

# Hyperemesis gravidarum

---

## Nøgleord

hyperemesis gravidarum, graviditetskvalme, opkastning

## Arbejdsgruppens medlemmer

2021: mindre revision:

Jens Dalsgaard (Sygehus Lillebælt, Kolding), Anne Ostenfeld og Hanne Brix Westergaard (Nordsjællands Hospital, Hillerød)

2021-revisionen er gennemlæst af patientforeningen Hyperemesis Gravidarum Danmark, som havde få kommentarer, der er taget til efterretning.

2013: guideline:

Paul Axelsson (Hillerød Hospital), Tina Bergmann Futtrup (klinisk farmakologisk afd. Bispebjerg Hospital), Line Buchgreitz (Herlev hospital), Mette Høltzermann (Sygehus Vendsyssel), Anette Winnie Martinsen (diætist, Hvidovre Hospital), Helle Sand Odgaard (Aalborg Hospital), Tine Warner (Sygehus Vendsyssel), Marjoes Zikkenheimer (Hillerød Hospital), [Hanne Brix Westergaard](#) (tovholder, Hillerød Hospital).

2000: guideline:

Hans-Jacob Andersen, Anni Holmskov, Lisbeth Jønsson, Anne Meelsen, Danny Svane.

## Korrespondancer

Hanne Brix Westergaard: [hbw@dadlnet.dk](mailto:hbw@dadlnet.dk) og Anne Ostenfeld: [aost0007@regionh.dk](mailto:aost0007@regionh.dk)

# Indholdsfortegnelse

Nøgleord .....	1
Arbejdsgruppens medlemmer.....	1
Korrespondancer .....	1
Indholdsfortegnelse.....	2
Indledning og afgrænsning .....	5
Definition .....	5
Forkortelser .....	5
Guideline .....	6
Baggrund .....	9
Definition .....	9
Sværhedsgrad .....	9
Ledsagesymptomer .....	10
Forekomst.....	10
Ætiologi.....	11
Hormonelt .....	11
Humant choiron gonadotropin (hCG).....	11
Østrogen .....	11
Gastrointestinale faktorer .....	12
H. Pylori .....	12
Thyroidea.....	13
Genetiske faktorer:.....	13
Risikofaktorer .....	13
Maternelle komplikationer.....	15
Føtale komplikationer .....	17

Udrednings- og kontrolprogram.....	18
I primærsektoren.....	18
Ved indlæggelse .....	18
Ambulant behandling vs. indlæggelse.....	19
Forebyggende behandling.....	20
Ikke medikamentel behandling .....	20
Akupunktur og akupressur .....	20
Ingefær .....	21
Medikamentel behandling .....	23
Resume af anbefalinger.....	23
Pyridoxin (Vitamin B6).....	24
Antihistaminer .....	25
Promethazin .....	26
Metoclopramid.....	27
Ondansetron.....	28
Prochlorperazin .....	30
Kortikosteroider (Prednisolon).....	30
Metodeafsnit .....	31
Syrereduktion .....	32
Laksantia.....	33
Tromboseprofylakse.....	33
Hydrering og ernæring .....	34
Hydrering.....	34
Ernæring .....	34
Enteral ernæring (EN).....	35
Parenteral ernæring (PN) .....	36

SKS-koder.....	37
Referencer .....	39
Referencer til 2013-guideline .....	39
Referencer til 2021-revision .....	50
Bilag .....	52
Bilag 1. PUQE-score (Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nausea- score) .....	52
Bilag 2. Flow-skema - håndtering af graviditetskvalme og opkastninger og/eller hyperemesis gravidarum. .....	53
Bilag 3. English summary .....	54
Bilag 4. Patientinformation.....	57
Bilag 5. Patientskema .....	60

## Indledning og afgrænsning

Denne guideline er en mindre revision af en guideline om hyperemesis gravidarum (HG) fra 2013, som igen var forudgået af en guideline fra 2000.

Guidelinen beskæftiger sig hovedsageligt med svær kvalme og opkastninger (hyperemesis gravidarum), men berører også tidlig og mildere kvalme og opkastninger betinget af graviditet, men ikke kvalme og opkastninger af anden årsag.

2021-revisionen er ikke en gennemgribende revision af hele guidelinen, men er primært koncentreret om afsnittende om ledsagesymptomer (ketonuri) og afsnittene om behandling med metoclopramid, ondansetron og kortikosteroider.

### Definition

HG er en tilstand med svær kvalme og opkastning (PUQE-score  $\geq 13$ ), der debuterer tidligt i graviditeten, og som kan ledsages af dehydrering, elektrolytforstyrrelser og ernæringsmæssige mangler.

