpromazin, droperidol og prednisolon holder bruksfrekvensen seg på et noenlunde jevnt nivå.

Tabell 4.7 viser antiemetikabruk fordelt på to 5-årsperioder 2002-2006 og 2007-2011. Signifikant flere kvinner brukte antiemetika før innleggelse, fikk antiemetika under sykehusoppholdet og fikk resept på antiemetika ved utskriving i siste periode.

Blant antiemetika som ble brukt på sykehus var det signifikant økning av antihistaminer og ondansetron i siste 5-årsperiode, og tilsvarende signifikant reduksjon av metoklopramid og proklorperazin. I tillegg går bruken av metoklopramid som første antiemetikum ned samtidig som bruken av meklozin som første medikament går opp.

Totalt 312 kvinner (55,9 %) fikk minst ett antiemetikum forskrevet som behovsmedikament, mens 447 (80,1 %) kvinner fikk minst ett antiemetikum forskrevet med fast dosering. Altså fikk flere kvinner både fast- og behovsbehandling mens de var innlagt. Som tabellen viser øker antallet faste forskrivninger signifikant i den siste perioden.

Tabell 4.7: Antiemetikabruk fordelt på to perioder: 2002-2006 og 2007-2011

Antall innlagte	Totalt n = 558		p-verdi
	2002-2006 N = 278 n (%)	2007-2011 N = 280 n (%)	
Behandlet med antiemetika på sykehus			
Ja n = 521	246 (88,5)	275 (98,2)	<0,001
Nei n = 37	32 (11,5)	5 (1,8)	
1. antiemetikum gitt på sykehus			
Metoklopramid	149 (53,6)	61 (21,8)	<0,001^b
Meklozin	17 (6,1)	119 (42,5)	
Antiemetikabruk før innleggelse			
Ja n = 254	102 (36,7)	152 (54,3)	<0,001
Nei n = 304	176 (63,3)	128 (45,7)	
Antiemetikabruk på sykehus			
Antihistaminer ^a n = 210	43 (15,5)	167 (59,6)	<0,001
Metoklopramid n = 300	189 (68,0)	111 (39,6)	<0,001
Proklorperazin n = 229	136 (48,9)	93 (33,2)	<0,001
Klorpromazin n = 52	27 (9,7)	25 (8,9)	0,773
Ondansetron n = 162	48 (17,3)	114 (40,7)	<0,001
Prednisolon n = 11	8 (2,9)	3 (1,1)	0,141
Droperidol n = 2	2 (0,7)	0 (0,0)	0,248 ^b

Fått resept på antiemetika ved utskriving					
Ja n = 404	164 (59,0)		240 (85,7)		<0,001
Nei n = 154	114 (41,0)		40 (14,3)		
Doseringsregime av antiemetika gitt på sykehus					
Fast n = 447	212 (76,3)		235 (83,9)		0,026
Ved behov n = 312	151 (54,3)		161 (57,5)		0,495
Antall kombinasjoner av antiemetika	Median	95 % KI^c	Median	95 % KI^c	0,565 ^d
	1,0	1,0 - 1,0	1,0	1,0 - 1,0	

Kji-kvadrat test

^a Antihistamingruppen omfatter meklozin, prometazin, hydroxyzin, deksklorfeniramin og syklizin

^b Fisher's eksakt test

^c Konfidensintervall

^d Mann-Whitney U-test

5 Diskusjon

5.1 Diskusjon av metode

Innsamling og behandling av dataene i denne studien var en prosess bestående av to trinn. Først ble informasjon vedrørende antiemetikabehandlingen hentet fra pasientjournalene og registrert i registreringsskjemaer, deretter ble disse dataene plottet inn i SPSS før analysene ble påbegynt. Det er tenkelig at denne totrinnsprosessen har økt sannsynligheten for at enkelte data ikke har kommet med i sluttresultatet. Som en kontroll ble det tatt stikkprøver på ti registreringsskjemaer som ble vilkårlig valgt ut, og disse viste ingen avvik. I tillegg er datamaterialet såpass stort at eventuelle avvik som kan ha oppstått i forbindelse med dette bør være lite utslagsgivende for resultatene.

Det ble ført opp om kvinnene hadde brukt antiemetika eller annen antiemetisk terapi i tidligere svangerskap eller tidligere i det aktuelle svangerskapet. Det ble også notert eventuell effekt av dette, inkludert opplysninger om bivirkninger. Denne informasjonen er begrenset til hva som sto i inntakjournalene, altså hva kvinnene hadde opplyst om ved inntak. Her kan en mulig feilkilde være recall-bias; at kvinnene har glemt hva de hadde brukt, at medikamentnavn kan ha blitt misoppfattet, eller at de har unnlatt å opplyse om behandling, noe som kan medføre usikkerhet i resultatene vedrørende antiemetikabruken før innleggelse.

Dersom to eller flere antiemetika med ulike virkestoff var gitt samme dag, som fremstilt i medikamentkurvene, ble dette registrert som en kombinasjon. Det forekom at det ble byttet fra ett antiemetikum til et annet samme dag, og at begge medikamentene derfor var oppført i kurvene. For eksempel ble det ene medikamentet gitt om morgenen og det andre senere på ettermiddagen/kvelden. Det ble likevel registrert som en kombinasjon, og dette bør man ta hensyn til når man tolker resultatene vedrørende kombinasjonsbruk.

I denne studien var det kun perorale vitamintilskudd som ble registrert. Vitaminer i tilsetninger ble ikke undersøkt, og dette er gjeldende for kvinnene som fikk perifer næring og/eller enteral ernæring/TPN, altså 285 kvinner (51,1 %). Informasjon vedrørende vitaminbehandling er derfor ikke fullstendig, og resultatene på dette bør tolkes med

forsiktighet.

Det ble registrert om kvinnene fikk med resept på antiemetika da de forlot sykehuset, men informasjonen er ikke spesifisert for hvilken utskriving det gjelder. Denne studien kan derfor ikke si noe om rekkefølgen på medikamenter etter sykehusopphold, men man kan angi det totale antall kvinner som fikk med resept på antiemetika hjem, og med hvilket doseringsregime medikamentene var forskrevet. Studien kan heller ikke gi svar på hvordan etterlevelsen til kvinnene var da de var hjemme – om de faktisk hentet ut medikamentene som de fikk resept på og om de brukte det som forskrevet av lege.

Ettersom denne studien er en sykehuskohort basert på pasientjournaler vil det også være noe usikkerhet med hensyn på om all informasjon om antiemetika ved utskriving var registrert i epikrise/andre journalnotater eller om kopi av resept var vedlagt. Dersom informasjon om dette ikke ble funnet i pasientjournalene ble det ikke registrert, og det kan derfor tenkes at antall kvinner som fikk resept på antiemetika ved utskriving er høyere enn hva resultatene viser.

Kvaliteten på medikamentkurvene var varierende, og i flere tilfeller kom vi over kurver der medikamenter var ordinert, men signering for gitt medikament enkelte dager ikke var å finne. Henvisningsskriv, journalnotater og epikriser ble gjennomgått i tillegg til medikamentkurvene, med formål om å få et helhetlig bilde av den antiemetiske behandlingen. Likevel er det mulig at ikke all informasjon vedrørende medikamentene har vært registrert i pasientjournalene, og sikkerheten for at det som er blitt registrert av behandling samsvarer med realiteten kan ha blitt noe redusert på grunnlag av dette.

Studiedesignet er av retrospektiv type og datainnsamlingen var begrenset til hva man kunne finne ut fra pasientjournalene. Dette er mest sannsynlig den største svakheten ved studien. I utvelgelsen av studiepopulasjonen var det én journal som ikke var blitt funnet, som altså ikke ble inkludert, ref. figur 4.1. Alle journalene hadde informasjon vedrørende antiemetisk behandling, evt. manglende behandling, og man kan derfor anta at dataene er så komplette som de kan få blitt.

En annen vanlig feilkilde ved et slikt studiedesign er recall-bias. Dette er ikke tilfelle for denne studien, da datamaterialet var i skriftlig format i form av pasientjournaler. Der hvor denne type feilkilde kan ha vært aktuell er, som tidligere nevnt, ved kvinnenenes informasjon

om antiemetikabruk før innleggelse.

