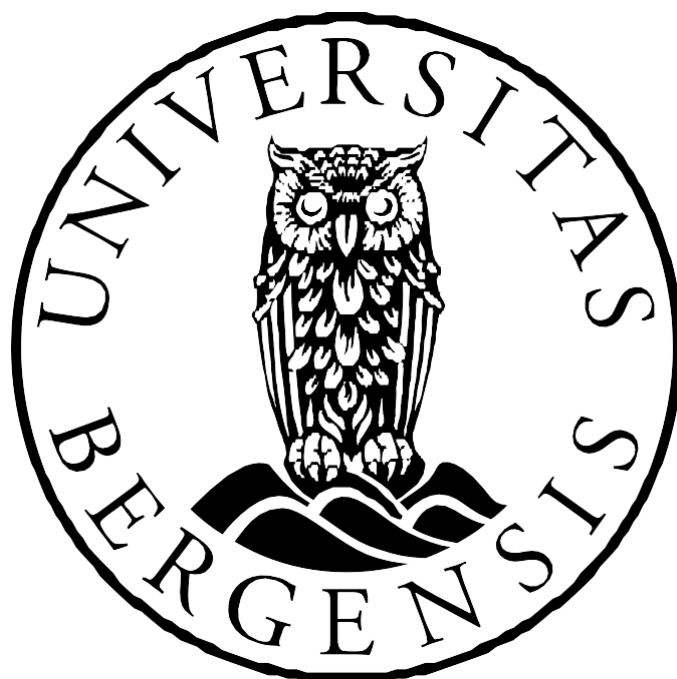


Evaluering av antiemetikabehandling av kvinner hospitalisert med Hyperemesis gravidarum

Retrospektiv kohortstudie av ein sjukehuspopulasjon

Mastergradsoppgåve i farmasi

Judit Bolette Bakkebø



Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus
Klinisk institutt 2
Senter for farmasi
Institutt for global helse og samfunnsmedisin

Universitetet i Bergen
Mai 2020

Forord

Arbeidet med masteroppgåva blei utført ved Kvinneklubben ved Haukeland Universitetssjukehus, Senter for farmasi og Institutt for global helse og samfunnsfarmasi ved Universitetet i Bergen i perioden august 2019 til mai 2020. Det har vore lærerikt å skrive denne oppgåva og å få eit innblikk i eit lite studert tema. Kunnskapen om svangerskapskvalme og Hyperemesis gravidarum er noko eg kjem til å ha nytte av i arbeidet som farmasøyt.

Først og fremst vil eg takke mine veileiarar Lone Holst, Hilde Erdal, Kristine Heitmann og Jone Trovik for all hjelp og veileiing i arbeidet med masteroppgåva. Dykkar engasjement og fleksibilitet har vore svært motiverande, og eg er takknemleg for å ha fått jobba saman med fire så dyktige og inspirerande damer. Takk for alle konstruktive rettleiingar undervegs i skrivinga og støtte over nett då vi måtte jobbe heimanfrå under Covid-19-utbrotet.

Eg ønsker også takke RELIS Vest for at eg fekk låne kontor og PC til uthenting av data til oppgåva. Det har vore kjekt å få eit innblikk i dykkar gode arbeidsmiljø.

Tusen takk til familie og vennar for all støtte gjennom studiet.

Sist, men ikkje minst, vil eg takke min kjære Peter for all hjelp og oppmuntring undervegs i studiet og i arbeidet med masteroppgåva. Du og vår vesle Ida har vore det beste avbrekket ein kan få.

Judit Bolette Bakkebø

Bergen, 15. mai 2020

Innholdsforteikning

Forord.....	2
Innholdsforteikning	3
Forkortingar.....	5
Samandrag.....	6
Summary	8
1 Innleiing.....	10
1.1 Legemiddelbehandling av gravide	10
1.1.1 Graviditet og fosterutvikling	10
1.1.2 Teratogenisitet.....	11
1.1.3 Bruk av legemiddel i graviditeten	12
1.2 Hyperemesis gravidarum.....	13
1.2.1 Førekost og definisjon	13
1.2.2 Risikofaktorar	14
1.2.3 Etiologi.....	15
1.2.4 Diagnostisering.....	18
1.2.5 Konsekvensar av Hyperemesis gravidarum	20
1.3 Kvalmefysiologi.....	24
1.4 Behandling.....	25
1.4.1 Medikamentell behandling	26
1.4.2 Væskebehandling, enteral og parenteral ernæring	36
1.5 Kvifor studere antiemetisk behandling av gravide med Hyperemesis gravidarum i ein sjukehuskohort?.....	37
2 Formål og problemstillingar	39
2.1 Formål	39
2.2 Problemstillingar	39
3 Materiale og metode.....	40
3.1 Metode og studiepopulasjon	40
3.2 Gjennomføring	40
3.3 Data henta frå andre kjelder	41
3.4 Målevariablar og val gjort ved analysering	41
3.5 Statistiske analyser	44
3.6 Etikk og personvern.....	45
4 Resultat.....	46
4.1. Studiepopulasjonen	46
4.2 Bruk av antiemetika før innlegging.....	48

4.2.1	Maternelle karakteristika og bruk av antiemetika før sjukehusinnlegging.....	48
4.2.2	Type og antal antiemetika brukt før sjukehusinnlegging	50
4.3	Behandling på sjukehus.....	51
4.3.1	Type og antal antiemetika brukt på sjukehus	52
4.3.2	Kombinasjonsbehandling	55
4.3.3	Biverknader	57
4.3.4	Væske- og ernæringsbehandling	58
4.3.5	Vitaminer.....	60
4.3.6	Syredempande legemiddel.....	60
4.4	Bruk av antiemetika etter utskrivning	61
4.5	Reinnlegging	62
4.5	Utvikling av antiemetikabruk.....	63
4.6	Bruk av metoklopramid før og etter nye anbefalinger om bruk av legemiddelet.....	65
5	Diskusjon.....	67
5.1	Diskusjon av resultat	67
5.1.1	Bruk av antiemetika før innlegging.....	67
5.1.2	Bruk av antiemetika under innlegging.....	70
5.1.3	Væske- og ernæringsbehandling under innlegging	75
5.1.4	Vitaminer under innlegging.....	77
5.1.5	Syredempande legemiddel under innlegging	78
5.1.6	Bruk av antiemetika etter utskrivning	80
5.1.7	Reinnlegging	81
5.2	Diskusjon av metode	82
5.2.1	Val av metode og studiepopulasjon.....	82
5.2.2	Datainnsamling.....	84
5.2.3	Databehandling og statistiske analyser.....	86
5.3	Forslag til framtidig forskning og tiltak	87
6	Konklusjon	89
7	Referanseliste	90
9	Vedlegg	108
9.1	SUKK-skjema	108
9.2	Registreringsskjema	109
9.2.1	SUKK-F – Helse Bergen.....	109
9.2.2	Antiemetika SUKK-F.....	112

Forkortingar

CTZ	Kjemo reseptor trigger sona
DIPS	Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus
EN	Enteral næring
EMA	European Medicines Agency
GDF	Vekst- og differensieringsfaktor 15
hCG	Humant choriongonadotropin
HG	Hyperemesis gravidarum
H. pylori	Helicobacter pylori
HUS	Haukeland Universitetssjukehus
ICD	International Classification of Diseases
IGFBP7	Insulin-liknande vekstfaktor bindande protein 7
KI	Konfidensintervall
KK	Kvinneklubben
KMI	Kroppsmasseindeks
NEL	Norsk Elektronisk Legehandbok
PN	Parenteralt næringstilskot
PUQE	Pregnancy-Unique Quantification of Emesis
REK	Regional Etisk Komité
SLV	Statens Legemiddelverk
SGA	Small for gestational age
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUKK	Svangerskaps Utløst Kvalme Kvantifisering
SVK	Sentralt venekateter
TPN	Total parenteral næring
WHO	World Health Organization

Samandrag

Bakgrunn: Hyperemesis gravidarum (HG) er ei alvorleg form for svangerskapskvalme som rammar om lag 0,3-3,6 % av gravide på verdsbasis. HG gjer kvinnene utsett for blant anna dehydrering og næringsmangel, og er den mest vanlege årsaka til sjukehusinnlegging blant gravide i første trimester. Behandlinga består i hovudsak av symptomlindring med kvalmestillande legemiddel og rehydrering med intravenøs væske. To tidlegare masteroppgåver har evaluert antiemetisk behandling av kvinner innlagt med HG ved Haukeland Universitetssjukehus i perioden 2002-2011 og 2012-2016. Begge desse fann at om lag halvparten av kvinnene var innlagt utan å ha prøvd antiemetisk behandling i primærhelsetenesta først. Den andre masteroppgåva fann også at bruken av metoklopramid under innlegging vart signifikant redusert etter at legemiddelmyndighetene i 2013 kom med nye retningslinjer som anbefalte redusert bruk av denne. Å kartlegge bruk av antiemetika i ein lengre tidsperiode ved same sjukehus kan bidra til vidare kunnskap om kva behandling som blir gitt til denne pasientgruppa.

Hensikt: Å evaluere antiemetisk behandling av kvinner innlagt med HG ved Haukeland Universitetssjukehus.

Metode: Ein retrospektiv kohortstudie av kvinner innlagt med HG på gynekologisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus i tidsrommet 1. januar 2017 til 30. juni 2019.

Resultat: Om lag 2/3 av dei 140 kvinnene som var innlagt med HG i den aktuelle perioden hadde fått antiemetika før innlegging. Kvinnene som fekk antiemetika før innlegging var oftare av kaukasisk etnisitet, oftare i aldersgruppa 25-34 år og hadde signifikant større gestasjonslengde ved første innlegging. Under innlegging fekk 97 % antiemetisk behandling. Dei mest brukte antiemetika var meklozin og proklorperazin (begge 91 %), fulgt av ondansetron (76 %). I 2013 kom nye anbefalingar om å begrense bruken av metoklopramid til fem dagar, og det vart funne ein signifikant reduksjon i prosentandelen som fekk metoklopramid under innlegging i perioden 2013-2018, samanlikna med perioden 2008-2013. Det vart også sett at 92 % fekk kombinasjonsbehandling. Den mest brukte kombinasjonen var meklozin og proklorperazin, som også var dei to mest forskrivne medikamenta ved utskriving frå sjukehus. Totalt fekk 96 % resept på eit eller fleire antiemetika ved utskriving.

Konklusjon: Det er sett ein auke i andel kvinner med Hyperemesis gravidarum som får antiemetika før innlegging på sjukehus, og som får meklozin, proklorperazin og ondansetron før og under innlegging. Samstundes ser også bruken av kombinasjonsbehandling ut til å vere aukande. Bruk av metoklopramid i sjukehus er signifikant redusert etter dei nye anbefalingane kom i 2013.

Summary

Background: Hyperemesis gravidarum (HG) is a severe form of nausea and vomiting during pregnancy affecting about 0.3-3.6% of pregnant women worldwide. HG exposes women to dehydration and nutritional deficiencies, and is the most common cause of hospitalization among pregnant women in the first trimester. The treatment consists mainly of relieving symptoms with antiemetics and rehydration with intravenous fluid. Two previous master's theses have evaluated antiemetic treatment of women admitted with HG at Haukeland University Hospital in the period 2002-2011 and 2012-2016. Both of these found that about half of the women were hospitalized without first attempting antiemetic treatment in primary health care. The second master's thesis also found that the use of metoclopramide during hospitalization was significantly reduced after the drug authorities in 2013 published new guidelines that recommended reduced use. To evaluate the use of antiemetics for a longer period of time at the same hospital can contribute to further knowledge about the treatment given to patients with HG.

Objective: To evaluate the use of antiemetics in treatment of women hospitalized with HG at Haukeland University Hospital.

Method: A retrospective cohort study of women admitted with HG at Department of Gynaecology, Haukeland University Hospital, between January 1st 2017 and June 30th 2019.

Results: About 2/3 of the 140 women admitted with HG in the study period had received antiemetics prior to admission. Women who had used antiemetics prior to admission had significantly more often Caucasian ethnicity, were more often in the age group 25-34 years, and had significantly larger gestational length on admission. During admission, 97% received antiemetic treatment. The most commonly used antiemetics were meclizine and prochlorperazine (both 91%), followed by ondansetron (76%). In 2013, new recommendations to limit the use of metoclopramide to five days were published. There was seen a significant reduction in the percentage who received metoclopramide during hospitalization in the period 2013-2018, compared with the period 2008-2013. It was also seen that 92% received a combination of two or more antiemetics. The most commonly used combinations were meclizine and prochlorperazine, which were also the two most widely

prescribed drugs at discharge. A total of 96 % received prescription of antiemetics at discharge.

Conclusion: We have found an increase in the proportion of women with Hyperemesis gravidarum receiving antiemetics before hospitalization, as well as the proportion receiving meclizine, prochlorperazine and ondansetron before and during hospitalization. At the same time, the use of combination therapy appears to be increasing. The use of metoclopramide in hospital has been significantly reduced after the change of European guidelines in 2013.

1 Innleiing

1.1 Legemiddelbehandling av gravide

1.1.1 Graviditet og fosterutvikling

Kvinner går gjennom store anatomiske og fysiologiske endringar i svangerskapet. Dette inneber blant anna auka væskevolum, auka nyregjennomblødning, auka ventilasjon i lungene, redusert mengde serum-albumin og endra metabolsk aktivitet i lever. Desse endringane gjer seg gjeldande allereie i 1. trimester, men er mest uttalt i siste del av svangerskapet. Dette kan ha konsekvensar for både farmakokinetikk og farmakodynamikk, og nokre legemiddel må ha endra dosering gjennom svangerskapet (1).

Sjølv graviditeten reknast å starte frå første dag i siste menstruasjon. Befruktinga er då ikkje skjedd, men sidan eggøysing kan skje på ulike tidspunkt hos ulike kvinner, er dette siste dag ein med sikkerheit veit at ho endå ikkje er befrukta (2). Graviditeten delast inn i tre trimester. Første trimester reknast frå siste menstruasjon til og med gestasjonsveke 12. Andre trimester reknast frå veke 13 til og med veke 28, og tredje trimester frå veke 29 og fram til fødsel (veke 37-42). Det er i 1. trimester dei mest kritiske periodane for fosterutviklinga finn stad; celledelingsperioden (veke 0-2 etter befruktning) og embryonalperioden (veke 3-8 etter befruktning). I celledelingsperioden delar den befrukta eggcella seg raskt før den festar seg i livmorveggen (3). Når egget er festa startar danninga av placenta. Eksponering for teratogene substansar i denne perioden vil i dei fleste tilfelle føre til «alt eller ingenting», nemleg at embryoet anten overlever utan skader, eller at det døyr og fråstøytast kroppen ved ein spontanabort (4). I embryonalperioden skjer det meste av danninga av dei ulike organa til fosteret (organogenezen). Det er no hjartet startar å slå, og det er størst risiko for at fosteret blir påverka av teratogenar (3, 4). Frå veke 9 og fram til fødsel kallast fosterperioden. I desse månadane skjer i hovudsak vekst og modning av fosteret (5).

Placenta startar å dannast når det befrukta egget festar seg i livmorslimhinna. Placenta dannar ein barriere mellom fosteret og mor sin blodsirkulasjon, og sikrar overføring av næringsstoff, gassar og avfallsstoff (2). Det er ikkje alle legemiddel som plasserer placenta like godt, men lipidløselege, uioniserte og lågmolekylære stoff går lettast over. Tida fosteret blir eksponert for stoffet spelar også ei rolle, då stoff som brukast over lang tid kan påverke fosteret sjølv om

små mengder går over placenta-barrieren (4).

1.1.2 Teratogenisitet

Strukturelle misdanningar førekjem hos om lag 4-5 % av alle barn, der hjartefeil er den mest vanlege misdanninga. Det kan vere ulike årsaker til at misdanningar oppstår, og i dei fleste tilfelle er årsaka ukjent. Blant dei kjende årsakene til misdanningar er medfødde genetiske defektar mest vanleg, dernest sjukdom hos mor som til dømes diabetes og infeksjonar (5, 6). Det er tal som viser at det sannsynlegvis er under 1 % av alle fosterskader som kjem av eksogene kjemiske stoff, noko som inkluderer blant anna legemiddel (4).

Som nemnt over har eksponeringstidspunktet for teratogenar noko å bety. Første trimester er det mest kritiske tidspunktet for eksponering med hensyn til strukturelle misdanningar, og bruk av teratogene legemiddel rett før befruktning kan også gi misdanningar dersom stoffet eliminerast så sakte at verknaden strekk seg utover i svangerskapet (til dømes retinoidar). Til trass for at dei første månadane er mest kritiske for utvikling av fosteret kan mindre misdanningar, vekstforstyrningar og funksjonelle defektar også oppstå seinare i svangerskapet (4).

Det mest kjende teratogene legemiddelet er truleg thalidomid. På slutten av 1950-talet vart thalidomid marknadsført i ei rekkje land som eit middel mot svangerskapskvalme som var trygt både for den gravide og for fosteret. Dette preparatet viste seg etter kvart å gi store fosterskader som inkluderte misdanningar på ekstremitetane, skader på indre organ, auger, øyrer og nerver til ansiktsmuskulaturen. På fire år vart det fødd over 10 000 barn med slike skader, og det vart difor trekt frå marknaden allereie i 1961 (7).

At thalidomid viste seg å gje slike enorme skader har prega både haldningar til bruk av legemiddel hos gravide og korleis det i dag er strengare krav til testar for sikkerheita av legemiddel før dei vert marknadsført (7, 8). Det utførast i dag rutinemessige dyrestudier på teratogenisitet i preklinisk fase av legemiddelutvikling. Problemet er likevel at artsforskjellar gjer det vanskeleg å dra slutningar om den reelle risikoen for fosterskader hos menneske. Det er i tillegg vanskeleg å forutsjå om eit legemiddel er teratogent ved å sjå på kjemisk struktur, verknadsmekanisme eller passasje gjennom placenta. Eitiske utfordringar knytt til forskning på gravide gjer at tryggleiken for eit legemiddel ikkje vert testa i randomiserte kontrollerte

studiar, til trass for at dette er gullstandarden når det kjem til å studere sikkerheit for eit legemiddel. Dette gjer at det er vanskeleg å oppdage misdanningar som ikkje er karakteristiske eller førekjem hyppig (4).

1.1.3 Bruk av legemiddel i graviditeten

Det er som nemnt etiske utfordringar knytt til det å forske på gravide. Den gravide representerer to individ, og kvinner må difor gi samtykke både for seg sjølv og fosteret (1). Dei representerer dermed ei sårbar gruppe når det kjem til klinisk utprøving av nye legemiddel, og vert difor sjeldan inkludert i fase 3 studiar (8). Det at kvinner vert ekskludert frå kliniske studiar gjer at få legemiddel har indikasjon til bruk under graviditet. Dosering, tryggleik og effekt er såleis ikkje testa spesifikt for denne pasientgruppa. Kunnskapen ein har om bruk av legemiddel i svangerskapet må difor i hovudsak baserast på klinisk erfaring og observasjonelle studiar, som kasusrapportar og kohortstudiar. Systematisering av denne kunnskapen gir informasjon om bruk av legemiddel hos gravide, og mange legemiddel reknast i dag som trygge å bruke i svangerskapet (1).

Ved bruk av legemiddel i graviditeten er det viktig med ein nytte-risiko-vurdering. I denne vurderinga skal kvinna sitt behov for behandling og eventuelle skader på fosteret som resultat av manglande behandling vegast opp mot risikoen for fosteret ved eksponering for legemiddelet. Mange kroniske sjukdomar som astma og epilepsi er viktige å behandle gjennom heile svangerskapet både for mor og barn, og overdriven forsiktigheit skal ikkje stå i vegen for at gravide får den medikamentelle behandlinga dei treng, også i første trimester (4). Det er sett i fleire studiar at mange gravide brukar legemiddel. Ein studie fann at om lag 81 % av kvinner i vestlege land hadde brukt minst eitt medikament i svangerskapet (9). I Noreg såg ein liknande funn i ein studie gjort i 2004-2006, der nesten 60 % av gravide brukte reseptpliktige legemiddel (10).

Til trass for at under 1 % av misdanningar skuldast eksponering for legemiddel under graviditeten er dette noko gravide og behandlarar bekymrar seg mykje over. Det er fleire studiar som har sett at kvinner overestimerer graden av teratogen risiko ved legemiddelbruk under graviditeten, og at dette i mange tilfelle går ut over etterleving av legemiddelregime dei har fått forskrive (11-13). Det er også sett at helsepersonell i nokre tilfelle ser ut til å overestimere den teratogene risikoen (14). Grunnen til dette er kanskje at dei føler seg

ansvarleg dersom noko skulle skje med fosteret, og at ulike kjelder for legemiddelinformasjon gir ulike anbefalingar for bruk under graviditet. Ein studie utført i Noreg såg at dei mest brukte kjeldene til legemiddelinformasjon hadde store skilnader i anbefalingane til bruk hos gravide, og dette kan bidra til usikkerheit og inkonsekvente råd frå helsepersonell (15). Grunnen til den ulike informasjonen er at nokre av kjeldene er produsentavhengige, og dermed er meir restriktive blant anna på bakgrunn av juridiske hensyn, medan andre er produsent-uavhengige og dermed baserer seg meir på det som er kjent frå studiar og klinisk erfaring (15).

Med bakgrunn i føre-var-prinsippet er det ei brei oppfatning av at gravide skal bruke minst mogeleg legemiddel (5). Dette står i kontrast til at det er få legemiddel som er vist seg å vere teratogene, og at dei fleste sjukdommar kan behandlast på lik måte i graviditeten som før kvinna vart gravid (4).

1.2 Hyperemesis gravidarum

1.2.1 Førekomst og definisjon

Svangerskapskvalme er i utgangspunktet ein naturleg tilstand som om lag 70 % av gravide vil oppleve (16). Symptoma startar i løpet av første trimester, vanlegvis rundt gestasjonsveke¹ 6-8, og avtar normalt sett mot veke 16-22. Rundt veke 20 er 90 % av kvinnene utan symptom (17, 18). Svangerskapskvalme kan variere i alvorsgrad, frå mild til alvorleg. Fordelinga mellom dei ulike gradene er henholdsvis 40 %, 46 % og 14 % for mild, moderat og alvorleg svangerskapskvalme (16). Svangerskapskvalme av mild til moderat grad har mogeleg ein beskyttande innverknad på fosteret, då studiar viser at desse svangerskapa har færre negative utfall som spontanabort, misdanningar og prematur fødsel (19).

Hyperemesis gravidarum (HG) er ein alvorleg form for svangerskapskvalme, som oftare varer gjennom heile svangerskapet (20). HG rammar mellom 0,3-3,6 % av gravide på verdsbasis, men prosentandelen varierer ein del og er avhengig av diagnosekriterier og etnisk variasjon i studiepopulasjonane (16). Ein studie frå 2013, som brukte data frå Den norske mor, far og

¹ Gestasjonsveke: Det same som svangerskapsveke. Det vil seie veker som er gått sidan siste menstruasjon

barn-undersøkinga² (MoBa) fann at prevalensen i Noreg er på 1,1 % (21). Dette vart bekrefta i ein studie i Hordaland frå 2015 (22). Tilstanden er den mest alvorlege graden av svangerskapskvalme, og kvalmen desse kvinnene opplever er blitt samanlikna med den kvalmen som opplevast under kjemoterapi (17). HG er den mest vanlege årsaka til sjukehusinnlegging blant gravide i første trimester, og den nest hyppigaste årsaka til innlegging blant gravide totalt (23). Fram til introduksjonen av intravenøs væske i 1950-åra var HG sett på som ein betydeleg risikofaktor for maternell dødelegheit, og framleis i dag er HG assosiert med negative følgjetilstandar for mor og foster som i sjeldne tilfelle kan føre til død (24, 25).

Det finnast mange ulike definisjonar av HG, og det er ingen internasjonal konsensus i kva definisjon som skal liggje til grunn for diagnosen (26). Viktige trekk ved diagnosen er likevel vedvarande kvalme og oppkast med metabolske konsekvensar som; betydeleg vekttaap (≥ 5 % av pregravid vekt), dehydrering, elektrolyttubalanse og eventuelt ketonuri³ (27).

1.2.2 Risikofaktorar

Det er sett at det er nokon risikofaktorar som kan knytast til utviklinga av Hyperemesis gravidarum. Den tydelegaste risikofaktoren er tidlegare gjennomgått HG, då HG i eit tidlegare svangerskap aukar risikoen for gjentakning til 15,2 % i neste svangerskap (28). Vidare er familiær HG ein risikofaktor, då det er funne at døtrer som er fødd av mødrer med sjukdommen har om lag tre gongar så stor risiko for å få HG i sitt eige svangerskap. Dette vil seie at desse kvinnene har 3 % risiko, mot 1,1 % dersom mor ikkje har hatt HG (29). Vidare er det sett ein assosiasjon mellom HG og ulike tilhøve hos mor, som at lågare utdanning, ung alder, og høg eller låg KMI gir auka risiko, medan røyking og kaukasisk etnisitet reduserer risikoen for HG (30-32). Nokre risikofaktorar er knytt til sjølve graviditeten, og det kan sjå ut som om graviditetar med jentefoster, fleire foster eller blæremola⁴ gir ein auka risiko for HG (31).

² Den norske mor, far og barn-undersøkinga: Er ei norsk undersøking av gravide og barn som starta i 1999, og som har nytta biologisk materiale og spørjeskjema-data for å prøve å finne årsaker til sjukdommar.

³ Ketonuri: Ketonlegemer i urinen.

⁴ Blæremola: Unormalt svangerskap med kromosomfeil som gjer at choriontottane i morkaka blir væskefylte og oppsvulma. Kan bestå av foster og klaseliknande vev (partiell blæremola) eller utelukkande av mola (komplett blæremola).

1.2.3 Etiologi

Etiologien til Hyperemesis gravidarum er ikkje fullstendig kartlagt, men dei studiane ein har tyder på at det er ein multifaktoriell sjukdom (33). Fleire faktorar har blitt studert for om det er med i utviklinga av HG, og det har vore teoriar om blant anna endokrine, psykososiale, infeksjonsmessige og arvelege faktorar (34). Til trass for mange assosierte faktorar er det ingen klar årsakssamanheng som er vist, og meir forskning på emnet er naudsynt for å vite meir om risikofaktorane og årsakene til sjukdomen.

Arvelege faktorar

Nyare studiar viser at svangerskapskvalme har ein genetisk komponent, både når det kjem til varigheit og alvorsgrad (35). Som nemnt tidlegare er familiehistorie med HG og tidlegare opplevd HG to av dei identifiserte risikofaktorane for sjukdommen (28, 29). Det er i dei seinare åra funne moglege gen som kan vere involvert i desse mekanismane.

Ein studie publisert i 2018 fann at kvinner med alvorleg svangerskapskvalme hadde høgare serumkonsentrasjonar av GDF15 (vekst- og differensieringsfaktor 15) (36). Ein annan studie fann også at genetiske variantar av GDF15 og IGFBP7 (insulin-liknande vekstfaktor bindande protein 7) var sterkt assosiert med alvorleg svangerskapskvalme og HG (37). GDF15 er eit protein som blir produsert av trofoblastane i placenta og aukar i dei to første trimesterane. Proteinet er ein regulator av appetitt ved å påverke nervar i hypotalamus og area postrema. GDF15 er også ein viktig komponent i kreftindusert kakeksi, som er karakterisert med symptom som liknar på HG; Kvalme, vekttap og muskelsvinn (38). IGFBP7 er også eit protein som blir uttrykt i placenta. Det er antatt at dette også er involvert i liknande appetittreguleringsmekanisme som GDF15. Det er også ein studie på mus som har sett at IGFBP7 kan ha ein beskyttande effekt mot spontanabort (39). Det er usikkert kva rolle desse genane har i utviklinga av HG, men det byggjer under teorien om at det er ein genetisk faktor for sjukdommen.

Placenta-medierte mekanismar

Det er studiar som tyder på at sjølve placenta kan vere ein del av etiologien til svangerskapskvalme. Dette er basert på at svangerskap med komplett blæremola (utan foster) også har vist seg å kunne gi alvorlege former for svangerskapskvalme (40). Denne hypotesen vert støtta av andre studiar som viser at svangerskapskvalme er mindre vanleg for gravide med

gjennomsnittleg mindre placenta, som for eksempel eldre kvinner, røykarar og kvinner som har fødd fleire enn eitt barn (40). Det er også funne samanheng mellom HG og høg placentavekt i forhold til fødselsvekt hos jentefoster, og at kvinner med mindre enn 7 kg vekttoppgang gjennom svangerskapet har ein signifikant større placenta/fødselsvekt-ratio uavhengig av kjønnet på barnet (22, 41). Basert på dette er det mogeleg å tenke seg at endringar i placentafunksjon hos HG-pasientar kan vere relatert til endringar i produksjon av hormon i dette organet (42). Ein viktig funksjon til placenta er nemleg produksjonen av hormon. Teoretisk kan ein tenke seg at ein større placenta vil føre til meir produksjon hormon, og dersom desse hormona er knytt til utvikling av svangerskapskvalme, vil HG vere meir prevalent i desse gruppene (43). Dette er framleis berre ein hypotese, og gjenstår å bli fullstendig kartlagt.

Endokrine faktorar

I svangerskapet, og spesielt i 1. trimester, endrar hormonnivåa seg dramatisk (42). Både placenta og corpus luteum produserer hormon som gjer at kroppen tilpassar seg graviditeten (27). Det finnst mange hypotesar om hormonelle årsaker til HG, men ingen har vist nokon sikker direkte årsakssamanheng.

Humant Chorionic Gonadotropin, progesteron og østrogen

Nivå av humant Chorionic Gonadotropin (hCG), progesteron og østrogen aukar dramatisk i svangerskapet, og det er difor sett på om desse kan vere ein del av patofysiologien til HG (33, 42). Mange studiar har prøvd å sjå om det er ein samanheng mellom desse hormona og svangerskapskvalme utan at det har gitt konsistente funn (27). Nokre studiar har sett ein samanheng mellom tidsrommet for høgaste konsentrasjon av hormona og svangerskapskvalme (33, 44, 45). Andre har sett ein samanheng mellom alvorleg svangerskapskvalme og tilstandar som gjer at ein har høgare konsentrasjon av hormona under svangerskapet (som t.d. blæremola eller fleirlingsvangerskap for hCG, og første svangerskap eller høg KMI for østrogen) (27, 46). Mange studiar finn derimot ikkje slike samanhengar, og innverknaden av desse hormona på svangerskapskvalme og HG er ikkje sikker og dels motstridande (33, 47-49).

Thyroideahormon

I samband med kroppen si tilpassing til graviditeten vert skjoldbruskkjertelen (thyroidea) stimulert til å skilje ut meir stoffskifte-hormon (T3 og T4) i 1.trimester (50).

Thyroideastimulerande hormon (TSH) og hCG har strukturelle likskapar og kan difor begge stimulere produksjon av tyroksin (T4). Dette gjer at auka i hCG under graviditet kan bidra til å undertrykkje utskiljinga av TSH gjennom negativ feedback-mekanisme (51). Det er vist i nokre studiar at rundt 60 % av pasientar med HG har unormal thyroideafunksjon, noko som har gjort at ein har sett på om dette kan vere ein potensiell faktor i utviklinga av HG (46, 52). Det er også sett at nokre HG-pasientar med overproduksjon av thyroideahormon har hatt mutasjon på TSH-reseptoren (53, 54). Det at hyperthyreoidisme sjeldan er assosiert med oppkast og at behandling med stoffskiftedempande medisin ikkje har forbetra symptoma hos HG pasientar svekker hypotesen om at dette er ein årsaksfaktor (31, 55). Ein annan potensiell mekanisme er basert på at det er sett at pasientar med hyperthyreoidisme har auke i GDF15-nivå. Ein teori er difor at thyroidea-dysfunksjon kan bidra til svangerskapskvalme ved å gi auka nivå av GDF15, som vi har sett tidlegare ser ut til å vere kopla til svangerskapskvalme (43).