## Forkortelser

HG            Hyperemesis Gravidarum

GK            Graviditetskvalme

NVP          Nausea and Vomiting of Pregnancy

PUQE-score: Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea - score

## Guideline

Definition	<p>”HG er en tilstand med svær kvalme og opkastning (PUQE-score <math>\geq 13</math>), der debuterer tidligt i graviditeten, og som kan ledsages af dehydrering, elektrolytforstyrrelser og ernæringsmæssige mangler”.</p> <p>HG er en eksklusionsdiagnose. Inden diagnosen stilles skal man overveje differentialdiagnoser.</p> <p><a href="#">(Evidensgrad 3, rekommandationsgrad C)</a></p>
Udrednings- og kontrolprogram	<p>Der findes ikke studier, som har undersøgt specifikke udrednings- og kontrolprogrammer.</p> <p>Se flow-diagram og forslag til behandlingsalgoritme (s. 54).?</p> <p><a href="#">(Evidensgrad 3, rekommandationsgrad C)</a></p>
Behandlingsstrategi	<p><b>I primærsektoren:</b> Ved mild kvalme og opkast (PUQE-score 3-6): opfordring til oralt væskeindtag, små hyppige måltider, evt. oral antiemetika (1. eller 2. valgs præparater*).</p> <p><b>Ambulant hospitals behandling:</b> Ved moderat kvalme og opkast (PUQE-score 7-12) eller vægttab <math>&lt; 5\%</math> af udgangsvægt: ambulant behandling i hospitalsregi til iv. væskebehandling, multivitaminsupplement og antiemetika (se flow-chart). Herefter ambulant forløb.</p> <p><b>Indlæggelse:</b> Ved svær kvalme og opkast (PUQE-score 13-15) eller vægttab <math>&gt; 5\%</math> af udgangsvægt. Behandles med iv. væskebehandling, iv. thiamin og antiemetika samt evt. heparin*.</p> <p><b>Desuden indlægges patienten, hvis:</b> hun ikke kan indtage sufficient væske hjemme, ved abdominale smerter eller vaginal blødning, ved abnorme lever- eller thyroideale eller ved kendt DM, thyreotokikose, hjertesygdom eller anden komorbiditet.</p> <p>*Se flow-diagram og forslag til behandlingsalgoritme (s. 53).</p> <p><a href="#">(Evidensgrad 3, rekommandationsgrad C)</a></p>
Forebyggende behandling	<p>Kvinder, som selv nævner frygt for gentagen HG i ny graviditet, kan tilbydes forebyggende behandling, ved graviditetsstart.</p> <p>Man skal tilstræbe at anvende førstevalgspræparater, hvis patienten tåler disse, da man vil forvente en behandling der varer hele 1.trimester og evt. længere.</p> <p><a href="#">(Evidensgrad 2b, rekommandationsgrad B)</a></p>
Ikke medikamentel behandling	<p>Akupunktur/akupressur foreslås som supplement til den øvrige behandling af let til moderat HG.</p> <p><a href="#">(Evidensgrad 2b, rekommandationsgrad B)</a></p> <p>Ingefær-kapsler frarådes på baggrund af data fra dyrestudier.</p> <p><a href="#">(Evidensgrad 2b, rekommandationsgrad B)</a></p>

Kvalmestillende medicin	<p>Nedenstående behandlingsstrategi anbefales pga. de føtale risici (se skema XX, s. ). Viden om den føtale bivirkningsprofil er størst og stort set uden påviste risici, for 1. og 2. valgs præparater.</p> <p>1. valg. Pyridoxin, kombineret med et antihistamin ved insufficient effekt.</p> <p>2. valg. Promethazin, metoclopramid eller ondansetron: Valget mellem disse afhænger mest af bivirkningsprofilen.</p> <p>3. valg. Kortvarig behandling med prednisolon (1. trimester inklusiv). Prednisolon anbefales som 3. valg pga. den mulige føtale bivirkningsprofil..</p> <p>(Evidensgrad 1a-2b, rekommandationsgrad A-B, for både effekt og sikkerhed)</p>
Syrereduktion	<p>Behandling med syrereducerende midler kan reducere PUQE-score.</p> <p>(Evidensgrad 2b, rekommandationsgrad B)</p>
Laksantia	<p>Ved obstipation, anbefales osmotiske laksantia, bevægelse eller motion (om muligt) og øget væskeindtag op til 2 l. dagligt i små portioner. Fiberrig kost undgås så længe HG består.</p>
Tromboseprofylakse	<p>Tromboseprofylakse anbefales ved længerevarende HG, dehydrering og/eller immobilisering.</p> <p>(Evidensgrad 2b, rekommandationsgrad B)</p>
Hydrering	<p>Ved dehydrering og elektrolytforstyrrelser korrigeres væske og elektrolyttabet med i.v. væske (isoton NaCl 2-3 liter/døgn (evt. tilsat kalium ved hypokaliæmi)).</p> <p>(Evidensgrad 4, rekommandationsgrad D)</p>
Ernæring	<p>Diætbehandling og ernæringsvejledning (evt. ved diætist) kan ofte lindre symptomer ved milde former for kvalme og opkastning ved at følge generelle ernæringsråd:</p> <p>Undgå tom mave - indtag mange små måltider fx med 2-3 timers mellemrum</p> <p>Som små hyppige måltider anbefales proteinrige mellemmåltider og lettere snacks, nødder, mejeriprodukter, bønner og tørre og salte kiks.</p> <p>Spis lidt "tørre" kulhydrater (fx kiks, knækbrød) i sengen om morgenen.</p> <p>Kold mad tolereres ofte bedre end varm.</p> <p>(Evidensgrad 4, rekommandationsgrad D)</p>

Enteral ernæring kan forsøges ved fortsat vægttab, dehydrering og elektrolytforstyrrelser.

(Evidensgrad 4, rekommandationsgrad D)

Parenteral ernæring kan gives initialt via perifer vene, idet der ofte er tale om en kort behandlingstid (<2-3 uger). I svære tilfælde af HG kan det blive nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK eller PICC-line).

Der er betydelige risici forbundet med parenteral ernæring og især via CVK.

(Evidensgrad 4, rekommandationsgrad D)



# Baggrund

## Definition

”HG er en tilstand med svær kvalme og opkastning (PUQE-score  $\geq 13$ ), der debuterer tidligt i graviditeten, og som kan ledsages af dehydrering, elektrolytforstyrrelser og ernæringsmæssige mangler”.