Studien drar fordel av det store datamaterialet med langt over 500 kvinner inkludert over en 10-årsperiode. Studien er ikke gjenstand for seleksjonsskjevhet som sådan. Helsetilbudet i Norge er godt, og det skal ikke være ulikheter vedrørende hvem som innlegges på sykehus for HG og ikke, så lenge det kliniske bildet tilsier at innleggelse er nødvendig. I tillegg er KK den eneste avdelingen i Bergen hvor disse kvinnene kan ha blitt innlagt, og studien er derfor populasjonsbasert med hensyn på Bergens befolkning. Avdelingen hadde 49 381 fødsler i løpet av denne 10-årsperioden, dette samsvarer med en insidens av HG på 1,1 % (7). Dette er i tråd med hva som er rapportert i andre studier (5).

Store datamaterialer gir grunnlag for å gjøre gode analyser, og utfra hva vi er kjent med er denne studien den første som tar for seg evaluering av antiemetisk behandling gitt til kvinner hospitalisert for HG i Norge.

5.2 Diskusjon av resultater

5.2.1 Antiemetikabruk før innleggelse og på sykehus

Antiemetikabruk og maternelle karakteristika

Kun 45,5 % av kvinnene opplyste at de hadde brukt antiemetika før innleggelse. Dette var et overraskende funn ettersom man vet at primærhelsetjenesten har vært involvert tidligere i forløpet da kvinner skal henvises til sykehus fra annen lege og henvisningsskriv fra fastlegen oftest var en del av journalnotatene som ble gjennomgått. En intervjubasert studie blant kvinner med HG utført i 2015 viste at 22,9 % av de som hadde brukt medikamenter mot kvalmen fikk tilbudt dette først 1-2 uker etter deres første møte med fastlegen (31). For 13 % av kvinnene gikk det 3-4 uker før de fikk tilbud om medikamentell behandling.

Felleskatalogen er en produsentavhengig kilde som ofte er den som er lettest tilgjengelig for informasjon om medikamenter. I forhold til andre, produsentnøytrale kilder er Felleskatalogen mer restriktiv med hensyn på medikamentbruk i svangerskap (110). Dersom mange leger bruker denne kilden for å ta beslutninger om forskrivning av antiemetika til gravide kan dette være med på å forklare hvorfor en så stor andel av kvinnene ikke hadde fått antiemetika før de ble innlagt. I tillegg har fokusgruppestudier av blant annet norske allmennleger avdekket en tilbakeholdenhet mot forskrivning av antiemetika dels på grunn av at svangerskapskvalme er forventet å være en normal del av svangerskapet (111). Dette kan føre til at det tar lenger tid før man fanger opp de kvinnene som er hardest rammet. Det er også mulig, som tidligere nevnt, at opplysninger som kvinnene kom med vedrørende tidligere antiemetikabruk har vært feilaktig, at fastlege har glemt å nevne rekvirering av antiemetika i henvisningsskrivet eller at sykehuslege har glemt å spørre om tidligere antiemetikabruk, eventuelt at informasjonen ikke har blitt ført opp i journalnotatene. Dette kan bety at den prosentandelen av kvinner som hadde brukt antiemetika før innleggelse er noe underestimert i denne studien.

Totalt 93,4 % av kvinnene fikk behandling med antiemetika mens de var innlagt. Det var et overraskende funn at ikke alle hadde fått medikamentell behandling, da alvorlighetsgraden av svangerskapskvalmen har utviklet seg til et nivå hvor sykehusinnleggelse har vært nødvendig. En forklaring på dette kan være generell tilbakeholdenhet blant disse kvinnene vedrørende å bruke medikamenter i svangerskapet, ettersom det ble funnet at flertallet av kvinnene som

ikke fikk antiemetika på sykehus heller ikke hadde brukt antiemetika før de ble innlagt. Dette støttes opp av hva som ble funnet skrevet i journalnotater; at kvinnen selv ikke ønsket kvalmestillende medikamenter. Det støttes også opp av andre studier som viser at kvinnenes holdning til medikamentbruk i stor grad avgjør den medikamentelle behandlingen, at majoriteten av kvinnene er restriktive til å bruke medikamenter når de er gravide og at flertallet som bruker medikamenter er engstelige for at det kan skade barnet (37, 112).

Vekttap før innleggelse og etnisitet ble funnet å ha en sammenheng med hvorvidt antiemetika var brukt før innleggelse eller ikke. Kvinner med mindre enn 5 % vekttap fra pregravid vekt brukte antiemetika i mindre grad enn kvinnene med mer enn 5 % vekttap. Det kan se ut til at de sykeste kvinnene i større grad brukte medikamenter før innleggelse, og dette samsvarer med en tidligere studie som viste at medikamentbruk mot svangerskapskvalme er knyttet opp til alvorlighetsgraden av kvalmen (37). Likevel bør det presiseres at kvinner som er så hardt rammet at de blir innlagt på sykehus klart er innenfor målgruppen for de som bør tilbys medikamenter i primærhelsetjenesten.

Dersom det var slik at kvinnene som ikke brukte antiemetika før innleggelse reelt var mindre syke, kunne man ha forventet å se at disse som gruppe hadde færre innleggelser, fått færre antiemetika på sykehus, vært færre dager innlagt og i mindre grad måtte ha ernæringsbehandling. Gruppene var ikke signifikant forskjellig i henhold til disse variablene, og man kan derfor ikke trekke noen sikker konklusjon vedrørende grad av sykdom og antiemetikabruk før innleggelse. En forklaring kan være at stort vekttap er et så konkret tegn på sykdom at både kvinnene og fastlegene deres anser dette som alvorlig nok til at bruk av medikamenter kan forsvares.

Det var signifikant flere av kvinnene med ikke-kaukasisk etnisitet som ikke hadde brukt antiemetika før innleggelse enn kvinner med kaukasisk etnisitet. Ikke-kaukasiske kvinner hadde også en tendens til i mindre grad å få antiemetika på sykehus, selv om resultatet vedrørende dette var grensesignifikant ($p = 0,052$). Disse to gruppene skiller seg ikke fra hverandre vedrørende verken antall innleggelser, vekttap før innleggelse, antall dager innlagt, antall antiemetika eller type væske/ernæringsbehandling, og det ser derfor ikke ut til at det er noen forskjell mellom de med hensyn på grad av sykdom. Resultatene kan muligens forklares ut fra hva man vet om minoritetsgrupper i Norge og problemer i deres møte med den norske helsetjenesten. Helsedirektoratet kom i 2009 med en utviklingstrekkrapport vedrørende migrasjon og helse, hvor det fremgår at det er utfordringer knyttet til disse pasientenes manglende kunnskap om norsk helsetjeneste, og at samhandling og informasjonsflyt mellom

primærhelsetjenesten og sykehus oppfattes som krevende (113). Språk- og kommunikasjonsproblemer er også faktorer som kan tenkes å komplisere både behandling og informasjonsformidling. I den samme rapporten blir det slått fast at alle mennesker i Norge skal tilbys likeverdige helsetjenester – uavhengig av etnisitet, kulturell- eller religiøs tilknytning, seksuell orientering, funksjonsevne, kjønn eller alder.

Kvinner av ulik etnisitet kan tenkes å ha ulike synspunkter på sykdom og medikamentell behandling, da det finnes forskjellige tradisjoner for dette i ulike kulturer. En annen årsak kan være at ikke-kaukasiske kvinner i større grad er redde for medikamenter, og derfor ønsker å unngå dette i størst mulig grad.

Det var også signifikant flere kvinner som hadde hatt HG i tidligere svangerskap blant de som fikk antiemetika mens de var innlagt sammenlignet med de som ikke fikk dette. Denne gruppen kan tenkes å ha tidligere erfaring med medikamenter, i tillegg til et høyere ønske om medikamentell behandling da de allerede har opplevd lidelsene som HG fører med seg. Flere av kvinnene som fikk antiemetika ble også innlagt på et tidligere tidspunkt i svangerskapet sammenlignet med kvinnene som ikke fikk antiemetika. Dette stemmer med hva som er sett ved HG – at jo alvorligere symptomer, jo tidligere innleggelse. Dette er vist i en tidligere studie av den samme kohorten; bruk av ernæringstilskudd og sondeernæring som indikator på alvorlighetsgrad av HG viste at kvinner som trengte sondeernæring ble innlagt signifikant tidligere enn ernæringstilskuddsgruppen og at de som kun trengte væsketilskudd ble innlagt senest (7). I tillegg kan det tenkes at helsepersonell rundt kvinnene er mer oppmerksom på at kvalmen kan være alvorlig tidligere i svangerskapet sammenlignet med ellers, og tar derfor tak i det på et tidligere tidspunkt.