Infeksjon med *Helicobacter pylori*

Fleire studiar viser at infeksjon med *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) er assosiert med HG (48, 56, 57). *H. pylori* er oftare til stades i magesekken til kvinner med HG enn kvinner utan HG (49, 58). Og nokre studiar viser at det er ein korrelasjon mellom infeksjon med *H. pylori* og alvorsgraden av svangerskapskvalme (42). Ei nyare metaanalyse fann at kvinner som hadde positiv test på bakterien hadde større sannsyn for å rapportere dagleg oppkast og gjennomsnittleg 2,1 kg mindre vektauke i svangerskapet (59). Det er likevel mange andre studiar som ikkje finn nokon signifikant skilnad i infeksjonsrate mellom HG-pasientar og kontrollgrupper (60, 61). Det er også slik at mange som har bakterieinfeksjonen ikkje har symptom (27). Dette tyder på at samanhangen treng vidare forskning (27).

Når det kjem til bakterieinfeksjonen si rolle i patogenesen til HG, har det vore foreslått at *H. pylori* kan bidra til auka respons på dei hormoninduserte endringane i magen, noko som gjer kvinnene får ein auka risiko for å hamne i det meir alvorlege spektrumet av svangerskapskvalme (56). Screening for *H.pylori* hos kvinner med HG kan vere nyttig, spesielt ved vedvarande HG som ikkje responderer på konvensjonell behandling, eller som varer ut i andre trimester (58). Retningslinjer frå The American College og Obstericans and

Gynecologists (ACOG) 2015 klassifiserer behandling av *H. pylori*-infeksjon som trygt og at slik behandling kan vere nyttig i desse tilfella (62).

Psykiske faktorar

Psykiske lidningar har både vore rapportert som en konsekvens av, og som en årsaksfaktor for HG. Historisk har HG blitt sett på som symptom på psykisk sjukdom, der kvinna vart oppfatta som blant anna umoden, hysterisk, deprimert og som eit teikn på at ho ikkje ønska å få barnet (31, 63). Studiane som har rapportert psykisk sjukdom som ein årsaksfaktor er imidlertid metodologisk svake, og det føreligg per i dag svak dokumentasjon for å hevde ein slik samanheng (64). Ein norsk studie publisert i 2017, basert på MoBa-undersøkinga, fann ein assosiasjon mellom depresjon og HG. Basert på at dei fleste kvinner med HG ikkje hadde symptom på depresjon vart hypotesen om at depresjon kan vere ein årsaksfaktor til HG forkasta (64). Ein annan studie viste at kvinner med HG scora høgare på psykiske lidningar gjennom svangerskapet, men at det ikkje var nokon signifikant skilnad mellom HG-gruppa og kontrollar etter fødsel (63). Samanhengen som er knytt mellom HG og psykiske lidningar er truleg sett fordi kvinner som har gjennomgått svangerskap med HG har noko større sjanse for utvikling av psykiske lidningar, som posttraumatisk stresslidning, depresjon og angst under og etter gjennomgått svangerskap med HG (33, 65). Psykiske lidningar som årsaksfaktor for HG er dermed ikkje sannsynleg, men psykiske lidningar som konsekvens av HG vert framleis forska på (66, 67).

1.2.4 Diagnostisering

I mangel på ein klar definisjon av HG er det per dags dato heller ingen konsensus for diagnosekriterier for sjukdommen. Diagnosen er i hovudsak basert på symptom og gjennomgang av sjukehistorie, og i visse tilfelle er laboratorietestar nytta for å vurdere dei metabolske konsekvensane av sjukdommen (43, 48). Diagnostiseringa baserer seg også på å utelukke andre årsaker til kvalme og oppkast. Dette inkluderer infeksjonar (som urinvegsinfeksjon og galleblærebetennelse), nevrologiske tilstandar (som svulst i sentralnervesystemet og migrene), gastrointestinale tilstandar (som dyspepsi og ulcus), legemiddelindusert kvalme, endokrine sjukdommar (som hyperparatyreoidisme og hypertyreoidisme) og psykisk sjukdom (som eteforstyrningar og stresslidningar) (18, 43, 68).

Norsk Elektronisk Legehandbok (NEL) oppgir følgjande diagnosekriterier for HG (68):

- Kvalme og brekningar som er så uttalt at allmenntilstanden påverkast, som debuterer før gestasjonsveke 22.
- Problem med inntak av mat eller drikke, som fører til avmagring (oftast meir enn 5 % av kroppsvekta) og dehydrering.
- Ofte metabolske forstyrningar som elektrolyttforstyrningar og ketonuri.
- Ekskludering av andre årsaker til kvalmen (differensialdiagnosar).

I WHO sitt internasjonale diagnosesystem, ICD-10 (International Classification of Diseases, 10. revisjon), er diagnosen HG under koden O21 «Overdriven oppkast i svangerskap». Her er HG nemnt i to underkategoriar; O21.0: «Mild Hyperemesis Gravidarum: Mild eller uspesifisert HG, starta før utgangen av 22.svangerskapsveke» og O21.1: «Hyperemesis Gravidarum med metabolske forstyrningar, starta før utgangen av 22. svangerskapsveke med metabolske forstyrningar som tomme karbohydratlager, dehydrering og elektrolytt-ubalanse» (69).

I ulike lands retningslinjer varierer diagnosekriteriene, blant anna i graden av vekttap, gestasjonslengde ved symptomstart og om ein inkluderer ketonuria som kriterium (26). Forskjellar mellom britiske og amerikanske retningslinjer illustrerast i **tabell 1.1**.

Tabell 1.1: Definisjonar i britiske og amerikanske retningslinjer

Retningslinje	RCOG ¹ Green Top Guideline (70)	ACOG ² Practice guideline (62)
Kriteriar	<ul style="list-style-type: none"> • Langvarig kvalme og/eller oppkast • Oppstart i første trimester • Andre årsaker ekskludert 	<ul style="list-style-type: none"> • Vedvarande oppkast i fråvær av andre sjukdommar som kan forklare funna
Tilleggs-kriteriar	<ul style="list-style-type: none"> • >5 % vekttap • Elektrolytt-ubalanse • Dehydrering 	<ul style="list-style-type: none"> • >5 % vekttap • Elektrolytt-ubalanse • Ketonuria • Tyroidea og lever-unormalitetar

*Tabellen er basert på ein tabell publisert av Fejzo et.al (43)

1 RCOG: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists

2 ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

Det er usikkerheit knytt til om ketonuria er ein god biomarkør for HG, då det ikkje er direkte assosiasjon mellom keton i urinen og HG, eller alvorsgraden av HG (48). Ketonuri indikerer nedbryting av feittvev og kan tyde på svolt, men ketonuri er ikkje eit teikn på dehydrering (48, 62, 71). Likevel er det framleis mange retningslinjer som har keton i urinen som eit kriterium for diagnosen og som ein terskel for å få tilgang til intravenøs væsketilførsel og sjukehusinnlegging. Det er i visse tilfelle også eit ynskje om fråvær av ketonuri før utskriving frå sjukehus, då det vert nytta som ein markør på betring av næringsinntak (43).

At det ikkje er nokon konkret definisjon av sjukdommen gjer det også vanskeleg å skilje mellom HG og mildare former for svangerskapskvalme, då det kan vere glidande overgangar mellom desse (43). I Noreg nyttar ein spørjeskjemaet SUKK (Svangerskaps Utløst Kvalme Kvantifisering), som er ein norsk utgåve av PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis) som er validert for bruk i den norske befolkninga (72, 73). Dette spørjeskjemaet tar for seg tre spørsmål om kvalme og brekningar; Varigheita av kvalme, talet på oppkastepisodar og talet på brekningar det siste døgnet (sjå **vedlegg 9.1** : SUKK-skjema). Oppsummert gir desse ein score frå 3 til 15. Ein score på 6 eller mindre viser til mild, 7-12 viser moderat, og 13 eller meir viser alvorleg svangerskapskvalme (72, 74). I tillegg inkluderer SUKK eit spørsmål om livskvalitet som ikkje direkte bidrar til SUKK-scoren, men som er ein del av ein meir holistisk undersøking av pasientane, spesielt i tilfelle med ekstrem kvalme utan oppkast (72). Det er fleire studiar som har bekrefta at SUKK-score korrelerer med alvorsgrad av svangerskapskvalme, der det blant anna er sett at dei med høgare SUKK-score har redusert næringsinntak og evne til å ta multivitaminar, høgare antal sjukehusinnleggingar og mindre vekttoppgang enn dei med lågare score (72-74). Det er også vist at auka SUKK-score korrelerer med redusert livskvalitetsscore (75).

1.2.5 Konsekvensar av Hyperemesis gravidarum

For kvinna

HG er som nemnt den vanlegaste årsaka til sjukehusinnlegging tidleg i svangerskapet, og har stor innverknad på kvinnene som vert råka (23). Langvarig oppkast og kvalme gjer at kvinnene er utsett for dehydrering, elektrolyttforstyringar, næringsmangel og psykiske påkjenningar av langvarig stress (43).

Næringsmangel og dehydrering kan gi alvorlege elektrolyttforstyringar som hypokalemi og

hyponatremi (43, 76). Før introduksjonen av intravenøs væskebehandling var difor HG direkte kopla til maternell dødelegheit. Sjølv om dødelegheita er kraftig redusert i dag, var siste dødsfall i Noreg på grunn av HG så seint som i 2004 (25, 76). På grunn av elektrolyttubalanse og langvarig underernæring kan det vere fare for reernæringssyndrom, som er ein plutselig skifte i væske og elektrolyttar etter ein lengre periode med svalt, og som i verste fall kan gjere at personen går inn i koma eller døyr (77).

Langvarig næringsmangel gjer at det kan oppstå anemi på grunn av mangel på fleire næringsstoff, som jern, vitamin B12 og B6 (18, 76). I tillegg er det risiko for ekstremt vekttaap, med vektreduksjon på meir enn 15 % av pregravid vekt (20). Mogelege komplikasjonar av ekstremt vekttaap eller underernæring er lever- og galleblæredysfunksjon, retinalblødning, nyresvikt og auka rekonvalenstid etter fødsel (20).

Den mest dokumenterte næringsmangelen som følge av HG er tiaminmangel (vitamin B1). Tiaminmangel kan føre til Wernickes encefalopati, som er ein sjeldan og potensielt livsfarleg komplikasjon (78). Tiamin er eit vassløyseleg vitamin som blant anna inngår som koenzym i karbohydratmetanolismen, og spelar ei viktig rolle i nevrologisk funksjon. Behovet for vitaminet aukar med om lag 45 % under svangerskapet for å dekke dei auka metabolske krava (78). Kliniske teikn på Wernickes encefalopati er synsforstyrringar, ataksi og endring i mental status. Det er svært viktig med tidleg diagnose for å hindre permanente nevrologiske skader og død på grunn av ubehandla sjukdom (43, 78, 79). Sjølv om lidinga kan forebyggast med tiamintilskot, er det sett fleire tilfelle av sjukdommen hos kvinner med HG (80).

På grunn av langvarig oppkast er det ikkje uvanleg at kvinner med HG får rifter i spiserøret, kalla Mallory-Weiss-rifter (76). Det er også sett ein assosiasjon mellom auka syreproduksjon i magen og alvorsgrad av svangerskapskvalme, og mange av kvinnene med HG opplever samtidig halsbrann og sure oppstøt (81, 82). Det er sett ein auka risiko for hol i tenner, muskelsvakheit og blodpropp, og nokre funn kan tyde på at kvinner innlagt med HG har større risiko for å måtte sette i gong fødsel og ta keisarsnitt. Motstridande evidens finnast på om HG kan auke risikoen for autoimmun sjukdom, brystkreft og kreft i thyroidea (83, 84).

I tillegg til desse fysiske komplikasjonane påverkar HG dei psykososiale tilhøva til kvinnene. Det at HG er ein så alvorleg sjukdom gjer at evna til å delta i kvardagslege aktivitetar er redusert. Dette inkluderer lønna arbeid, husarbeid og familieoppgåver (81, 85). Kvinnene skildrar det å gjennomgå HG som å ha store konsekvensar ved blant anna å bli sosialt isolert,

å miste evna til å ta seg av seg sjølv og andre, frykt for å skulle dø eller ønske om å ta sitt eige liv (86). Det er fleire studiar som bekreftar at livskvaliteten til kvinner som opplever HG er signifikant redusert (81, 85, 87). Det er også sett at påkjenningane ved HG kan bidra til at kvinnene utviklar psykisk sjukdom, som depresjon, angst og posttraumatisk stresslidning (65, 88, 89). Desse psykiske lidningane kan i nokre tilfelle vere utover svangerskapet og påverke evna til å ta seg av barnet. Det er også sorg knytt til tapet av ei normal svangerskapsoppleving (71, 90). I tillegg kan HG påverke vidare familieliv då studiar viser at mange opplever at tilstanden har negativ innverknad på forholdet til partner, og at dei ikkje ønsker å gjennomgå ein ny graviditet på grunn av opplevinga dei hadde av sjukdommen (81, 91).

På grunn av dei store påkjenningane ved HG er det også sett at nokre kvinner vel å terminere svangerskapet, til trass for at graviditeten i utgangspunktet var ønska (28, 92). Ein ny norsk studie fann at 2 av 5 kvinner med HG vurderte abort (92). Ein kohortstudie på 808 kvinner fann at 15,2 % hadde fått utført minst éin abort på grunn av HG. Dei mest vanlege årsakene som vart oppgitt for termineringa var manglande evne til å ta seg av familien og seg sjølv (66,7 %), frykt for at dei sjølv eller fosteret skulle dø (51,2 %) og frykt for skader på fosteret (22,0 %). Kvinnene som valde å ta abort såg ikkje ut til å ha ein meir alvorleg form for HG enn dei som valde å behalde barnet, men hadde dobbelt så ofte oppgitt at dei opplevde at helsepersonell var uforståande og ikkje tok sjukdommen deira seriøst (93).

Summen av påkjenningar gjer at mange må sjukemeldast. I Noreg vart det utført ei spørjeundersøking i 2014-2015 som viste at over 90 % av kvinner med alvorleg svangerskapskvalme hadde vore sjukemeldt på grunn av kvalmen i løpet av svangerskapet (81). Målet med ei eventuell sjukemelding er at kvinnene skal kunne gjennomføre svangerskapet med minst mogeleg belastning på mor og minst mogeleg risiko for fosteret (68). HG kan for nokre også få økonomiske konsekvensar, i hovudsak på grunn av utlegg for medisinar (86). Det at HG har så stor innverknad på kvinnene viser at det er viktig at desse kvinnene blir møtt av helsepersonell med nok kunnskap om tilstanden, slik at kvinnene kan få den behandlinga og den omsorga dei treng (92).

For fosteret

Til tross for at mildare grader av svangerskapskvalme ser ut til å ha ein beskyttande innverknad på fosteret, er det sett at når svangerskapskvalmen blir så alvorleg som hos HG-pasientar kan det gi negative utfall for fosteret. Den mest kritiske risikoen for fosteret er provosert abort (71). I tillegg ser HG hos mor ut til å gi ein auka risiko for låg fødselsvekt,

liten vekst i forhold til svangerskapslengde (SGA⁵) og for tidleg fødsel (94, 95). Dette gjeld for kvinner som har liten vektauke gjennom svangerskapet (< 7 kg) eller som har HG-symptom utover i 2. trimester (22, 96).

Fosteret er mest sensitiv for miljømessige påverknader i 1. trimester (5). Og sidan HG vanlegvis er til stades i denne kritiske perioden og kan vare gjennom heile svangerskapet, kan det tenkast å ha effekt på fosterutvikling og dermed seinare helse og velvære (95, 97). At HG fører til redusert næringsinntak heilt ned i under 50 % av anbefalt dagleg inntak, teiknar eit bilete av at det er sannsynleg at ein kan samanlikne langtidseffektar av HG med dei ein ser under hungersnaud (72, 98, 99). Underernæring i seg sjølv kan hemme fostervekst og auke risikoen for perinatale problem, i tillegg til å gi vitaminmanglar hos foster (100-102). Det er rapportert om fosterdød som resultat av tiaminmangel hos 50 % av mødrer med Wernickes encefalopati, som er ein mogleg komplikasjon av HG (80). Ein annan komplikasjon er potensiell intrakraniell blødning hos foster sekundært til vitamin K-mangel hos mor (103).

Studiane som er gjort på langtidskonsekvensane for fosteret viser motstridande funn. Nokre studiar har funne at HG gir ein auka risiko for testikkelkreft i vaksen alder, og leukemi i barnealder (99). Ein Skandinavisk studie frå 2015 fann derimot ikkje ein slik assosiasjon mellom HG og auka risiko for kreft (104). Det er også diskutert om det er ein assosiasjon mellom HG og auka risiko for hjarte- og karsjukdom og metabolske sjukdommar for fosteret i vaksen alder. Dette er ikkje bekrefta i nyare studiar (95, 105). Når det kjem til studiar på psykologisk utvikling av barn av HG-mødrer, er det funne nokre assosiasjonar til depresjon, bipolar lidning og angst i vaksen alder (99, 106). Det er også nokre studiar som peikar på ein mogleg risiko for utvikling av ADHD, lærevanskar og autisme (107-110). Dette er likevel funn som treng vidare forskning for å kunne bekreftast å vere ein konsekvens av å vekse under HG-forhold i fosterlivet, eller på grunn av mors posttraumatiske stresstilstand etter svangerskapet.

⁵ SGA: Small for gestational age. Lite barn i forhold til gestasjonsalder.

1.3 Kvalmefysiologi

Kvalme og oppkast er ein del av kroppens eigen forsvarsmekanisme mot toksiske og irriterande substansar, der det å kaste opp kan fjerne dei uønskte stoffa (111). Dette er også ein foreslått teori for bakgrunnen for svangerskapskvalme generelt (ekskludert HG), der normale nivå av kvalme potensielt kan beskytte kvinna og fosteret mot skadelege substansar i mat (112). Både kvalme og oppkast er autonome reaksjonar som kan vere ledsaga av svetting, hypotensjon, svimmelheit og bleik hud (111).

Det er mange årsaker til at ein kan oppleve kvalme og oppkast (111). Fysiologien til kvalmen er ikkje fullstendig kartlagt, og mykje av kunnskapen vi har er basert på dyremodellar (113). Det ein likevel veit er at hovudområda som er involvert i sentralnervesystemet er brekningssenteret og kjemoreseptortriggersona (CTZ) (111).

Brekningssenteret koordinerer den fysiske opplevinga av kvalme og er lokalisert i medulla oblongata. Dette er ikkje eit anatomisk avgrensa område, men heller eit nettverk av nerveceller som mottok og integrerer afferente signal frå andre områder, som høgare kortikale områder, vagusnerven, vestibulærapparatet, den gastrointestinale trakta og CTZ (73, 75).

Brekningssenteret signaliserer kvalme dersom det hopar seg opp med giftstoff eller neurotransmittorar (73). Eksempel på ein slik signaloverføring er at toksisk materiale i lumen av den gastrointestinale trakta stimulerer kjemoreseptorar i tarmmucosa til å skilje ut histamin og acetylkolin. Desse signalstoffa bringer signalet vidare til brekningssenteret gjennom vagale afferente nerver og trigger kvalme og oppkast (113). Det at brekningssenteret mottok signal frå høgare kortikale senter, gjer at ein også kan oppleve kvalme frå synsinntrykk, lukter, intense smerter og sterke emosjonelle stimuli (111).

Kjemoreseptortriggersona (CTZ) sender også signal til brekningssenteret. Tilsvarande som brekningssenteret, mottok også CTZ informasjon frå vagale afferente nerver og høgare kortikale senter. I tillegg mottok det informasjon om bevegelse frå det indre øyret via vestibulærapparatet (111). Dette er mediert av acetylkolin og histamin (113). CTZ kan også detektere toksin direkte i blodstraum og cerebrospinalvæske. Dette skuldast at blod-hjernebarrieren er relativt permeabel i dette området og at det er omslutta av eit tett kapillærnettverk. CTZ har reseptorar for serotonin, dopamin og neurokinin (113).

Dei fem hovud-neurotransmittorane som er involvert i signaloverføring av kvalme og brekningar i brekningssenteret og CTZ er acetylkolin, histamin, serotonin, dopamin og neurokinin (113). Angrepspunkta for antiemetiske legemiddel er difor reseptorar for desse neurotransmittorane (111). Til trass for ein sterk assosiasjon mellom kvalme og oppkast kan kvalme oppstå både i samanheng med oppkast eller åleine, og farmakologisk er det lettare å kontrollere oppkast enn kvalme (111, 113).

1.4 Behandling

Behandling av mildare former for svangerskapskvalme består i første rekke av ikkje-medikamentelle tiltak som kost- og livsstilråd, ingefærtilskot, akupunktur, P6-akupressur (Sea-Band®) og vitamin B6-tilskot (76, 114). Ved meir alvorlegare former, som HG, har desse tiltaka liten plass i behandlinga. Alvorsgraden gjer at medikamentell behandling, vitamintilførsel, og rehydrering med væske og elektrolyttar er naudsynt. Dersom dette ikkje er tilstrekkeleg til at situasjonen betrar seg nok til at kvinna sjølv kan innta mat og drikke, må næring tilførast via sonde eller intravenøst (76).

Målet med behandlinga er å redusere kvalme og auke livskvalitet for mor, slik at ho kan gjennomføre svangerskapet med minst mogeleg plager og minst mogeleg risiko for fosteret (68, 76). I og med at årsakene til HG ikkje er kjende består behandlinga av symptomlindring og korrigering av dei fysiologiske konsekvensane av langvarig kvalme og oppkast (43). Desse tiltaka hindrar også komplikasjonar knytt til HG (18). Behandlinga tilpassast graden av svangeskapskvalme ved å bruke SUKK-skjemaet til å diagnostisere alvorsgraden (43, 68, 76). Skjemaet kan også nyttast til å vurdere effekten av behandlinga undervegs, då redusert score kan tyde på effekt av intervensjonane (68, 72). Skjemaet gir ein SUKK-score frå 3 til 15. Ein SUKK-score på 13 eller meir er ein indikator for alvorleg svangerskapskvalme, noko som oftast vil krevje anten ambulant behandling eller innlegging på sjukehus. I begge tilfelle får kvinna tilbod om intravenøs væsketilførsel, vitamintilskot og medikamentell behandling ut i frå individuell vurdering basert på allmenntilstand, grad av dehydrering og vektnedgang (43, 76).

Vitamintilskot

Som for andre gravide er det anbefalt at kvinnene med HG tar vitamintilskot som inkluderer 400 µg folat dagleg (115). Sidan tiaminmangel er ein mogleg konsekvens av HG som kan gi alvorlege utfall, er det viktig at kvinnene også får tilskot av tiamin (vitamin B1) dersom dei har kasta opp i to veker samanhengande (76). Dette for å forebygge Wernickes encefalopati og reernæringsyndrom, som kan oppstå når full ernæring gjenopptakast utan at tiamin er blitt administrert først (80). I følgje norske retningslinjer er det anbefalt å gi tiamintilskot på 50 mg x 3 dagleg per oralt eller 100 mg oppløyst i 0,9 % NaCl som intravenøs infusjon over ½-1 time (76).

Kost- og livsstilsråd

For å redusere graden av dehydrering og underernæring er det viktig at også kvinner med HG får kost- og livsstilsråd. Sjølv om det er få studiar på effekten av desse tiltaka, kan eit tilstrekkeleg væske- og næringsinntak bidra til å redusere plagene og alvorsgraden av tilstanden (68, 71). Kostråda inneber å drikke hyppig mellom måltid, gjerne noko som inneheld elektrolyttar, og å ete små og hyppige måltid (76, 115). Det er også anbefalt å ete før ein blir svolten, då tom magesekk kan forverre kvalme ved matinntak, og å unngå mat som kvinna opplever at trigger kvalmen. Det ser ut som om kvinner blir mindre plaga av mat som er lite krydra, salt mat, tørr mat og mat som er proteinrik (40, 116, 117). I tillegg vert det råda til å få nok kvile og å unngå triggerar av kvalme, som sterke lukter, tung luft og høge lydar (76, 118).

1.4.1 Medikamentell behandling

Effekten av antiemetisk behandling av kvinner med HG har blitt studert, og viser at dette har ein viktig plass i behandlinga av kvinnene. Ein engelsk populasjonsstudie i åra 1999-2014 såg at det var færre av kvinnene med svangerskapskvalme og HG som vart innlagt på sjukehus dersom dei hadde fått antiemetisk behandling (119). Det er også sett at talet sjukehusinnleggingar på grunn av svangerskapskvalme auka med 37 % over to år når det mykje brukte antiemetikumet Bendectin® vart trekt frå den amerikanske marknaden. Dette legemiddelet bestod av antihistaminet doksylamin og vitamin B6 (120).

Både ved moderat og alvorleg svangerskapskvalme kan medikamentell behandling med antiemetika vere aktuelt (68). Dette er viktig då studiar viser at tidleg behandling av HG kan hindre utvikling av meir alvorlege symptom (121, 122). Tidleg medikamentell behandling er difor inkludert i nokre retningslinjer for behandling (62). utfordringane med tidleg behandling av HG-pasientar er at kvalme vert sett på som ein naturleg del av svangerskapet, og at kvinnene i mange tilfelle ikkje opplever å bli tatt på alvor (92). Det er også slik at det er ei generell restriktiv haldning til legemiddelbehandling av gravide, og mange får difor ikkje medikamentell behandling før symptoma er svært uttalte. Som nemnt tidlegare vert mange HG-pasientar sjukemelde, men dette er ofte utan å først prøve nokon form for antiemetisk behandling (123).

Det er fleire antiemetiske legemiddel som kan brukast i behandling av HG. Men ingen av desse legemidla har svangerskapskvalme som godkjent indikasjon, og behandling av HG med antiemetika er såkalla «off label»-bruk. Dei er likevel inkludert i veileiarar og prosedyrar for behandling av pasientar med Hyperemesis gravidarum. I Noreg er «Emesis og hyperemesis gravidarum» i «Veileder i fødselshjelp» av Norsk Gynkeologisk Foreining (NGF) den viktigaste retningslinja til bruk i behandling mot svangerskapskvalme (76). Den siste revisjonen er frå 2014 og er oppsummert i **tabell 1.2**.

Tabell 1.2: Anbefalinger av antiemetika i «Veileder i fødselshjelp 2014» av Norsk Gynekologisk Forening (76)

Legemiddelgruppe	Legemiddel	Dosering
Antihistaminar	Meklozin (Postafen©)	25 mg x 1-2 dagleg (p.o.).
	Prometazin (Phenergan©)	25 mg om kvelden (p.o./i.v./i.m.) eller 25 mg x 2-3 dagleg (p.o.)
Dopaminantagonistar	Proklorperazin (Stemetil©)	5-10 mg x 2-3 dagleg (p.o.) eller 25 mg x 1 dagleg (supp.*)
	Klorpromazin (Largactil©)*	10 mg x 2-3 dagleg (p.o.) eller 25 mg i 1000 ml 5 % glukose (i.v. infusjon over 24 timar)
	Metoklopramid (Afipran©)	10-20 mg x 3 dagleg (p.o./supp.*)
Serotoninantagonistar	Ondansetron (Zofran©)	4-8 mg x 2 dagleg (p.o.) eller 4 mg x 2 dagleg (i.m.)
Glukokortikoidar	Metylprednisolon (Methylprednisolon©)	40 mg (p.o./i.v.) i dei tre første dagar, deretter gradvis nedtrapping med dosehalvering kvar 3. dag

*Ikkje marknadsført i Noreg, men kan skaffast på registreringsfritak

Supp. = suppositorier/stikkpillar.

p.o. = peroralt/via munn.

i.m. = intramuskulært.

i.v. = intravenøst

I tillegg er det også utarbeida lokale prosedyrar ved dei ulike sjukehusa basert på denne rettleiaren (115, 124). For Haukeland Universitetssjukehus er prosedyrane som gjeld åra i denne kohorten oppsummert i **tabell 1.3**.

Tabell 1.3: Lokale prosedyrar for antiemetisk behandling av pasientar med Hyperemesis gravidarum innlagt på Kvinneklubben ved Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Prosedyre frå 2017 (124)	Prosedyre frå 2019 (115)
1. Meklozin (Postafen®) 25 mg x 2 dagleg (p.o.)	Meklozin (Postafen®) 25 mg x 2 dagleg (p.o.)
2. Proklorperazin (Stemetil®) 10 mg x 3 dagleg (p.o.)	og evt. Proklorperazin (Stemetil®) 10 mg x 3 dagleg (p.o.)
3. Klorpromazin (Largactil®) 25 mg i 1000 ml 5 % glukose (i.v. infusjon over 24 timar)	evt. Klorpromazin (Largactil®) 10-25 mg x 3 dagleg eller 25 mg i 1000 ml 5 % glukose (i.v. infusjon over 24 timar)
4. Ondansetron (Zofran®) 4-8 mg x 2 dagleg (p.o.) eller 4 mg x 3 dagleg (i.m.)	og evt. Ondansetron (Zofran®) 4-8 mg x 2 dagleg (p.o.) eller 4 mg x 2 dagleg (i.m.)
5. Metoklopramid (Afipran®, Primperan®) 10 mg x 3 dagleg (supp.) i maks 5 dagar	I alvorlege og terapieresistente tilfelle: Metylprednisolon 40 mg dagleg (p.o./i.v.) i dei tre første dagar, deretter gradvis nedtrapping med dosehalvering kvar 3. dag
6. Prednisolon 40 mg dagleg (p.o.). Trappast ned i løpet av 1-2 veker (i alvorlege og terapieresistente tilfelle)	

Supp. = suppositorier/stikkpillar.

p.o. = peroralt/via munn.

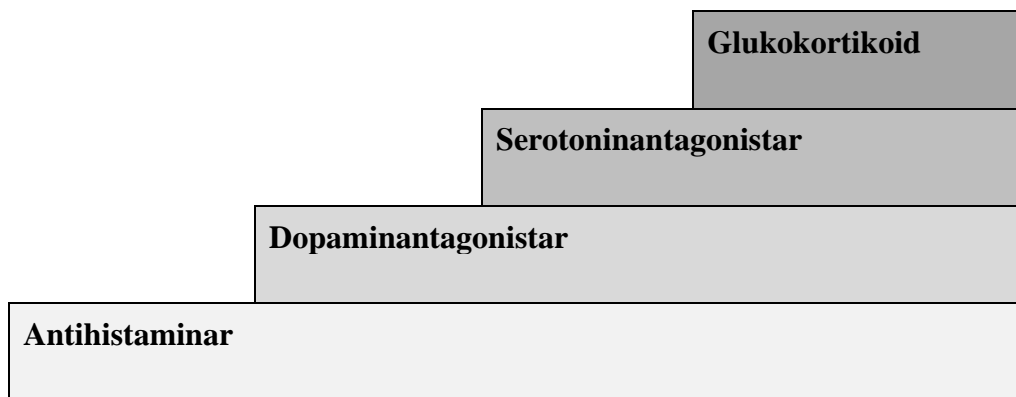
i.m. = intramuskulært.

i.v. = intravenøst

Det er ingen klare haldepunkt for at nokre av legemidla har betre effekt enn andre (40, 123, 125). Individuell respons gjer at det ved uendra eller stigane SUKK-score etter tre dagars behandling med eit antiemetikum er anbefalt å anten bytte legemiddel eller legge til eit anna antiemetikum med annan verknadsmekanisme (68). I og med at ein teoretisk sett får ein additiv effekt av å kombinere legemiddel med ulik verknadsmekanisme, er dette ofte nytta i behandlinga av HG (76, 115). Det manglar imidlertid dokumentasjon for at kombinasjonsbehandling av HG er betre enn monoterapi (18, 68, 76). Når det gjeld dosering er det nokre studiar som viser at fast dosering kan betre kontrollen av plagene betre enn behovsmedisinering, då kvinnene ofte ventar for lenge med å ta behovsmedisinane og effekten dermed vert redusert (126).