HG er en eksklusionsdiagnose. Inden diagnosen stilles, skal man overveje eventuelle differentialdiagnoser (1,2), herunder:

Sygdom i urinvejene (cystitis, pyelonephritis, nefrolithiasis, uræmi)

Gastrointestinale sygdomme (ulcus ventriculi/duodeni, gastroenteritis, appendicitis, hepatitis, cholecystolithiasis, cholecystitis, colangitis, choledocholithiasis, pancreatitis)

Metaboliske forstyrrelser (hyperthyroidisme, hyperparathyroidisme, mb. Addison, diabetes mellitus, porfyri)

Neurologiske sygdomme (migræne, tumor cerebri, vestibulære lidelser)

Præeklampsi

Ved følgende faktorer, bør man primært overveje anden årsag end HG (2):

Abdominalia

Feber

Hovedpine

Neurologiske fund

Forhøjede infektionstal

Debut efter gestationsalder 8+

Struma

## Evidensgrad: III

Der findes ingen internationalt accepteret operationel definition af HG. Ved gennemgang af litteraturen ses derfor mange forskellige definitioner af HG. Ovenstående definition af HG er baseret på NICE-guideline fra 2008 (3) kombineret med en kvantitativ beskrivelse af svær kvalme og opkastning defineret ved PUQE-score  $\geq 13$  (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) (bilag 1, s. 51)(4).

## Sværhedsgrad

Generelt er der enighed om, at svær kvalme og opkastning er centralt for diagnosen (1,3,5–11). Ofte er det dog ikke defineret, hvad der forstås ved kvalme og opkastning ligesom sværhedsgraden ofte beskrives med upræcise termer som ”slight” eller ”severe” (8).

I engelsksproget litteratur anvendes udtrykket NVP (Nausea and Vomiting of Pregnancy) til beskrivelse af kvalme og opkastning i graviditeten. NVP er ikke præcist defineret, men udover kvalme og egentlig opkastning dækker begrebet over fænomenet "retching" ((Wikipedia: also known as dry heaving, is the reverse movement (peristalsis) of the stomach and esophagus without vomiting), på dansk kløgning eller "opkastningsfornemmelser uden opkast").

I de forskellige definitioner af HG indgår i de fleste tilfælde, at kvalme og opkastning skal have en sværhedsgrad, der forårsager ledsagesymptomer (f.eks. i form af dehydrering, elektrolytforstyrrelser eller vægttab) og ikke responderer på almindelige råd og behandling (3,5–11)

Gennem tiden har flere forsøgt sig med mere objektive målemetoder til at vurdere graden af NVP. Således foreslog Ebrahimi i 2009 PUQE-score (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea), til en standardiseret vurdering af graden af kvalme og opkastning (bilag 1 s. 51). Ved hjælp af denne score kan der graderes mellem mild NVP (nausea and vomiting of pregnancy) med PUQE  $\leq 6$ ; moderat NVP med PUQE mellem 7-12; og svær NVP hvor PUQE  $\geq 13$  (4). I PUQE-scoren indgår patientens symptomer i de sidste 24 timer. Af andre forslag til scoring af graden af NVP kan nævnes en modificeret PUQE-score baseret på patientens symptomer i hele 1. trimester (12) samt NVPI-score (Nausea and vomiting in pregnancy instrument), foreslået af Swallow i 2002 (6). NVPI-scoren udregnes ved, at lade patienterne svare på 3 spørgsmål:

1. How often have you felt like being sick (nausea) in the past week?
2. How often have you retched in the past week?
3. How often have you been physically sick during the past week?

Patienterne scorer deres svar på 'en 6-point skala fra 0 "not at all", til 5 "all of the time". Herefter summeres svarerne til en samlet NVPI-score på mellem 0-15. Skemaet kan med fordel udleveres til patienten med henblik på egen monitorering (skema XX).

## Ledsagesymptomer

Der er generel enighed om, at inkludere ledsagesymptomer i form af dehydrering og elektrolytforstyrrelser i definitionen af HG (1,3,5–11). Af andre ledsagesymptomer, indgår ofte vægttab (>5%).

Ketonuri har tidligere været brugt som diagnostisk markør, men det bør bemærkes, at dette ikke er hensigtsmæssigt, da forekomst og grad af ketonuri ikke er korreleret til sværhedsgraden af tilstanden (1b).

## Forekomst

MeSH: Hyperemesis Gravidarum, epidemiology.

Kvalme forekommer i 50-90% af alle graviditeter, mens opkastning forekommer hos 25-50%. De fleste studier finder en incidens af HG på omkring 0,5-2%, men en incidens helt op til over 3% er beskrevet (1–3,5,7,8,14–17). Den store variation i forekomst er formentlig primært et resultat af anvendelse af forskellige diagnostiske kriterier.

HG debuterer typisk før gestationsalder 8+ og remitterer inden 20+ (hyppigst gestationsalder 6-16). Oftest er symptomerne sværest ved gestationsalder 8+. Hos omkring 10-20% persisterer tilstanden hele graviditeten (1–3,7,15). I et (delvist prospektivt) studie af 363 gravide fra 1993 fandt man, at tilstanden remitterede på samme tidspunkt uanset sværhedsgraden samt uanset debuttidspunktet (15).

## Ætiologi

MeSH: Hyperemesis Gravidarum, etiology, pathology

Ætiologien til HG er ukendt. Talrige teorier har været foreslået og undersøgt, herunder: niveauet af graviditetsrelaterede hormoner (specielt hCG og østrogen), ændringer i thyroideafunktionen, serotoninns rolle, gastrointestinale faktorer, H. Pylori, psykologiske faktorer, ændringer i levermetabolismen, ernæringsmæssige faktorer, ændret respons i det centrale nervesystem, genetiske faktorer etc.