Man vet at kvinner som tidligere har hatt HG har økt risiko for å få det igjen i senere svangerskap, og disse kvinnene er ofte redde for å bli gravide på nytt og få de samme symptomene (114). I denne studien hadde 37,3 % (143/383) hatt HG i tidligere svangerskap. Graden av svangerskapskvalme kan ansees som en skala av symptomer, hvor HG ligger ytterst på den ene enden av skalaen. Det ble i en studie funnet at å starte forebyggende behandling av kvinner som tidligere har opplevd alvorlig svangerskapskvalme, før de fikk symptomer i nytt svangerskap, signifikant reduserte sjansen for at kvalmen igjen utviklet seg til HG (46). Forebyggende behandling av denne gruppen kan derfor være en strategi som kan være gunstig å ha med i behandlingsalgoritmer. I de danske retningslinjene for behandling av HG er det inkludert et eget avsnitt vedrørende forebyggende behandling, og her spesifiseres det at man så langt det lar seg gjøre skal forsøke førstevalgspreparater, dersom pasienten tåler

og har effekt av disse (49). Norske retningslinjer angir at man bør være tilbakeholden med antiemetika og at medikamentell behandling bør foregå over et kort tidsrom, og legger primært ikke til rette for denne typen forebyggende behandling (12). Dog har man heller ikke i de norske retningslinjene spesifikt diskutert problemstillinger med hensyn på etterfølgende svangerskap.

I denne studien hadde ca. 1/3 av studiepopulasjonen ikke brukt antiemetika før innleggelse, men fikk dette mens de var innlagt og hadde kun én innleggelse. De fleste av disse trengte heller ikke ernæringstilskudd utover intravenøs væskebehandling. Det kan altså se ut til at disse kvinnene ble bedre da de fikk antiemetika, og det kan tenkes at også disse kunne blitt tilstrekkelig behandlet i primærhelsetjenesten dersom de hadde blitt diagnostisert og fått behandling på et tidligere punkt.

Type antiemetika

Blant antiemetika som var brukt før innleggelse var metoklopramid brukt i størst grad, av nesten 30 % av hele studiepopulasjonen, mens mекlozin var brukt av 22,4 %. Metoklopramid og proklorperazin var de preparatene som totalt sett ble brukt hyppigst på sykehuset i løpet av 10-årsperioden, og det ble også funnet at metoklopramid ble hyppigst ordinert som antiemetikum nummer én. Den høye bruksfrekvensen av metoklopramid, både før innleggelse og på sykehus, er noe overraskende og ikke i tråd med hva som anbefales i ulike retningslinjer. Det er også overraskende at prometazin var så lite brukt da dette var inkludert i Veileder fra NGF i både 1998 og 2008 som henholdsvis første- og andrevalg. Metoklopramid var ikke inkludert i anbefalingene i verken nasjonale eller lokale retningslinjer i årene som er studert, og i dag er dette i de fleste behandlingsalgoritmer anbefalt som alternativ etter ikke-medikamentell behandling og antihistaminer; NLH anbefaler førstegenerasjons antihistaminer som behandlingsvalg nummer én og metoklopramid som andrevalg ved hyperemesis i forbindelse med hospitalisering (115). Dagens Veileder oppgir også antihistaminer som førstevalg, og deretter dopaminantagonister, først nevnt er proklorperazin og klorpromazin, deretter metoklopramid (12). Det samme gjør UpToDate (53). Danske retningslinjer anbefaler vitamin B₆, evt. supplert med et antihistamin som førstevalg, og enten prometazin eller metoklopramid som andrevalg, avhengig av bivirkningsprofilen (49).

En forklaring på mønsteret man ser vedrørende de hyppigst brukte antiemetika, både før innleggelse og på sykehus, kan være at både metoklopramid og proklorperazin var tilgjengelig i stikkpilleform i studieperioden, noe mекlozin ikke var. Metoklopramid

stikkpiller ble avregistrert i februar 2014 på bakgrunn av anbefalingene fra EMA (80).

Proklorperazin stikkpiller er også avregistrert i dag, men begge disse preparatene er å få tak i via spesielt godkjenningsfritak (116). Stikkpiller er en hensiktsmessig administrasjonsform for behandling av kvinner med HG da kvinnene ofte kaster opp tabletter. Dersom kvinnene ikke er i stand til å innta tabletter vil alternativet til stikkpiller være injeksjon - en mer invasiv og kanskje for mange en uønsket administrasjonsform.

Forskrivningsmønsteret av antiemetika før innleggelse kan også forklares dersom kvinnene først hadde forsøkt meklozin med utilstrekkelig effekt, for deretter å bruke metoklopramid etter resept fra fastlege. Ettersom meklozin kan fås kjøpt reseptfritt på apotek kan det tenkes at kvinnene ved innleggelse glemte eller unnlot å opplyse om bruk av dette, og at en høyere andel av meklozin-brukere derfor kan vær reelt. Det kan også tenkes at individuelle nytte/risiko-vurderinger ble gjort, noe som kan ha rettferdiggjort forskrivningen av metoklopramid, både før innleggelse og på sykehus. Metoklopramid virker motilitetsregulerende, og for kvinner som har behov for det kan dette medikamentet være et godt valg. Ettersom ekstrapyramidale bivirkninger også kan forekomme ved bruk av både andre dopaminantagonister og ondansetron, kan valget ha falt på metoklopramid i mangel på andre, trygge alternativer. Legenes individuelle erfaringer med medikamenter samt kvinnenes preferanser kan også være med på å forklare resultatene, i tillegg er alvorlighetsgraden av svangerskapskvalmen når kvinnene blir innlagt enda en faktor som vil rettferdiggjøre bruken av et andrevalgspreparat.

Det var tydelige forskjeller i hva som ble brukt av antiemetika blant de ulike væske- og ernæringsgruppene. Som tidligere nevnt kan de ulike gruppene ansees som indikatorer på alvorlighetsgrad av HG; intravenøs væskebehandling som indikator på mild HG og behandling med enteral ernæring/TPN som indikator på alvorlig HG. Disse indikatormålene gjenspeiles også i antiemetikabruken; samtlige antiemetika bortsett fra antihistaminer var brukt i signifikant større grad i enteral ernæring/TPN-gruppen enn i de to andre væske- og ernæringsgruppene, og samtlige av kvinnene som fikk prednisolon var de som var mest affisert av HG. Det ser også ut til at man prøvde flere ulike medikamenter og -kombinasjoner jo mer alvorlig tilstanden var, og dette er i henhold til hva man skulle forvente å finne tatt i betraktning alvorlighetsgraden av en sykdom.

5.2.2 Kombinasjonsbehandling og bivirkninger

Det var et overraskende funn at metoklopramid og proklorperazin, to antiemetika i samme medikamentklasse, var den hyppigst brukte kombinasjonen da en slik kombinasjon av to dopaminantagonister teoretisk sett vil gi økt risiko for bivirkninger. Det bør nevnes at i årene som er studert var metoklopramid og proklorperazin, som tidligere nevnt, noen av de få medikamentene som var tilgjengelig i form av stikkpiller, og det er rimelig å anta at valg av kombinasjonsbehandling dels er basert på dette.

Basert på tilsvarende tankegang skulle man anta at kombinasjonsbehandling med ulike medikamentgrupper er fordelaktig da ulike kvalmemekanismer angripes fra hver sine kanter og på den måten kan gi bedre effekt enn alenebehandling med ett og ett medikament. Et preparat som har vist seg å være effektivt i behandlingen av svangerskapsutløst kvalme og oppkast er Bendectin®/Diclectin®, som nettopp er et kombinasjonspreparat. Det har ikke vært fokus på kombinasjonsbehandling i noen av de norske Veilederne, og tradisjonelt har man forsøkt ett medikament om gangen og byttet dersom effekt har uteblitt (12). Andre steder derimot, som ved blant annet Motherisk i Canada, har de utarbeidet behandlingsalgoritmer som først angir førstevalgspreparater for deretter å addere ett og ett medikament til symptomene er under kontroll (2).