Behandlingstrappa

I retningslinjene er det anbefalt å følgje ei behandlingstrapp der ein prøver ut dei best dokumenterte legemidla først, og går vidare oppover trappa ved manglande effekt eller biverknader (**figur 1.1**). Det er også mogeleg å skifte til eit legemiddel med same verknadsmekanisme før ein går vidare på behandlingstrappa, eller eventuelt legge til legemiddel på andre trinn ved manglande effekt (68, 127, 128). Dei to øvste trinna er forbeholdt kvinner med alvorleg svangerskapskvalme (68).



Figur 1.1: Behandlingstrapp for antiemetisk behandling svangerskapskvalme og HG. Gjengitt frå artikkel av Heitmann et. al. (127).

Antihistaminar

I «Veileder i fødselshjelp» og i dei lokale prosedyrane for Kvinneklubben ser ein at første generasjons antihistaminar er førsteval blant antiemetika i behandling av HG. Dette er også gjeldande i andre land, men då ofte i kombinasjon med vitamin B6 (128).

Grunnen til at antihistaminar er førsteval blant antiemetika er at ein har mest erfaring og størst datagrunnlag på sikkerheit og effekt ved bruk i svangerskapet for desse legemidla (128). Det er gjort mange studiar på sikkerheita ved bruk i svangerskap, og desse viser ingen auka risiko for misdanningar eller risiko for foster (129). I tillegg er det færre biverknader knytt til bruken av desse samanlikna med andre antiemetika (128).

Førstegenerasjons antihistaminar verkar kvalmestillande primært ved å binde og inhibere histamin H1-reseptorar i sentralnervesystemet, og dermed redusere stimulering av brekningscenteret (111, 130). I tillegg inhiberer dei muskarinreseptorar og serotoninreseptorar, noko som også kan hemme emetisk respons (128). Førstegenerasjons antihistaminar er også førsteval når det kjem til vestibulært betinga kvalme, som reisesjuka

(130). Den antiemetiske effekten skuldast i stor grad legemiddelgruppa si evne til å krysse blod-hjerne-barrieren. Denne evna er også grunnen til at dei vanlegaste biverknadane til desse antihistaminane er sentralnervøse biverknader som døsigheit og sedasjon, i tillegg til antikolinerge biverknadar som forstopping og munntørtheit (128, 130).

Antihistaminane som vert brukt i behandling mot HG i Noreg er meklozin og prometazin (76). Meklozin er det antihistaminet med mest datagrunnlag på sikkerheit ved bruk i svangerskapet, og er difor anbefalt å prøve først (76, 128). Det finnast reseptfritt til bruk mot reisesjuka, men er reseptpliktig for andre indikasjonar (131). Prometazin er reseptpliktig og har blant anna indikasjon for bruk til førebygging og behandling av brekningar av ulike årsaker (132). I tillegg til antihistaminerg effekt, har prometazin ein svak antidopaminerg effekt (128). Det er litt mindre datagrunnlag for prometazin enn for meklozin, og prometazin er ikkje inkludert i prosedyrane for Kvinneklinikken ved Haukeland Universitetssjukehus (115, 127). Dei anbefalte doseringane for begge antiemetikane i norske retningslinjer til bruk mot HG er oppgitt i **tabell 1.2**.

Dopaminantagonistar

I tilfelle der antihistaminar og eventuelt kombinasjon med vitamin B6 ikkje gir tilstrekkeleg effekt kan ein gå vidare i behandlingstrappa. Neste steg er då å legge til eller bytte til ein dopaminantagonist (76). Dopaminantagonistane som er nemnt i norske retningslinjer er metoklopramid, proklorperazin og klorpromazin (68, 76). Klorpromazin har ikkje marknadsføringstillating i Noreg, men kan skaffast på godkjenningsfritak ved at legane søker om individuell godkjenning for den aktuelle pasienten (133). Det er ikkje nokon risiko for fosterskader knytt til bruk av nokon av desse legemidla, og den dopaminantagonisten med mest datagrunnlag for sikkerheit ved bruk i svangerskapet er metoklopramid (128, 134).

Dopaminantagonistar blir i hovudsak brukt i behandling av psykosar, men då er i høgare dosar og over lengre tidsrom enn ved bruk mot svangerskapskvalme og HG (111). Den kvalmestillande effekten skuldast blokkering av dopaminerge D₂-reseptorar i CTZ, i tillegg til blokkering av histamin- og muskarinreseptorar (111). Det finnast også dopaminreseptorar i den gastrointestinale trakta, og blokkering av desse reseptorane vil kunne stimulere motiliteten til tarmen og dermed auke ventrikkeltømminga. Denne perifere mekanismen kan kanskje bidra til ein auka kvalmestillande effekt av denne legemiddelgruppa (128).

Biverknadane til dopaminantagonistane er doserelaterte og inkluderer blant anna sedasjon (spesielt for klorpromazin), hypotensjon og ekstrapyramidale symptom som dystoni og tardiv dyskinesi⁶ (111). Proklorperazin er ikkje anbefalt å bruke i siste trimester fordi det kan gi ein auka risiko for blodtrykksfall (68). Dei anbefalte doseringane for metoklopramid, proklorperazin og klorpromazin til bruk mot HG i norske retningslinjer er oppgitt i **tabell 1.2**.

Metoklopramid

I tillegg til å vere ein dopaminantagonist, verkar metoklopramid som serotoninantagonist i høge dosar (135). Det er sett at metoklopramid har like god antiemetisk effekt som ondansetron ved bruk mot svangerskapskvalme (123). Som nemnt er metoklopramid i tillegg den dopaminantagonisten med mest data på sikkerheit ved bruk i svangerskapet.

I 2013 kom Europeiske legemiddelmyndigheiter (EMA) og deretter Statens legemiddelverk (SLV) med ei ny generell anbefaling for bruk av metoklopramid (136). Denne innebar ein maksimal døgndose på 30 mg, og at bruken av metoklopramid skulle begrenast til 5 dagar samanhengande. Anbefalingane kom for å redusere risikoen for ekstrapyramidale biverknader hos pasientane. Dette førte til at metoklopramid som stikkpilar og 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske vart trekt frå marknaden (136).

Til tross for at EMA og SLV ikkje nemnde bruk av metoklopramid ved HG spesielt, er det sett i ei tidlegare masteroppgåve at bruken av metoklopramid fekk ein signifikant nedgang etter desse anbefalingane kom (137). Ein ser også i dei nye prosedyrane for Kvinneklinikken på Haukeland Universitetssjukehus at metoklopramid er fjerna (115).

Biverknadane for metoklopramid oppstår vanlegvis innan 5 dagar etter behandlingsstart, og er mest relevant for utsette grupper (138). Dette inkluderer bruk i høge dosar, hos eldre, kvinner og barn. Det er difor viktig at kvinnene får nok informasjon om desse mogelege biverknadane, og at dei får beskjed om at metoklopramid må seponerast så tidleg som mogeleg ved oppståtte ekstrapyramidale biverknader (128). Det er også eit viktig poeng å presisere at biverknadane berre gjeld for mor, og ikkje fosteret, og at sikkerheit ved bruk i svangerskapet er godt dokumentert (68, 138).

⁶ Tardiv dyskinesi = repitative og ufrivillige muskelbevegelsar.

Serotoninantagonistar

Dersom ein ikkje har kome i mål med antihistaminar og dopaminantagonistar, kan ein gå vidare i behandlingstrappa og bytte til eller legge til ein serotoninantagonist (68, 76). Dette er i følge retningslinjene forbeholdt alvorleg svangerskapskvalme (128).

Som nemnt viser ondansetron og metoklopramid om lag like god effekt mot kvalme i nokre studiar. Ondansetron ser likevel ut til å gi færre biverknader, og ein større reduksjon i oppkast enn andre antiemetika (139, 140). Blant den ikkje-gravide befolkninga har serotoninantagonistar betre dokumentert effekt og sikkerheit til bruk mot kvalme og oppkast av ulike årsaker og alvorsgrader, enn andre antiemetika (128). I norske retningslinjer for behandling av HG er den einaste serotoninantagonisten som er nemnt ondansetron (68, 76). For anbefalt dosering sjå **tabell 1.2 og 1.3**. Ondansetron finnast tilgjengeleg som stikkpille på den norske marknaden, og er såleis det einaste antiemetiske medikamentet med denne administrasjonsformen i Noreg (141)

Ondansetron er ein selektiv serotonin 5HT₃-reseptorantagonist, som inhiberer serotoninreseptorar hovudsakleg i CTZ, men også i tynntarm og vagusnerven (111). Vanlege biverknader er hovudverk, utmatting, forstopping og døsighet. I tillegg kan det i sjeldne tilfelle gi forlengta QT-intervall, noko som gjer at personar med underliggjande risiko for arytmiar ikkje bør bruke denne. Det er også ein liten risiko for utvikling av serotonergt syndrom (128, 142).

Grunnen til at ondansetron berre er anbefalt ved alvorlege former for svangerskapskvalme er at det er noko motstridande funn i studiar på sikkerheita ved bruk av ondansetron i 1. trimester (125, 128). Ein oversiktsartikkel frå 2018 gjekk gjennom ti publiserte studiar, der to av dei fann ein auka risiko for medfødde misdanningar dersom mor hadde brukt ondansetron i tidleg svangerskap (143). Den eine av desse var ein svensk studie frå 2014 som fann ein signifikant auka risiko for kardial septumdefekt (144). Dette vart likevel ikkje funne i ein dansk registerstudie frå 2013, som hadde eit meir solid studiedesign (145). Den andre studien som var sett på var ein studie frå 2012 som fann ein liten auka risiko for ganespalte (146). Risikoen for ganespalte har også vore sett i seinare studiar. To studiar frå 2018 fann ein svak assosiasjon mellom bruk av ondansetron og ganespalte (147, 148). Den eine av desse var ein stor amerikansk kohortstudie med solid studiedesign, som inkluderte 88 467 kvinner som hadde vore eksponert for ondansetron i første trimester. Denne fann ein liten auka risiko for leppe-gane-spalte, men ikkje hjartemisdanningar eller fosterskader generelt (148). Studien

fann ein relativ risiko på 1,24 for ganespalte (95 % konfidensintervall: 1,03 – 1,48), noko som forfattarane kommenterer at vil tilsvare om lag tre ekstra tilfelle per 10 000 gravide som blir behandla med ondansetron (148). Ein tredje stor amerikansk kohortstudie frå 2018 fann ein liten auka risiko for fleire ulike strukturelle misdanningar, inkludert ulike typar hjartemisdanningar, men ettersom denne studien har fleire metodologiske svakheiter er det utfordrande å tolke resultatata (149).

Ein systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse frå 2019 inkluderte seks kohortstudiar og to kaskontroll studiar. Denne fann at ondansetron ikkje gav nokon signifikant auka risiko for medfødde misdanningar, hjartedefektar eller kombinert leppe-kjeve-ganespalte når eksponerte barn vart samanlikna med kontrollar (150). Den kunne likevel ikkje utelukke ein risiko for isolert ganespalte, då dette gav motstridande resultat. Ingen av dei to store amerikanske kohortstudiane var inkludert i analysane, noko forfattarane av oversiktsartikkelen og metaanalysen sjølv også kommenterer. Dei opnar opp for at det er mogleg at inklusjon av dei to nemnte studiane ville ha antyda ein liten, men statistisk signifikant auka risiko for leppe-kjeve-ganespalte (150). Ein nyare engelsk retrospektiv kohortstudie frå 2019 som såg på 2722 svangerskap fann igjen ein assosiasjon med ventrikulær septumdefekt, som utgjer om lag ein ekstra for kvart 330 svangerskap dersom eksponert (151).

Sjølv om det skulle vere ein auka risiko for ganespalte eller septumdefekt er den absolutte risikoen i alle tilfelle svært låg (127). Samla sett er det difor brei einigheit i litteraturen om at det truleg vil innebere større risiko for foster ved ubehandla HG enn bruk av ondansetron, også i 1. trimester (150, 152-154). Bruk etter første trimester er lite undersøkt, men inneber lite truleg risiko då den kritiske tida for fosterutvikling er forbi (154). Den danske registerstudien, nemnt tidlegare, fann ingen auka risiko for spontanabort, for tidleg fødsel eller låg fødselsvekt ved bruk etter første trimester (127, 145).

Glukokortikoid

Siste steg på behandlingstrappa er å prøve glukokortikoidar. Det er presisert at dette er forbeholdt alvorlege og terapieresistente tilfelle svangerskapskvalme som ikkje oppnår tilfredsstillande effekt av annan behandling (76, 115, 128). Det er også nemnt at det er mest aktuelt å nytte under sjukehusopphald (68).

Glukokortikoid er vanlegvis nytta mot ulike inflammatoriske tilstandar eller ved binyrebarksvikt, men blir også brukt mot cytostatikainduisert kvalme (155). Verknadsmekanismen til glukokortikoidar mot kvalme er ikkje endå forstått (128). Grunnen til at ein er meir restriktive ved bruk av glukokortikoidar er at effekten mot svangerskapskvalme er usikker og at det er auka risiko for biverknader hos mor samanlikna med andre antiemetika (128). Studiar på antiemetisk effekt av glukokortikoidar er motstridande. Det er likevel nokre studiar som viser at det har effekt, spesielt ved svært alvorlege og refraktære tilfelle av svangerskapskvalme (128, 156). Ein nyleg oversiktsartikkel fann ein reduksjon i reinnleggingar på sjukehus samanlikna med placebo, men ingen auka effekt i forhold i metoklopramid. Det var heller ingen reduksjon i antal døgn innlagt på sjukehus samanlikna med placebo (123).

Nokre studiar har vist at glukokortikoid gir ein auka risiko for leppe-gane-spalte ved bruk før 10. svangerskapsveke, men nyare studiar har ikkje klart å bekrefte desse funna (157). Det er likevel anbefalt å vere forsiktig med bruk av desse legemidla i første trimester, og spesielt før veke 10, slik at ganen er ferdig utvikla (18, 128).

Bruk av glukokortikoidar er generelt knytt til ein del biverknader. Dette inkluderer blant anna auka appetitt, hudforandringar, refluks, søvnforstyringar, osteoporose og diabetes (111, 155). Dette er mest relevant ved bruk av høge dosar og over lengre tid enn det som er anbefalingane for HG-pasientar. Likevel bør det monitorerast for hyperglykemi, då desse kvinnene vil vere meir utsett for å få svangerskapsdiabetes (128). I norske retningslinjer er det metylprednisolon som er anbefalt, med dosering vist i **tabell 1.2 og 1.3**. Behandlinga bør seponerast dersom den ikkje har effekt etter 3-4 dagar (76, 115, 128). Dersom effekt, kan doseringa trappast ned med halvering av dosen kvar 3. dag, som presisert i dei norske retningslinjene (76).

Annan legemiddelbehandling

Som nemnt tidlegare er mange av kvinnene med HG også plaga med halsbrann og sure oppstøt. Det er studiar som tyder på at reduksjon av syrerelaterte symptom korrelerer med reduksjon av svangerskapskvalme, og at kvalme og SUKK-score vert redusert ved bruk av syredempande legemiddel (82). Helsepersonell er difor oppmoda til å undersøke om pasientane er plaga med dette og eventuelt behandle med syredempande legemiddel (71). Norske retningslinjer anbefalar omeprazol (Losec®) 20 mg x 1 dagleg per oralt (76, 115). Det er også anbefalt å gi tromboseprofylakse til pasientar som er lite mobile, som ved sjukehusinnlegging (115, 124). I prosedyren til Kvinneklinikken frå 2019 er det spesifisert

dagleg subkutan injeksjon av Fragmin 2500 IE (115).

1.4.2 Væskebehandling, enteral og parenteral ernæring

Ei vanleg følgje av HG er som nemnt dehydrering, elektrolyttubalanse og underernæring. I og med at dette kan ha alvorlege konsekvensar er det ofte naudsynt med sjukehusinnlegging og behandling med rehydrering og eventuelt næringstilførsel (71). Dei fleste kvinner med HG vil oppleve at symptoma betrast etter behandling med intravenøs væske, vitaminar og antiemetika (22). Dersom dette likevel ikkje har god nok effekt, kan ei nytte enteral eller parenteral ernæring (76).

Når det kjem til intravenøs væsketilførsel er det i følgje den norske veileiaren for fødselshjelp sterkt anbefalt å gi rehydrering med væske og elektrolyttar til pasientar med alvorleg svangerskapskvalme. Vanleg oppstart er to liter Ringer-acetat eller isotont NaCl i starten og deretter vedlikehaldsbehandling på ein liter per dag til kvinna kan drikke og ete tilstrekkeleg sjølv. Elektrolyttane vert tilsett, fortrinnsvis i isotont NaCl, ut i frå kva mineralar kvinna manglar (115). Alternativt kan glukose bli gitt, men då etter administrering av tiamin for å unngå Wernickes encefalopati (76).

Dersom tilstanden ikkje betrar seg etter bruk av antiemetika og intravenøs væsketilførsel, eller det føreligg eit vekttap som overstig 5 %, er det anbefalt å gi enteral ernæring (76).

Enteral ernæring (EN) er flytande næring tilført via sonde gjennom nasa til mage eller tarmkanalen. EN er førsteval blant ernæringstiltaka fordi kliniske studiar har vist at tarmhelse bevarast betre og at det er mindre risiko for komplikasjonar hos pasientane samanlikna med parenteral ernæring (158, 159). Dersom kvinna kan handtere sondenæringa praktisk, kan ho utskrivast med dette. Sondenæringa trappast gradvis ned ved betring, og fjernast dersom kvinna har klart seg med eige næringsinntak i to døgn (76).

Eit anna ernæringsalternativ er parenteral ernæring (PN). Parenteral ernæring er i følgje prosedyrar ved Kvinneklubben anbefalt å gi ved 2.-3. innleggingsdøgn dersom SUKK held seg over 13, prealbumin < 20 g/l og/eller ein ikkje har reetablert pregravid vekt (115). PN er næring gitt direkte i blodbana gjennom ein perifer eller sentral vene. PN vert brukt i hovudsak

når EN har gitt store komplikasjonar eller som supplement til EN under opptrappingsfasen (160). Men det kan også brukast i perifer vene parallelt med korrigerende av væske- og elektrolyttforstyrningar (76). Infusjon gjennom perifer vene kan berre nyttast i ein kortare periode, så ved behov for ernæring over tid kan det bli lagt inn eit sentralt venekateter (SVK). Dersom heile døgnbehovet for ernæring vert gitt som intravenøst ernæring vert det kalla total parenteral ernæring (TPN). Det er verdt å merke seg at vitaminar og mineralar ikkje inngår i parenterale næringsløyser, det må difor tilsettast for å unngå alvorlege vitaminmanglar hos pasientane (160). På grunn av tarmhelse og komplikasjonar er TPN via SVK berre brukt dersom andre ernæringsformer ikkje er vellukka (76).

1.5 Kvifor studere antiemetisk behandling av gravide med Hyperemesis gravidarum i ein sjukehuskohort?

Til tross for at HG er den vanlegaste årsaka til innlegging i første trimester og den nest største årsaka til sjukehusinnlegging blant gravide generelt, er det sett at kvinnene opplever svært varierende behandling og forståing for tilstanden i den norske helsetenesta. Det er med bakgrunn i dette interessant å kartlegge kva som faktisk er blitt gitt av antiemetisk behandling til denne pasientgruppa på Haukeland Universitetssjukehus. I tillegg er det i lys av dei nye retningslinjene om bruk av metoklopramid og dei nye studiane på ondansetron interessant å sjå om dette har påverka bruken av desse legemidla hos denne pasientgruppa.

Det er tidlegare henta ut data om bruk av antiemetika ved Kvinneklubben ved Haukeland Universitetssjukehus i åra 2002-2011 og 2012-2016 i to masteroppgåver.

Den første kohorten (2002-2011) viste at over halvparten av kvinnene ikkje hadde fått antiemetika før sjukehusinnlegginga. Dette gjaldt spesielt kvinner med ikkje-kaukasisk opphav og kvinner som hadde gått ned mindre enn 5 % av pregravid vekt. Studien fann også at bruken av antiemetika auka i løpet av 10-årsperioden, både før og under sjukehusinnlegginga. Det mest brukte legemiddelet på sjukehus var metoklopramid (54 %), til tross for at verken lokale eller nasjonale retningslinjer inkluderte denne. Bruken av ondansetron auka også i denne perioden (161).

Den andre kohorten (2012-2016) viste at bruken av antiemetika før innlegging på sjukehus vart redusert i 5-årsperioden. Dei som hadde fått antiemetika hadde signifikant større gestasjonslengde ved innlegging enn dei som ikkje hadde fått antiemetika først. Det mest brukte antiemetika under innlegginga var meklozin (79 %). Det var ein signifikant reduksjon i bruken av metoklopramid under innlegging etter at dei nye nasjonale retningslinjene om fråråda bruk utover fem døgn vart publisert (22 %). Det vart sett at fleire av kvinnene fekk resept på antiemetika ved utskriving samanlikna med den første kohorten (90 % mot 72 %) (137).

Etter desse to kohortane vart studert er spørjeskjemaet SUKK (**vedlegg 9.1** – SUKK-skjema) tatt i bruk rutinemessig ved Haukeland Universitetssjukehus. Dette for å kartlegge og monitorere symptomgrad for kvinnene som er innlagt. Det er difor også av interesse å sjå om ulik grad av SUKK-score gjenspeglar ulik behandling av kvinnene innlagt med HG i denne studien.

I tillegg til desse masteroppgåvene om bruk av antiemetika er det utført ein studie som såg på væske- og ernæringsbehandling av kvinner med HG innlagt ved Kvinneklinikken på Haukeland Universitetssjukehus i perioden 2002-2011 (22). Denne studien delte kvinnene inn i tre væske- og ernæringsgrupper, som gjenspeglar grad av sjukdomspåverknad. Intravenøs væsketilførsel viste seg å vere ein indikator for mild HG, medan perifer ernæring og enteral ernæring/TPN er assosiert med alvorleg HG. Det kan i lys av dette vere interessant å samanlikne kva medikamentell behandling kvinnene i dei ulike ernæringsgruppene mottok før og under innlegging også i denne kohorten.

Ved å studere åra 2017 til første halvdel av 2019 kan ein, saman med funn frå tidlegare kohortar frå same sjukehus, samanlikne behandlinga for kvinner innlagt med HG ved Haukeland Universitetssjukehus med kvinner innlagt ved andre norske sjukehus før det kjem ein ny veileiar frå Norsk gynekologisk forening i behandling av HG.

2 Formål og problemstillinger

2.1 Formål

Målet med denne studien var å studere og evaluere antiemetisk behandling av kvinner innlagt med Hyperemesis gravidarum på Kvinneklinikken ved Haukeland Universitetssjukehus i tida frå 01.01.2017 til og med 30.06.2019.

2.2 Problemstillinger

Problemstillingane ein søker svar på i denne studien er følgjande:

- Kor mange har fått behandling med antiemetiske legemiddel før og under innlegging på sjukehus, og kva antiemetika er blitt brukt?
- Kan bruk av antiemetiske legemiddel før innlegging på sjukehus relaterast til spesifikke maternelle karakteristika og alvorsgrad av HG?
- Har grupper med ulike grader av HG (klassifisert på bakgrunn av tre ulike væske- og ernæringsgrupper) fått ulik antiemetisk behandling?
- Er det ein samanheng mellom bruk av antiemetika før og under første innlegging i forhold til om kvinnene blir reinnlagt eller ikkje?
- Kor mange har brukt kombinasjonar av antiemetika og kva kombinasjonar er nytta?
- Kor mange har fått perorale vitaminar og syrenøytraliserande behandling under sjukehusopphald, og kva er blitt brukt?
- Kor mange har fått resept på antiemetika ved utskrivning frå sjukehus?
- Kva biverknader er rapportert i journal for dei ulike antiemetika?
- Er det observert endringar i bruk av antiemetika i løpet av denne perioden?
- Har bruken av metoklopramid endra seg etter dei nye anbefalingane frå legemiddelmyndigheitene?

3 Materiale og metode

3.1 Metode og studiepopulasjon

Studien er ein retrospektiv kohortstudie av kvinner innlagt med Hyperemesis gravidarum ved kvinneklinikken Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.2017 til 30.06.2019.

Metode og inklusjonskriteriar er tilsvarande som to tidlegare masteroppgåver på emnet (137, 161). Dette for at desse kohortane skal kunne samanliknast og omarbeidast i større forskingsprosjekt i framtida. Kvantitative data undersøkast og analyserast for å finne svar på problemstillingar knytt til behandlinga av pasientar med Hyperemesis gravidarum.

Alle pasientar som var registrert med ICD-10 diagnosekode O21 (sterke svangerskapsbrekningar) i denne perioden er evaluert retrospektivt. Pasientar som oppfylte følgjande kriteriar vart inkludert i studien:

- Diagnosekode O21.1 (Svangerskapsbrekningar med metabolske forstyrringar)
- Første innlegging før gestasjonsveke 20
- Oppfylting av minst 2 av 3 følgjande kriteriar: Vekttap, dehydrering og/eller elektrolyttforstyrringar/ketonuri.

Data vart henta frå det elektroniske journalsystemet, DIPS (Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sjukehus), og Meona (elektronisk oversikt over kurver og legemiddellogistikk).

3.2 Gjennomføring

Pasientane vart identifisert frå sjukehuset sitt diagnoseregister med ICD-10 diagnosekode O21 og dato for første innlegging eller polikliniske time. Kvar pasient fekk tildelt sin eigen studiespesifikke ID og dermed anonymisert før dataregistrering. Informasjon om pasienten, svangerskapet og behandling vart henta ut og overført til predefinerte registreringsskjema. Data vart kvalitetssikra ved gjennomgang av ein pilotkohort (10 pasientar) saman med veileiar. Korrigeringar av registreringsskjema vart gjort på bakgrunn av denne kvalitetssikringa.

Dei to registreringsskjemane som vart brukt til uthenting av datamaterialet var «SUKK-F - Helse Bergen» og «Antiemetika SUKK-F» (**vedlegg 9.2: Registreringsskjema**). Etter utfylling av desse papirskjemane, vart data vedrørende pasientane som oppfylte inklusjonskriteriane overført til SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for vidare analyser.

3.3 Data henta frå andre kjelder

Fødselstal for studieperioden: For å berekne raten av fødande som vart innlagt med HG vart det innhenta data om fødselar ved Haukeland Universitetssjukehus i åra 2017-2018 frå Medisinsk Fødselsregisters statistikkbank (162), og januar til juni 2019 frå Kvinneklubben, Haukelands styringsdata (163).

Utvikling i bruk av antiemetika: For å sjå på utviklinga i bruk av antiemetika for kvinner innlagt med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklubben ved Haukeland Universitetssjukehus vart det inkludert data frå 5-årskohorten til førre masteroppgåve. Dette er tal frå tidsrommet 2012-2016, publisert av Anne-Kristine Bryn (137). I tillegg vart tal for åra 2008-2011 henta frå masteroppgåva til Cathrine Kristiansen for å studere utviklinga av bruk av metoklopramid under sjukehusinnlegging.

3.4 Målevvariablar og val gjort ved analysing

Skjemaet «SUKK-F – Helse Bergen» (**vedlegg 9.2.1: SUKK-F – Helse Bergen**) inkluderer informasjon om kvinna, innleggingane, svangerskapet, svangerskapsutfall, poliklinisk behandling og ernæringsbehandling. Følgjande val vart gjort ved registrering og analysing i SPSS:

- **Alder:** Fødselsdato vart registrert som den 15. i månaden for å anonymisere data. Alder er berekna ut frå fødselsdato og dato for innlegging. Ved kategorisering er alder delt inn i tre kategoriar: < 25 år, 25 – 34 år og ≥ 35 år.
- **Etnisitet:** (kaukasisk/asiatisk/afrikansk/arabisk/latinamerikansk) vart registrert ut i frå kva land dei kom frå i følgje «Helsekort for gravide» eller pasientjournal. Kaukasisk vart brukt i tilfelle der personen ikkje fall innanfor dei andre kategoriane. Dersom

nokon var registrert som «halvt» ein etnisitet vart pasienten registrert som denne etnisiteten. Ved kategorisering vart det skilt mellom «kaukasisk» eller «anna».

- **Svangerskapslengde:** Gestasjonslengde ved første innlegging ved Kvinneklinikken vart kalkulert ut i frå terminultralyd. I dei tilfella der det ikkje var registrert ein termindato, vart svangerskapslengda fastsett ut i frå ultralydundersøking ved innlegging. Dette gjaldt kvinner som fødte ved eit anna sjukehus eller som ikkje fullførte svangerskapet.
- **Gravida:** (antal graviditetar) vart registrert som 1 eller fleire. Ved kategorisering vart det skilt mellom dei som var gravida 1 og dei som var gravida > 1.
- **Paritet:** (antal tidlegare fødselar) vart registrert som 0 eller fleire. Ved kategorisering vart det skilt mellom paritet 0 og paritet ≥ 1 .
- **SUKK- og livskvalitetsscore:** I tilfelle der SUKK- eller livskvalitetsscore var oppgitt med to verdiar ved same dag vart det konsekvent registrert det høgaste talet på begge. Endring i SUKK-score vart rekna som SUKK-score ved innlegging minus SUKK-score ved utskriving. Endring i livskvalitetsscore vart rekna som livskvalitetsscore ved utskriving minus livskvalitetsscore ved innlegging på sjukehus. Ved kategorisering av SUKK-score er det skilt mellom moderat (SUKK: 7-12) og alvorleg svangerskapskvalme (SUKK ≥ 13).
- **Tidlegare HG:** Dersom ingen tidlegare HG var nemnt, vart det registrert at kvinna ikkje har hatt HG før. HG i tidlegare svangerskap vart berre medrekna for dei som hadde vore gravide tidlegare (gravida > 1). Ved kategorisering var det skilt mellom dei som hadde hatt HG før og ikkje.
- **Pregravid KMI:** vart målt ut i frå pregravid vekt og høgde (kg/m^2). Ved kategorisering vart det delt inn i følgjande: Undervektig (KMI <18,5), normalvektig (KMI:18,5-24,9), overvektig (KMI: 25-29.9) og fedme (KMI ≥ 30).
- **Vekttap:** er rekna som pregravid vekt minus vekt ved første innlegging. Ved kategorisering vart det delt inn i < 5 % og ≥ 5 % vekttap. Dette er rekna som prosent av pregravid vekt. Vektendring er rekna som vekt ved første innlegging minus pregravid vekt.
- **Reinnlegging:** dersom kvinnene hadde ≥ 2 innleggingar vart dei rekna som reinnlagt.
- **Ernæring** er delt inn i tre grupper; dei som berre fekk intravenøs væske, kvinner som berre fekk parenteralt ernæringstilskot (PN) og kvinner som fekk enteral ernæring

og/eller TPN. Dei kvinnene som fekk både PN og EN under innleggingane vart inkludert i gruppa for enteral næring og/eller TPN.

Skjemaet «**Antiemetika SUKK-F**» (vedlegg 9.2.2: Antiemetika SUKK-F) inkluderer informasjon om antiemetisk behandling. Følgjande val vart gjort ved registrering og analysering i SPSS:

- **Antiemetika:** før, under og etter innlegging vart registrert som virkestoff.
- **Kombinasjonar:** av antiemetika vart berre registrert dersom brukt ved innlegging på sjukehus (ikkje før innlegging eller poliklinisk). Kombinasionar vart registrert dersom to eller fleire antiemetika med ulike virkestoff vart gitt same dag, uavhengig om det vart gitt som fast dosering eller ved behov.
- **Legemiddel ved utskriving:** vart registrert uavhengig av kva innlegging dei var gitt ved. Dersom eit legemiddel fekk ny dosering, administrasjonsform eller nytt regime (fast/behov) vart dette legemiddelet registrert på nytt med den eventuelle endringa som var gjort. Dersom det ikkje var nokon informasjon om legemiddel gitt ved utskriving vart dette ikkje registrert.
- **Syrenøytraliserande, fragmin, haldol, kortison og vitaminar:** vart berre registrert dersom gitt i løpet av sjukehusinnlegginga. Berre perorale vitaminar vart registrert.
- **Dosering, doseringsregime og administrasjonsform** vart registrert for det aktuelle antiemetikum for kvar innlegging det vart gitt. Dersom eit legemiddel var gitt til ulike dosar under same innlegging, vart den høgaste døgndosen registrert, uavhengig om det var gitt fast eller ved behov. Ei kvinne kan difor ha fått registrert same antiemetikum med same eller ulik dosering, administrasjonsform og doseringsregime fleire gonger, dersom ho hadde fleire innleggingar. Legemiddelregime (fast eller ved behov) og dosering var ikkje alltid oppgitt. Det vart i desse tilfella ikkje registrert noko legemiddelregime eller dose.
- **Antiemetika under innlegging:** Dersom kvinna var innlagt fleire gongar vart data om bruk av antiemetika for alle innleggingane behandla under eitt i analysane. Ved analysering av antiemetika brukt i forhold til om kvinnene blei reinnlagt, er data om antiemetika begrensa til første innlegging. Dersom pasienten ikkje var registrert med kurver i Meona vart legemiddelet som var oppgitt brukt i journalnotata registrert som brukt dagleg under opphaldet, med mindre seponering var notert i journalen.