I en kritisk gennemgang af 48 case-control studier (udført fra 1966-2009) af risikofaktorer og ætiologiske faktorer, påpeges betydende metodemæssige problemer i de fleste af studierne (18). Desuden fandt man, at HG i mange af studierne ikke var præcist defineret. Nyere forskning har vist, at genetiske varianter af to proteiner (GDF15 og IGFBP7) er associeret med HG.

Samlet set tyder det på, at ætiologien til HG er multifaktoriel (7). Nedenfor følger en gennemgang af de hyppigst omtalte teorier.

### Hormonelt

Placenta menes at spille en rolle i patogenesen af HG. Talrige studier undersøger sammenhængen mellem graviditetsrelaterede hormoner produceret i placenta og HG. Resultaterne er dog ikke enslydende. Mest undersøgt er hCG og østrogen (2).

MeSH: Placental Hormons, Hyperemesis Gravidarum, og ordene estrogen, human chorionic gonadotropin, HCG, vomiting.

### Humant choiron gonadotropin (hCG)

Flere faktorer peger på, at hCG spiller en rolle. For det første forekommer HG hyppigere ved flerflodsgraviditeter og mola, hvor hCG-niveauet er højt. For det andet er der en stærk tidsmæssig sammenhæng mellem stigningen i hCG i starten af graviditeten og debut af HG (2,7,8,10). For det tredje har man i nogle studier fundet et højere niveau af hCG hos patienter med HG i forhold til raske kontroller. Det skal dog understeges, at ikke alle studier har kunnet dokumentere en sådan forskel (7), ligesom man har haft svært ved at dokumentere en sammenhæng mellem niveauet af hCG og graden af kvalme og opkastning (2). I et prospektivt studie fra 2009 af patienter indlagt med HG (N=167), finder Tan dog, at et højt niveau af hCG var associeret med længere indlæggelse (niveauet af østrogen kunne ikke vises at have nogen betydning) (19). Teorien om forhøjet hCG som årsag til HG kan dog ikke forklare, hvorfor kun meget få gravide udvikler HG, eller hvorfor HG hos nogle patienter persisterer hele graviditeten på trods af, at hCG niveauet falder. En mulig forklaring kunne dog være, at der forekommer forskellige isoformer af hCG, hvoraf kun nogle forårsager HG (7,10).

### Østrogen

Kvalme er kendt som en almindelig bivirkning til behandling med østrogener. Det er derfor nærliggende at forestille sig, at stigningen i østrogen i graviditeten kunne være en del af forklaringen på udviklingen af HG (10). Man har fundet, at patienter der tidligere har oplevet bivirkning til p-piller i form af kvalme har en øget risiko for HG (2). Herudover tyder studier på, at østrogen nedsætter hastigheden af

ventrikeltømningen, hvilket også kunne tænke sig at forårsage kvalme og opkastning (10). Mod teorien peger dog, at HG oftest bedres i løbet af graviditeten mens østrogenniveauet vedbliver med at stige graviditeten igennem.

**Evidensgrad: IV**

### Gastrointestinale faktorer

Meget tyder på, at gastrointestinale faktorer spiller en rolle. For det første, ophører opkastningerne ofte, hvis patienterne faster ("nil by mouth"), men kommer igen i det øjeblik fasten ophæves (8). For det andet, øges væskesekretionen i mavetarmkanalen under graviditeten. Samtidig hermed menes graviditetsrelaterede hormoner (specielt progesteron og østrogen) at nedsætte transittiden i øverste del af mavetarmkanalen samt at nedsætte tonus i den oesophageale sphincter, hvilket også kunne tænkes at forårsage kvalme og opkastning (1,7,8). Det bør dog næves, at andre studier har fundet nedsat transittid hos patienter med HG (7). Endelig har man ved optagelse af EGG (electrogastrogram) fundet forandringer i den myoelektriske aktivitet i ventriklen (1,14,21).

Ovenstående forandringer er dog til stede under hele graviditeten og kan således ikke forklare, hvorfor HG som regel bedres i løbet af graviditeten.

MeSH: Gastrointestinal Diseases, Hyperemesis Gravidarum, og ordene pregnancy, gastrointestinal transit, gastrointestinal motility.

**Evidensgrad: IV**

### H. Pylori

I en metaanalyse fra 2009 af 25 case kontrol studier fra 1966-2008 fandt man en klar association mellem HG og H.Pylori infektion (OR 3,32; 95% CI 2,25-4,90) (22). Blandt de inkluderede studier var der dog stor grad af heterogenitet. Subgruppe-analyse af de studier, hvor HG var klart defineret samt på nyere studier, viste en svagere, om end fortsat signifikant, association.

Desuden tyder følgende ligeledes på en association mellem H. Pylori og HG: 90,5% af kvinder med HG er blevet fundet H.Pylori IgG positive, mod 46,5% hos kontroller; og 95% af mucosa-biopsierne fra patienter med HG var positive for H. Pylori, mod kun 50% af biopsierne fra kontroller (23).

Endelig er det i case-reports beskrevet, at eradikationsbehandling kan nedsætte kvalme og opkastning hos kvinder med intraktable symptomer (7,23). Eradikationsbehandling er dog aldrig undersøgt i randomiserede studier (7).

Som alternativ forklaringsmodel er det foreslået, at det høje hCG niveau under graviditet ændrer pH, og at dette sammen med den gastrointestinale dysmotilitet og nedsatte immunforsvar medvirker til kolonisering med H.Pylori, frem for H.Pylori som årsag til HG (24).

MeSH: Helicobacter Pylori, Helicobacter infections, Hyperemesis Gravidarum, og ordene nausea, vomiting, pregnancy, Helicobacter.