I totalt 26 pasientjournaler ble det funnet beskrivelser av bivirkninger som kvinnene hadde opplevd. Tre av kvinnene som hadde brukt kombinasjon av dopaminantagonister på sykehus hadde opplevd bivirkningene mens de var innlagt. Det kunne ikke sees noen sammenheng mellom kombinasjonsbruk av dopaminantagonister og frekvens av bivirkninger, men datamaterialet på dette er lite, og det kan tenkes at flere kvinner har opplevd bivirkninger uten selv å ha oppfattet dette, eller latt være å opplyse om det.

De andre bivirkningene var rapportert å ha oppstått ved bruk av antiemetika i tidligere svangerskap eller tidligere i det aktuelle svangerskapet, og det er rimelig å anta at det er usikkerhet knyttet til denne selvrappoteringsen av bivirkninger.

5.2.3 Peroral vitamin- og syrenøytraliserende behandling

Folsyre og tiamin var de to vitaminene som var hyppigst brukt i løpet av 10-årsperioden. Vedrørende folsyre fikk under halvparten av kvinnene som var innlagt før eller i 12. svangerskapsuke dette. Det er positivt å se nesten en fordobling i antall kvinner som fikk folsyre fra perioden 02-06 til perioden 07-11, men tallene er likevel ikke tilfredsstillende da man vet at folsyre er et viktig og høyt anbefalt tilskudd for å unngå nevrallrørsdefekter (117).

Vitamin B₆ ble brukt i liten grad, selv om dette er anbefalt i ulike retningslinjer, også norske (12). Rene vitamin B₆-preparater er ikke per dags dato tilgjengelig i Norge og det er heller ikke markedsført i de dosene som anbefales i Veileder; 25 mg hver 6. time, eventuelt 40 mg x 2 (12). Det nærmeste man kommer anbefalt dosering med markedsførte preparater er en daglig dose med 2-3 brusetabletter Berocca® daglig. Dette er et vitamin B-kompleks som i tillegg inneholder C-vitamin samt ulike mineraler, og hver tablett inneholder 10 mg pyridoksinhydroklorid (118).

Den siste utgaven av amerikanske retningslinjer for behandling av svangerskapskvalme har økt fokus på vitamin B₆ i kombinasjon med doksylamin i forhold til tidligere utgaver (47). Doksylamin er ikke markedsført i Norge, men det kan tenkes at samme effekt kan sees ved bruk av andre tilgjengelige førstegenerasjons antihistaminer, da man antar at det er en klasseeffekt av disse preparatene (119). Muligens kan dette være et godt behandlingsalternativ for kvinner som ikke responderer på antihistaminbehandling alene.

Bruk av syrenøytraliserende medikamenter var lite brukt blant kvinnene som var innlagt. Danske retningslinjer angir at behandling med dette kan redusere SUKK-score, og det er også vist i andre studier at behandling med syrenøytraliserende reduserer plagene med kvalme og oppkast (49, 96). Det er mulig man skulle ha fokusert mer på syrenøytraliserende behandling av denne pasientgruppen, da det idag antakelig brukes for lite (120). Hvor god effekt dette har på alvorlig svangerskapskvalme er dog usikkert, og det kan tenkes at graden av svangerskapskvalme for kvinnene i denne studien har vært medvirkende til at behandling med dette er blitt utelukket. I tillegg finnes de fleste av disse medikamentene kun i peroral administrasjonsform, enten som tablett eller mikstur, og for kvinner som er svært plaget med oppkast og brekninger kan denne administrasjonsformen være lite gunstig.

5.2.4 Antiemetika ved utskriving

Totalt 72,4 % av alle kvinnene som var innlagt fikk med seg resept på antiemetika ved utskriving. Medikamentene ved utskriving var i størst grad metoklopramid, proklorperazin og meklozin, og dette gjenspeiles i hvilke medikamenter som ble gitt hyppigst på sykehuset. Det kan se ut til at det kvinnene fikk mens de var innlagt, også var det de fikk resept på når de reiste hjem. Nesten 69 % av medikamentene som ble rekvirert ved utskriving ble ordinert med fast dosering, og man vet at bla. Motherisk anbefaler et slikt doseringsregime av antiemetika for svangerskapskvalme for å lettere kontrollere symptomene (2). I denne studien har vi ikke opplysninger om hvorvidt kvinnene fulgte doseringsregimet som forskrevet etter utskriving, og vi kan derfor ikke trekke noen konklusjoner vedrørende dette.

32,8 % av kvinnene måtte reinnlegges to eller flere ganger, og kanskje er det mulig at dårlig etterlevelse har vært medvirkende til dette. Problemet med reinnleggelse av kvinner som responderer godt på behandling mens de er innlagt på sykehus er noe som Fairweather tok for seg allerede i 1968 i sin artikkel om svangerskapskvalme (10). Her trekkes det frem at reinnleggelse ofte kan skyldes at kvinnene er blitt utskrevet for tidlig. Det anbefales å ikke kun bruke bedring av oppkastfrekvens, men også en stabil vektøppgang som indikator på at kvinnen er klar for å dra hjem. Dette er per i dag ikke implementert i norske retningslinjer. Kanskje hadde man sett en lavere frekvens av reinnleggelser dersom kvinnene i større grad hadde fått forskrevet sine medikamenter fast, i tillegg til at betydningen av en stabil vektøkning før utskriving ble gitt en større plass i aktuelle retningslinjer.

5.2.5 Utvikling av antiemetikabruk før innleggelse og på sykehus 2002-2011

Anbefalinger vedrørende antiemetika slik det fremgår i Veiledere utarbeidet av NGF i henholdsvis 1998, 2008 og 2014 er vist innledningsvis i denne oppgaven. Det samme er de lokale prosedyrene utarbeidet ved Kvinneklubben, HUS. Anbefalingene i disse retningslinjene er studert for å forsøke å finne en forklaring på de endringene man ser av antiemetikabehandlingen i løpet av studieperioden.

Lokale prosedyrebeskrivelser ble utarbeidet blant annet i 2008 og 2011. Disse prosedyrene er identiske med hensyn på innhold og anbefalinger, og årsaken til oppdateringen er at de på grunnlag av formelle bestemmelser skal revideres jevnlig.

Anbefalingene i dagens Veileder og prosedyrene er nokså like, men en ulikhet er at doseringsanbefalingene av antihistaminer og dopaminantagonister slik det fremgår av prosedyrene ligger i øverste sjikt av hva som anbefales i Veilederen. Totalt sett kan det se ut til at medikamentordinasjonen på KK i noe større grad samsvarer med anbefalingene i Veilederen enn avdelingens lokale rutine, både med hensyn på medikamenter og doser som ble brukt.

Samtlige Veiledere anbefaler å være tilbakeholden med antiemetika. I Veileder fra 1998 finnes ingen doseringsanbefalinger av verken ondansetron, prednisolon eller haloperidol (69). I tillegg foreslås miljøskifte dersom det er nødvendig, at det evt. bør forsøkes telefon- og besøksforbud og at ”behandlingen skal forsøke å bryte av en ond sirkel av fysisk og eventuell psykisk og sosial ubalanse”. Det angis også at samtaler er viktig slik at pasienten føler at hun blir tatt på alvor. Dette står ikke nevnt i Veileder fra verken 2008 eller 2014, og det kan se ut til at psykologiske årsaksfaktorer for HG ble gitt en større plass tidligere sammenlignet med i dag. Denne studien viser at andelen av kvinner som fikk antiemetisk behandling før innleggelse og på sykehus økte jevnt over 10-årsperioden, og vi anser det som positivt at samtlige kvinner som var innlagt det siste året fikk medikamentell behandling mens de var innlagt. Det synes ikke til å være endringer i retningslinjer eller prosedyrer hva gjelder å starte behandling tidlig, det var heller ikke nye anbefalinger fra myndighetene som taler for den utviklingen man ser. Resultatene kan muligens skyldes at man mot slutten av årene som er studert har sett mer bort fra ikke-medikamentelle tiltak og behandling av psykisk tilstand, og valgt å fokusere mer på medikamentell behandling. Dette kan også forklare hvorfor andelen kvinner som fikk resept på antiemetika ved utskrivning samt andelen kvinner som fikk fast medikasjon mens de var innlagt var signifikant høyere i perioden 07-11 sammenlignet med perioden 02-06. Endring av interne prosedyrer på legekantor og sykehus, økt kunnskap om antiemetisk behandling i forbindelse med svangerskapskvalme og/eller at gravide generelt er blitt tryggere på medikamentbruk kan også være med på å forklare trenden man ser.