3.5 Statistiske analyser

Statistiske analyser av data vart utført ved bruk av Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versjon 25 (IBM; New York, USA). Det vart gjort ikkje-parametriske analyser då få variablar var normalfordelte og datasettet er relativt lite. Alle testar som er gjort er tosidige med eit signifikansnivå på $p < 0,05$.

I SPSS vart følgjande statistiske analyser nytta:

Shapiro-Wilk test

Det vart undersøkt om variablane som skulle analyserast var normalfordelte ved å nytte Shapiro-Wilk test. Ved p-verdi $< 0,05$ vart nullhypotesen om normalfordelte data forkasta.

Deskriptiv statistikk og krysstabulering

Deskriptiv statistikk vart brukt til å vise frekvensen av ulike variablar og krysstabulering vart nytta for å sjå koplinga mellom ulike frekvensfordelingar. Kontinuerlege variablar er presentert med median og 95 % konfidensintervall (KI) for medianen. Kategoriske variablar er presentert med antal og prosent i kvar kategori. Median er brukt i staden for gjennomsnitt då denne er meir representativt i tilfelle der variablane ikkje er normalfordelte.

Kji-kvadrat test

Kji-kvadrat test vart brukt til å sjå om assosiasjonen mellom kategoriske variablar var signifikant ulik i ulike grupper. Denne vart brukt til å sjå på samanhengen mellom ulike materielle karakteristika og bruk av antiemetika før innlegging (tabell 4.2), skilnader mellom ulike væske- og ernæringsgrupper (tabell 4.7), og skilnadar ved første innlegging mellom kvinner som vart reinnlagt eller ikkje (tabell 4.9). Eit av krava ved bruk av Kji-kvadrat testen er at ingen av dei forventa verdiane er under fem for 2×2 tabellar. Dersom tabellen er større enn 2×2 , som for KMI som har fire kategoriar, er kravet at under 20 % har ein forventa verdi under fem. I tilfelle der dette kravet ikkje vart møtt vart det nytta **Fisher's exact test**. Dersom p-verdien var mindre 0,05 vart nullhypotesen om ingen assosiasjon mellom variablane forkasta. Det var i desse tilfella sett ein assosiasjon mellom variablane.

Mann-Whitney U-test

Mann-Whitney U-test vart brukt til å sjå om det var ein signifikant skilnad i median mellom ulike grupper i tilfelle med kontinuerlege variablar. Denne vart brukt for å sjå på materielle karakteristika blant kvinnene som fekk legemiddel før innlegging mot dei som ikkje fekk det

(tabell 4.3). Dersom p-verdien er under 0,05 må nullhypotesen forkastast, og det er ein signifikant skilnad mellom gruppene som har fått legemiddel og dei som ikkje har fått det. I tilfelle der det vart samanlikna tre eller fleire grupper vart **Kruskal-Wallis test** nytta. Denne vart brukt for å samanlikne blant anna bruk av antiemetika i ulike væske- og ernæringsgrupper (tabell 4.7), og endring i SUKK-score og livskvalitets-score blant kvinner med ulikt antal antiemetika brukt under første innlegging.

Tidsserieplott

Tidsserieplott vart nytta til å sjå om dei nye retningslinjene om bruk av metoklopramid frå legemiddelmyndigheitene påverka bruken av dette antiemetikumet i sjukehus for pasientar med Hyperemesis gravidarum. For å få like lang observasjonsperiode før og etter endringa, er det inkludert data frå begge dei tidlegare masteroppgåvene som er skrive om antiemetikabruk for kvinner hospitalisert for HG på Haukeland Universitetssjukehus (137, 161). Tala for åra 2008-2011 er henta frå masteroppgåva til Cathrine Kristiansen (161), og tala frå 2012-2016 er henta frå masteroppgåva til Anne-Kristine Bryn (137). Åra 2017-2018 kjem frå kohorten til denne studien. Det var først funne kor mange pasientar som hadde fått metoklopramid i kvart kvartal frå 2008 til 2018. 1. kvartal vart rekna frå januar til mars, 2. kvartal frå april til juni, 3. kvartal frå juli til september og 4. kvartal frå oktober til desember. Antalet pasientar per kvartal vart deretter funne i prosent av antal kvinner innlagt med HG det same året. Dette talet var nytta vidare, og det vart funne sentralt glidande gjennomsnitt for dette før og etter dei nye retningslinjene. Det vart også nytta lineær regresjon for å sjå på utviklinga av bruken. I og med at tala for bruken ikkje var normalfordelte vart det nytta Mann-Whitney U-test for å undersøke om det var ein signifikant endring i bruken av metoklopramid før og etter intervensjonen.

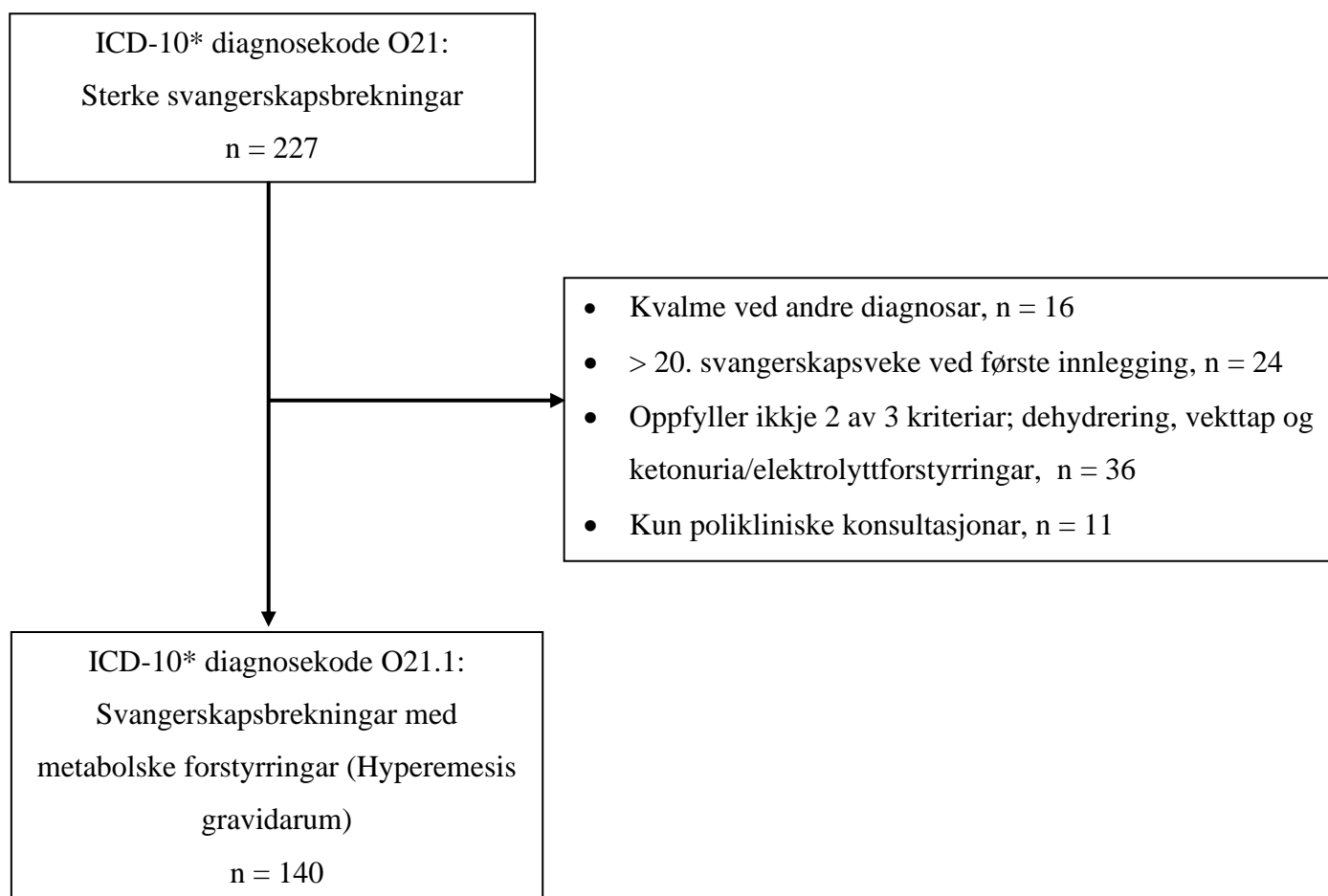
3.6 Etikk og personvern

Denne studien er behandla og godkjend av Personvernombodet ved Haukeland Universitetssjukehus (2017/1383). Regional Etisk Komite (REK) har bekrefta at prosjektet ikkje er meldepliktig fordi det reknast som ein kvalitetssikringsstudie (2018/2305) og at det difor heller ikkje treng å innhentast samtykke frå individuelle pasientar. Alle personidentifiserbare data vart anonymisert før overføring til registreringskjema og utføring av statistiske analyser. Studien følgjer med dette reguleringane knytt til behandling av helseopplysningar.

4 Resultat

4.1. Studiepopulasjonen

Ved Kvinneklubben på Haukeland Universitetssjukehus var det totalt 227 pasientjournalar med ICD-10 diagnosekode O21; Sterke svangerskapsbrekningar i perioden 01.01.17 – 30.06.19. Blant desse var det 140 kvinner som oppfylte inklusjonskriteriane og vart rekna under diagnosekode O21.1; Svangerskapsbrekningar med metabolske forstyrningar (HG). Flytskjema for utveljing av studiepopulasjon er vist i **figur 4.1**.



*ICD-10: International Classification of Diseases, 10. revisjon. WHO sitt internasjonale diagnosesystem.

Figur 4.1: Flytskjema for utveljing av studiepopulasjonen: Kvinner innlagt med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklubben, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

I perioden 1. januar 2017 til 30. juni 2019 var det 12 037 fødsler ved Haukeland Universitetssjukehus. Dette gir ein insidens for innlegging for Hyperemesis gravidarum på 1,2 % (95 % konfidensintervall 1,0 -1,4).

Karakteristika til dei inkluderte kvinnene som var innlagt med Hyperemesis gravidarum i tidsperioden for studien er oppsummert i **tabell 4.1**.

Tabell 4.1: Karakteristika til studiepopulasjonen; 140 kvinner innlagt med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Variablar	N*	Median (95 % konfidensintervall)	Minimum – maksimum
Alder (år)	140	29 (27 – 30)	17 – 41
Gravida	136	2 (2 – 2)	1 – 9
Paritet	139	1 (0 – 1)	0 – 3
Pregravid KMI (kg/m²)^a	131	24,8 (23,7 – 25,7)	18,0 – 46,5
Ved første innlegging:			
Vekt (kg)	134	64,0 (60,2 – 68,9)	42,6 – 137,9
Vektendring (kg) ^b	129	-3,9 (-2,6 – -4,0)	-19,0 – 4,0
Gestasjonslengde (veker) ^c	139	9 (8 – 9)	5 – 19
SUKK-score	136	14 (13 – 14)	7 – 15
Livskvalitets-score	105	2 (2 – 3)	0 – 10
Antal innleggingar	140	1 (1 – 1)	1 – 5
Totalt antal dagar innlagt	140	3 (3 – 4)	1 – 29
Antal polikliniske konsultasjonar	140	0 (0 – 0)	0 – 13
	N*	Antal (%)	
Røyking under graviditet	135	0 (0 %)	
Tidlegare HG^d	100	43 (31 %)	
Væskebehandling mottatt	140	140 (100 %)	
Parenteral ernæring mottatt	140	35 (25 %)	
Enteral ernæring mottatt	140	14 (10 %)	

* Antal av studiepopulasjonen som har dette registrert

a Kroppsmasseindeks berekna frå pregravid vekt

b Vektendring frå pregravid til første innlegging

c Svangerskapslengde er basert på terminultralud eller ultralyd ved innlegging

d Tidlegare HG er berre inkludert for dei som har hatt tidlegare svangerskap (gravida > 1)

4.2 Bruk av antiemetika før innlegging

4.2.1 Maternelle karakteristika og bruk av antiemetika før sjukehusinnlegging

Maternelle karakteristika sett i lys av om kvinnene hadde brukt antiemetika før innlegging eller ikkje, er oppsummert i **tabell 4.2 og 4.3**. Totalt hadde 2/3 av studiepopulasjonen brukt antiemetika før første innlegging. Det var signifikant fleire kvinner med kaukasisk etnisitet og signifikant fleire som var i aldersgruppa 25-34 år som hadde fått antiemetika før innlegging. Det var også skilnad i gestasjonslengde ved første innlegging, der dei som fekk antiemetika før innlegging hadde ein signifikant større gestasjonslengde (median: 9 veker) enn dei som ikkje hadde fått det (median 8,5 veker). Andre maternelle karakteristika som vart undersøkt var ikkje signifikant forskjellig i dei to gruppene.

Tabell 4.2: Maternelle karakteristika i kategoriske variablar og bruk av antiemetika før første innlegging for Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Maternelle karakteristika	Totalt	Bruk av antiemetika før innlegging		P-verdi Kji- kvadrat test
		Ja n = 94 (67 %)	Nei n = 46 (33 %)	
	n (% av 140)	n (% av 94)	n (% av 46)	
Alder	n = 140			
< 25 år	29 (21 %)	14 (15 %)	15 (33 %)	0,036
25 – 34 år	98 (70 %)	72 (77 %)	26 (56 %)	
≥ 35 år	13 (9 %)	8 (8 %)	5 (11 %)	
Pregravid KMI^a	n = 131			
Undervektig (<18,5)	3 (2 %)	2 (2 %)	1 (2 %)	0,956*
Normalvektig (18,5-24,9)	64 (46 %)	43 (46 %)	21 (46 %)	
Overvektig (25-29,9)	44 (31 %)	31 (33 %)	13 (28 %)	

Fedme (≥ 30)	20 (14 %)	13 (14 %)	7 (15 %)	
SUKK-score ved første innlegging	n = 136			
Moderat (7-12)	33 (24 %)	20 (21 %)	13 (28 %)	0,376
Alvorleg (≥ 13)	103 (74 %)	71 (76 %)	32 (70 %)	
Gravida	n = 136			
Gravida 1	36 (26 %)	24 (26 %)	12 (26 %)	0,796
Gravida > 1	100 (71 %)	69 (73 %)	31 (67 %)	
Paritet	n = 139			
Paritet 0	58 (41 %)	37 (39 %)	21 (46 %)	0,526
Paritet ≥ 1	81 (58 %)	57 (60 %)	24 (52 %)	
HG i tidlegare svangerskap^b	n = 100			
Ja	43 (31 %)	32 (34 %)	11 (24 %)	0,309
Nei	57 (41 %)	37 (39 %)	20 (44 %)	
Vekttap ved første innlegging^c	n = 129			
< 5 % av pregravid vekt	63 (45 %)	47 (50 %)	16 (35 %)	0,090
≥ 5 % av pregravid vekt	66 (47 %)	40 (43 %)	26 (57 %)	
Etnisitet	n = 138			
Kaukasiar	110 (79 %)	78 (83 %)	32 (70 %)	0,036
Anna	28 (20 %)	14 (15 %)	14 (30 %)	
Reinnlagt ≥ 2 innleggingar	n = 140			
Ja	48 (34 %)	33 (35 %)	15 (33 %)	0,770
Nei	92 (66 %)	61 (65 %)	31 (67 %)	

* Fisher's exact test

a Kroppsmasseindeks berekna frå pregravid vekt (kg/m^2)

b Tidlegare HG er berre inkludert for dei som har hatt tidlegare svangerskap (gravida > 1)

c Vekttap er rekna som pregravid vekt minus vekt ved første innlegging. Prosent vekttap er berekna ut frå pregravid vekt

Tabell 4.3: Maternelle karakteristika som kontinuerlege variablar og bruk av antiemetika før første innlegging for Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklivnikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Maternelle karakteristika målt ved første innlegging	N**	Bruk av antiemetika før innlegging		P-verdi
		Ja n = 94 (67 %)	Nei n = 46 (33 %)	Mann Whitney
		Median (95 % KI*)	Median (95 % KI*)	U test
Alder	140	29 (28 – 30)	27 (25 – 30)	0,099
Pregravid KMI^a	131	25,0 (23,3 – 26,2)	24,5 (22,4 – 26,3)	0,861
SUKK-score	136	14 (13 – 14)	13 (13 – 15)	0,419
Livskvalitetsscore	105	2 (2 – 3)	2 (2 – 4)	0,199
Gestasjonslengde^b	139	9,0 (8,0 – 10,0)	8,5 (7,0 – 9,0)	0,011
Vekttap^c	129	3,1 (2,5 – 4,0)	4,0 (2,0 – 5,0)	0,440
Antal dagar innlagt	140	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	0,675

* Konfidensintervall

** Antal av studiepopulasjonen som har dette registrert (Studiepopulasjon = 140 kvinner)

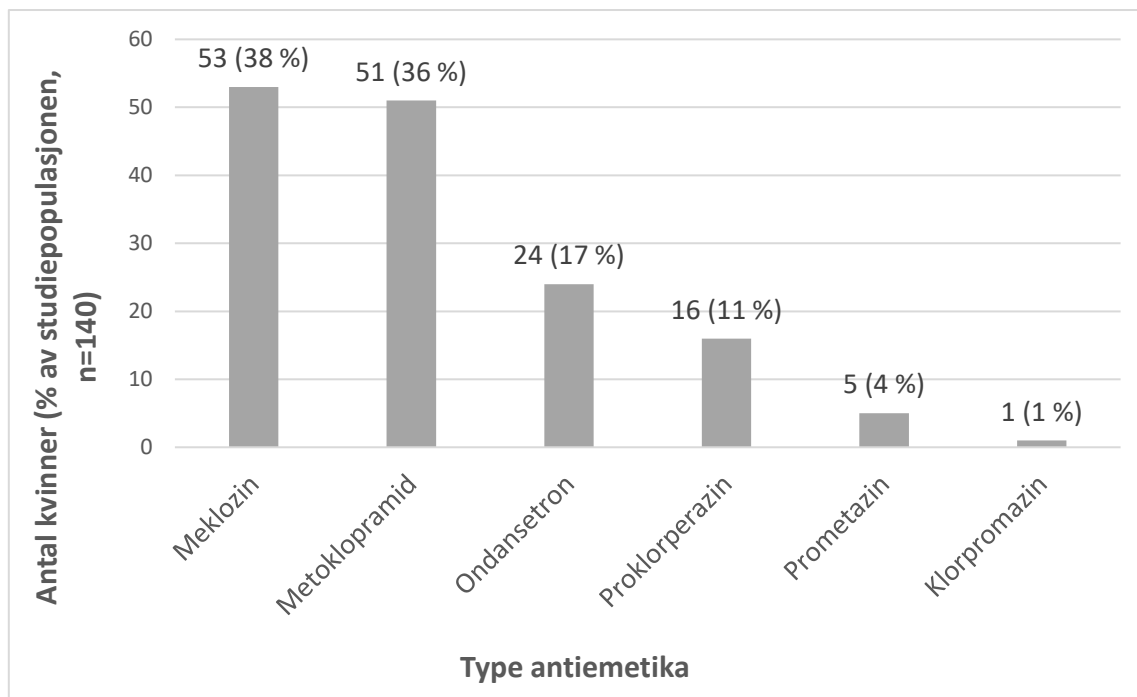
a Pregravid kroppsmasseindeks (kg/m²)

b Svangerskapslengde (veker) er basert på terminultralyd eller ultralyd ved innlegging

c Vekttap er rekna som pregravid vekt minus vekt ved første innlegging

4.2.2 Type og antal antiemetika brukt før sjukehusinnlegging

Dei ulike antiemetika som var brukt før innlegging er vist i **figur 4.2**. Det mest brukte legemiddelet i denne tidsperioden var meklozin (38 %), tett etterfulgt av metoklopramid (36 %).



Figur 4.2: Type antiemetika brukt før første innlegging for 140 kvinner med Hyperemesis gravidarum behandla ved Kvinneklubben, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Av dei 94 kvinnene (67 %) som hadde fått antiemetisk behandling før første innlegging ved Haukeland Universitetssjukehus, hadde 49 kvinner (52 %) fått ein type antiemetika. I alt 35 kvinner (37 %) hadde fått to ulike, åtte kvinner (9 %) hadde fått tre ulike, og to kvinner (2 %) hadde fått fire ulike antiemetika.

4.3 Behandling på sjukehus

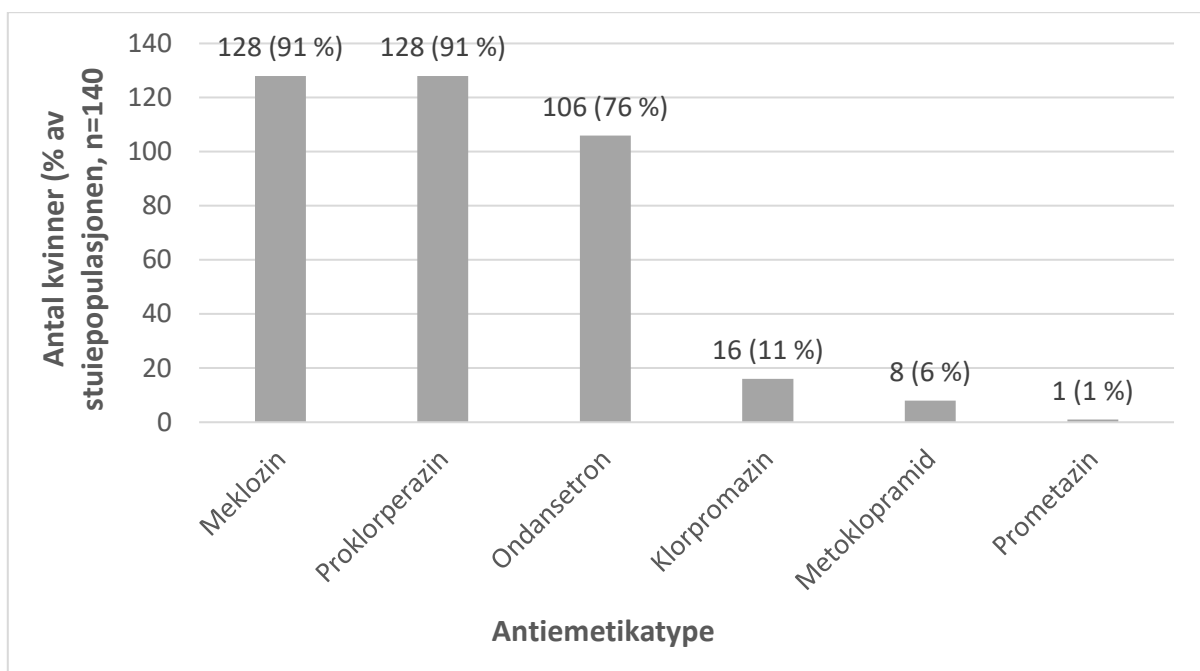
Blant dei 140 kvinnene som var innlagt med HG i løpet av studieperioden hadde 92 kvinner (66 %) ei innlegging, 33 kvinner (24 %) to, 10 kvinner (7 %) tre, fire kvinner (3 %) fire og ei kvinne (1 %) fem innleggingar for HG. Blant dei 48 kvinnene som hadde meir enn ei innlegging gjekk det mellom 4 og 113 dagar mellom første og andre innlegging (median: 14 dagar, 95 % KI: 10 – 20).

Det var 136 kvinner (97 %) som fekk antiemetika under sjukehusopphaldet. Dei fire kvinnene som ikkje fekk antiemetika under innlegging (3 %) hadde berre ei innlegging med rehydrering

i form av intravenøs væske. Ei av desse kvinnene hadde heller ikkje fått nokon legemiddel verken før innlegging eller etter utskriving.

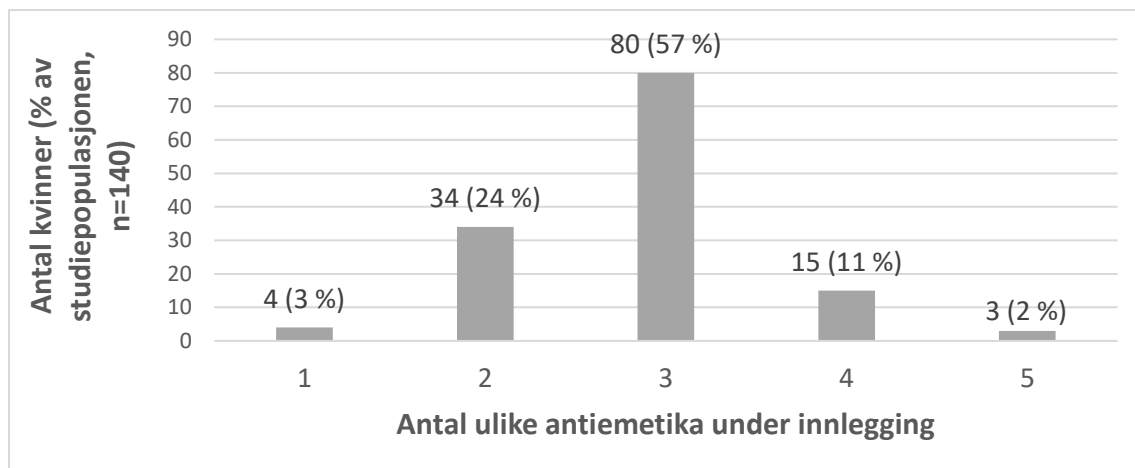
4.3.1 Type og antal antiemetika brukt på sjukehus

Kva type antiemetika som er brukt under alle innleggingane er vist i **figur 4.3**. Dei antiemetika som er mest brukt er meklozin og proklorperazin (begge 91 % av studiepopulasjonen), etterfulgt av ondansetron (76 %).



Figur 4.3: Fordeling av type antiemetika gitt til kvinner i løpet av alle innleggingar med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Over halvparten av kvinnene som fekk antiemetika under innlegging fekk tre ulike antiemetika i løpet av alle innleggingane (n = 80, 57 %). Det største antal antiemetika som var gitt var fem ulike i løpet av innleggingane (n = 3, 2 %). Nærmare oversikt over fordeling mellom antal antiemetika som er brukt per kvinne er oppgitt i **figur 4.4**.



Figur 4.4: Oversikt over antal ulike antiemetika brukt per kvinne under alle innleggingar for Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklubben, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Antiemetika var i stor grad gitt ved lik dosering ved dei ulike innleggingane. I tabell 4.4 er det ei oversikt over registrerte doseringar for dei ulike legemidla ved kvar innlegging. Den mest vanlege doseringa for meklozin var 25 mg x 2, for proklorperazin 10 mg x 3 og for ondansetron 4 mg x 1. Det var 42 kvinner som ikkje hadde nokon dosering registrert.

Tabell 4.4: Oversikt over dosering for antiemetika gitt ved ulike igangsette regimer ved innleggingar for 140 kvinner med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklubben, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Antiemetika	Dosering* (n=98)				
	25 mg x 1	25 mg x 2	25 mg x 3	10 mg x 3	10 mg x 4
Meklozin					
Antal (n)	37	101	1		
Proklorperazin	5 mg x 1	10 mg x 1	10 mg x 2	10 mg x 3	10 mg x 4
Antal (n)	1	22	33	75	3
Ondansetron	4 mg x 1	4 mg x 2	4 mg x 3	4 mg x 4	8 mg x 1
Antal (n)	55	31	16	1	6
Klorpromazin	12,5 mg x 1	25 mg x 1	25 mg x 2	25 mg x 3	50 mg x 1
Antal (n)	1	2	3	5	1
Metoklopramid	10 mg x 1	10 mg x 3			
Antal (n)	3	1			

* Dosering er registrert som høgaste dose som er gitt av det aktuelle antiemetikum for kvar innlegging det er gitt. Ei kvinne kan difor ha registrert same antiemetikum med same eller ulik dose fleire gonger, dersom ho har fleire innleggingar.

Oversikt over doseringsregime og administrasjonsform for dei ulike antiemetika er vist i **tabell 4.5**. Alle antiemetika var gitt hyppigast som per oral administrasjon. Ondansetron var det antiemetikum som hadde flest tilfelle av intravenøs administrering blant dei ulike legemidla. Klorpromazin og ondansetron var dei einaste legemidla som vart gitt både per oralt og intravenøst ved same innlegging til same kvinne. Doseringssystemet for dei mest brukte antiemetika var fast dosering for meklozin og proklorperazin og behovsdosering for ondansetron.

Tabell 4.5: Oversikt over doseringsregime og administrasjonsform for antiemetika gitt ved ulike igangsette regimer ved innleggingar for 140 kvinner med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklubben, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Antiemetika	Doseringssystem* (n=132)		Administrasjonsform* (n=136)		
	Fast	Ved behov	Per oralt (p.o.)	Intravenøst (i.v.)	Både p.o. og i.v.
Meklozin	161	15	180		
Proklorperazin	152	24	178		
Ondansetron	22	117	98	28	16
Klorpromazin	9	8	11	5	1
Metoklopramid	2	8	6	4	
Prometazin			1		

* Doseringssystem og administrasjonsform er registrert for det aktuelle antiemetikum for kvar innlegging det er gitt. Ei kvinne kan difor ha registrert same antiemetikum med same eller ulik administrasjonsform eller doseringssystem fleire gonger, dersom ho har fleire innleggingar.

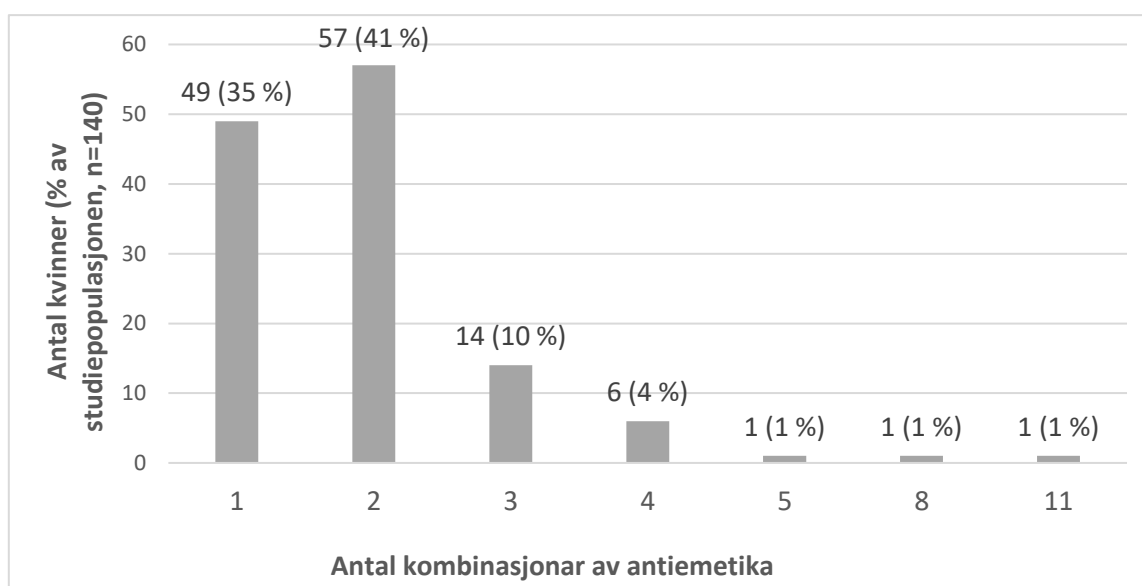
I og med at SUKK-score og livskvalitets-score kan vise effekten av behandlinga vart det sett på kor stor endring det var i desse under første innlegging. Endring i SUKK-score var registrert for 123 kvinner (88 %) under første innlegging. Median for reduksjon i SUKK-score var 7 (95 % KI: 6 – 8). Endring i livskvalitetsscore var registrert for 57 av kvinnene (41 %) under første innlegging. Median for auke i livskvalitets-score var 5 (95 % KI: 4 – 5).