**Evidensgrad: IV**

## Thyroidea

I et stort populationsbaseret kohortestudie (N= 157.922 gravide) fra 2006 fandt man en relativ risiko på 4,5 (95% CI 1,8-11,1) for thyroideasygdom hos gravide indlagt med HG i forhold til raske gravide (25).

Ligeledes har man fundet, at 60% af patienterne med HG har påvirkede thyroideatale i form af lav TSH og forhøjet T4 (10,23). Denne tilstand kaldes *gestationel thyreose*. Klinisk er kvinderne euthyroide, har ingen struma og er ikke kendt med tidligere thyroideasygdom. De har negative thyroidea-antistoffer. Tilstanden svinder normalt inden 20. gestationsuge og kræver ingen behandling.

Graden af thyroideapåvirkning og sværhedsgraden af HG er ikke sikkert relaterede. Ætiologien bag tilstanden menes at bero på strukturelle ligheder mellem  $\beta$ hCG og TSH receptoren (1,7,23).

MeSH: Thyroid Gland, Thyroid Diseases, Hyperemesis Gravidarum, og ordene pregnancy, vomiting, thyroid hormone.

**Evidensgrad: IV**

### Genetiske faktorer:

Et studie fra 2018 har vist, at varianter af generne GDF15 og IGFBP7 er associeret til HG, og et andet studie fra 2017 har vist, at kvinder i behandling med antiemetika i graviditeten havde højere serumkoncentration af GDF15 (2b,3b).

GDF15 er et hormon som påvirker appetitten, og høj GDF15 koncentration ses også ved patienter med cancer kakeksi (4b).

## Risikofaktorer

**Ikke revideret i 2021.**

Den tilgængelige litteratur angående de bagvedliggende årsager til HG er begrænset til observationelle kohorte studier og case-kontrol studier, samt reviews heraf. Nedenfor gennemgås de undersøgte sammenhænge.

### Familiær disposition

Risikoen for HG øges trefold hos kvinder, hvis mødre har oplevet HG i en hvilken som helst graviditet (OR 2.91 (95% CI 2.36- 3.59)); en association der bekræftes af Lee. Derimod er der ingen øget risiko for HG hos kvinder, hvis partners mor har haft HG (OR 1.04 (95% CI 0.68-1.58)) (9,23).

### Gentagelsesrisiko ved tidligere HG

Gentagelsesrisikoen for indlæggelseskrævende HG er øget til 15,2% hos kvinder med tidligere indlæggelseskrævende HG. Derimod er risikoen for HG i efterfølgende graviditeter kun 0,7%, hvis der ikke har været HG i 1. graviditet (OR=26,4. 95% CI 24,2-28,7). Da kun indlæggelseskrævende HG er medtaget, er der risiko for underrapportering af tilstanden. Andre studier rapporterer gentagelsesrisiko op mod 80%; omend disse studier er behæftet med metodologiske problemer, idet de baserer sig på rekruttering via internettet (26,27).

Risikoen for HG i næstkommende graviditet øges jo længere tidsintervallet mellem graviditeterne er; denne sammenhæng findes kun for kvinder uden HG i 1. graviditet (28). Sammenhængen bekræftes af Lee (23).

#### Gentagelsesrisiko afhængig af partnerstatus.

Gentagelsesrisikoen for HG i en efterfølgende graviditet, ved HG i 1. graviditet er øget, uanset om det er samme partner eller ej, med størst gentagelsesrisiko ved samme partner. Ved ny partner er risikoen 10,9 % sammenlignet med 16,0 % med samme partner (OR 0,60 (95% CI 0,39-0,92)) (28).

Et retrospektivt studie fandt ingen sammenhæng mellem PUQE score og partner status hos kvinder med enten samme eller en ny partner i den næstkommende graviditet ( $p=0.508$ ) (29).

#### Prægravid BMI

Lavt prægravid BMI er associeret til indlæggelse pga. HG (BMI<20: RR 1.43 (95% CI 1.33-1.54), BMI 20-24,9: RR 1.0 (referencegruppe), og ved BMI>30: RR 0,90 (95% CI 0.85-0.95)) (30)(31).

Vikanes bekræfter sammenhængen ved lavt BMI, men finder en tendens til øget risiko for HG ved BMI>30 (OR 1.48 (95% CI 1.00–2.20)), dog kun signifikant for ikke-rygere (32).

Således er lavt BMI associeret til hyppigere indlæggelse pga. HG, mens resultaterne for højt BMI viser modsatrettede resultater. Dog rejses tvivl om selektiv rapportering med mulig øget fokus på tilstanden hos i forvejen slanke patienter (30).

#### Alder

Kvinder med HG er yngre end gravide uden HG ( $p<0.0001$ ) (33,34), hvorimod et mindre studie ikke finder signifikante aldersforskelle (35).

Hypigheden af HG i et stort populationsbaseret kohortestudie (HG= 1,301 patienter) er vist at aftage med stigende alder (Alder <20år RR 1.3 (95% CI 1.1–1.6), 20–29år RR 1,0 (reference), 30–34år RR 0,6 (95% CI 0.5–0.7), 35–49år RR 0,5 (95% CI 0.4–0.6) ( $p<0,001$ ) (25).

#### Etnicitet

Et stort tværsnitstudie blandt primipara bosiddende i Norge har vist en øget forekomst af HG blandt kvinder fra Afrika (undtagen Nordafrika), Indien og Sri Lanka (hhv. OR 3.4 (95% CI 2.7–3.5) og OR 3.3 (95% CI 2.6–3.4)), til sammenligning med vesteuropæiske kvinder (justeret for potentielle confoundere (alder, uddannelsesniveau, ægteskabelig status og årstal for fødslen)) (17). Disse fund understøttes af andre studier, der hyppigere finder HG hos ikke-hvide (34), og kvinder med ikke-vestlig etnicitet (HG 28,7%, raske 16,0% ( $p<0,0001$ )) (33). Tsang finder ingen forskel i forekomst af HG i forhold til etnicitet (35).