Bruk av vitaminer, særlig folat og tiamin, økte i løpet av studieperioden. Veileder fra 1998 inneholder ingen anbefalinger vedrørende vitaminbehandling annet enn generelt B-vitamintilskudd, mens Veileder fra 2008 anbefaler flere spesifikke vitaminer, blant annet folsyre og tiamin. Dette kan være med på å forklare hvorfor bruken av disse økte i perioden 07-11 sammenlignet med perioden 02-06.

Generelt er Veilederne fra 2008 og 2014 mer utfyllende enn utgaven fra 1998, og tar for seg en større del av etiologien, tiltak ved poliklinisk behandling ved lett til moderat HG, anbefaler væske- og kostliste samt andre alternative behandlingsmetoder som ingefærrot, akupunktur og akupressur.

Verken Veileder fra 1998 eller 2008 nevner behandling med syrenøytraliserende medikamenter. Dette kan forklare den lave bruksfrekvensen av dette i årene som er studert. Veileder fra 2014 er den første som anbefaler behandling med dette, og i den forbindelse anbefales det å bruke protonpumpehemmere, spesifikt omeprazol (Losec®) (12). Det kan tenkes at dette brukes i større grad per dags dato, men det kan ikke denne studien gi svar på. Veileder fra 2014 er også den første til å skille mellom emesis gravidarum/mild hyperemesis og HG ved hjelp av SUKK-score henholdsvis <13 og ≥ 13 , hvor ondansetron og prednisolon kun anbefales for sistnevnte.

Vedrørende utviklingen i bruk av spesifikke medikamenter ser man en signifikant endring i bruk av antihistaminer, metoklopramid, proklorperazin og ondansetron. Det ser ut til at bruken av metoklopramid og antihistaminer speiler hverandre i stor grad, både når det gjelder bruk før innleggelse og på sykehus; når andelen av kvinner som fikk metoklopramid går ned, øker andelen av kvinner som fikk antihistaminer og omvendt. Dette sees tydelig mellom år 2005 og 2007 hvor bruk av metoklopramid på sykehus synker kraftig samtidig som bruk av antihistaminer øker. Sammenligning av to 5-årsperioder viser at bruken av antihistaminer økte fra 16 % i perioden 02-06 til 60 % i perioden 07-11. Motsatt ble bruken av metoklopramid redusert fra 68 % i perioden 02-06 til 40 % i perioden 07-11. Proklorperazin følger samme mønster som metoklopramid, og dette kan skyldes at disse to preparatene var de som var hyppigst sett i kombinasjon.

Det er ikke funnet konkrete endringer i retningslinjer eller ny forskning som kan forklare mønsteret man ser. Som tidligere nevnt var ikke metoklopramid inkludert i anbefalingene i verken nasjonale eller lokale retningslinjer i studieperioden, noe som er overraskende på bakgrunn av den høye bruksfrekvensen totalt sett. Metoklopramid har vært mye omtalt grunnet de restriktive anbefalingene som kom i 2013 på bakgrunn av risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger. Dataene i denne studien er fra 2002-2011, altså før EMA kom med disse anbefalingene, men det er likevel mulig at endringer i forskrivning skjedde før advarselen ble offentlig dersom bivirkningsinformasjon vedrørende metoklopramid var kjent fra tidligere. Dette kan muligens være med på å forklare hvorfor bruken av dette ble redusert i

løpet av studieperioden.

Bruken av ondansetron økte jevnt i løpet av 10-årsperioden som er studert, til tross for at preparatet anbefales for refraktære tilfeller ut fra både nasjonale og internasjonale retningslinjer (12, 47, 49). Sammenligning av to 5-årsperioder viser at bruken av ondansetron var signifikant høyere i siste periode enn i første periode (41 % mot 17 %), og dette er i tråd med hva som blir beskrevet i danske retningslinjer (49). Her beskrives det at til tross for manglende dokumentasjon vedrørende sikkerhet i svangerskap, øker bruken. Det står videre beskrevet at grunnen til dette trolig er den antiemetiske effekten som ondansetron har vist seg å ha i behandlingen av postoperativ kvalme og kjemoterapi, og at det i tillegg til dette kan begrunnes ut fra bivirkninger av andre antiemetika. I denne studien ble det i to pasientjournaler funnet bivirkningsbeskrivelser av ondansetron, mens det ble funnet bivirkningsbeskrivelser av andre preparater i til sammen 24 journaler. Selv om det er rimelig å anta at ikke alle opplysninger vedrørende bivirkninger er å finne i journalene, kan dette være med å forklare den trenden vi ser.

For perioden som er studert ser det altså ut til at retningslinjer ikke er blitt fulgt konsekvent hva gjelder bruk av antiemetika. Mest sannsynlig er det flere faktorer som spiller inn ved valg av behandling og som i tillegg til retningslinjer/prosedyrer kan forklare trendene til antiemetikabruk på sykehus:

- ◆ Individuell nytte/risiko-vurdering
- ◆ Kvinnenes oppfattelse av antiemetika og preferanser vedrørende behandling og evt. hvilken type antiemetika og administrasjonsform. For eksempel vil enkelte foretrekke tabletter fremfor stikkpiller
- ◆ Tidligere erfaringer med antiemetika, ikke bare legens erfaringer men også kvinnenes, enten i tidligere svangerskap eller tidligere i det aktuelle svangerskapet
- ◆ Allergier eller andre medisinske tilstander
- ◆ Bivirkninger

Selv om retningslinjer skal fungere som gode veiledere utgjør de ingen fasit på hva slags behandlingsregime som skal brukes. Det er likevel nødvendig å ha forskningsbaserte og tydelige algoritmer for behandling av svangerskapskvalme, og det er viktig at disse er godt implementert, ikke bare på sykehus med også i primærhelsetjenesten.

5.3 Veien videre/forslag til fremtidig forskning og tiltak

Denne studien tok sikte på å undersøke behandlingen av HG-pasienter i løpet av en 10-årsperiode fra 2002-2011. Det hadde vært interessant å undersøke hvordan behandlingsregimet er i dag, etter at EMA-advarselen for metoklopramid kom i 2013.

Medikamentbruk blant gravide er generelt et stort og viktig forskningsfelt og det trengs flere studier på dette området, både kvalitative og kvantitative. Det ville vært interessant å se om behandling av påvist *H. pylori* gir redusert forekomst av HG i senere svangerskap. Det hadde også vært nyttig med studier for å besvare hvor stor risikoen faktisk er for ekstrapyramidale bivirkninger hos gravide ved bruk av dopaminantagonister. Det trengs flere studier som kan vurdere effekten av ikke-medikamentelle tiltak samt nytten ved å igangsette tidlig behandling for å forebygge utvikling til alvorlig svangerskapskvalme. Mer dokumentasjon på sikkerhet og effekt av de ulike antiemetika som i dag blir brukt blant gravide, samt effekten av kombinasjonsbruk, er nødvendig. Å jobbe mot å få et medikament med svangerskapskvalme som indikasjon godkjent på markedet, slik som Diclectin®, kan være et steg mot å gi både helsepersonell og de gravide mer trygghet og større aksept for behandling.

Utdanning av helsepersonell om medikamentinformasjon og -behandling av gravide med alvorlig svangerskapskvalme vil fremme en mest mulig rasjonell forskrivning og bruk av antiemetika. På samme måte vil tydelige retningslinjer basert på studier av høy kvalitet og stort materiale føre til sikrere behandling. Evaluering av medikamentbruken er også viktig for å kunne si i hvilken grad disse retningslinjene etterleves.