Det vart også undersøkt ved om det var ein signifikant skilnad i endringa av SUKK-score og livskvalitetsscore ut i frå kor mange ulike antiemetika kvinnene hadde fått ved første innlegging. Median og 95 % KI vart samanlikna ved hjelp av Kruskal Wallis test mellom

kvinnene som hadde fått 0, 1, eller 2 eller fleire antiemetika. Det var ingen signifikant skilnad i reduksjon av SUKK-score eller auke i livskvalitetsscore mellom desse gruppene ($p = 0,647$ for SUKK-score, og $p = 0,053$ for livskvalitetsscore).

4.3.2 Kombinasjonsbehandling

Av dei 140 kvinnene som var innlagt med HG i løpet av studieperioden, var det 129 kvinner (92 %) som fekk kombinasjonsbehandling med antiemetika under sjukehusopphaldet. Dette utgjør 95 % av alle kvinnene som fekk antiemetika under opphaldet ($n = 136$). Mange kvinner hadde fleire ulike kombinasjonar i løpet av innleggingane. Talet på maksimalt brukte kombinasjonar gitt til kvar kvinne innlagt med HG ved Kvinneklubben er vist i **figur 4.5**. Over 2/3 av kvinnene fekk ein eller to ulike kombinasjonar av antiemetika i løpet av innleggingane sine (76 %). Ei kvinne fekk heile 11 ulike kombinasjonar av antiemetika under innleggingane (1 %).



Figur 4.5: Maksimalt antal ulike kombinasjonar av antiemetika brukt per kvinne innlagt for Hyperemesis gravidarum på Kvinneklubben, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Når det kjem til kva kombinasjonar som var gitt er dette vist i **tabell 4.6**. Den mest brukte kombinasjonen av antiemetika i denne tidsperioden var «meklozin + proklorperazin» ($n = 94$, 67 %). Det var 85 kvinner som hadde brukt «meklozin + proklorperazin + ondansetron», noko som utgjør 61 % av studiepopulasjonen. Den tredje mest brukte kombinasjonen var «meklozin + ondansetron» ($n = 26$, 19 %). Det var 24 kvinner (19 % av dei som fekk

kombinasjonsbehandling) som fekk to eller fleire dopaminantagonistar, og ei kvinne (1 %) som fekk ein kombinasjon av antihistaminane meklozin og prometazin.

Tabell 4.6: Oversikt over kombinasjonar av antiemetika gitt under alle innleggingar for kvinner innlagt med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Kombinasjonar av antiemetika	Antal brukt (% av studiepopulasjonen, n = 140)
Kombinasjon av to antiemetika	
Meklozin + proklorperazin	94 (67 %)
Meklozin + ondansetron	26 (19 %)
Proklorperazin + ondansetron	10 (7 %)
Klorpromazin + ondansetron	3 (2 %)
Meklozin + klorpromazin	2 (1 %)
Proklorperazin + klorpromazin	1 (1 %)
Metoklopramid + ondansetron	1 (1 %)
Kombinasjon av tre antiemetika	
Meklozin + proklorperazin + ondansetron	85 (61 %)
Meklozin + proklorperazin + klorpromazin	5 (4 %)
Meklozin + klorpromazin + ondansetron	4 (3 %)
Meklozin + metoklopramid + ondansetron	2 (1 %)
Meklozin + metoklopramid + proklorperazin	2 (1 %)
Metoklopramid + klorpromazin + ondansetron	2 (1 %)
Meklozin + prometazin + ondansetron	1 (1 %)
Metoklopramid + proklorperazin + ondansetron	1 (1 %)
Kombinasjon av fire antiemetika	
Meklozin + proklorperazin + metoklopramid + ondansetron	6 (4 %)
Meklozin + proklorperazin + klorpromazin + ondansetron	5 (4 %)
Meklozin + metoklopramid + klorpromazin + ondansetron	1 (1 %)
Kombinasjon av fem antiemetika	
Meklozin + metoklopramid + klorpromazin + proklorperazin + ondansetron	1 (1 %)

4.3.3 Biverknader

Det var opplyst om biverknader relatert til antiemetikabruk i journalen til 25 av kvinnene (18 % av studiepopulasjonen). Dette var anten biverknader som hadde oppstått ved tidlegare bruk eller under innlegging. Nokre kvinner hadde biverknader registrert for fleire antiemetika.

Ni kvinner hadde journalnotat om biverknader knytt til bruk av meklozin. Sju av desse fekk biverknader under innlegging. Det var fire kvinner som opplevde å bli trøtte ved bruk, og ei av desse kvinnene fekk difor meklozin berre som kveldsdose. Andre biverknader som diarè, magesmerter og prikking i arm var registrert hos tre andre kvinner. Før innlegging var det registrert at ei kvinne hadde opplevd å bli trøtt av denne tidlegare, og ei som hadde registrert at ho hadde hatt biverknader tidlegare, utan vidare forklaring.

Åtte kvinner hadde registrert biverknader knytt til bruk av klorpromazin. Av desse opplevde seks kvinner å få biverknader under innlegging. Svimmelheit ved bruk var registrert i journalen til to kvinner. To andre kvinner oppgav trøttheit, der den eine også rapporterte om smerter i korsrygg. Andre biverknader som var registrert under innlegging var synkope og dobbeltsyn. Dei to kvinnene som hadde opplevd biverknader før innlegging opplevde å bli kvalm og uvel.

Seks ulike kvinner hadde biverknader registrert knytt til bruk av metoklopramid. Tre av desse var registrert på bakgrunn av tidlegare bruk. Av desse fekk ei kvinne diarè og skjjelvingar før innlegging, medan ei anna hadde registrert at ho fekk biverknader ved førre graviditet, utan vidare forklaring. Den siste kvinna hadde opplevd ekstrapyramidale biverknader ved tidlegare bruk, og ønskte ikkje å bruke metoklopramid fordi ho trudde denne forårsaka abort i førre svangerskap. Under innlegging var det tre kvinner som opplevde biverknader. Dette var hjartebank, svimmelheit og auka kvalme.

Fire kvinner hadde registrerte biverknader ved bruk av ondansetron. Tre av desse opplevde biverknader under innlegging. Det var to kvinner som opplevde å bli forstoppa og ei kvinne som opplevde uro ved bruk på sjukehus. Den siste kvinna hadde tidlegare opplevd å få migrene ved bruk av ondansetron.

For proklorperazin var det registrert biverknader hos seks ulike kvinner. To av desse hadde opplevd å få biverknader ved tidlegare bruk. Ei kvinne hadde opplevd å bli trøtt, medan ei anna hadde fått ein allergisk reaksjon med hoven tunge og pustevanskar. Biverknadane som

var rapportert for dei fire kvinnene som fekk biverknader under innlegging var uro, kvalme, uvelheit, og dystoni.

Det vart sett på om det var ein samanheng mellom dei kvinnene som rapporterte biverknader og dei kvinnene som fekk kombinasjonsbehandling med fleire antiemetika i same legemiddelgruppe. Det var to kvinner som opplevde biverknader under sjukehusopphaldet ved bruk av klorpromazin, som hadde fått denne i kombinasjon med proklorperazin. Desse er begge dopaminantagonistar. Klorpromazin og proklorpromazin var gitt i kombinasjon til totalt 12 kvinner under innlegging, noko som vil seie at desse to kvinnene utgjorde 9 % av dei som fekk kombinasjonen. Den eine kvinne opplevde svimmelheit, den andre opplevde trøttheit og smerter i korsrygg.

4.3.4 Væske- og ernæringsbehandling

Alle dei 140 kvinnene som var innlagt fekk intravenøs væskebehandling. Det var 98 kvinner (70 %) som berre fekk intravenøs væske i løpet av innleggingane, medan 42 kvinner (30 %) også fekk ein form for næringstilførsel. Av desse fekk 35 kvinner (25 %) parenteral ernæring og 14 kvinner (10 %) enteral ernæring. Av dei som fekk næringstilførsel vart det sju kvinner (5 %) som fekk både parenteral og enteral næring i løpet av innleggingane, og er difor inkludert i gruppa for enteral næring og/eller TPN i **tabell 4.7**. Tabellen viser bruken av antiemetika i dei ulike væske- og ernæringsgruppene før og under innlegging, og eventuell skilnad i vektta, SUKK-score og reduksjon av SUKK-score ved første innlegging, og antalet som vart reinnlagt.

Under innleggingane var det sett ein signifikant skilnad i bruk av ondansetron og klorpromazin mellom dei som hadde fått intravenøs væske, parenteral eller enteral næring og/eller TPN på sjukehus. Kvinnene som berre fekk intravenøs væske hadde brukt signifikant færre av desse to antiemetika samanlikna med dei som hadde fått ein form for ernæringsbehandling. Kvinnene i væskegruppa fekk også signifikant færre antiemetika totalt og kombinasjonar av antiemetika medan dei var innlagt. Det vart også sett at kvinnene i væskegruppa sjeldnare vart reinnlagt enn i dei to ernæringsgruppene. Det var ikkje ein signifikant skilnad i SUKK-score, vektta og reduksjon i SUKK-score ved første innlegging, antiemetikabruk før innlegging eller bruk av andre antiemetika under innlegging mellom dei tre gruppene.

Tabell 4.7: Fordeling av variablar mellom ulike væske- og ernæringsgrupper for 140 kvinner innlagt med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Variablar	Intravenøs væske n = 98 (70 %)	Parenteral næring n = 28 (20 %)	Enteral næring og/eller TPN ^b n = 14 (10 %)	P-verdi Kji- kvadrat test
	n (% av 98)	n (% av 28)	n (% av 14)	
Antiemetika^a før innlegging	63 (64 %)	19 (68 %)	12 (86 %)	0,278
Antiemetika^a under innlegging				
Meklozin	87 (89 %)	27 (96 %)	14 (100 %)	0,257*
Proklorperazin	88 (90 %)	27 (96 %)	13 (93 %)	0,787*
Ondansetron	68 (69 %)	24 (86 %)	14 (100 %)	0,016
Klorpromazin	5 (5 %)	5 (18 %)	6 (43 %)	< 0,001*
Metoklopramid	4 (4 %)	2 (7 %)	2 (14 %)	0,173*
Reinnlagt (≥ 2 innleggingar)	22 (22 %)	16 (57 %)	10 (71 %)	< 0,001
	Median (95 % KI**)	Median (95 % KI**)	Median (95 % KI**)	P-verdi Kruskal Wallis
Antal antiemetika på sjukehus	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 4)	< 0,001
Antal kombinasjonar^c	2 (1 – 2)	2 (2 – 2)	2 (2 – 4)	< 0,001
Vekttap ved første innlegging^d	4,0 (3,0 – 4,0)	4,2 (4,0 – 6,0)	2,3 (1,4 – 6,2)	0,213
SUKK-score ved første innlegging	14 (13 – 14)	14 (13 – 15)	14 (12 – 15)	0,557
Reduksjon i SUKK-score ved første innlegging^e	8 (6 – 8)	7 (6 – 8)	6 (3 – 9)	0,255

* Fischer's exact test

** Konfidensintervall

a Prometazin vart ikkje analysert då berre èi kvinne hadde fått denne under innlegging

b Total parenteral næring. Under kategorien for EN/TPN er det inkludert sju kvinner som fekk både parenteral og enteral næring i løpet av innleggingane

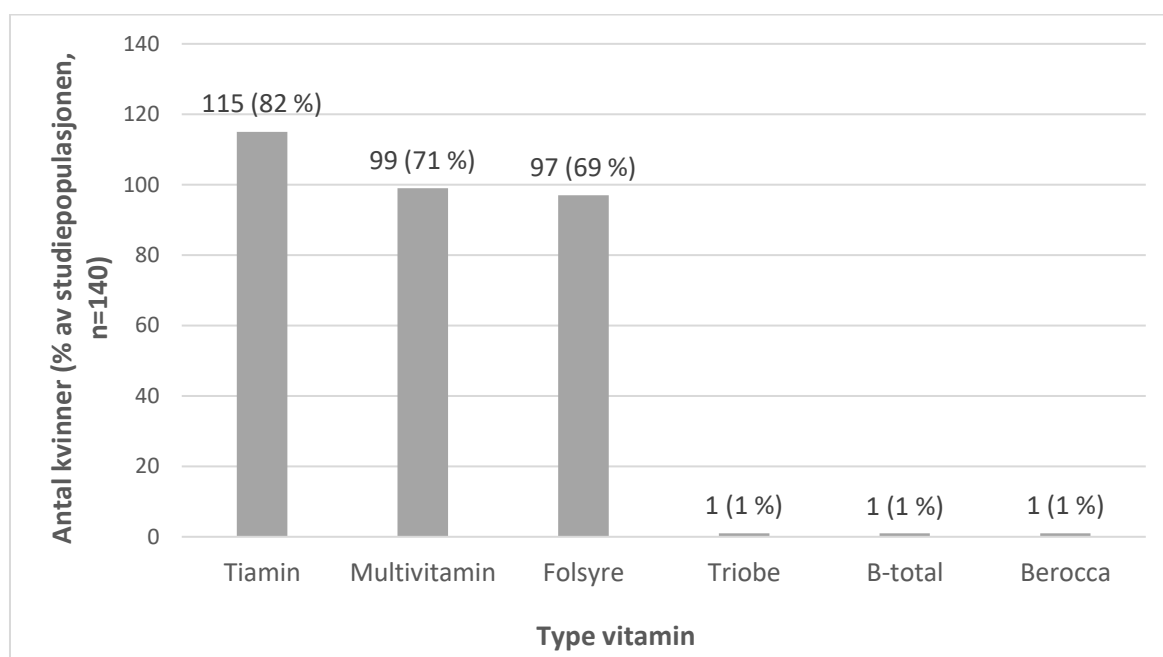
c Kombinasjonar er bruk av antiemetika med ulike virkestoff gitt på same dag

d Vekttap er rekna som pregravid vekt minus vekt ved første innlegging

e Reduksjon i SUKK-score er rekna som SUKK-score ved innlegging minus SUKK-score ved utskriving

4.3.5 Vitaminar

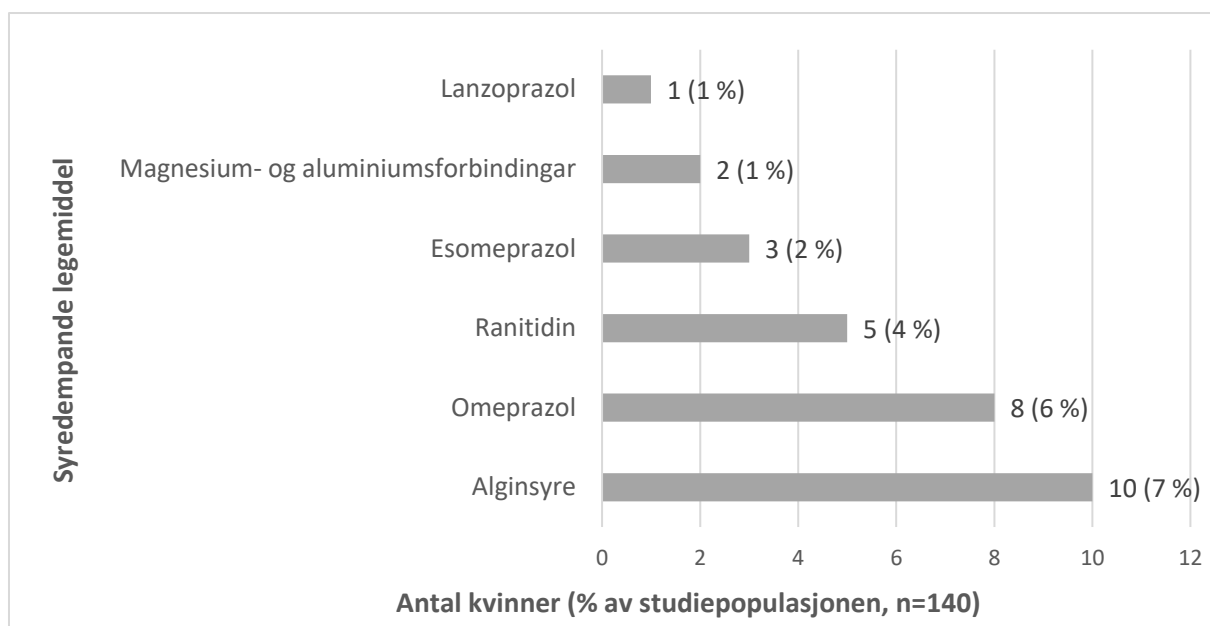
Det var 121 kvinner (86 %) som fekk vitaminar peroralt medan dei var innlagt på sjukehus. Kva vitaminar som vart gitt er vist i **figur 4.6**. Det mest brukte vitaminet var tiamin, tett etterfulgt av multivitamin og folsyre. Totalt 80 kvinner (57 %) fekk alle desse tre i kombinasjon. I perioden for kohorten var det 120 kvinner som var innlagt før eller medan dei var i 12. svangerskapsveke. Blant desse var det 99 kvinner (83 %) som fekk ein form for folsyre i løpet av sjukehusopphaldet (inkludert Berocca og Triobe).



Figur 4.6: Oversikt over ulike vitaminar gitt til kvinner innlagt ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

4.3.6 Syredempande legemiddel

Det var 23 kvinner (16 %) som fekk legemiddel mot refluks og sure oppstøt under innlegging på sjukehus. Dei ulike legemidla som var gitt er vist i **figur 4.7**. Det mest brukte syredempande legemiddelet var alginsyre (n = 10, 7 %), tett etterfulgt av omeprazol (n = 8, 6 %). Seks kvinner fekk to ulike syredempande legemiddel i løpet av innleggingane. Av desse hadde tre kvinner brukt alginsyre og ein type protonpumpehemmar, ei kvinne brukt alginsyre og H₂-reseptor antagonist, ei kvinne brukt H₂-reseptorantagonist og protonpumpehemmar, og ei brukt to ulike typar protonpumpehemmarar.



Figur 4.7: Oversikt over ulike syredempande legemiddel gitt til kvinner innlagt ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

4.4 Bruk av antiemetika etter utskriving

Totalt fekk 135 kvinner (96 %) resept på eit eller fleire antiemetika ved utskriving frå sjukehus. Sju av desse kvinnene (5 %) fekk eitt antiemetikum ved utskriving, 49 kvinner (35 %) fekk to antiemetika, 72 kvinner (51 %) fekk tre, og sju kvinner (5 %) fekk totalt fire antiemetika etter utskrivingane. Kva antiemetika som vart gitt er vist i **tabell 4.8**. I alt 90 % fekk meklozin ved utskriving (n =126). Like stor andel fekk proklorperazin ved utskriving.

Tabell 4.8: Type antiemetikum etter utskriving for Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

Antiemetika	Antal* (% av studiepopulasjonen, n=140)
Meklozin	126 (90 %)
Prokloperazin	126 (90 %)
Ondansetron	86 (61 %)
Klorpromazin	8 (6 %)
Prometazin	2 (1 %)
Metokloperamid	1 (1 %)

* Antalet er basert på kor mange som har fått det aktuelle legemiddelet ved utskriving. Kvar kvinne kan ha fått fleire legemiddel ved utskriving.

4.5 Reinnlegging

Totalt hadde 48 kvinner meir enn éi innlegging på sjukehus (34 %). Det vart sett om det var ein samanheng mellom SUKK-score og vekttaap ved innlegging, og reduksjon av SUKK-score og bruk av antiemetika under første innlegging i forhold til om kvinnene vart reinnlagt eller ikkje. Dette er vist i **tabell 4.9**. Det var ein signifikant skilnad i endring av SUKK-score under første innlegging sett i lys av om kvinnene vart reinnlagt. Dei som vart reinnlagt hadde ein mindre reduksjon i SUKK-score under innlegging (median: 6, 95 % KI: 5-7) samanlikna med dei som ikkje vart reinnlagt (median 8, 95 % KI: 7-8). Det var ingen signifikant skilnad i kva antiemetika som var brukt, SUKK-score eller vekttaap ved første innlegging i dei to gruppene.

Tabell 4.9: Fordeling av variablar målt ved første innlegging sett i forhold til om kvinnene måtte reinnleggast for Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus i perioden 01.01.17 – 30.06.19.

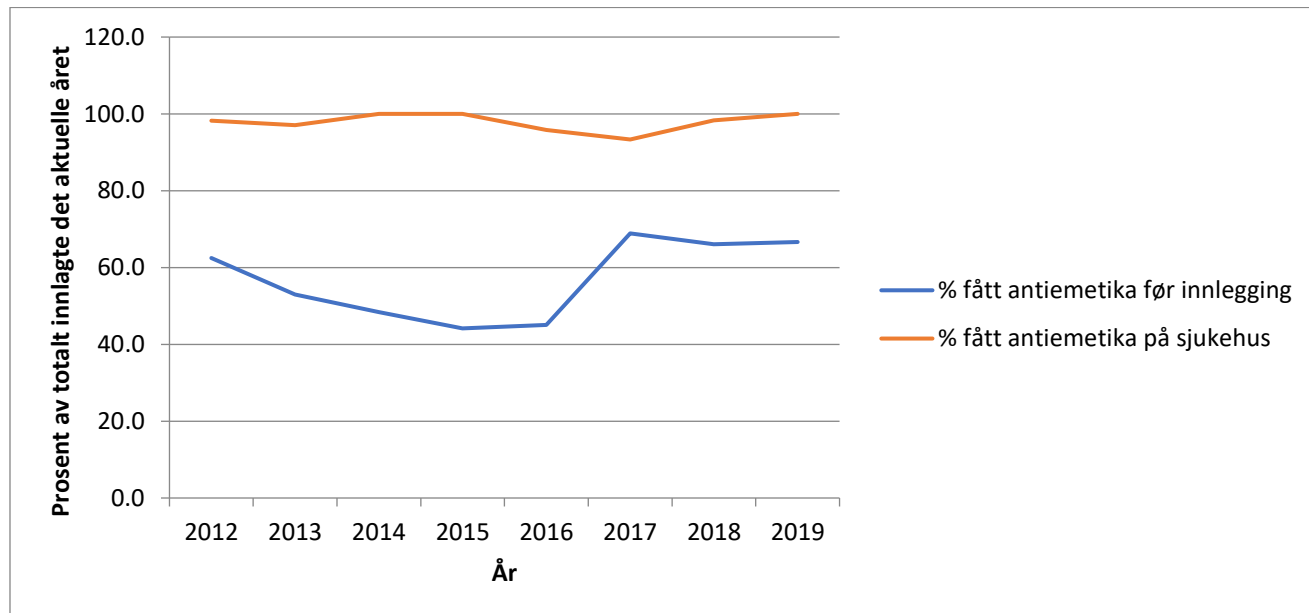
Variablar ved første innlegging	Totalt n = 140	Reinnlagt etter første innlegging		P-verdi Kji- kvadrat test
		Ja n = 48 (34 %)	Nei n = 92 (66 %)	
	n (% av 140)	n (% av 48)	n (% av 92)	
Antiemetika^a				
Meklozin	125 (89 %)	43 (90 %)	82 (89 %)	0,934
Proklorperazin	125 (89 %)	42 (88 %)	83 (90 %)	0,622
Ondansetron	96 (69 %)	34 (71 %)	62 (67 %)	0,677
Klorpromazin	5 (4 %)	1 (2 %)	4 (4 %)	0,660*
Metoklopramid	5 (4 %)	2 (4 %)	3 (3 %)	1,000*
	n	Median (95 % Konfidens- intervall)	Median (95 % Konfidens- intervall)	P-verdi Mann Whitney U-test
SUKK-score inn	136	13 (13 – 14)	14 (13 – 15)	0,217
Reduksjon SUKK-score ^b	123	6 (5 – 7)	8 (7 – 8)	0,006
Vekttaap inn ^c	116	3,0 (2,1 – 4,0)	4,4 (3,8 – 5,0)	0,082
Antal antiemetika	140	2 (2 – 2)	2 (2 – 2)	0,992

- * Fischer's exact test
- a Prometazin vart ikkje gitt til nokon under første innlegging, og er difor ikkje inkludert her
- b Reduksjon i SUKK-score er rekna som SUKK-score inn minus SUKK-score ut ved første innlegging
- c Vekttap er rekna som pregravid vekt minus vekt ved første innlegging

4.5 Utvikling av antiemetikabruk

Det vart sett på utvikling i bruk av antiemetika for kvinner innlagt med Hyperemesis gravidarum på Kvinneklubben ved Haukeland Universitetssjukehus i perioden 2012 til og med første halvdel av 2019. Tal frå tidsrommet 2012-2016 er publisert av Anne-Kristine Bryn (137).

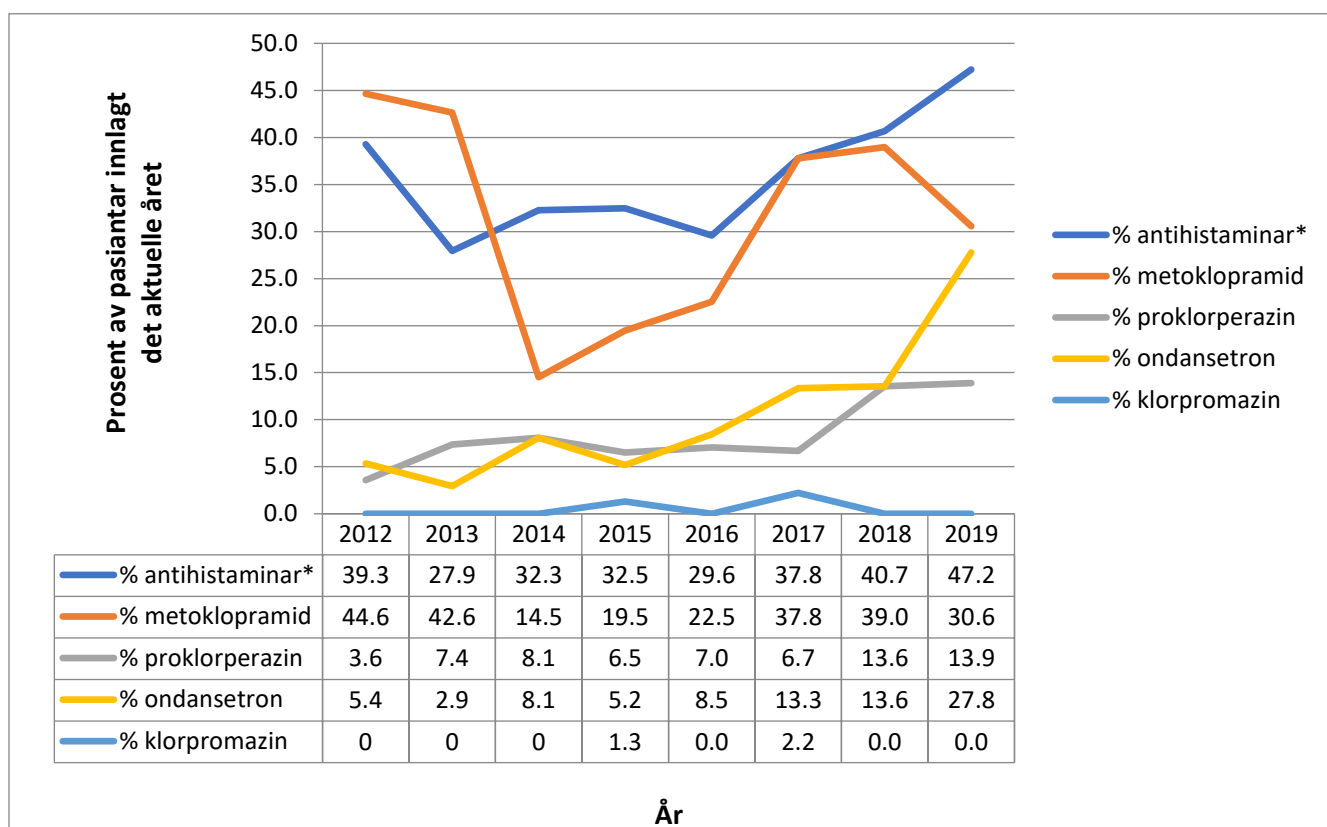
I **figur 4.8** er det vist kor stor prosent av dei som var innlagt med Hyperemesis gravidarum som hadde fått antiemetika før og under innlegging. I løpet av dei totalt 7,5 åra har det vore rundt halvparten av kvinnene som har fått antiemetika før innlegging (median = 57,7 %). Når det kjem til bruk av antiemetika under innlegging på sjukehus er det mellom 93,3 – 100 % som har fått antiemetika (median = 98,3 %).



Figur 4.8: Oversikt over utvikling av antiemetikabruk før og under innlegging for pasientar med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklubben, Haukeland Universitetssjukehus, i perioden 2012 til og med første halvdel av 2019.

Det vart undersøkt kva type antiemetika som var gitt før innlegging i den same perioden.

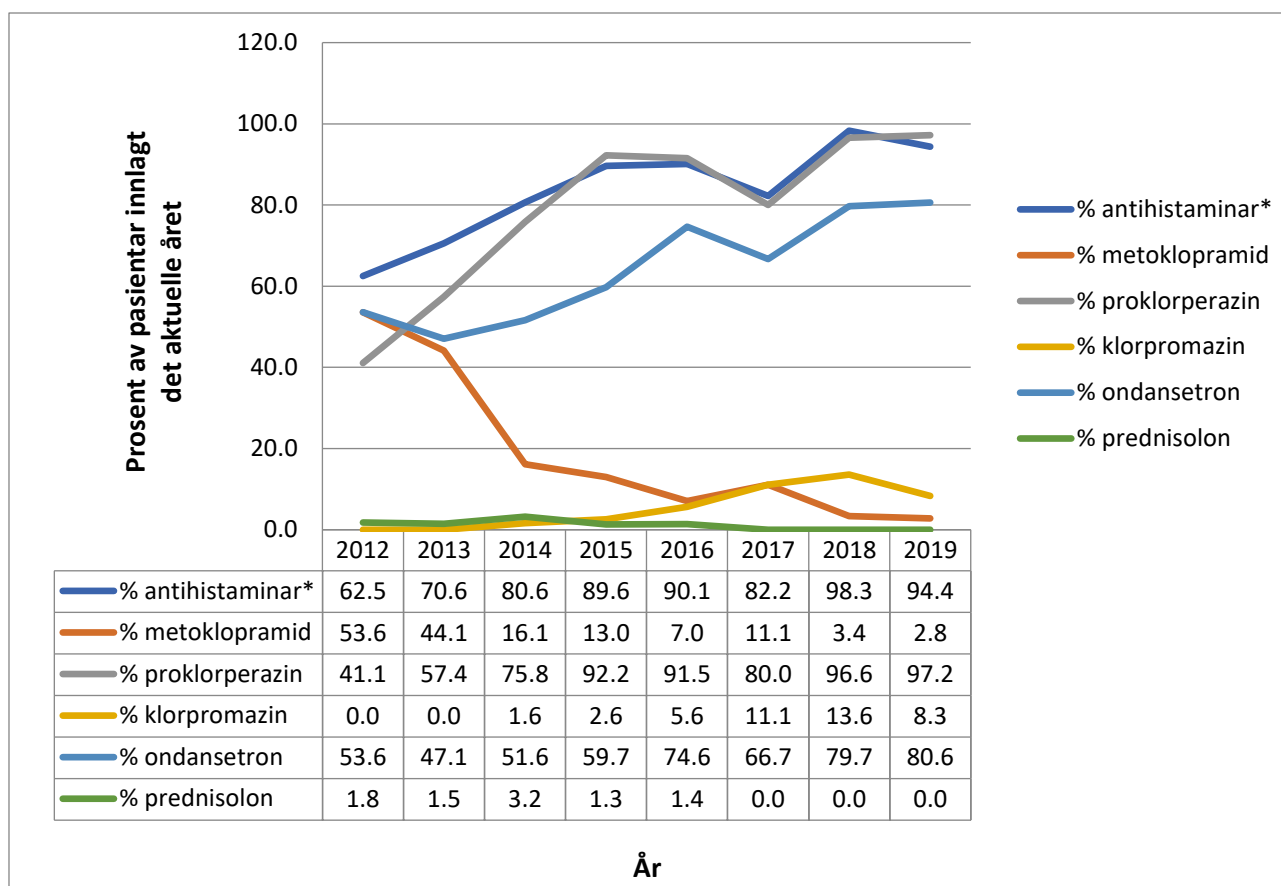
Fordelinga mellom dei ulike antiemetika er presentert som prosent av antal innlagde pasientar i det aktuelle året, og er vist i **figur 4.9**. Ein ser tydeleg at antihistaminar, proklorperazin og ondansetron har hatt ein auke frå 2012. For ondansetron har auken vore frå 5,4 % mellom 2012 til 27,8 % i første halvdel av 2019. For antihistaminar var den lågaste andelen på 27,9 % i 2013, med ei auke til 47,2 % i 2019. Bruken av metoklopramid før innlegging får ein tydeleg reduksjon i 2014 etter dei nye anbefalingane frå SLV, men stig gradvis opp til tidlegare nivå etter dette.