#### Rygning

Både daglig rygning og lejlighedsvis rygning er associeret med nedsat risiko for HG (hhv. OR 0,44 (95% CI 0.32-0.60) og OR 0,64 (95% CI 0.44-0.93)) (32). Dette bekræftes af flere studier (25,36). Der findes ingen association til partners rygerstatus (32).

#### Føtalt køn

Et case-kontrol studie viste øget sandsynlighed for et hunligt foster hos kvinder indlagt for HG sammenlignet med raske kontroller (OR 1.5 (95% CI 1.4-1.7 )); en sammenhæng som blev styrket ved indlæggelsesvarighed  $\geq 3$  dage (OR 1,8 (95% CI 1.5-2.0)) (36). Denne sammenhæng understøttes af flere studier (33,37,38).

Relationen mellem HG og føtal hunkøn er foreslået at skyldes øget maternal østradiol-koncentration ved graviditet med hunlige fostre.

#### Flerfoldsgraviditet

HG ses hyppigere ved flerfoldgraviditeter (6,7% mod 2,7% ( $p < 0,0001$ )) (23,34).

#### Nulliparitet

Nulliparitet er en risikofaktor for HG (23), som demonstreret ved andelen af primigravida på hhv. 49,6% og 46,3% ved HG og raske kvinder ( $p < 0,001$ ) (33).

#### Psykisk tilstand

Flere kohortestudier har vist en øget forekomst af psykisk sygdom hos patienter med HG (HG 2,1%, raske 0,3%;  $p < 0,0001$ ) (7), og (RR 4.1 (CI 3.0–5.7)) (25).

Jueckstock beskriver i et review en association mellem HG og antallet af prægravid diagnosticerede psykiatriske diagnoser. De inkluderede studier er dog behæftet med metodologiske svagheder (39).

I et mindre pilotstudie med psykologiske interviews er den psykiske tilstand sammenlignet hos kvinder med HG overfor kvinder med almindelig graviditetskvalme, man fandt ingen signifikante forskelle mellem grupperne i personlighed eller psykisk tilstand. Begge symptomatiske grupper angiver flere gener i de psykologiske tests end asymptomatiske gravide (40).

Sammenfattende er der rejst tvivl om, hvorvidt den øgede forekomst af psykiske klager er årsag til HG, eller som resultat af HG (23,41).

#### Arbejdsstatus

Kvinder med arbejde udenfor hjemmet har lavere grad af kvalme og opkastning end hjemmegående (24).

#### Astma

I et populationsbaseret kohortestudie, der sammenlignede kvinder indlagt pga. HG med raske kvinder, fandt man en højere forekomst af astma hos kvinder med HG (RR 1.5 (95% CI 1.2–1.9)) (25).

## **Maternelle komplikationer**

### **Ikke revideret i 2021.**

I årene 1931-1940 blev der i UK registreret 159 dødsfald per million graviditeter som følge af HG. Dette tal faldt til 3 per million i årene 1951-1960, efter introduktionen af IV-væskebehandling (42,43). I dag er

maternelle dødsfald som følge af HG (i den vestlige verden) en sjældenhed. Rapporterede tilfælde på kasuistisk basis skyldes hovedsagligt Wernickes encephalopati.

Der er oftest ingen maternelle komplikationer ved lettere tilfælde af HG. Ubehandlet kan der ved svær HG opstå mangeltilstande, som kan give alvorlige komplikationer:

Kvinder med HG har typisk et føde- og næringsindtag under 50% af anbefalede daglige behov for gravide med kvalme og opkastninger. Mangel på Cyanocobalamin (Vitamin B-12) og Pyridoxin (Vitamin B-6) kan føre til anæmi og perifer neuropati. Mere end 60% af patienter med HG har suboptimal biokemisk status hvad angår thiamin, riboflavin, vitamin B6, vitamin A og retinol bindende protein (44). Dehydrering og elektrolytderangering er en ikke ualmindelig følge af HG, og der ses ofte hyponatriæmi, hypokaliæmi og ketose.

#### Tiamin (Vitamin B1) mangel

Tiamin mangel kan forårsage Wernicke's encephalopati (WE). Tilstanden skal være suspekt hos alle gravide med HG, der har neurologiske symptomer (konfusion, abnorme øjenbevægelser og/eller ataksi) (45). Litteraturen peger dog på, at alle symptomer kun ses hos knap 50% af HG-patienter med WE, man bør derfor være opmærksom på dette i forhold til tidlig diagnostik (44,45). De hyppigste manifestationer er oculære (hos 96%), særligt nystagmus (90%), cerebellare (84%), særligt trunkal ataksi (82%) og hukommelsesbesvær (61%). Ca. 60% vil have kroniske følger i varierende grad, og der er 10-20% mortalitet. Ubehandlet kan WE føre til koma, Korsakoff's psykose eller død (46).

Hos HG patienter har man fundet, at tilstanden typisk manifesterer sig efter ca. 7 ugers opkastninger og nedsat fødeindtag, oftest. ca. 14 uger inde i graviditeten.