5 Konklusjon

Under halvparten av kvinnene hadde brukt medikamenter mot kvalmen før de ble innlagt til tross for at symptomene deres hadde utviklet seg til et punkt der sykehusinnleggelse var nødvendig. Det var ikke-kaukasiske kvinner og kvinner med lavest vekttap som i minst grad hadde brukt antiemetika før innleggelse. Det kan tyde på at selv i Norge, hvor vi har en omfattende svangerskapsomsorg og tett oppfølging av de gravide, er det mange kvinner som ikke fanges opp i primærhelsetjenesten og man når dessverre ikke ut til alle grupper hva gjelder behandling av tilstanden.

Over 93 % av alle kvinnene som var innlagt fikk antiemetisk behandling på sykehus, og metoklopramid, proklorperazin og meklozin var de tre medikamentene som ble hyppigst brukt. Disse preparatene ble også hyppigst forskrevet ved utskriving, og totalt 72 % av kvinnene fikk med resept på antiemetika. Nesten 40 % av kvinnene fikk kombinasjonsbehandling, og den mest observerte kombinasjonen som var blitt brukt bestod av metoklopramid og proklorperazin. Disse preparatene var også gjenstand for de fleste av bivirkningsrapporteringene som ble funnet. Bruk av samtlige antiemetika bortsett fra antihistaminer, i tillegg til antall antiemetika og –kombinasjoner, var høyere blant kvinnene som fikk perifer- og enteral ernæring sammenlignet med de som fikk intravenøs væske. Av perorale vitaminer var det folsyre og tiamin som ble brukt i størst grad, og syrenøytraliserende var kun brukt hos 9 % av kvinnene, hovedsakelig antacidum.

Det var en økning i både antall kvinner som brukte antiemetika før innleggelse, som fikk behandling mens de var innlagt og som fikk resept på antiemetika med hjem utover i studieperioden. Dette synes å være positivt, da kvinner diagnostisert med HG klart er innenfor målgruppen av de som bør tilbys antiemetisk behandling. Bruksfrekvensen av de ulike preparatene varierte i løpet av studieperioden, uten at verken endringer i retningslinjer eller ny forskning kan forklare mønsteret man ser. Metoklopramid ble brukt i stor utstrekning til tross for at dette ikke var med i noen av de norske anbefalingene og resultatene i denne studien viser at retningslinjer ikke alltid blir fulgt konsekvent, men at det er flere faktorer som er med på å avgjøre valg av medikamentell behandling.

Flere studier vedrørende sikkerhet og effekt av de ulike medikamentene er nødvendig. Det er også studier om behandlingsstrategier for svangerskapskvalme som blant annet effekten av ikke-medikamentelle tiltak og kombinasjonsbehandling. Økt fokus på HG og behandling av

svangerskapskvalme samt kontinuerlig revidering av retningslinjer og evaluering av den faktiske etterlevelsen av disse er essensielt for å optimalisere behandlingen og redusere byrden for de affiserte kvinnene.

6 Litteraturliste

1. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(5):755-69.
2. Maltepe C. Surviving morning sickness successfully: from patient's perception to rational management. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*. 2014;21(3):e555-64.
3. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(4):931-7.
4. Herrell HE. Nausea and vomiting of pregnancy. *American family physician*. 2014;89(12):965-70.
5. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*. 2013;20(2):e171-83.
6. Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T, Doyle M. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;3:Cd007575.
7. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, Birkeland E, Flaatten H, Trovik J. Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: a 10-year retrospective cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(4):359-67.
8. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d3606.
9. Vikanes A, Skjaerven R, Grijbovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c2050.
10. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1968;102(1):135-75.
11. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [Internett]. 2016 [Hentet 22/01-16]. Tilgjengelig fra: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
12. Vikanes A, Trovik J, Tellum T, Lomsdal S, Stensløyken A, Nesheim BI. Veileder i fødselshjelp 2014. Emesis og hyperemesis gravidarum. [Internett]. Norsk Gynekologisk Forening; 2014 [Hentet 27/08-15]. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Emesis-og-hyperemesis-gravidarum/>.

13. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(2):150.e1-15.
14. Birkeland E, Stokke G, Tangvik RJ, Torkildsen EA, Boateng J, Wollen AL, et al. Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea) identifies patients with hyperemesis gravidarum and poor nutritional intake: a prospective cohort validation study. *PloS one*. 2015;10(4):e0119962.
15. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1985;66(5):612-6.
16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's *Pharmacology*. 7 ed. London: Churchill Livingstone; 2012. p. 366-7.
17. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human reproduction update*. 2005;11(5):527-39.
18. Panesar NS. Human chorionic gonadotropin: a secretory hormone. *Medical hypotheses*. 1999;53(2):136-40.
19. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(3):648-52.
20. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):249-65.
21. Nesheim B.I., Vikanes A. Kvalme og brekninger under svangerskap [Internett]. *Tidsskrift for Den norske legeforening*; 2004 [Hentet 02/09-15]. Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/article/1000168/>.
22. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology clinics of North America*. 2011;40(2):309-34, vii.
23. Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1273-87.
24. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol*. 2000;17(4):207-18.
25. Poursharif B, Korst LM, Fejzo MS, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM. The psychosocial burden of hyperemesis gravidarum. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2008;28(3):176-81.
26. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, Rizzo AA, Howes RA, Buckwalter DK, et al. Psychological factors and hyperemesis gravidarum. *Journal of women's health & gender-based medicine*. 2001;10(5):471-7.

27. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, Cutfield WS. Hyperemesis gravidarum and long-term health of the offspring. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(6):521-5.
28. Leitner G, Kvistad KA, Aasly J. Gravid kvinne med hyperemesis, konfusjon, ataksi og nystagmus [Internett]. *Tidsskrift for Den norske legeförening*; 2006 [Hentet 09/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/article/1367310/>.
29. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2009;23(4):270-2.
30. Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception*. 2007;76(6):451-5.
31. Do M-L. Hyperemesis gravidarum i Norge: Legemiddelbehandling, psykososial byrde og erfaringer ved møte med helsetjenesten [Masteroppgave]: Universitetet i Oslo; 2015.
32. Smith C, Crowther C, Beilby J, Dandeaux J. The impact of nausea and vomiting on women: a burden of early pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2000;40(4):397-401.
33. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, Goodwin TM, Macgibbon KW, Mullin PM, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24(11):1307-11.
34. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Moss-Morris R, Baker PN, Dekker G, et al. A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PloS one*. 2011;6(11):e27678.
35. Mazzotta P, Stewart D, Atanackovic G, Koren G, Magee LA. Psychosocial morbidity among women with nausea and vomiting of pregnancy: prevalence and association with antiemetic therapy. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2000;21(3):129-36.
36. Dorheim SK, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M. Sick leave during pregnancy: a longitudinal study of rates and risk factors in a Norwegian population. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(5):521-30.
37. Heitmann K, Solheimsnes A, Havnen GC, Nordeng H, Holst L. Treatment of nausea and vomiting during pregnancy -a cross-sectional study among 712 Norwegian women. *European journal of clinical pharmacology*. 2016.
38. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(11):1302-13.

39. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(2 Pt 1):285-92.
40. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF, Veenendaal MV, de Rooij SR. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas*. 2011;70(2):141-5.
41. van Stuijvenberg ME, Schabort I, Labadarios D, Nel JT. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(5):1585-91.
42. Vandraas KF, Vikanes AV, Stoer NC, Troisi R, Stephansson O, Sorensen HT, et al. Hyperemesis gravidarum and risk of cancer in offspring, a Scandinavian registry-based nested case-control study. *BMC cancer*. 2015;15:398.
43. Mullin PM, Bray A, Schoenberg F, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM, et al. Prenatal exposure to hyperemesis gravidarum linked to increased risk of psychological and behavioral disorders in adulthood. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2011;2(4):200-4.
44. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*. 2013;20(2):e149-60.
45. Koren G, Maltepe C. *How to Survive Morning Sickness Successfully*. Canada: Best Start Resource Center; 2013. p. 13.
46. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;24(5):530-3.
47. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(3):e12-24.
48. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2002;24(10):817-31; quiz 32-3.
49. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Hyperemesis gravidarum [Internett]. 2013 [Hentet 07/03-16]. Tilgængelig fra: <http://www.dsog.dk/obstetrik/>.
50. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 1995;86(1):66-70.
51. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis(R)/Diclectin (R)) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatric drugs*. 2014;16(3):199-211.