*Antihistaminane meklozin og prometazin er slått saman til ei gruppe

Figur 4.9: Oversikt over utvikling av bruk av antiemetika før innlegging for kvinner med Hyperemesis gravidarum ved Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssjukehus, i perioden 2012 til og med første halvdel av 2019.

Utviklinga av prosentandelen av pasientane innlagt med Hyperemesis gravidarum som har mottatt dei ulike antiemetika under innlegging per år er presentert i **figur 4.10**. I løpet av perioden på 7,5 år ser ein eit aukande forbruk av antihistaminar, proklorperazin og ondansetron under innlegging på sjukehus. Bruken av metoklopramid er synkande i same tidsperiode.

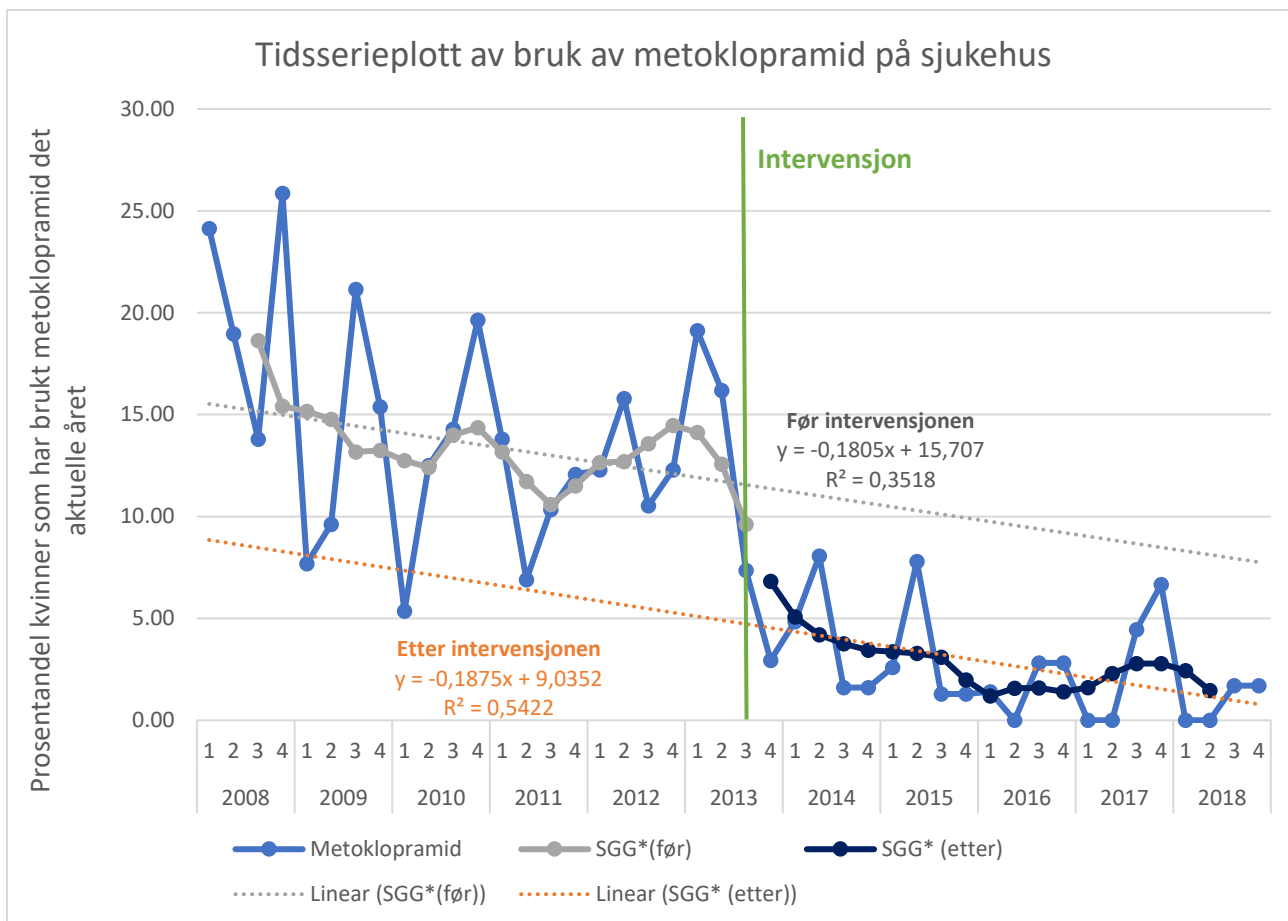


*Antihistaminane meklozin og prometazin er slått saman til ei gruppe

Figur 4.10: Oversikt over utvikling av bruk av antiemetika ved behandling av Hyperemesis gravidarum under innlegging ved Kvinneklivikken, Haukeland Universitetssjukehus, i perioden 2012 til og med første halvdel av 2019.

4.6 Bruk av metoklopramid før og etter nye anbefalingar om bruk av legemiddelet

I juli 2013 kom Statens legemiddelverk med dei oppdaterte retningslinjene om bruk av metoklopramid, om å begrense bruken til fem døgn for å redusere risikoen for biverknader. For å sjå på om desse nye råda påverka bruken av metoklopramid i sjukehus for pasientar med Hyperemesis gravidarum vart det utført ein tidsserieplott for utviklinga av bruk av metoklopramid (**figur 4.11**).



* SGG = Sentrert glidande gjennomsnitt

Figur 4.11: Tidsserieplott av bruk av metoklopramid under sjukehusinnlegging på Haukeland Universitetssjukehus for kvinner med Hyperemesis gravidarum før og etter ny anbefaling om bruk frå Statens Legemiddelverk.

I og med at intervensjonen kom i 3. kvartal i 2013, ser ein ikkje endringa før i 4. kvartal 2013. For å ha likt antal kvartal før og etter intervensjonen i samanlikninga av medianane med Mann Whitney U-test, vart tal inkludert frå 3. kvartal 2008 til 3. kvartal 2013 før intervensjonen, og 4. kvartal 2013 til 4. kvartal 2018 etter intervensjonen. Før intervensjonen var det ein median på 12,5 % av kvinnene som fekk legemiddelet medan dei var innlagt (95 % KI: 10,3 – 15,8 %), medan etter intervensjonen var det ein median på 1,7 % (95 % KI: 1,3 – 2,9 %). Det er ein signifikant reduksjon ($p < 0,001$) i prosentandelen kvinner som fekk behandling med metoklopramid på sjukehus frå perioden 2008-2013 til perioden 2013-2018.

5 Diskusjon

5.1 Diskusjon av resultat

5.1.1 Bruk av antiemetika før innlegging

Det vart sett ein signifikant skilnad mellom kvinnene som fekk antiemetika før innlegging for Hyperemesis gravidarum og dei som ikkje fekk det når det kom til maternelle karakteristika som etnisitet, alder og gestasjonslengde ved første innlegging. Kvinnene som fekk antiemetika før innlegging var oftare av kaukasisk etnisitet og i aldersgruppa 25-34 år. I tillegg hadde desse kvinnene noko høgare gestasjonslengde ved første innlegging (median: 9 veker) mot dei som ikkje fekk antiemetika i primærhelsetenesta (median: 8,5 veker). Dette samsvarer med gjennomgang av to tidlegare kohortar frå same avdeling; 2002-2011 (161) og 2012-2016 (137). Den første studien fann at kvinner med ikkje-kaukasisk etnisitet i mindre grad hadde brukt antiemetika før innlegging, og den siste kohorten fann at kvinner som fekk antiemetika før innlegging hadde større gestasjonslengde ved første innlegging. Her var median 9,3 veker for kvinner som hadde brukt antiemetika før innlegging, mot 8,5 veker i gruppa som ikkje hadde brukt det (137).

Det at kvinner som får antiemetika før innlegging vert innlagt på eit seinare tidspunkt kan tyde på at å bruke antiemetika kan forsinke behovet for sjukehusinnlegging. Dette kan skuldast at ein får lindring av symptoma og difor får i seg meir væske og næring enn om ein ikkje har prøvd dette. Når det kjem til at aldersgruppa 25-34 år oftare hadde brukt legemiddel før innlegging samanlikna med dei under 25 år og over 34 år, er det usikkert kvifor dette er tilfelle. Det kan vere at denne aldersgruppa er tidlegare i kontakt med primærhelsetenesta, og difor får legemiddel på eit tidlegare stadium av sjukdommen. Elles kan det skuldast andre faktorar som til dømes helseforståing, sjukdomsforløp eller livssituasjon. Dette er vanskeleg å seie noko om, då det ikkje føreligg noko meir informasjon om dette i denne studien.

At kvinner som fekk antiemetika før innlegging oftare var av kaukasisk etnisitet i denne og den første kohorten, kan skuldast fleire årsaker. Ikkje-kaukasisk etnisitet vil oftast innebere at kvinna er innvandra til Noreg. I følge «Nasjonal strategi om innvandreres helse 2013-2017» er utfordringane ved eit likeverdig helse- og omsorgstilbod blant anna kulturelle og språklege utfordringar, tilgang til helseinformasjon og kunnskap om bruk av helsetenester (164). Dette

inneber at personar frå andre kulturar kan ha andre oppfatningar av kva helse og sjukdom er, og ulike tankar om årsaker til sjukdom. Dette kombinert med økonomiske og praktiske barrierar for kontakt, og at nokre kan ha manglande kunnskap om organisering av helsetenestene gjer at nokre oppsøker helsetenestene på eit seinare tidspunkt, og dermed at kvinnene med HG då kanskje har så alvorlege symptom at dei må innleggast direkte (164). Dei språklege utfordringane kan også bidra til å gjere behandling og informasjonsformidling vanskelegare, og dermed at dei som tar kontakt før symptoma er alvorlege i mindre grad får antiemetika. Det er også mogeleg at kulturelle forhold påverkar haldningane til bruk av legemiddel hos denne pasientgruppa.

I løpet av 2012-2016 fekk halvparten av kvinnene behandla ved Haukeland Universitetssjukehus antiemetika før innlegging (50 %), då var innleggingsraten 1,3 % (95 % KI 1,2 - 1,4) (137). I kohorten for denne oppgåva var det ein 2/3 av kvinnene som hadde fått antiemetika før innlegging (67 %), med ein innleggingsrate på 1,2 % (95 % KI 1,0 - 1,4). Dette kan tyde på at det er ei positiv utvikling når det kjem til andelen som får kvalmestillande behandling før innlegging med HG. Det er studiar som viser at mange med HG ikkje får antiemetika før sjukehusinnlegging. Blant anna fann ein engelsk populasjonsstudie at berre 38,3 % hadde fått antiemetika før innlegging dersom dei var innlagt på sjukehus før 20. svangerskapsveke, men at totalandelen kvinner med svangerskapskvalme som fekk antiemetika i primærhelsetenesta auka frå 34 % til 63 % mellom 1998 og 2013 (119). Den same studien fann også at færre av kvinnene med svangerskapskvalme og HG var innlagt på sjukehus dersom dei hadde fått antiemetisk behandling i primærhelsetenesta. Å få antiemetika tidlegare i sjukdomsforløpet kan vere med å hindre utvikling av meir alvorlege symptom, og kan vidare bidra til at færre kvinner må innleggast (121, 122). Det at kvinnene er så sjuke at dei treng innlegging skulle tilseie at dei hadde behov for kvalmestillande på eit tidlegare stadium, og det at over 30 % ikkje har brukt dette er difor bekymringsverdig. Det er viktig at også kvinner med moderat svangerskapskvalme får den hjelpa dei treng, slik at det ikkje utviklar seg vidare og at kvinnene har så god livskvalitet som mogeleg (62, 68). Det kan tenkast at ein del av kvinnene har blitt dårlege så fort at dei har blitt innlagt direkte ved første kontakt med fastlege eller legevakt. Det er likevel mogeleg at ein del av kvinnene som var innlagt ikkje fekk medikamentell behandling på grunn av restriktive haldningar til bruk av legemiddel til gravide anten blant behandlarar eller kvinnene sjølv. Ved god nok informasjon om legemiddelbruk til gravide kunne ein kanskje ha auka andelen som fekk god nok

kvalmelindring i primærhelsetenesta, og dermed hindra at nokre av kvinnene fekk så alvorlege forløp.

I løpet av åra 2012 til første halvdel av 2019 er det ein auke i bruken av antihistaminar, proklorperazin og ondansetron før innlegging på sjukehus. Bruken av metoklopramid hadde ein reduksjon i åra etter dei nye anbefalingane frå SLV, men auka til omlag same nivå som før anbefalingane i 2018. Ved slutten av kohorten for denne oppgåva har bruken vore litt redusert igjen, men dette kan skuldast at ikkje heile året 2019 er inkludert i kohorten. Det mest brukte legemiddelet før innlegging i tidsperioden for denne masteroppgåva var meklozin, tett etterfulgt av metoklopramid. Det er interessant at bruken av metoklopramid vart redusert, for så å auke igjen i åra etter. Ei mogleg årsak kan vere at det var større fokus på dette i tida rett etter, og at mange då valde å ikkje forskrive dette antiemetikumet i så stor grad som tidlegare. For denne pasientgruppa er det likevel eit viktig poeng at metoklopramid er ein av dopaminantagonistane med best sikkerheitsdokumentasjon for bruk i svangerskap. I Norsk Elektronisk Legehandbok, som er allmennpraktikarane sitt mest brukte oppslagsverk, er det under temaet “svangerskapskvalme” presisert at anbefalingane om bruk i inntil fem dagar er knytt til fare for nevrologiske biverknader hos mor, og ikkje på grunn av fare for fosteret (68). Dette kan vere ein medverkande faktor til at dette fort vart brukt i like stor grad som tidlegare for pasientar med alvorleg svangerskapskvalme i primærhelsetenesta.

Om lag halvparten av dei som hadde fått antiemetika før innlegging hadde fått to eller fleire antiemetika, noko som synes fornuftig då det kan vere nyttig å prøve eit anna antiemetikum eller eventuelt legge til eit med annan verknadsmekanisme ved manglande effekt (76, 115). Det at dei tre mest brukte antiemetika var henholdsvis eit antihistamin (meklozin), ein dopaminantagonist (metoklopramid) og ein serotoninantagonist (ondansetron) kan tyde på at forskrivninga skjer i henhold til anbefalingane i behandlingstrappa for svangerskapskvalme. Både meklozin og metoklopramid er dei antiemetika med mest datagrunnlag på sikkerheit ved bruk i svangerskapet, innan kvar si gruppe, og er difor naturleg at er brukt mest (76, 128, 134). Det er likevel noko usikkerheit knytt til bruken av antiemetika før innlegging då ein ikkje har oversikt over i kva rekkefølge dei ulike antiemetika er blitt prøvd ut.

5.1.2 Bruk av antiemetika under innlegging

Bruk av antiemetika for pasientar med HG under innlegging på Haukeland

Universitetssjukehus ser ut til å vere på eit relativt jamt nivå i dei 7,5 åra som er blitt studert i denne og førre masteroppgåve. Andelen som har fått antiemetika under sjukehusopphaldet har variert mellom 93,3-100 %, med ein prosentandel på 97 % for kohorten til denne masteroppgåva. Av dei fire som ikkje hadde fått nokon antiemetisk behandling på sjukehus i denne kohorten hadde éi kvinne heller ikkje fått antiemetika før innlegging. Det at desse kvinnene berre hadde éi innlegging med intravenøs væsketilførsel, kan tyde på at dei ikkje hadde så alvorlege tilfelle av Hyperemesis gravidarum. Det er mogeleg at kvinnene fekk nok lindring av plagene med rehydrering og dei medikamenta dei hadde fått av fastlege, eller at dei har vore skeptiske til bruk av legemiddel i svangerskapet. Det at bortimot alle får antiemetika på sjukehus er svært viktig, då dette er den medikamentelle behandlinga som har vist seg å ha effekt mot symptoma desse kvinnene har. Det å lindre oppkast og kvalme kan hindre vidare fysiologiske konsekvensar og komplikasjonar knytt til HG, og er med å auke livskvalitet for kvinna og redusere risikoen for fosteret (18, 68). I denne studien vart det sett at heile 88 % av kvinnene hadde fått registrert SUKK-score ved første innlegging, og at dei hadde ein median reduksjon i SUKK-score på 7 poeng før utskriving. Av dei 41 % med registrert livskvalitets-score var median auke i livskvalitet på 5 poeng i løpet av første innlegging. Studiar viser at redusert SUKK-score kan brukast som mål på effekt av behandling (68, 72), og med den store andelen med registrert SUKK-score tilseier dette at sjukehusbehandlinga har gitt betring i kvalmetilstanden. Den lågare andelen med registrert livskvalitetsscore gjer tala på denne effekten noko meir usikker. Ein av dei nemnde studiane fann at kvinner innlagt med HG hadde ein reduksjon i SUKK-score på 7 poeng og ein auke i livskvalitetsscore på 4 poeng under innlegging, noko som samsvarer bra med funna her (72). Det er også studiar som viser at endring i SUKK-score negativt korrelerer med endring i livskvalitetsscore, og det er difor truleg at ettersom SUKK-scoren til desse pasientane er redusert vil livskvalitetsscoren vere auka (75).

5.1.2.1 Type antiemetika

I løpet av dei 7,5 åra som inkluderer denne og førre kohort ser ein eit aukande forbruk av antihistaminar, proklorperazin og ondansetron også under innlegging på sjukehus. I kohorten for denne oppgåva var det heile 91 % som fekk meklozin, medan det i tidlegare

masteroppgåver var 79 % i 2012-2016 og 36 % i 2002-2011 (137, 161). Same utvikling visast for proklorperazin og ondansetron. I same tidsperiode var bruken av metoklopramid synkande. I kohorten for denne studien var det 6 % som hadde fått metoklopramid under innlegging, medan det i 2012-2016 var 25 % og i 2002-2011 var 54 %. Den reduserte bruken visast også ved at det vart funne ein signifikant reduksjon i prosentandelen som fekk behandling med metoklopramid på sjukehus etter at SLV kom med dei nye anbefalingane i 2013.

I og med at om lag like stor andel fekk legemiddel under innlegging i tidsperioden på 7,5 år, kan det sjå ut som om at metoklopramid har blitt erstatta av ulike kombinasjonar av dei tre mest brukte antiemetika. Det er interessant at bruken av metoklopramid er redusert i så stor grad for denne pasientgruppa. Sjølv om andre antiemetika blir brukt i staden for metoklopramid, har som nemnt metoklopramid godt datagrunnlag for bruk av gravide (128, 134). Den mest brukte dopaminantagonisten, proklorperazin, kan tenkast å ha tatt over rolla til metoklopramid i behandlinga. Sikkerheita av bruken av denne i svangerskapet er meir begrensa og bruk i siste trimester er ikkje anbefalt på grunn av auka risiko for blodtrykksfall (68, 128). Det at bruken av metoklopramid under innlegging er redusert medan bruken før innlegging er auka opp mot nivåa før dei nye anbefalingane, er også interessant. Dette fordi ein har større mogelegheit til tett oppfølging av eventuelle biverknader hos kvinnene medan dei er innlagt på sjukehus. Dei ekstrapyramidale biverknadane oppstår oftast innan fem dagar etter oppstart og er mest relevant for utsette grupper, som til dømes kvinner (138). I og med at pasientane i denne kohorten hadde ein median på tre dagar innlagt på sjukehus, vil dei fleste tilfella der biverknadane oppstår vere i kontakt med spesialhelsetenesta i det tidsrommet. At bruken av metoklopramid på sjukehuset går så drastisk ned kan henge saman med at metoklopramid er fjerna i dei nyaste prosedyrane for Kvinneklubben (115). Dette til tross for at verken EMA eller SLV har nemnt HG spesielt i sine anbefalingar om å begrense bruken. Når det kjem til rapporterte biverknadar, var det ei kvinne i denne kohorten som oppgav at ho hadde fått ekstrapyramidale biverknader ved tidlegare bruk av metoklopramid. Ei anna oppgav å oppleve skjelvingar før innlegging. Under innlegging var det ikkje rapportert om ekstrapyramidale biverknader, men tre tilfelle av svimmelheit, hjartebank og auka kvalme. Rapporteringa av biverknadane utanfor sjukehus var sjølvrapporterte, og dermed noko meir usikre, og gjerne også underestimert. Det kunne truleg vore nyttig å tilbakeføre metoklopramid i dei lokale prosedyrane for Kvinneklubben for å bidra til fleire behandlingalternativ for kvinnene. Metoklopramid finnast i intravenøs administrasjonsform,

og som suppositoriar på registreringsfritak, og kan i mange tilfelle vere eit god alternativ for kvinner som ikkje får nok effekt av antiemetikar.

Det at ondansetron er brukt i så stor, og aukande grad, kan tyde på at alvorlighetsgraden til kvinnene med HG gjer at dei ikkje kjem i mål med verken antiemetikar eller dopaminantagonistar. Som nemnt er ondansetron i følge retningslinjene forbeholdt kvinner med alvorleg svangerskapskvalme og har noko betre dokumentert effekt enn andre antiemetika for den ikkje-gravide befolkninga (128). Grunnen til at dette likevel er eit tredjeval er at det er motstridande funn på sikkerheit ved bruk i første trimester, med usikkerheit knytt til om det gir ein auka risiko for ganespalte og septumdefekt (125, 128). Sjølv om dette skulle vere tilfelle er den absolutte risikoen svært låg, og det vil ved alvorleg HG innebere større risiko for foster dersom mor ikkje fekk behandling (127, 150, 152-154).

At prednisolon ikkje vart nytta i behandlinga av HG i denne kohorten kan anten tyde på at det er få kvinner som ikkje kjem i mål med ondansetron, eller at behandlarar er restriktive med å bruke dette for denne pasientgruppa. Dette kan henge saman med at effekten av glukokortikoidar mot svangerskapskvalme er usikker, og at det er auka risiko for biverknader for mor samanlikna med andre antiemetika (128). Det har også vore sett eit lågt nivå av innlagte som har fått prednisolon i tidlegare masteroppgåver (137, 161).

5.1.2.2 Dosering og administrasjonsform

Antiemetika var i stor grad gitt ved lik dosering ved dei ulike innleggingane. Den mest vanlege doseringa for meklozin var 25 mg x 2, for proklorperazin 10 mg x 3 og for ondansetron 4 mg x 1. Alle desse doseringane er innanfor det som er anbefalt i «Veilededer i fødselshjelp» og dei lokale prosedyrane for Kvinneklinikken (76, 115, 124). Det at berre den høgaste døgndosen vart gitt er registrert, kan bidra til at desse tala er noko usikre, då lågare doseringar kan ha vore nytta oftare enn det kjem fram i denne studien. Det er difor også truleg større spenn i doseringane enn det som kjem fram av resultatane. Det at 30 % av kvinnene ikkje hadde registrert dosering kan tyde på at rutinane for å dokumentere dette ikkje har vore optimal. Dosering var alltid oppgitt dersom pasienten hadde kurve i Meona, men i journalnotat var det ofte berre registrert kva type antiemetikum som var gitt. Det at ein nyttar kurvesystemet Meona kan bidra til ein meir oversiktleg og detaljert dokumentasjon av den medikamentelle behandlinga som er gitt.

I nokre tilfelle var det blitt gitt høgare doseringar enn anbefalt i veileiarane, som meklozin 25 mg x 3 og proklorperazin 10 mg x 4. Kvifor det er blitt gitt doseringar som er høgare enn anbefalingane er vanskeleg å vite. Det kan tenkast at det er gitt i eit forsøk på å stille kvalmen betre ved å ha fleire dosar spreidd utover døgnet. Til tross for at dette ikkje er anbefalingane i dei norske retningslinjene for HG er desse doseringane for legemidla oppgitt i andre kjelder, som «UpToDate», og dermed ikkje noko som er farleg for pasienten (128).

Doseringsregimet for dei mest brukte antiemetika var fast dosering for meklozin og proklorperazin og behovsdosering for ondansetron. Det er likevel noko usikkerheit knytt til desse estimata då legemiddelregimet ikkje alltid var registrert i journalane. Det at det ser ut til at dei mest brukte antiemetika er blitt gitt i stor grad som fast dosering er positivt, då det er truleg at dette gir betre effekt mot kvalmen enn gitt som behovsmedisinering (126, 165). Dersom ein ventar med å ta kvalmestillande til ein har ein kvalmetopp kan effekten bli redusert og det kan vere vanskelegare å få i seg tablettar. Fast dosering er difor anbefalt ved behandling av kvalme og oppkast/brekningar i følgje Norsk Legemiddelhandbok (165). Det at ondansetron oftast er gitt som behovsmedisinering samstundes som dei som får det truleg har ein meir alvorleg form for kvalme, kan difor vere noko uhensiktsmessig. Det er mogeleg at ein ved å gi ondansetron i større grad som fast dosering kunne ha betra symptoma ytterlegare.

Alle antiemetika var gitt hyppigast som peroral administrasjon. Ved hyppig oppkast kan det vere vanskeleg å halde på tablettar lenge nok til at dei får tid til å bli oppløyst og absorbert i mage- og tarmkanalen. Det kan også vere eit problem dersom det å svelge tablettar triggjar kvalme og at administrasjon av desse blir eit problem. Det at dei fleste antiemetika berre har marknadsføringstillating som tablettar gjer at det kan vere utfordrande å få tak i gode alternativ for dei kvinnene dette gjeld. Ondansetron er tilgjengeleg både som tablettar, smeltetablettar, injeksjon og i høgare dosar som suppositoriar (16 mg), og er difor eit av dei antiemetika som kan vere enklast å administrere for desse kvinnene. Ondansetron var det antiemetikumet som hadde flest tilfelle av intravenøs administrering blant dei ulike legemidla i denne kohorten. I tillegg til ondansetron er metoklopramid tilgjengeleg som injeksjon. Utanom desse to kan ein skaffe andre administrasjonsformer på registreringsfritak, som metoklopramid (suppositoriar), klorpromazin (tablettar og injeksjon) og proklorperazin (injeksjon og suppositoriar). Det at dei mest brukte antiemetika, meklozin og proklorperazin, berre finnast på den norske marknaden som perorale administrasjonsformer kan bidra til

dårlegare compliance for kvinner som er plaga med svangerskapskvalme, og dermed dårlegare behandling av kvalmen.

5.1.2.3 Kombinasjonsbehandling

Det vart funne at 92 % av kvinnene i denne kohorten fekk kombinasjonsbehandling med to eller fleire antiemetika under sjukehusopphaldet. Det ser dermed ut til at bruken av kombinasjonsbehandling under sjukehusinnlegging har auka frå dei to første kohortane, då det i perioden 2002-2011 var 39 % som fekk kombinasjonsbehandling (161), og i perioden 2012-2016 var 81 % som fekk det (137). Dette visast også ved at det i kohorten for denne oppgåva var over halvparten av kvinnene som fekk tre ulike antiemetika i løpet av innleggingane (57 %), medan det i 2012-2016 var 40 %, og 12 % i 2002-2011 (137, 161). Dette tyder på at ein har skifta strategi; frå sekvensiell (å seponere og starte på nytt medikament) til «add-on» (å legge til eit nytt medikament). Dette kan henge saman med at det i dei nyaste prosedyrane for Kvinneklinikken og «Veileder i fødselshjelp, 2014» i større grad oppmodast om å kombinere antiemetika (76, 115). Fordelen med dette er at ein teoretisk sett kan få betre kontroll over symptoma ved å nytte ulike angrepspunkt gjennom ulike verknadsmekanismar (76, 115). Det manglar likevel dokumentasjon for at kombinasjonsbehandling av HG er betre enn monoterapi (18, 68, 76). Ei av ulempene ved kombinasjonsbehandling kan vere at det vert fleire tablettar å administrere, noko som potensielt kan vere utfordrande for desse pasientane.

Den mest brukte kombinasjonen i denne tidsperioden var meklozin og proklorperazin (67 %). Etterfulgt av desse to kombinert med ondansetron (61 %). Dette er dei same kombinasjonane som var mest brukt også i førre kohort (137). Desse to kombinasjonane følgjer retningslinjene og behandlingstrappa ved at ein legg til eit legemiddel med annan verknadsmekanisme i tilfelle der ein ikkje får nok effekt av antihistaminar åleine (76, 115). I og med at dei som vert innlagt på sjukehus er svært dårlege er det naturleg at ondansetron er med i ein av dei mest brukte kombinasjonane.

Til tross for auka i kombinasjonsbehandling var det ikkje funne signifikant skilnad i endring i SUKK-score og livskvalitets-score mellom kvinnene som hadde fått 0, 1, eller 2 eller fleire antiemetika. Det kan henge saman med at dei som har fått fleire antiemetika truleg er dårlegare enn dei som har fått færre, og dermed ikkje opplever like stor betring under

innlegginga. Tala for endring i livskvalitetsscore er likevel noko usikre, då livskvalitetsscore ved første innlegging berre var registrert for 41 % av kvinnene, og at ein difor berre har eit mindre utval for populasjonen i denne analysen.

Det er i mange tilfelle brukt ulike kombinasjonar av dopaminantagonistar. Totalt hadde 24 kvinner (19 % av dei som fekk kombinasjonsbehandling) fått to eller fleire dopaminantagonistar. Det var også ei kvinne (1 %) som fekk ein kombinasjon av begge antihistaminane meklozin og prometazin. I førre kohort var det 17 % av dei som fekk kombinasjonsbehandling som fekk to eller fleire dopaminantagonistar, og 2 % som fekk to eller fleire antihistaminar (137). Det ser altså ut til å vere om lag likt som i denne tidsperioden. Det å kombinere antiemetika med same verknadsmekanisme, til trass for ulike virkestoff, er knytt til auka risiko for doserelaterte biverknader. Det var to kvinner som rapporterte biverknader under sjukehusopphaldet ved bruk av to dopaminantagonistar i kombinasjon. Dette var milde symptom som trøttheit og smerter i korsrygg, men i og med at biverknader av legemiddel ofte kan vere underrapportert, er det viktig å ta omsyn til dette ved vidare behandling. Dette spesielt med tanke på at ekstrapyramidale biverknader og hypotensjon er doserelaterte biverknader av dopaminantagonistar som kan vere alvorlege for kvinnene.

Det kan vere ei overestimering av antalet kombinasjonar i tilfelle der det er endring i legemiddelregimet. Dersom ein pasient har bytta frå metoklopramid til proklorperazin, vil dette framstå som ein kombinasjon den dagen skifte av dopaminantagonist er blitt utført, sjølv om dei aldri er gitt samtidig.