Den anbefalede daglige mængde tiamin hos voksne ikke-gravide er 1,1 mg, og hos gravide er anbefalingen mindst 1,5 mg dagligt. Dette behov dækkes vanligvis i kosten. Kroppens depoter udgør i alt 25-30mg, hvilket teoretisk set betyder at depoterne i løbet af 2-3 uger kan blive opbrugt ved manglende indtag (47). Gravide med hyppige opkastninger og problemer med fødeindtag strækkende sig over mere end 3 uger bør derfor supplere med et dagligt tiamintilskud for at forebygge en mangeltilstand. Ved symptomer på WE er det vigtigt, at man opstarter hurtig behandling med tiamin. Ofte vil effekten ses allerede efter få timer. Man anbefaler initialt 100 mg tiamin IV dagligt, efterfulgt af en P.O. 50mg x 3 dagligt, til patienten spiser sufficient. Da indgift af glucose øger behovet for tiamin, er det yderst vigtigt, at der opstartes behandling med tiamin forud for evt. iv-glucose.

#### **Evidensgrad II**

##### Hyponatriæmi

Hyponatriæmi ( $s\text{-Na} < 120 \text{ mmol/l}$ ) kan forårsage ændret personlighed, kramper, konfusion, ataksi og nedsætte reflekser. Hurtig korrektion er farligt og kan føre til osmotisk demyelinisering syndrom, karakteriseret ved spastisk parese og pseudobulbar paralyse (44) (evidensgrad 1-2).

##### Trombose-risiko

Pga. dehydrering og immobilisering er der forhøjet risiko for dyb venøs trombose (44).

#### **Evidensgrad III**



### Mallory-Weiss læsioner

Gentagne opkastninger disponerer til Mallory-Weiss-læssioner og medfører hæmatemese, og der er beskrevet enkelte tilfælde af oesophageale hernier, eosofagus-ruptur samt pneumomediastinum (44).

### **Evidensgrad III**

#### Psykisk belastning

Hvor man tidligere har hældt mest til HG som en følge af psykiatrisk co-morbiditet, er man i dag blevet mere opmærksom på den psykiske og sociale belastning HG i sig selv medfører. Litteraturen viser ingen entydige sammenhænge mellem forskellige socio-økonomiske faktorer i forhold til udvikling af psykiatrisk sygdom i forbindelse med HG (41,44,48–50).

HG kan være associeret med post-traumatisk stress syndrome (PTSS), op til 18% af patienter med HG opfylder alle kriterier for PTSS (51). Ikke kun i graviditeten, men også postpartum kan der opstå problemer associeret med PTSS (evidensgrad 2-3).

Der er ingen tvivl om, at HG har en disponerende effekt på psykiatrisk co-morbiditet, hvilket muligvis er knyttet til de store kropslige forandringer eller stress, men der mangler yderligere undersøgelser af dette i litteraturen. Man bør hos HG-patienter være særligt opmærksom på evt. behov for psykiatrisk støtte og behandling.

#### Provokeret abort

Blandt kvinder som ringede til en hyperemesis hotline i Amerika og Canada havde 16,3 % overvejet abort pga. kvalme og opkastninger og 3,4% havde tidligere fået foretaget provokeret abort pga. kvalme og opkastning (52).

## **Føtale komplikationer**

### **Ikke revideret i 2021.**

**Søgning:** Hyperemesis gravidarum i kombination med hhv. complications, maternal outcome, maternal complications, psychiatric, fetal complications, fetal outcome.

De føtale konsekvenser af HG er yderst sjældne, om end en del kvinder vælger provokeret abort alene på baggrund af symptomerne. En række studier har forsøgt at belyse de føtale følger af HG, men sjældent med overensstemmende fund studierne imellem og sjældent med signifikante eller overbevisende resultater (37,44,53–55).

En metaanalyse af studier – uden hensyn til prægestationel vægt eller ”indhentet vægt” fandt let øget risiko for præterm fødsel (OR 1,32 (CI-95% 1,04-1,68)), lav fødselsvægt (OR 1,42 (CI- 95%:1,27-1,58)) og SGA (OR 1,28 (CI 95%:1,02-1,60)) (37).

Meget tyder dog på, at den øgede risiko for neonatale komplikationer ikke skyldes HG i sig selv, men den manglende materielle vægtøgning.

Et enkelt studie har beskrevet K-vitamin mangel hos fosteret med intrakraniell blødning og hydrocephalus til følge (56).

Den neonatale mortalitet adskiller sig ikke fra børn født af mødre uden HG, ligesom der ikke er holdepunkter for overhyppighed af medfødte anomalier og misdannelser. Enkelte studier peger på en let nedsat risiko for spontan abort ved HG (44).

Der mangler fortsat forskning i konsekvenserne af HG for barnet på længere sigt. Dyreforsøg synes at finde sammenhænge mellem dårlig ernæring i føtallivet og risiko for kronisk sygdom senere i livet (54), forhold som også er beskrevet i Barker hypotesen (57).

**Evidensgrad IIa.**

## Udrednings- og kontrolprogram

Der er ikke fundet studier, som har undersøgt specifikke udredningsprogrammer for HG.

Nedenstående udredningsalgoritme er derfor udarbejdet på baggrund af ovenstående ætiologiske faktorer, enkelte studiers algoritmer og erfaringer fra den kliniske hverdag (58,59).

### I primærsektoren

Gradering af symptomer udfra PUQE-score (bilag 1, s. 51) og patienten kan med fordel selv udfylde dette score og derved bidrage til egen monitorering og compliance til behandling (se vedlagte skema).

Grundig anamnese med oplysninger om tidligere HG (debut, varighed, behandling) og evt. anden sygdom (dyspepsi, anorexi, psykisk sygdom, øre/svimmelhed, migræne). Vægt før graviditet.

Oplysninger om medicin (jerntabletter, opoider), samt kost og væskeindtag. Hyppigheden af kvalme og opkastninger, evt. provokerende faktorer. Obstipation. Socialt og evt. psykiske ledsagesymptomer.