52. Neutel CI. Nausea and vomiting of pregnancy: State of the Art 2000. Toronto: Motherisk Program; 2000.
53. Smith J, ; Refuerzo, Jerrie S.; Ramin, Susan M. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy [Internett]. UpToDate; 2015 [Oppdatert 18/01-16; Hentet 02/05-16]. Tilgjengelig fra: http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-outcome-of-nausea-and-vomiting-of-pregnancy?source=search_result&search=hyperemesis+gravidarum&selectedTitle=1%7E79.
54. Koren G, Maltepe C. How to Survive Morning Sickness Successfully. Canada: Best Start Resource Center; 2013. p. 11.
55. Abedian Z AN, Latifnejad Roudsari R, Shakeri MT. The Effects of Telephone Support on Stress and Perceived Social Support in Primiparous Women Experiencing Nausea and Vomiting in the First Half of Pregnancy. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*. 2015;3(2):328-34.
56. Liu MC, Kuo SH, Lin CP, Yang YM, Chou FH, Yang YH. Effects of professional support on nausea, vomiting, and quality of life during early pregnancy. *Biological research for nursing*. 2014;16(4):378-86.
57. Akupunkturforeningen. Hva er akupunktur? [Internett]. 2015 [Hentet 26/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://www.akupunktur.no>.
58. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen [Internett]. Sosial- og helsedirektoratet; 2005 [Hentet 26/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-svangerskapsomsorgen>.
59. Heitmann K, Holst L, Lupattelli A, Maltepe C, Nordeng H. Treatment of nausea in pregnancy: a cross-sectional multinational web-based study of pregnant women and new mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(1):321.
60. Nordeng H, Bayne K, Havnen GC, Paulsen BS. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complementary therapies in clinical practice*. 2011;17(3):147-51.
61. Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2003;43(2):139-44.
62. Dante G, Pedrielli G, Annessi E, Facchinetti F. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(3):306-12.
63. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutrition journal*. 2014;13:20.

64. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(2):269-77.
65. Reeve BK, Cook DJ, Babineau D, Scholes LC, Buckley DN. Prophylactic Diclectin reduces the incidence of postoperative vomiting. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 2005;52(1):55-61.
66. Sanu O, Lamont RF. Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011;12(5):737-48.
67. Norsk Elektronisk Legehåndbok. [Internett]. Norsk Helseinformatikk; [Hentet 28/4-16]. Tilgjengelig fra: <http://legehandboka.no>.
68. Norsk legemiddelhåndbok [Internett]. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [Hentet 28/04-16]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no>.
69. Johnsrud M-L, Brobakk H. Veileder i fødselshjelp 1998. Hyperemesis gravidarum [Internett]. Norsk Gynekologisk Forening; 1998 [Hentet 10/03-16]. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-fodsels-hjelp-1998/>.
70. Hære IMG, Steinbakk A, Vikanes Å, Vilming B. Veileder i fødselshjelp 2008. Hyperemesis gravidarum [Internett]. Norsk Gynekologisk Forening; 2008 [Hentet 10/03-16]. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-fodsels-hjelp-2008/kapittel-7-hyperemesis-gravidarum/>.
71. Norsk legemiddelhåndbok. Histamin H1-antagonister [Internett]. 2015 [Hentet 25/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/68079/?ids=68082-i68082>.
72. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-61.
73. Chin JW, Gregor S, Persaud N. Re-analysis of safety data supporting doxylamine use for nausea and vomiting of pregnancy. *American journal of perinatology*. 2014;31(8):701-10.
74. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Marzine [Internett]. 2011 [Hentet 25/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no>.
75. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Postafen [Internett]. 2015 [Hentet 25/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no>.
76. Blair DT, Dauner A. Extrapyramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs. *The Nurse practitioner*. 1992;17(11):56, 62-4, 7.
77. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's *Pharmacology*. 7 ed. London: Churchill Livingstone; 2012. p. 560.

78. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide [Internett]. 2013 [Hentet 25/01-16]. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
79. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(1):11-9.
80. Statens Legemiddelverk. Høydosert Afipran trekkes fra markedet [Internett]. 2014 [Hentet 25/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/H%C3%B8ydosert-Afipran-trekkes-fra-markedet.aspx>.
81. FDA. Safety information - Reglan (metoclopramide) tablets, ODT (Orally Disintegrating Tablets), and injection [Internett]. 2010 [Hentet 01/02-16]. Tilgjengelig fra: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm170934.htm>.
82. Norsk Legemiddelhandbok. Antipsykotika [Internett]. 2015 [Hentet 24/11/15]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/52082?expand=1>.
83. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation - a reference guide to fetal and neonatal risk*. 10 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. p. 253.
84. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Zofran [Internett]. 2015 [Hentet 25/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no>.
85. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *The New England journal of medicine*. 2013;368(9):814-23.
86. Koren G. Scary Science: Ondansetron Safety in Pregnancy-Two Opposing Results From the Same Danish Registry. *Therapeutic drug monitoring*. 2014.
87. Andersen JT J-SE, Andersen NL, Poulsen HE. . Ondansetron use in early pregnancy and the risk of congenital malformations-a register based nationwide cohort study. . *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:13-4.
88. Danielsson B, Wikner BN, Kallen B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2014;50:134-7.
89. Koren G. Motherisk update. Is ondansetron safe for use during pregnancy? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2012;58(10):1092-3.
90. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Rasmussen SA. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2012;94(1):22-30.
91. Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2016;62:87-91.

92. Lehne G, Melien Ø, Aass N, Mella O. Medikamentell kreftbehandling - Cytostatikaboken. 7 ed: Farmakologisk Institutt, Det Medisinske Fakultetet, Universitetet i Oslo; 2009.
93. Suzuki T, Sugimoto M, Koyama H, Mashimo T, Uchida I. Inhibitory effect of glucocorticoids on human-cloned 5-hydroxytryptamine_{3A} receptor expressed in xenopus oocytes. *Anesthesiology*. 2004;101(3):660-5.
94. Trovik J. Personlig meddelelse. (20/03-16).
95. Norsk Legemiddelhåndbok. Glukokortikoider [Internett]. 2013 [Hentet 25/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/43981?expand=1>.
96. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics and gynecology international*. 2009;2009:585269.
97. Waage A, Seidel C. Thalidomid - fryktet medikament med nye bruksområder [Internett]. *Tidsskrift for Den norske Legeforening*,; 2001 [Hentet 26/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/article/417789>.
98. Norsk Legemiddelhåndbok. Talidomid [Internett]. 2014 [Hentet 26/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/41655/?ids=41693 - i41693>.
99. Helsenorger. Gravid uke for uke [Internett]. 2014 [Hentet 21/01-16]. Tilgjengelig fra: <http://helsenorge.no/gravid/gravid-uke-for-uke>.
100. Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5 ed. London: Churchill Livingstone; 2012. p. 234-45.
101. Norsk Helseinformatikk. Fosterutvikling [Internett]. 2012 [Hentet 27/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/forside/fosterutvikling-38267.html>.
102. Simonsen T, Aarbakke J, Lysaa R. Illustrert farmakologi - kliniske studier og krav til dokumentasjon av legemidlers virkning [Internett]. 2012 [Hentet 27/11-15]. Tilgjengelig fra: http://farmakologi.portfolio.no/read_container/22357f92-7c9b-47ff-8464-6fbc5534c831.
103. De nasjonale forskningsetiske komiteene. Retningslinjer for inklusjon av kvinner i medisinsk forskning [Internett]. 2001 [Oppdatert 14/01-09; Hentet 27/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/Medisin-og-helse/Inklusjon-av-kvinner/>.
104. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mardby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ open*. 2014;4(2):e004365.
105. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Ronning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65(5):653-60.