5.1.3 Væske- og ernæringsbehandling under innlegging

Alle kvinnene som var innlagt for HG i løpet av studieperioden fekk væskebehandling, og 30 % fekk ein form for næringsbehandling. Det vart funne ein signifikant skilnad i bruk av ondansetron og klorpromazin under innlegging mellom dei tre væske- og ernæringsgruppene. Kvinnene som berre hadde fått intravenøs væske hadde fått signifikant mindre av desse antiemetika enn kvinnene som hadde fått ein form for ernæringsbehandling. Det at kvinnene i væskegruppa også fekk færre kombinasjonar og færre antiemetika totalt kan tyde på at desse kvinnene hadde eit mildare forløp av sjukdommen enn dei som fekk PN eller EN og/eller

TPN. Dette fordi det er naturleg at dei med meir alvorlege forløp må prøve fleire antiemetika og kombinasjonar før symptomlindring, og at desse er så underernærte at dei i tillegg treng næringstilførsel. Dette stemmer med tidlegare funn frå same sjukehus, der det er sett at dei ulike væske- og ernæringsgruppene kan kytast til alvorlighetsgraden av HG (22). At ondansetron og klorpromazin oftare er nytta hos dei som får ein form for ernæringsbehandling kan tyde på at desse antiemetika i større grad vert nytta i meir alvorlege tilfelle av HG. Dette stemmer med anbefalingane om bruk av ondansetron. Grunnen til at klorpromazin i større grad vert brukt i meir alvorlege tilfelle kan kanskje skuldast at den må skaffast på registreringsfritak, og at ein difor oftare ventar med å bruke denne til ein har sett om pasientane oppnår god nok symptomlindring ved bruk av dei antiemetika som er på den norske marknaden. At det ikkje var sett nokon skilnad i SUKK-score eller vekt tap ved innlegging eller endring i SUKK-score i løpet av første innlegging, men ein skilnad i antalet som vart reinnlagt kan tyde på at det som skil kvinnene i væske- og ernæringsgruppene i større grad er kor lenge dei alvorlege symptoma varer, enn kor alvorlege symptoma er i starten av svangerskapet.

I denne kohorten var det 70 % som berre fekk intravenøs væske under innleggingane. Tidlegare masteroppgåver hadde ein lågare andel i denne gruppa, med 49 % i perioden 2002-2011 og 65 % i 2012-2016 (137, 161). I same tidsrom var andelen i ernæringsgruppene noko høgare i tidlegare kohortar. I denne kohorten var det 20 % som var inkludert i gruppa for parenteral næring, og 10 % som vart inkludert i gruppa for enteral næring og/eller TPN. I føregåande kohortar var tilsvarende andel 32 % og 26 % for PN og 19 % og 9 % for EN og/eller TPN (137, 161). Kvifor andelen som har fått ernæring i tidsrommet for denne studien ser ut til å vere noko mindre enn ved tidlegare studiar er usikkert. Det er mogeleg at fleire kvinner har kome i mål med antiemetisk behandling og rehydrering med intravenøs væske. Eller at det at fleire har fått antiemetika før innlegging kan ha bidratt til mindre alvorlege forløp hos nokre. Det at næringstilførsel er gitt i størst grad til dei som er hardast råka av HG, kan sjå ut til å vere hensiktsmessig, då ein randomisert kontrollert studie på kvinner hospitalisert med HG i Nederland fann at tidleg enteral ernæring i tillegg til standardbehandling med rehydrering og antiemetika ikkje påverka til dømes fødselsvekt, innleggingslengde, antal innleggingar, kvalmesymptom eller livskvalitetsscore (166). Det er likevel viktig at dei som er hardast råka får ernæringsbehandling, då ein ny norsk studie fann at kvinner med HG som ikkje hadde gått opp igjen til pregravid vekt innan svangerskapsveke 13-18 hadde auka risiko for å få eit barn som var lite for gestasjonsalder (SGA) (167).

Det å ha fokus på ernæringsbehandling hos denne pasientgruppa er i alle tilfelle viktig, då det er svært vanleg at kvinnene med HG får i seg altfor lite næring; ned mot halvparten av anbefalt dagleg kaloriinntak (72). I denne kohorten var median for vektendring ved første innlegging -3,9 kg (KI: -2,6 – -4,0) og 47 % av kvinnene hadde eit vekttap på 5 % eller meir av pregravid vekt ved første innlegging. Dette vekttapet heng saman med dårleg næringsinntak og dehydrering. Næringsinntaket bør trappast gradvis opp for å unngå reernæringsyndrom, og å prøve å få mest mogeleg i seg via tarm for å halde ved like tarmfunksjon (76, 77). I følgje «Veileder for fødselshjelp» er det anbefalt å gi enteral ernæring dersom kvinna ikkje opplever betring ved bruk an antiemetika og intravenøs væsketilførsel, eller om det føreligg eit vekttap som overstig 5 % (76). At enteral næring kan vere nyttig i desse tilfella er vist i ein norsk retrospektiv kohortstudie, der enteral ernæring viste seg å betre maternell vektauke gjennom svangerskapet for kvinner med HG (22). Det at parenteral næring ofte blir gitt parallelt med korrigering av væske- og elektrolyttforstyringar, gjer nok at denne formen for næring oftare er brukt enn EN, til tross for at dette er anbefalingane.

5.1.4 Vitaminar under innlegging

Det vart sett at 86 % fekk vitaminar peroralt medan dei var innlagt på sjukehus. Dette er om lag den same andelen som var funne i tidsrommet 2012-2016 (87 %) (137).

Det mest brukte vitaminet var tiamin (82 %). I tillegg til desse som fekk reine tiaminpreparat, fekk to kvinner andre preparat som inneheld tiamin (Berocca brusetablettar og B-total tablettar), men desse er i mindre dosar enn det som er anbefalt (1,5 mg i B-total og 15 mg i Berocca) og kan difor ikkje medreknast (168, 169). I «Veileder i fødselshjelp (2014)» anbefalast tiamin til alle kvinner som har kasta opp i to veker samanhengande (76). Dette gjeld truleg dei fleste av kvinnene som er innlagt for HG, då det i dei fleste tilfelle tar nokre veker med oppkast før kvinnene blir innlagt på sjukehus. I prosedyrane for Kvinneklubben er det oppgitt at tiamin skal givast til alle med teikn på svolt allereie frå første dag. Dette gjeld dei med ketonuri eller med vekttap på over 10 % av pregravid vekt (115). I tidlegare masteroppgåver vart det funne ein andel på 45 % i tidsrommet 2002-2011 og ein andel på 83 % i tidsrommet 2012-2016 (137, 161). Det ser difor ut som om talet som har fått tiamin peroralt er på om lag same nivå som i den førre kohorten. I og med at tiaminmangel kan gi alvorlege utfall, som reernæringsyndrom og Wernickes encefalopati dersom det ikkje blir gitt

før full ernæring, er dette eit svært viktig vitamin å gi til kvinnene med HG ved innlegging (80). Det er tydeleg at Kvinneklubben har fokus på å gi dette til sine pasientar.

Multivitamin vart gitt til 71 % av kvinnene som var innlagt. Dette er i følgje prosedyrane på Kvinneklubben anbefalt å gi til kvinner med teikn på svolt frå dag to og utover (115). Det er ei tydeleg auke i bruken av multivitaminar ved Kvinneklubben. I den første kohorten var det 2 % (161), og i den andre var det 17 % av kvinnene som fekk multivitaminar (137). Det var ikkje oppgitt kva multivitamin som var nytta, men det er truleg at denne inneheld både tiamin og folsyre. Det er likevel usikker kva dose dette er, og det er difor ikkje tatt med under berekningane av kvinnene som fekk tiamin eller folsyre. Dei same prosedyrane som for bruk av multivitaminar gjeld også for folsyre, men med anbefaling om 400 mcg dagleg (115). Det var 69 % av kvinnene som var innlagt som fekk eit reint folsyretilskot. Men i og med at både Berocca og Triobe inneheld folsyre (henholdsvis 400 mcg og 800 mcg) var det totalt 71 % som fekk ein form for folsyre peroralt innanfor den anbefalte dosen (168, 170). Blant kvinnene som var innlagt før eller i svangerskapsveke 12 fekk 83 % ein form for peroral folsyre. Dette er ein større andel enn det som vart funne i perioden 2012-2016 (65 %) (137). Folsyre totalt ser også ut til å stige, då det i tidsrommet 2002-2011 var 45 % og i 2012-2016 var totalt 61 % som fekk folsyre på sjukehus. Det er ei sterk anbefaling at kvinner skal ta folsyretilskot på 400 mcg frå dei planlegg å bli gravide til dei er ferdig med første trimester for å førebyggje nevralkørsdefektar (171). Det at ikkje alle kvinner som er innlagt før 13. svangerskapsveke har fått dette under innlegging viser at det bør vere eit større fokus på å gi dette til desse kvinnene.

Totaltalet på kvinner som fekk vitaminar er underestimert, då vitamintilskot gitt som tilsetning til intravenøs ernæringsbehandling ikkje vart registrert. Dette gjer at det sannsynlegvis er nokre fleire av kvinnene som var innlagt i perioden som faktisk fekk vitamintilskot i tråd med anbefalingane.

5.1.5 Syredempande legemiddel under innlegging

I tidsrommet for studien vart det funne at 16 % fekk syredempande legemiddel medan dei var innlagt for HG. Både dei lokale prosedyrane for Kvinneklubben og «Veileder i fødselshjelp» anbefalar å gi HG-pasientar med halsbrann og sure oppstøt omeprazol (76, 115).

Det er sett ein assosiasjon mellom auka syreproduksjon i magen og alvorleg svangerskapskvalme, og det er estimert at så mange som over 70 % av kvinner med alvorleg svangerskapskvalme er plaga med halsbrann og sure oppstøt (81, 82). Dette gjer at det er rimeleg å anta at fleire av kvinnene i denne kohorten kunne ha hatt nytte av å få behandling for dette. I den første kohorten frå 2002-2011 fekk 9 % av kvinnene syredempande behandling under innlegging (161). I den andre kohorten frå 2012-2016 var det auka til 13 % (137). Det ser med andre ord ut som om bruken er mildt stigande, men på eit langt lågare nivå enn det ein kunne anslå ut i frå tidlegare studiar av behovet for denne pasientgruppa. Det er likevel slik at sidan syredempande behandling berre vart registrert dersom det var gitt under innlegging, kan bruken vere noko underestimert. Det er mogeleg at kvinnene har fått dette frå fastlege eller kjøpt dette reseptfritt.

Det mest brukte syredempande legemiddelet i studieperioden var alginsyre (Gaviscon®) (7 %). Dette var også det mest brukte i kohorten frå 2012-2016 (137). Det at alginsyre legg seg som eit viskøst lokk over mageinnhaldet og hindrar av det kjem oppover i spiserøret, gjer at kroppsposisjonen til pasienten har betydning for effekten av legemiddelet (172). For å ha best effekt må pasienten vere i oppreist stilling, og i og med at kvinnene som er innlagt med HG i stor grad er sengeliggande kan det diskuterast om dette er eit ideelt legemiddel for denne pasientgruppa. Antacida og skumbarrierer er likevel førsteval for gravide der ikkje-medikamentelle tiltak ikkje har nok effekt, og det er nok difor det er nytta i så stor grad (173).

Det nest mest brukte syredempande legemiddelet under innlegging var protonpumpehemmaren omeprazol (6 %). Dette er eit tredjeval blant den gravide befolkninga, etter H₂-reseptoraantagonistar, då det er meir erfaring med bruk av desse i svangerskapet (173). Om lag 4 % av dei innlagte kvinnene hadde fått ein H₂-reseptorantagonist (ranitidin). At omeprazol er meir brukt er truleg grunna retningslinjene, då denne er den einaste som er nemnt i behandling for HG. Omeprazol er også godt dokumentert som sikkert til bruk av gravide (173).

I og med at etiologien til HG er ukjent, og hovudfokus ved behandling er å redusere symptoma ved hjelp av kvalmestillande medikament er det gjerne naturleg at behandling av halsbrann og sure oppstøt ikkje vert prioritert for desse kvinnene. Mange er så dårlege at dei slit med å få i seg tablettar peroralt, og det kan tenkast at ein difor prioriterer å gi kvinnene antiemetika i tilstrekkeleg grad framfor å lindre halsbrann og kvalmen dette medfører for dei

som er så sjuke at dei blir innlagt. Det er likevel viktig å kartlegge behovet for dette hos kvinnene som klarer å få i seg perorale medisinar, då mange truleg kan få ytterlegare symptomlindring ved bruk av dette i tilfelle der kvinnene har syrerelaterte symptom (82).

5.1.6 Bruk av antiemetika etter utskriving

Dei fleste i denne kohorten (96 %) fekk resept på eitt eller fleire antiemetika ved utskriving frå sjukehus. Dette er ein auke frå dei førre kohortane, med 72 % i 2002-2011 og 90 % i 2012-2016 (137, 161). Ein studie frå England i tidsrommet 1998-2014 fann at berre 50 % av kvinnene som vart innlagt på sjukehus før 20. svangerskapsveke fekk antiemetika ved utskriving (119). Tala frå Haukeland Universitetssjukehus ser difor ut til å vere mykje høgare.

Over halvparten av dei som fekk antiemetika ved utskriving (51 %) fekk resept på tre ulike antiemetika, medan nokre fekk opptil fire ulike antiemetika (5 %). Dei mest forskrivne antiemetika var meklozin, proklorperazin (begge 90 %) og ondansetron (61 %). Dette gjenspeglar kva som er mest brukt under innlegging, og det er grunn til å tru at dei fleste har fått resept på det dei fekk effekt av på sjukehus. Det at dei fleste fekk tre antiemetika ved utskriving, tyder at mange fekk alle dei nemnte antiemetika ved utskriving. Desse er i ulike grupper av antiemetika, og følgjer retningslinjene i behandlingstrappa for svangerskapskvalme (127). Dette viser også at få av dei som var innlagt kom i mål med antihistaminar åleine, og måtte legge til både ein dopaminantagonist og ein serotoninantagonist.

I begge dei tidlegare kohortane var meklozin og proklorperazin to av dei mest brukte antiemetika etter utskriving (137, 161). Men i den første kohorten var det mest brukte antiemetikumet ved utskriving metoklopramid. I tråd med den reduserte bruken på sjukehus etter dei nye retningslinjene frå 2013, har bruken av denne også etter utskriving blitt redusert. Frå 24 % i perioden 2002-2011, til 13 % i 2012-2016, og til 1 % i perioden 2017 til første halvdel av 2019 (i prosent av studiepopulasjonane) (137, 161). Det er sannsynleg at den reduserte bruken også her skuldast at dei nyaste prosedyrane for Kvinneklinikken ikkje nemner metoklopramid som eit behandlingalternativ (115).

Det at antiemetika ved utskriving truleg er underestimert på grunn av at nokre kvinner mangla

detaljar om reseptar i journalane sine, og at nokre kan ha fått beskjed om å kjøpe meklozin reseptfritt, gjer at ein kan tenke seg at om lag alle som var innlagt som fekk antiemetika ved utskriving. Det er likevel ei usikkerheit i om det som er blitt forskrive faktisk er blitt brukt, i og med at gravide ofte er nervøse for å bruke legemiddel og at det inneber utgifter å hente ut antiemetika frå apoteket. Ondansetron er relativt dyrt, og lang tids behandling med dette kan vere ein økonomisk barriere for å hente ut og bruke dette antiemetikumet. Det er likevel mogeleg for legane å søke individuell refusjon slik at pasientane får dekkja delar av utgiftene (174).

5.1.7 Reinnlegging

Det vart funne at 34 % av kvinnene innlagt med HG hadde meir enn éi sjukehusinnlegging. Dette er om lag like mange som i dei førre kohortane frå HUS, med 29 % i 2012-2016 og 33 % i 2002-2011 (137, 161). Det vart funne ein signifikant forskjell i endring av SUKK-score under første innlegging mellom kvinnene som seinare vart reinnlagt og dei som ikkje vart det. Medan kvinnene som ikkje trengde meir enn éi innlegging hadde ein median reduksjon i SUKK-score på 8 poeng (KI: 5-7), hadde dei som måtte ha fleire innleggingar for HG ein median reduksjon i SUKK-score på 6 poeng (KI: 7-8). Dette kan tyde på at dei som vart reinnlagt hadde mindre effekt av behandling under innlegging enn dei som ikkje vart reinnlagt. Det at det ikkje var nokon signifikant skilnad i antal eller type antiemetika som var brukt kan tyde på at det er andre ting ved behandlinga som påverkar om kvinnene treng fleire innleggingar. At det heller ikkje var signifikant skilnad i SUKK-score eller vekttaap ved innlegging mellom dei to gruppene, kan tyde på at grad av svangerskapskvalme ved første innlegging heller ikkje er ein indikator for om kvinnene blir reinnlagt. Grunnen til at kvinnene som blir reinnlagt responderer dårlegare på behandlinga kan truleg skuldast mange faktorar, som blant anna genetikk og ernæringsstatus, då det som nemnt vart ein signifikant skilnad mellom antalet som vart reinnlagt i dei ulike væske- og ernæringsgruppene.

I og med at antiemetika etter utskriving vart registrert samla, og ein dermed ikkje kunne skilje mellom kva innlegging dei vart gitt ved, kunne ikkje bruken etter utskriving sjåast i samanheng med reinnlegging. Likevel er det grunn til å tru at dette har liten samanheng, då bruken etter utskriving i stor grad gjenspeglar bruken under innlegging.

Om lag like mange som fekk meklozin og proklorperazin under innlegging (begge 91 %) fekk

desse ved utskriving (90 %). For ondansetron var det derimot færre som fekk dette ved utskriving enn under innlegging (76 % mot 61 % etter utskriving). Dette viser at det ikkje var alle av dei som hadde behov for ondansetron under innlegging som fekk dette ved utskriving. Dette vart også funne i førre kohort, og det kan diskuteras antalet reinnleggingar kunne vore redusert dersom fleire av kvinnene som fekk ondansetron under sjukehusopphaldet også fekk dette som resept ved utskriving. Det at det er lite skilnad i antalet som blir reinnlagt i dei ulike kohortane, men at andelen som fekk antiemetika ved utskriving skil seg frå den første kohorten, kan kanskje tyde på at etterleving etter utskriving kan ha meir å seie for effekten av behandlinga. Det å trygge kvinnene i at antiemetika er trygt å bruke i svangerskapet og at det er viktig for å unngå komplikasjonane knytt til HG kan kanskje ha noko å seie for talet reinnleggingar.

5.2 Diskusjon av metode

5.2.1 Val av metode og studiepopulasjon

Kvantitativ metode og retrospektiv kohortstudie

I denne studien vart det nytta ein kvantitativ metode for å analysere alle kvinnene innlagt med Hyperemesis gravidarum på Kvinneklubben ved Haukeland Universitetssjukehus i tidsrommet 01.01.2017 til 30.06.2019. Ved bruk av kvantitativ analyse får ein ei skildring av korleis behandling av kvinnene med HG har vore i dette tidsrommet, og kan følgje utvikling over tid. Ved å bruke kvantitativ analyse går ein likevel glipp av dei subjektive opplevingane kvinnene har av sjukdommen og behandlinga, og begrunninga for val som er blitt gjort under behandling. Dette kunne ein ha fått ved bruk av kvalitative analyser.

At dette er ein retrospektiv studie inneber at data vart henta ut i etterkant av innleggingane. Det er dermed ikkje mogeleg å be helsepersonell eller pasientar om å fylle ut relevante skjema, og dermed få spesifikke data på det ein ser etter. Det vert i staden ein detektivjobb å finne det ein er interessert i. Det at det er basert på pasientjournalar og pasientkurver gjer likevel at ein unngår recall-bias, som mange retrospektive studiar kan lide av. Journalnotata er skrive i presens, og det er dermed ikkje eit problem at pasientar eller helsepersonell ikkje hugsar kva som er blitt gjort. Ein har heller ikkje problem med at helsepersonell gjer ting

anneis fordi dei veit at dei blir observert.

Studiepopulasjonen

Studiepopulasjonen vart valt ut på bakgrunn av ICD10-diagnosekode O21 (Sterke svangerskapsbrekningar) og vidare om dei var innlagt innan svangerskapsveke 20 og oppfylte minst to av tre kriteriar: dehydrering, vekttap og ketonuria/elektrolyttforstyringar. Desse kriteria vart nytta for å utelukke dei som hadde mildare former for svangerskapskvalme. Det er likevel slik at det i visse tilfelle kan vere nokre kvinner som er svært plaga av svangerskapskvalme, men som verken gjekk ned i vekt eller hadde ketonuri. Desse få kvinnene vart dermed ikkje med i kohorten, til tross for at dei kunne ha fleire innleggingar med intravenøs væsketilførsel og antiemetikabehandling i løpet av svangerskapet. Ved å nytte slike diagnosekriterier kan ein ha gått glipp av pasientar som kan diskuteras om skulle vore inkludert på grunn av alvorsgrad. Det er likevel nyttige kriteriar for å skilje ut ein del som ikkje er så hardt ramma, og for å få ein einsarta studiepopulasjon.

Det at ein inkluderer alle dei nemnde kvinnene innlagt ved Haukeland Universitetssjukehus gjer at utvalet av deltakarar er tilfeldig, og at det er liten risiko for utvalsskeivheit. Kvinnene har blitt henvist av fastlege eller legevakt frå stader i og rundt Bergen. Dersom ein går ut i frå at det ikkje er skilnad på kven som blir innlagt på sjukehus for HG, så lenge dei kliniske vurderingane tilseier at kvinnene bør innleggast, vil studien vere ein populasjonsbasert studie for HG-pasientar i Bergen og omegn. Det er likevel ikkje sikkert at funna kan overførast til andre helseregionar, då det kan vere andre lokale prosedyrar for behandling av HG-pasientar der. Det at studien reknast som ein kvalitetssikringsstudie gjer at ein ikkje treng å innhente samtykke frå pasientane som blir studert. Dette gjer også at ein unngår sjølvseleksjonsbias.

At kohorten berre inkluderer 140 deltakarar kan påverke validiteten og den kliniske relevansen til studien. Tilstreккеleg storleik på utvalet er naudysnt for å kunne oppdage statistisk signifikante forskjellar, der ein slik skilnad faktisk eksisterer (175). Den statistiske styrken til studien kan difor vere noko svekka. Grunnen til at populasjonen er mindre enn tidlegare kohortar frå same sjukehus er at ein ser på ein kortare tidsperiode. Desse siste åra er likevel sett på fordi denne kohorten skal kunne brukast til å samanlikne behandlinga gitt til HG-pasientar behandla på Haukeland Universitetssjukehus med andre norske sjukehus før det kjem ein ny veileiar frå Norsk gynekologisk foreining om behandling av HG.

5.2.2 Datainnsamling

Uthenting av data

Datainnsamlinga for denne studien vart utført i to steg. Først vart pasientjournalar og pasientkurver gjennomgått og relevant informasjon notert på registreringsskjema. Deretter vart data frå registreringsskjema overført til SPSS for vidare analyser. Denne prosessen kan ha medført større feil enn om datainnsamlinga berre var utført i eitt steg. Dette vart likevel gjort slik fordi dette var meir praktisk gjennomførbart og truleg tidssparande samanlikna med direkte overføring til statistikkprogram.

Det å hente ut data frå journalnotat og pasientkurver kan medføre fleire feilkjelder. Tilgjengelege data er basert på kva som er notert, og desse notata kan vere mindre nøyaktige, og vere inkonsekvente i form av at ulike personar skriv i journalnotata. Det er også slik at målingar som er blitt gjort kan vere feil, og at ikkje alle resultat er blitt journalført. Det at journalsystemet er bygd opp slik at det kan vere mange journalnotat per kvinne per dag innlagt, gjer at det kan vere store mengder tekst som må lesast for å finne relevante data for denne studien. Dette kan ha ført til at enkelte data ikkje har blitt oppdaga. Det vart kontrollert for kvaliteten av uthenting frå journalar ved at masterstudent og veileiar gjekk gjennom ti journalar simultant og samanlikna registrerte data. Det var kun små avvik på desse uthentingane, og korrigeringar av registreringsskjema vart gjort på bakgrunn av dette. Denne feilkjelda vert difor rekna som relativt liten, også med tanke på at det vart gått tilbake i journalane i tilfelle der data mangla. Etter at registreringsskjema var fylt ut vart data overført til SPSS. Ei mogleg feilkjelde i denne prosessen er at data kan ha blitt plotta feil eller informasjon kan ha gått tapt. Desse feila vil i alle tilfelle vere tilfeldige feil, og vil dermed påverke resultatet i mindre grad. Eventuelle plottefeil som vart oppdaga vart korrigert før analysane vart utført. Dette vart gjort ved å undersøke lineære data som alder og gestasjonslengde ved første innlegging, og korrigere dei som fekk umogelege utfall som til dømes negativ gestasjonslengde, for å minimere dette som feilkjelde.

Om dei ulike variablane

Informasjon om antiemetikabruk før innlegging er basert på inntakjournal og eventuelt henvisingsskriv. Ei feilkjelde for desse tala er at det ikkje er sikkert at fastlegen har lagt ved legemiddelliste i alle henvisingane eller at legemiddelbruk har blitt spurt om ved innlegging. Det er mogleg at bruk av antiemetika før sjukehusinnlegging er underrapportert i så måte.

Det er også slik at om eit antiemetikum er forskrive betyr det ikkje at kvinnene faktisk har brukt legemiddelet. Dette gjer at det er ein usikkerheit i om det er reelle tal på antiemetika som er blitt brukt før sjukehusinnlegging.

Antiemetikabruk på sjukehus er basert i hovudsak på pasientkurvene i Meona. Dette systemet er slik at legemiddel ordinerast av lege, og at det vert registrert dersom det faktisk er brukt av pasient. Denne kjelda kan dermed reknast som relativt sikker når det kjem til antiemetikabruk under innlegging. I nokre tilfelle hadde ikkje kvinnene kurver registrert i dette programmet, og antiemetikabruk vart då basert på journalnotat. Journalnotat er ei meir usikker kjelde, då det ikkje alltid er registrert kor mange dagar det er brukt eller om det faktisk er tatt av pasienten etter ordinasjon. Legemiddel som var gitt i følge journalnotat vart registrert som brukt dagleg under opphaldet med mindre seponering var notert. Det er dermed mogeleg at antal dagar legemiddelet er brukt er overestimert for nokre av kvinnene.

Antiemetika gitt ved utskrivning frå sjukehus er registrert dersom det var oppgitt i journalnotat eller epikrise. Det var i visse tilfelle registrert at kvinna fekk resept på antiemetika, utan at det var skriva kva legemiddel som var forskrive. I desse tilfella vart det registrert dei legemidla som var ført opp ved ei eventuell neste innlegging, dersom medikamentlista var registrert ved innkomst. I tilfelle der kvinnene ikkje vart reinnlagt vart ikkje desse legemidla registrert ved utskrivning. Det kan tenkast at nokre av kvinnene har fått råd om å kjøpe meklozin reseptfritt, og dermed ikkje fått med eigen resept frå sjukehuset. Det kan difor tenkast at talet kvinner som fekk resept på antiemetika etter utskrivning er høgare enn det resultatet viser. Det er også ei feilkjelde at ein ikkje veit om legemidla vart henta ut på apoteket, og om det faktisk vart brukt som legen hadde forskrive.

Legemiddelregime (fast eller ved behov) og dosering av antiemetika er ikkje alltid oppgitt i journalane. Det vart i desse tilfella ikkje registrert noko legemiddelregime eller dosering. Dette betyr at resultatata frå desse analysane ikkje representerer heile populasjonen. Det at berre den høgaste døgndosen som var gitt vart nytta i analysane gjer at doseringa av legemidla kan oppfattast som høgare enn det som er tilfelle. Dette er viktig å ta omsyn til når ein ser på resultatet av legemiddeldoseringa.

I innhenting av informasjon om karakteristika til kvinnene med HG vart det nytta både «Helsekort for gravide» og skildringar i pasientjournalane. Det er grunn til å tru at desse

opplysingane i stor grad samstemmer med dei faktiske karakteristika for kvinnene. Likevel er det ei usikkerheit når det kjem til etnisitet, då kvinner som ikkje fall innanfor dei andre kategoriane var alle rekna som kaukasiske. Det er også usikkert om etnisiteten som er registrert i journalane henviser til at kvinnene er innvandra frå det aktuelle landet, eller om det er basert på genetikk.

Kombinasjonsbehandling vart registrert dersom to eller fleire antiemetika med ulike virkestoff vart gitt på same dag, uavhengig av når på dagen det vart gitt og om det var gitt fast eller ved behov. Dette kan ha ført til overestimering av talet kombinasjonar som er brukt under innlegging, og må takast omsyn til når ein ser på resultatet.

Vitamintilskot vart berre registrert dersom det vart gitt peroralt. Eventuelt andre vitamintilskot som vart gitt som del av parenteral ernæringsbehandling vart ikkje ført opp. Resultata om vitaminbehandling er dermed ikkje fullstendig og må tolkast med forsiktighet.

5.2.3 Databehandling og statistiske analyser

Val av statistiske analyser vart gjort basert på tidlegare masteroppgåver på emnet for å kunne samanlikne funna i denne kohorten med desse studiane. I dei tilfella der forutsetningane for analysane ikkje vart møtt vart det nytta andre testar som var betre eigna.

Det vart nytta ikkje-parametriske analyser då dei fleste variablane som skulle analyserast ikkje var normalfordelte. Dette kombinert med at datasettet er relativt lite, gjer at ikkje-parametriske analyser er meir sikre. Dette skuldast at desse testane er såkalla distribusjonsfrie testar og at eventuelle «uteliggjarar» ikkje påverkar analysen i like stor grad (176). Å nytte ikkje-parametriske analyser på normalfordelte variablar, som alder i denne studien, kan bidra til at teststyrken for denne variabelen kan vere svakare (177). Det er også viktig å understreke at i tilfelle der det er sett ein assosiasjon mellom variablane, seier ikkje desse testane noko om styrken til assosiasjonen (176, s.382)

5.3 Forslag til framtidig forskning og tiltak

I framtidig forskning kunne det vore nyttig med studiar på når i forløpet av svangerskapskvalme det er best å starte behandling for å potensielt hindre utvikling til alvorlege former for svangerskapskvalme. Mange kvinner får ikkje tidleg nok behandling i primærhelsetenesta, samtidig som det er vist at tidleg intervensjon av gravide med svangerskapskvalme kan hindre vidare utvikling til HG. I og med at det generelt er ei restriktiv haldning til bruk av legemiddel i graviditeten kunne det også vore nyttig å ha eit auka fokus på denne pasientgruppa med kursing av helsepersonell i forsvarleg og hensiktsmessig legemiddelbruk i behandling av svangerskapskvalme. Dersom helsepersonell kunne vere tryggare på forskrivning av antiemetika ville det kanskje trygge pasientane slik at dei ikkje var redde for å bruke desse legemidla. Dette kunne truleg hatt ein positiv effekt på livskvaliteten til kvinnene med HG, og potensielt redusert antalet som blei innlagt på sjukehus.

I tillegg til tidlegare intervensjonar, er det behov for meir forskning på effekt og sikkerheit for dei ulike antiemetika i svangerskapet. Dette gjeld spesielt ondansetron som har tvetydige resultat på sikkerheit når det kjem til bruk under organogenesisen. Det at gravide ikkje vert inkludert i kliniske studiar gjer det utfordrande å bevise tryggleik og effekt hos denne pasientgruppa. Det å få eit legemiddel godkjent med svangerskapskvalme som indikasjon kunne vore eit viktig steg i retning av å trygge både den gravide og helsepersonell i bruk av antiemetika i graviditeten. I nokre land har ein antiemetika godkjent for svangerskapskvalme, som til dømes Diclegis®. Denne inneheld det same som Bendectin®, som viste seg at å gi redusert antal innlagte på sjukehus med alvorleg svangerskapskvalme når det var på marknaden (120). Det kunne også vore nyttig å få fleire antiemetika med andre administrasjonsformer på den norske marknaden. Per i dag er det få andre administrasjonsformer enn tablettar, og det å få marknadsføringstillating på rektale, intravenøse og eventuelt andre administrasjonsformer som ikkje må svelgast vil vere gunstig for HG-pasientar.

I og med at bruken av kombinasjonsbehandling ser ut til å auke kunne det vore nyttig med studiar på effekten av slik behandling. Ein har ikkje god dokumentasjon på at dette har betre effekt enn monoterapi, og heller ikkje kva kombinasjonar som fungerer best saman. Dersom

studiar vart utført på kombinasjonar av antiemetika kunne ein kanskje fått ein meir hensiktsmessig bruk av dei kombinasjonane som eventuelt viste seg å ha best effekt.

Det at folsyre ikkje er gitt til alle som er innlagt før veke 13 i svangerskapet i denne og førre kohort, tyder på at ein burde fokusere meir på å gi dette til kvinnene som er innlagt med HG. I tillegg burde ein vurdere i større grad om kvinnene hadde behov for legemiddel mot refluks og sure oppstøt, då få av kvinnene som var innlagt fekk dette.

Det at det er oppdaga at genetiske faktorar spelar ei rolle i etiologien til HG opnar eit stort forskingsfelt for vidare gransking. Det å kunne finne ut meir om årsakene til kvifor nokre kvinner utviklar alvorlege former for svangerskapskvalme vil kunne bidra til betre behandling av desse kvinnene, og i beste fall kunne bidra til å forebygge at nokon blir så dårlege. Det at det er ein genetisk komponent opnar også opp for at ein burde vurdere om kvinner som har opplevd HG burde ta kontakt med helsevesenet ved planlegging av ny graviditet for å kome i gong med oppfølging og eventuelt behandling i eit så tidleg stadium som mogeleg. Ved å ha eit slikt tilbod kunne ein kanskje ha hindra nokre av kvinnene i å velje bort nye graviditetar etter gjennomgått HG.

6 Konklusjon

Det er sett ein auke i andel kvinner med Hyperemesis gravidarum som får antiemetika før innlegging på sjukehus, og som får meklozin, proklorperazin og ondansetron før og under innlegging. Kvinnene som fekk antiemetika før innlegging var oftare av kaukasisk etnisitet, oftare i aldersgruppa 25-34 år og hadde signifikant større gestasjonslengde ved første innlegging. Bruken av kombinasjonsbehandling på sjukehus ser også ut til å vere aukande, samstundes som antalet som får ernæringsbehandling er synkande. Bruk av metoklopramid i sjukehus er signifikant redusert etter dei nye anbefalingane frå SLV kom i 2013. Kvinner som var reinnlagt hadde ein signifikant mindre reduksjon i SUKK-score under første innlegging enn dei som ikkje hadde meir enn éi innlegging for HG.

7 Referanseliste

1. Mattison D. Clinical Pharmacology During Pregnancy: Elsevier Science; 2012.
2. Nesheim BI. Graviditet [Internett]: Store medisinske leksikon; 2018 [cited 2019, 11. november]. Available from: <https://sml.snl.no/graviditet>.
3. Norsk Helseinformatikk. Fosterutvikling [Internett] 2012 [cited 2019, 11. november]. Available from: <https://nhi.no/kroppen-var/fosterets-utvikling-embryologi/fosterutvikling/>.
4. Nilssen LS, Nordeng, Hedvig. G7 Graviditet og legemidler Norsk legemiddelhåndbok; 2015 [cited 2019 11. november]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/G7/Graviditet_og_legemidler.
5. Nesheim BI. Foster [Internett]: Store medisinske leksikon; 2018 [cited 2019, 11. november]. Available from: <https://sml.snl.no/foster>.
6. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *Bmj*. 2017;357:j2249.
7. Waage A, ., Seidel C. Thalidomid - fryktet medikament med nye bruksområder [Internett]: Tidsskrift for Den norske Legeforening; 2001 [cited 2019 11. november]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2001/10/diagnostikk-og-behandling/thalidomid-fryktet-medikament-med-nye-bruksomrader>.
8. De nasjonale forskningsetiske komiteene. Retningslinjer for inklusjon av kvinner i medisinsk forskning [Internett]. 2001 [cited 2019, 12. november]. Available from: <https://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/Medisin-og-helse/Inklusjon-av-kvinner/>.
9. 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.
10. 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. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5):653-

60.

11. Ceulemans M, Lupattelli A, Nordeng H, Odalovic M, Twigg M, Foulon V. Women's Beliefs About Medicines and Adherence to Pharmacotherapy in Pregnancy: Opportunities for Community Pharmacists. *Curr Pharm Des.* 2019;25(5):469-82.
12. Lupattelli A, Picinardi M, Einarson A, Nordeng H. Health literacy and its association with perception of teratogenic risks and health behavior during pregnancy. *Patient Educ Couns.* 2014;96(2):171-8.
13. Nordeng H, Ystrom E, Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(2):207-14.
14. Sanz E, Gomez-Lopez T, Martinez-Quintas MJ. Perception of teratogenic risk of common medicines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(1):127-31.
15. Frost Widnes SK, Schjott J. Advice on drug safety in pregnancy: are there differences between commonly used sources of information? *Drug Saf.* 2008;31(9):799-806.
16. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. 2013. p. e171-e83.
17. 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.
18. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *Bmj.* 2011;342:d3606.
19. Koren G, Madjunkova S, Maltepe C. The protective effects of nausea and vomiting of pregnancy against adverse fetal outcome--a systematic review. *Reprod Toxicol.* 2014;47:77-80.
20. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM, Munch S, MacGibbon KW, Romero R, et al. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(12):1981-7.
21. Vikanes AV, Stoer NC, Magnus P, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and

pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort - a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:169.

22. 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 Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):359-67.

23. Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):94-100.

24. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;102(1):135-75.

25. Fejzo M. S., Mac Gibbon K., M. MP. Why are women still dying from nausea and vomiting of pregnancy? *Gynecology Obstetrics Case Report* 2016.

26. Koot MH, Boelig RC, Van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Painter RC, et al. Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. *Bjog*. 2018;125(12):1514-21.

27. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):527-39.

28. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *Bjog*. 2005;112(12):1641-5.

29. Vikanes Å, Skjærven R, Grijbovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *British Medical Journal Publishing Group*; 2010.

30. Vikanes A, Grijbovski AM, Vangen S, Magnus P. Variations in prevalence of hyperemesis gravidarum by country of birth: a study of 900,074 pregnancies in Norway, 1967-2005. *Scand J Public Health*. 2008;36(2):135-42.

31. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol*. 2000;17(4):207-18.

32. Vikanes A, Grjibovski AM, Vangen S, Gunnes N, Samuelson SO, Magnus P. Maternal body composition, smoking, and hyperemesis gravidarum. *Ann Epidemiol.* 2010;20(8):592-8.
33. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology.* 2017;100(3-4):161-71.
34. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):632-6.
35. Colodro-Conde L, Jern P, Johansson A, Sanchez-Romera JF, Lind PA, Painter JN, et al. Nausea and Vomiting During Pregnancy is Highly Heritable. *Behav Genet.* 2016;46(4):481-91.
36. Petry CJ, Ong KK, Burling KA, Barker P, Goodburn SF, Perry JRB, et al. Associations of vomiting and antiemetic use in pregnancy with levels of circulating GDF15 early in the second trimester: A nested case-control study [version 1; referees: 3 approved]. *Wellcome Open Research.* 2018;3:urn:issn:2398-502x.
37. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrimsdottir IB, Vacic V, MacGibbon KW, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun.* 2018;9(1):1178.
38. Lerner L, Tao J, Liu Q, Nicoletti R, Feng B, Krieger B, et al. MAP3K11/GDF15 axis is a critical driver of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(4):467-82.
39. Hinkle SN, Mumford SL, Grantz KL, Silver RM, Mitchell EM, Sjaarda LA, et al. Association of Nausea and Vomiting During Pregnancy With Pregnancy Loss: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1621-7.
40. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med.* 2010;363(16):1544-50.
41. Vandraas KF, Vikanes AV, Stoer NC, Vangen S, Magnus P, Grjibovski AM. Is hyperemesis gravidarum associated with placental weight and the placental weight-to-birth weight ratio? A population-based Norwegian cohort study. *Placenta.* 2013;34(11):990-4.
42. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's

new? *Auton Neurosci.* 2017;202:62-72.

43. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes A, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):62.

44. Sanu O, Lamont RF. Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(5):737-48.

45. Braunstein GD, Hershman JM. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(6):1123-6.

46. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1333-7.

47. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(2):226-41.

48. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):150.e1-15.

49. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011;40(2):309-34, vii.

50. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(7):387-96.

51. Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(1):32-44.

52. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1567-72.

53. Coulon AL, Savagner F, Briet C, Vernin M, Munier M, Chabre O, et al. Prolonged and Severe Gestational Thyrotoxicosis Due to Enhanced hCG Sensitivity of a Mutant Thyrotropin Receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):10-1.

54. Rodien P, Jordan N, Lefevre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):95-105.
55. Kirshon B, Lee W, Cotton DB. Prompt resolution of hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum after delivery. *Obstet Gynecol*. 1988;71(6 Pt 2):1032-4.
56. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):695-703.
57. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. *Helicobacter pylori* infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(11):1190-200.
58. Shaban MM, Kandil HO, Elshafei AH. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Med Sci*. 2014;347(2):101-5.
59. Ng QX, Venkatanarayanan N, De Deyn M, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS. A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and hyperemesis gravidarum. *Helicobacter*. 2018;23(1).
60. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK. Serologic assay of *Helicobacter pylori* infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med*. 2003;48(10):809-12.
61. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med*. 2003;48(8):578-82.
62. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):e12-24.
63. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, Rizzo AA, Howes RA, Buckwalter DK, et al. Psychological factors and hyperemesis gravidarum. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(5):471-7.
64. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth JS, Nordeng H, Vikanes AV. History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(3):397-404.

65. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, Goodwin TM, Macgibbon KW, Mullin PM, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(11):1307-11.
66. Yildirim E, Demir E. The relationship of hyperemesis gravidarum with sleep disorders, anxiety and depression. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(6):793-8.
67. Aksu E, Albayrak Y, Beyazyuz E, Potas N, Durankus F, Tenel B, et al. Distinct temperament and character traits in patients with hyperemesis gravidarum. *Gynecol Endocrinol.* 2019:1-5.
68. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hyperemesis gravidarum [Internett] Trondheim: Norsk helseinformatikk; 2018 [cited 2019, 11. november]. Available from: <https://legehandboka-no.pva.uib.no/handboken/kliniske-kapitler/obstetrikk/tilstander-og-sykdommer/svangerskapsplager/hyperemesis-gravidarum/>.
69. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) [Internett] 2016. [cited 2019, 11. november]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/O20-O29>.
70. RCOG. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum Green-top Guideline No 69 [Internet]. 2016.
71. Dean CR, Shemar M, Ostrowski GAU, Painter RC. Management of severe pregnancy sickness and hyperemesis gravidarum. *Bmj.* 2018;363:k5000.
72. 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.
73. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):803-7.
74. Koren G, Piwko C, Ahn E, Boskovic R, Maltepe C, Einarson A, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol.*

2005;25(3):241-4.

75. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):71.e1-7.
76. Vikanes A, Trovik J, Tellum T, Lomsdal S, Stensløyken A, Nesheim B. Veileder i fødselshjelp 2014. Emesis og hyperemesis gravidarum [Internett]: Norsk Gynekologisk Forening; 2014 [cited 2019 05. november]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norskgynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/Emesis-og-hyperemesis-gravidarum/>.
77. Walch A, Duke M, Auty T, Wong A. Profound Hypokalaemia Resulting in Maternal Cardiac Arrest: A Catastrophic Complication of Hyperemesis Gravidarum? *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:4687587.
78. Palacios-Marques A, Delgado-Garcia S, Martin-Bayon T, Martinez-Escoriza JC. Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *BMJ Case Rep.* 2012;2012.
79. Di Gangi S, Gizzo S, Patrelli TS, Saccardi C, D'Antona D, Nardelli GB. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1499-504.
80. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;236:84-93.
81. Heitmann K, Nordeng H, Havnen GC, Solheimsnes A, Holst L. The burden of nausea and vomiting during pregnancy: severe impacts on quality of life, daily life functioning and willingness to become pregnant again - results from a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):75.
82. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(4):270-2.
83. Tian R, MacGibbon K, Martin B, Mullin P, Fejzo M. Analysis of pre- and post-pregnancy issues in women with hyperemesis gravidarum. *Auton Neurosci.* 2017;202:73-8.

84. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, Szatkowski L, Tata LJ. Adverse Maternal and Birth Outcomes in Women Admitted to Hospital for Hyperemesis Gravidarum: a Population-Based Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):40-51.
85. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S220-7.
86. Dean C, Bannigan K, Marsden J. Reviewing the effect of hyperemesis gravidarum on women's lives and mental health. *British Journal of Midwifery*. 2018;26(2):109-19.
87. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *Bjog*. 2008;115(12):1484-93.
88. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Tobias A, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2017;124(1):20-30.
89. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008;35(3):401-17, viii.
90. Swallow B. Nausea and vomiting in pregnancy. *The Psychologist*. 2010;23(3):206-9.
91. Fejzo MS, Macgibbon KW, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56(2):132-6.
92. Havnen GC, Truong MB, Do MH, Heitmann K, Holst L, Nordeng H. Women's perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum - a descriptive interview study. *Scand J Prim Health Care*. 2019;37(1):30-40.
93. 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.
94. Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156(1):56-9.

95. 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*. 2011;118(11):1302-13.
96. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):285-92.
97. 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.
98. van Stuijvenberg ME, Schabort I, Labadarios D, Nel JT. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(5):1585-91.
99. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, Cutfield WS. Hyperemesis gravidarum and long-term health of the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):521-5.
100. Hastoy A, Lien Tran P, Lakestani O, Barau G, Gerardin P, Boukerrou M. [Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(2):154-63.
101. Lane AS, Stallworth JL, Eichelberger KY, Trofatter KF. Vitamin K Deficiency Embryopathy from Hyperemesis Gravidarum. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:324173.
102. Toriello HV, Erick M, Alessandri JL, Bailey D, Brunetti-Pierri N, Cox H, et al. Maternal vitamin K deficient embryopathy: association with hyperemesis gravidarum and Crohn disease. *Am J Med Genet A*. 2013;161a(3):417-29.
103. Eventov-Friedman S, Klinger G, Shinwell ES. Third trimester fetal intracranial hemorrhage owing to vitamin K deficiency associated with hyperemesis gravidarum. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(12):985-8.
104. 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.
105. Koot MH, Grooten IJ, Sebert S, Koironen M, Jarvelin MR, Kajantie E, et al.

Hyperemesis gravidarum and cardiometabolic risk factors in adolescents: a follow-up of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Bjog*. 2017;124(7):1107-14.

106. 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. *J Dev Orig Health Dis*. 2011;2(4):200-4.

107. Fejzo MS, Magtira A, Schoenberg FP, Macgibbon K, Mullin PM. Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189:79-84.

108. Mullin PM, Bray A, Vu V, Schoenberg-Paik F, MacGibbon K, Romero R, et al. No increased risk of psychological/behavioral disorders in siblings of women with hyperemesis gravidarum (HG) unless their mother had HG. *J Dev Orig Health Dis*. 2012;3(5):375-9.

109. Fejzo M, Kam A, Laguna A, MacGibbon K, Mullin P. Analysis of neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum reveals increased reporting of autism spectrum disorder. *Reprod Toxicol*. 2019;84:59-64.

110. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ, Xiang AH, Takhar HS, Wing DA, et al. Autism Spectrum Disorders in Children Exposed in Utero to Hyperemesis Gravidarum. *Am J Perinatol*. 2019.

111. Henderson G, Flower RJ, Ritter JM, Dale MM, Rang HP. Rang and Dale's pharmacology. 8th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2016.

112. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S190-7.

113. Denholm L, Gallagher G. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2018;19(9):513-6.

114. Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T, Doyle M. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):Cd007575.

115. Kvinnekliviken. Hyperemesis gravidarum Haukeland Universitetssjukehus: Helse Bergen; 2019 [cited 2019 20. november]. Available from: <https://ek.helse-bergen.no/docs/pub/DOK36590.pdf>.

116. Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, Woods ML, Hooper FG, Owyang C, et al. Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol.* 1999;277(4):G855-61.
117. Latva-Pukkila U, Isolauri E, Laitinen K. Dietary and clinical impacts of nausea and vomiting during pregnancy. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23(1):69-77.
118. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(10):817-31; quiz 32-3.
119. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Deb S, King R, Tata LJ. Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population-based study. *Bjog.* 2019;126(10):1201-11.
120. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health.* 1995;86(1):66-70.
121. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e15-e30.
122. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(5):530-3.
123. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(18):2492-505.
124. Kvinnekliviken. Hyperemesis gravidarum Haukeland Universitetssjukehus: Helse Bergen 2017 [cited 2019, 20. november]. Available from: <https://ek.helse-bergen.no/docs/pub/DOK13940.pdf>.
125. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *Jama.* 2016;316(13):1392-401.
126. Koren G. Treating morning sickness PRN? *Can Fam Physician.* 2013;59(2):150-1.

127. Heitmann K, Havnen GC. Behandling av alvorlig svangerskapskvalme. Utposten 2019; 48(5):46-8.
128. Smith JA R, Jea. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy [Internett]
- UpToDate; 2019 [cited 2019, 21. november]. Version 105.0:[Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-outcome-of-nausea-and-vomiting-of-pregnancy>].
129. Chin JW, Gregor S, Persaud N. Re-analysis of safety data supporting doxylamine use for nausea and vomiting of pregnancy. Am J Perinatol. 2014;31(8):701-10.
130. Norsk legemiddelhåndbok. L9.1 Histamin H1-antagonister [Internett]. 2016 [cited 2019, 21. november]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/L9.1/Legemidler_ved_allergiske_lidelser#Lk-09-allergi-15.
131. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Postafen [Internett] Oslo: Statens legemiddelverk; 2019 [cited 2019, 21. november]. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-02892.pdf.
132. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Phenergan [Internett]. 2016 [cited 2019, 21. november]. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-02366.pdf.
133. Norsk legemiddelhåndbok. L5.2.1.1 Klorpromazin [Internett]. 2015 [cited 2019, 21. november]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L5.2.1.1/Klorpromazin>.
134. Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. Jama. 2013;310(15):1601-11.
135. Norsk legemiddelhåndbok. L19.3.1 Metoklopramid [Internett]. 2015 [cited 2019, 21. november]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L19.3.1/Metoklopramid>.
136. Statens legemiddelverk. Nye anbefalinger ved bruk av metoklopramid (Afipran) [Internett]. 2013 [cited 2019, 22. november]. Available from:

<https://legemiddelverket.no/nyheter/nye-anbefalinger-ved-bruk-av-metoklopramid-afipran>.

137. Bryn AK. Evaluering av antiemetikabehandling av kvinner hospitalisert med Hyperemesis Gravidarum [Masteroppgåve]. Bergen: Universitetet i Bergen; 2018.
138. Svendsen K, Wood M, Olsson E, Nordeng H. Reported time to onset of neurological adverse drug reactions among different age and gender groups using metoclopramide: an analysis of the global database Vigibase(R). *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(5):627-36.
139. Heitmann K, Widnes SF, Trovik J. Ondansetron mot alvorlig svangerskapskvalme. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2018(10):31-3.
140. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetrone or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(1):127-30.
141. Norsk legemiddelhåndbok. L19.1.2 Ondansetron [Internett]. 2017 [cited 2019, 25. november]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L19.1.2/Ondansetron>.
142. Norsk legemiddelhåndbok. L19.1 Serotoninantagonister [Internett]. 2016 [cited 2019, 25. november]. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/L19.1/Kvalmestillende_legemidler_\(antiemetika\)#Lk-19-febermm-19](https://www.legemiddelhandboka.no/L19.1/Kvalmestillende_legemidler_(antiemetika)#Lk-19-febermm-19).
143. Lavecchia M, Chari R, Campbell S, Ross S. Ondansetron in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(7):910-8.
144. Danielsson B, Wikner BN, Kallen B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol*. 2014;50:134-7.
145. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med*. 2013;368(9):814-23.
146. 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 Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(1):22-30.

147. Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, Mitchell AA, Study ftNBDP. Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132(2):385-94.
148. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *Jama*. 2018;320(23):2429-37.
149. Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol*. 2019;83:14-20.
150. Kaplan YC, Richardson JL, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kennedy D. Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. New York, NY :2019. p. 1-13.
151. Lemon LS, Bodnar LM, Garrard W, Venkataramanan R, Platt RW, Marroquin OC, et al. Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect. Oxford :2019.
152. Lavecchia M, Chari R, Ross S. Gaining Insight Into Ondansetron Safety in Early Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(4):419-20.
153. Haas DM. Helping Pregnant Women and Clinicians Understand the Risk of Ondansetron for Nausea and Vomiting During Pregnancy. *Jama*. 2018;320(23):2425-6.
154. Carstairs SD. Ondansetron Use in Pregnancy and Birth Defects: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):878-83.
155. Norsk legemiddelhåndbok. L3.7.1 Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon [Internett]. 2019 [cited 2019, 25. november]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/L3.7.1/Legemidler_i_endokrinologien#Lk-03-endokr-2338.
156. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for treating nausea and vomiting in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(11):1143-50.
157. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of Systemic

Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(3):489-502.

158. Schlichting E. Enteral ernæring [Internett]: Store medisinske leksikon; 2019 [cited 2019, 18. november]. Available from: https://sml.sn�.no/enteral_ern%C3%A6ring.

159. Norsk Legemiddelhandbok. T23.1.2 Sondeernæring (enteral ernæring) for voksne [Internett]. 2017 [cited 2019, 18. november]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T23.1.2/Ernæring,_væskesubstitusjon_og_elektryttfor_styrrelser#TK-23-263193.

160. Bjørneboe GE, Tonstad S. Parenteral ernæring [Internett]: Store medisinske leksikon 2018 [cited 2019, 18. november]. Available from: https://sml.snø.no/parenteral_ern%C3%A6ring.

161. Kristiansen C. Evaluering av antiemetikabehandling av kvinner hospitalisert med Hyperemesis Gravidarum [Masteroppgåve]. Bergen: Universitetet i Bergen; 2016.

162. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister - statistikkbank [Internett] 2020 [cited 2020, 9. mai]. Available from: <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>.

163. Kvinneklinikken. Haukelands styringsdata [Internett] 2020 [cited 2020, 9. mai]. Available from: <http://innsiden.helse-bergen.no/SiteDirectory/kk/Okonomistyring/konomistyring/Aktivitet%20og%20Regnskap/Aktivitet/Fødsler.xlsx>

164. Helse- og omsorgsdepartementet. Likeverdige helse- og omsorgstjenester – god helse for alle. Nasjonal strategi om innvandreres helse 2013-2017. [Internett] 2013 [cited 2020 7. mai,]. Available from: https://www.regjeringen.no/contentassets/2de7e9efa8d341cfb8787a71eb15e2db/likeverdige_tjenester.pdf.

165. Norsk Legemiddelhandbok. T21.1.2.1 Kvalme og oppkast/brekninger [Internett] 2020 [cited 2020, 13. mai]. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T21.1.2.1/Kvalme_og_oppkast/brekninger.

166. Grooten IJ, Koot MH, van der Post JA, Bais JM, Ris-Stalpers C, Naaktgeboren C, et

al. Early enteral tube feeding in optimizing treatment of hyperemesis gravidarum: the Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding (MOTHER) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):812-20.

167. Meinich T, Trovik J. Early maternal weight gain as a risk factor for SGA in pregnancies with hyperemesis gravidarum: a 15-year hospital cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):255.

168. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Berocca brusetablett [Internett] Oslo: Statens Legemiddelverk; 2019 [cited 2020 7. mai,]. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/02-1099.pdf>.

169. Farmasiet. Nycoplus B-total tablett [Internett] u.å. [cited 2020 7. mai]. Available from: <https://www.farmasiet.no/product/859923#technical-details>.

170. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Triobe tablett [Internett] Oslo: Statens legemiddelverk; 2018 [cited 2020 7. mai]. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2000-04337.pdf>.

171. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen 2005 [cited 2020 5. april]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen/levevaner-hos-gravide-tidlig-samtale-og-radgiving?malgruppe=undefined#gravide-bor-fa-informasjon-og-samtale-om-et-sunt-og-varierte-kosthold-foelattilskudd-og-ved-behov-enkelte-andre-kosttilskudd>.

172. Castell DO, Dalton CB, Becker D, Sinclair J, Castell JA. Alginic acid decreases postprandial upright gastroesophageal reflux. Comparison with equal-strength antacid. *Dig Dis Sci.* 1992;37(4):589-93.

173. Kahrilas PJ. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults: Up To Date; 2020 [cited 2020 07. april]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?search=omeprazole%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=7~148&usage_type=default&display_rank=6#H18.

174. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften). FOR-2007-06-28-814 2007 [cited 2020, 14. mai]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2007-06-28-814>.
175. Burmeister E, Aitken LM. Sample size: how many is enough? North Strathfield, NSW :2012. p. 271-4.
176. Kinnear PR, Gray CD. SPSS 14 made simple. Hove: Psychology Press; 2006.
177. Skovlund E, Fenstad GU. Should we always choose a nonparametric test when comparing two apparently nonnormal distributions? J Clin Epidemiol. 2001;54(1):86-92.

9 Vedlegg

9.1 SUKK-skjema

SUKK-S Svangerskaps Utløst Kvalme Kvantifisering –Spørreskjema

Sett ring rundt det svaret som best beskriver din situasjon det siste døgnet

1: Gjennomsnittlig for hver dag, hvor lenge er du kvalm eller dårlig i magen

> 6 timer 5 poeng	4-6 timer 4 poeng	2-3 timer 3 poeng	≤1 time 2 poeng	Ikke i det hele tatt 1 poeng
----------------------	----------------------	----------------------	--------------------	---------------------------------

2: Gjennomsnittlig for hver dag, hvor mange ganger kaster du opp

≥ 7 ganger 5 poeng	5-6 ganger 4 poeng	3-4 ganger 3 poeng	1-2 ganger 2 poeng	Ikke i det hele tatt 1 poeng
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------------

3: Gjennomsnittlig for hver dag, hvor mange ganger brekker du deg eller har tørrbrekninger*?

≥ 7ganger 5 poeng	5-6 ganger 4 poeng	3-4 ganger 3 poeng	1-2 ganger 2 poeng	Ikke i det hele tatt 1 poeng
----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------------

(*Brekning uten at noe kommer opp)

Totalskåre (summen av svarene 1, 2 og 3): Mild 3-6 poeng Moderat: 7-12 poeng Alvorlig: 13+poeng

Vurdering av velbefinnende:.....

På en skala fra 0-10, angi ditt generelle velbefinnende nå; 0= verst tenkelig, 10= like bra som jeg hadde det før jeg ble gravid.

Dato skjemaet er utfylt:.....

9.2 Registreringsskjema

9.2.1 SUKK-F – Helse Bergen

ID:	F.dato: 15. ____ . ____	Høyde:	Pregravid vekt:	Tidligere HG: JA / NEI	Antall sv.sk. m/HG:	Etnisitet:
	Siste mens:	Gest.lengde: ____ U + ____ d	(ved UL): ____ U + ____ d	Gravida:	Para:	Røyking:
1. opphold	Dato inn:	Vekt inn:	SUKK-score inn:	QoL-score inn:	Ketonuri inn:	Prealbumin inn:
	Dato nadir:	Vekt nadir:				Prealbumin min:
	Dato ut:	Vekt ut:	SUKK-score ut:	QoL-score ut:	Ketonuri ut:	Prealbumin ut:
						Ketonuri max:
Komplikasjonar?						
2. opphold	Dato inn:	Vekt inn:	SUKK-score inn:	QoL-score inn:	Ketonuri inn:	Prealbumin inn:
	Dato nadir:	Vekt nadir:				Prealbumin min:
	Dato ut:	Vekt ut:	SUKK-score ut:	QoL-score ut:	Ketonuri ut:	Prealbumin ut:
						Ketonuri max:
Komplikasjoner?						
3. opphold	Dato inn:	Vekt inn:	SUKK-score inn:	QoL-score inn:	Ketonuri inn:	Prealbumin inn:
	Dato nadir:	Vekt nadir:				Prealbumin min:
	Dato ut:	Vekt ut:	SUKK-score ut:	QoL-score ut:	Ketonuri ut:	Prealbumin ut:
						Ketonuri max:
Komplikasjoner?						
Fødsel	UL-termin:	Dato fødsel:	Vekt+dato mor:	Vekt barn 1:	Apgar barn 1:	Kjønn barn 1:
	Komplikasjon?	Evt abort dato:	Provosert: JA / NEI	Vekt barn 2:	Apgar barn 2:	Kjønn barn 2:

Ambulant KK

Dato:	SUKK-score:	QoL-score:	Ketonuri:	Prealbumin:	Endring legem:
Vekt:	Væsketype:	Væskemengde:	Enteral ernæring:	TPN (SVK):	

Ambulant KK

Dato:	SUKK-score:	QoL-score:	Ketonuri:	Prealbumin:	Endring legem:
Vekt:	Væsketype:	Væskemengde:	Enteral ernæring:	TPN (SVK):	

Ambulant KK

Dato:	SUKK-score:	QoL-score:	Ketonuri:	Prealbumin:	Endring legem:
Vekt:	Væsketype:	Væskemengde:	Enteral ernæring:	TPN (SVK):	

Ambulant KK

Dato:	SUKK-score:	QoL-score:	Ketonuri:	Prealbumin:	Endring legem:
Vekt:	Væsketype:	Væskemengde:	Enteral ernæring:	TPN (SVK):	

Ambulant KK

Dato:	SUKK-score:	QoL-score:	Ketonuri:	Prealbumin:	Endring legem:
Vekt:	Væsketype:	Væskemengde:	Enteral ernæring:	TPN (SVK):	

**Ernæring
v/innleggelse**

Dato inn:	Vekt prePN:	Vekt preCN:	Vekt preEN:	Vekt EN stopp:	Dager EN etter utreise:
Dato ut:	Antall døgn PN:	Antall døgn CN:	Antal døgn EN per sonde:	Type sonde:	Stopp sonde, why?

**Ernæring
v/innleggelse**

Dato inn:	Vekt prePN:	Vekt preCN:	Vekt preEN:	Vekt EN stopp:	Dager EN etter utreise:
Dato ut:	Antall døgn PN:	Antall døgn CN:	Antal døgn EN per sonde:	Type sonde:	Stopp sonde, why?

**Ernæring
v/innleggelse**

Dato inn:	Vekt prePN:	Vekt preCN:	Vekt preEN:	Vekt EN stopp:	Dager EN etter utreise:
Dato ut:	Antall døgn PN:	Antall døgn CN:	Antal døgn EN per sonde:	Type sonde:	Stopp sonde, why?

Avslutning ernæring

Dato:	Vekt PN stopp:	Vekt CN stopp:	Final reason stop:
	Vekt EN stopp:	Komplikasjon:	Kommentar:

9.2.2 Antiemetika SUKK-F

ID											
Dato 1. innleggelse											
Utskrivingsdato											
	Dose	Adm	Før innleggelse*	Dag 1*	Dag 2*	Dag 3*	Dag 4*	Dag 5*	Dag 6*	Dag 7*	Utskriving*
Postafen/meklozin		p.o.									
Phenergan/prometazin		p.o.									
Afipran/metoklopramid		p.o.									
		i.v.									
Stemetil/proklorperazin		p.o.									
Largactil/klorpromazin		p.o.									
Zofran/ondansetron		p.o.									
		i.v.									
		Supp.									
Annen behandling											
Haldol											
Kortison											
Syrenøytraliserende											
Fragmin											
Væske/ernæring (kode)**											
Vitaminer											
Ikke-medikamentell behandling											
Bivirkninger eller komplikasjoner av legemidler eller ernæring/sonde/SVK											

* F: Fast, B: Ved behov, U: Ukjent

** TPN = total parenteral ernæring, sentralvenøst kateter (SVK)

EN = enteral nutrisjon (sonde)

PN = perifer nutrisjon (10 % glukose, oliklinomel, cabiven osv.)

V = intravenøs væske