106. Gonzalez D, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Lessons learned in pediatric clinical research to evaluate safe and effective use of drugs in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(4):953-8.
107. De nasjonale forskningsetiske komiteene. Kvalitative og kvantitative forskningsmetoder – likheter og forskjeller [Internett]. 2010 [Hentet 03/03-16]. Tilgjengelig fra: <http://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/Medisin-og-helse/Kvalitativ-forskning/1-Kvalitative-og-kvantitative-forskningsmetoder--likheter-og-forskjeller/>.
108. Norsk legemiddelhåndbok. Kvalmestillende legemidler (antiemetika) [Internett]. 2015 [Hentet 01/05-16]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/78267?expand=1>.
109. STROBE Statement - checklist of items that should be included in reports of cohort studies [Internett]. 2009 [Hentet 01/03-16]. Tilgjengelig fra: <http://www.strobe-statement.org>.
110. Frost Widnes SK, Schjott J. Advice on drug safety in pregnancy: are there differences between commonly used sources of information? *Drug safety*. 2008;31(9):799-806.
111. Heitmann K, Svendsen HC, Sporsheim IH, Holst L. Nausea in pregnancy: attitudes among pregnant women and general practitioners on treatment and pregnancy care. *Scandinavian journal of primary health care*. 2016;34(1):13-20.
112. Nordeng H, Koren G, Einarson A. Pregnant women's beliefs about medications--a study among 866 Norwegian women. *The Annals of pharmacotherapy*. 2010;44(9):1478-84.
113. Helsedirektoratet. Migrasjon og helse - utfordringer og utviklingstrekk [Internett]. Sosial- og helsedirektoratet; 2009 [Hentet 12/04-16]. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/utviklingstrekkrapport-2009-migrasjon-og-helse-utfordringer-og-utviklingstrekk>.
114. Fejzo MS, Macgibbon KW, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *Journal of midwifery & women's health*. 2011;56(2):132-6.
115. Norsk legemiddelhåndbok. Graviditet - kvalme [Internett]. 2014 [Hentet 25/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/terapi/19493>.
116. Statens Legemiddelverk. Godkjenning fritak - humane legemidler [Internett]. 2015 [Oppdatert 01/08-15; Hentet 26/04-16]. Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Godkjenningfritak/Sider/default.aspx.
117. Folkehelseinstituttet. Folat - Folattilskudd og svangerskap faktaark [Internett]. 2015 [Hentet 26/11-15]. Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/tema/svangerskap-fodsel-og-spedbarns-helse/folat>.
118. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Berocca [Internett]. 2015 [Hentet 04/05-16]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no>.

119. Futtrup T, Westergaard H. Graviditetskvalme og hyperemesis gravidarum - farmakologisk behandling [Internett]. Institut for rationel farmakoterapi; 2013 [Hentet 25/04-16]. Tilgjengelig fra:


http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2013/graviditetskvalme_og_hyperemesis_gravidarum_-_farmakologisk_behandling.htm.

120. Trovik J. Personlig meddelelse (04/05-16).

7 Vedlegg

- ◆ Vedlegg 7.1 Prosedyre ved behandling av HG ved KK, HUS
- ◆ Vedlegg 7.2 Registreringsskjema brukt ved uthenting av data fra pasientjournaler
- ◆ Vedlegg 7.3 STROBE retningslinjer for kohortstudier

Vedlegg 7.1

	Hyperemesis gravidarum	
	Kategori: []	Gyldig fra: 23.06.2011
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF - Kvinneklivikken		Versjon: 1.00
		Prosedyre
Dok. Eier: Per E. Børdahl	Dok. ansvarlig: Unni Kirste	Forfatter: Ingrid Borten og Kåre Augensen

Definisjon

Vedvarende kvalme, brekninger og oppkast som debuterer før 20 uker og som fører til redusert allmenntilstand med dehydrering, vekttap og væske- og elektrolyttforstyrrelser. Ubehandlet

Klinikk

- Debuterer med morgenkvalme og oppkast, ofte svært tidlig; etter hvert til stede hele døgnet. Ptyalisme. Uten behandling kan det utvikles dehydrering, vekttap, ketoacidose og elektrolyttforstyrrelser, i alvorlige tilfeller lever- og nyreaffeksjon, polyneuropati og encefalopati (Wernickes encefalopati som skyldes mangel på vitamin B₁ (thiamin)).
- Hos 20 – 60 % av pasientene med hyperemesis finnes forhøyede verdier for fritt T₄ og reduserte verdier for TSH. Dette skyldes i de fleste tilfeller kryssreaksjon med HCG; verdiene normaliseres da oftest mellom 15 og 19 svangerskapsuker. Graves' sykdom kan imidlertid debutere i svangerskapet, og fritt T₄ og TSH skal måles hvis klinikken kan gi mistanke om thyreotoksikose. Diagnosen bekreftes ved måling av thyreoideaantistoffer. De fleste kan utredes ved KKB.
- Risikoen for fosteret er liten ved gjennomført svangerskap. Ved svært uttalt hyperemesis med gjentatte sykehusinnleggelseser er lavere fødselsvekt rapportert.

Undersøkelser

- Generell klinisk undersøkelse
 - Dehydrering? Tunge, hudturgor, stående hudfolder
 - Tegn til thyreotoksikose?
 - Ultralyd: Levende foster? Flerlinger? Blæremola?
 - Vektkontroll individuelt, 1-2 ganger per uke
 - Diurese og væskeinntak i alvorlige tilfeller
- Hemoglobin, hematokritt
- Na, K, kreatinin, albumin
 - ASAT, ALAT, LDH
- Daglig ketoner i urinen
- Eventuelt Mg, P og Ca ved langvarig sykdom

Behandling

- Ernæringsveiledning – spise og drikke lite av gangen og ofte. Multivitamintilskudd.
- Miljøskifte kan ha betydning. Innleggelse ved behov for parenteral væske.
- Pasientansvarlig lege og jordmor/sykepleier.
- Væsketerapi: NaCl 0,9 % i.v., etter behov tilsatt KCl og eventuelt andre elektrolytter.
- B₁-vitamin (Tiamin) 3 mg, 4 tabletter per os daglig. I alvorlige tilfeller og når pasienten ikke kan ta tabletter: Tiamin 100 mg i.v. infusjon én gang per uke.
- Ernærings supplement med delvis parenteral ernæring i.v. i perifer vene kan gis over en kortere periode eller i påvente av sondeernæring. Oliclinomel N4-550E[®] tilsatt vitaminer og sporstoffer.
- Sondeernæring vurderes hvis tilstanden ikke bedres og pasienten taper vekt. Nasojejunale sonde nedlegges gastroskopisk. Basalbehov sondeernæring i ml/døgn er kvinnens kroppsvekt x 30.
- CVK og total parenteral ernæring bare dersom sondeernæringen mislykkes.
- Tromboseprofylakse er indisert hos lite mobil pasient.
- Alvorlige tilfeller kan ende med svangerskapsavbrudd

Medikamentell behandling

1. Tabl. Postafen[®] (meklozin) 25 mg x 2 per os
2. Tabl. Stemetil[®] (proklorperazin) 10 mg x 3 p.o. eller suppositorium 25 mg x 1
3. Largactil[®] (Klorpromazin) 10-25 mg x 3 p.o.
4. Largactil[®] (Klorpromazin) i.v. infusjon. Registreringsfritak. 25 mg i 1000 ml 5 % glucose over 24 timer.
5. Zofran[®] (Ondansetron) 4-8 mg x 2 p.o., evt. 4 mg x 2 i.m.
6. I alvorlige og terapieresistente tilfeller kan man gi 40 mg Prednison daglig p.o., trappes oftest ned i løpet av 1-2 uker.

Vedlegg 7.2

Registrering HG antiemetika ID:												
Fast medikasjon	Dosering	Adm.form	Før innleggelse	Dato 1. innleggelse	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7	Ut-dato	Etter utskriving
Postafen	25mgx2	p.o.										
Afipran	20mgx3	supp										
	20mgx2	supp										
	10mgx3	p.o.										
Stemetil	25mgx1	supp										
	25mgx1	p.o.										
Zofran	4mgx2	p.o.										
	16mgx1	supp										
Behovsmedikasjon												
Postafen	25mgx2	p.o.										
Afipran	20mgx3	supp										
	20mgx2	supp										
	10mgx3	p.o.										
Stemetil	25mgx1	supp										
	25mgx1	p.o.										
Zofran	4mgx2	p.o.										

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Vedlegg 7.3

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