Objektiv undersøgelse: vægt, hvis der er vægttab, følges vægten x 2 ugentligt, og man skal overveje indlæggelse. Der måles puls og blodtryk, hudturgor beskrives.

Der tages urinstix for at undersøge evt. infektion og ketonuri (det bør bemærkes, at ketonuri ikke kan bruges som diagnostisk markør, og at forekomst og grad af ketonuri ikke er korreleret til sværhedsgraden af tilstanden (Niemeijer)).

Ud fra dette planlægges videre behandlingsstrategi og evt. behandling i hospitalsregi. Se flow-diagram (bilag 2, s. 52).

### Ved indlæggelse

Gradering af symptomer udfra PUQE-score (bilag 1, s. 51). Grundig anamnese med oplysninger om tidligere HG (debut, varighed, behandling) og evt. anden sygdom (dyspepsi, anorexi, psykisk sygdom, øresygdom, svimmelhed, migræne). Vægt før graviditeten.

Oplysninger om medicin (jerntabletter, opoider), samt kost og væskeindtag. Hyppigheden af kvalme og opkastninger, evt. provokerende faktorer. Obstipation. Socialt og evt. psykiske ledsagesymptomer.

Objektiv undersøgelse: vægt, hvis der er vægttab, følges vægten x 2 ugentligt, og man skal overveje indlæggelse. Der måles puls og blodtryk, hudturgor beskrives.

Der tages urinstix for at undersøge evt. infektion (D+R) og ketonuri (det bør bemærkes, at ketonuri ikke kan bruges som diagnostisk markør, og at forekomst og grad af ketonuri ikke er korreleret til sværhedsgraden af tilstanden (Niemeijer)).

Der kan undersøges for Helicobacter Pylori infektion.

Følgende blodprøver anbefales: hgb, elektrolytter, ca+, phosphat, s-glucose, urat, levertal, TSH, PTH.

Endelig foretages ultralyd for at påvise levende foster, herunder gestationsalder, gemelli eller mola.

Ud fra dette planlægges videre behandlingsstrategi. Se flow-diagram (bilag 2, s. 52).

#### **Evidensgrad IV**

### **Ambulant behandling vs. indlæggelse**

Der findes ikke studier som har undersøgt effekten af ambulant behandling mod indlæggelse.

Forslag til fremgangsmåde:

Bedøm patientens symptomer inkl. PUQE-score, prægravid og nuværende vægt (beregnet vægtafvigelse), tag blodprøver mht. hydreringsgrad, urinstix.

Behandling i primærsektoren: Ved mild kvalme og opkast (PUQE-score 3-6 eller højere). Opfordring til oralt væskeindtag, små hyppige måltider, evt. oral antiemetika. Såfremt pt. ikke er indlæggelseskrævende eller har behov for iv. væsketerapi, kan behandling med antiemetika selv ved høj PUQE-score varetages i primærsektoren, om end det er relevant at henvise til ultralydskanning for at bekræfte normal graviditet (udelukke f.eks. molagraviditet) og bestemme gestationsalder.

Patienten kan med fordel anvende vedhæftede skema til egenmonitorering og medbringe dette ved kontrol således, at man kan evaluere effekt af div. tiltag (Bilag 5, s 60).

Ambulant hospitalsbehandling: Ved moderat kvalme og opkast (PUQE-score 7-12) eller vægttab <5% af prægravide vægt: ambulant behandling i hospitalsregi (4-6 timer/konsultation) til iv. væskebehandling, multivitaminsupplement og antiemetika. Herefter ambulant forløb. Hyppigheden af videre kontroller afhænger af sværhedsgraden.

Patienten kan med fordel anvende vedhæftede skema til egenmonitorering og medbringe dette ved kontrol således, at man kan evaluere effekt af div. tiltag (skema XX, s xx).

Indlæggelse: Ved svær kvalme og opkast (PUQE-score 13-15) eller vægttab >5% af prægravide vægt. Behandles med iv. væskebehandling, iv. thiamin og antiemetika samt evt. heparin.

Patienten kan med fordel anvende vedhæftede skema til egenmonitorering og medbringe dette ved kontrol således, at man kan evaluere effekt af div. tiltag (skema XX, s xx).

Desuden indlægges patienterne, hvis: en ambulant patient ikke kan indtage sufficient væske hjemme, ved abdominal smerter eller vaginal blødning, ved abnorme lever- eller thyreoidea-tal eller ved kendt DM, thyreotokose, hjertesygdom eller anden komorbiditet.

Ovenstående forslag til håndtering er kombineret med øvrige behandlingstiltag i vedhæftede flow-diagram (bilag 2, s. 52).

#### **Evidensgrad IV**

## Forebyggende behandling

**Ikke revideret i 2021.**

Der findes ét multicenterstudie vedrørende forebyggende behandling af HG for patienter med HG i tidligere graviditet. Det var et åbent prospektivt studie og inkluderede små grupper med et lille antal patienter i hver gruppe (60). Man undersøgte effekten af forebyggende medicinsk behandling af HG inden symptomstart. Antallet af kvinder som fik HG i ny graviditet var 8/18 (44%) i den forebyggende gruppe mod 3/5 (60%) i kontrolgruppen ( $p=0,01$ ) (60). Patienterne fik ikke tilbudt den samme behandling, men en sub-gruppe ( $n=12$ ) fik alle pyridoxin og doxylamin med signifikant effekt på kvalme og opkastning (61). Effekten af forebyggende behandling ved tidligere svær NVP var tilsvarende god, 12/25 (48%) i behandlingsgruppen fik svær NVP mod 28/35 (80%) i gruppen uden forebyggende behandling (OR 0,23 (CI 95%=0,07-0,72)). Flere i behandlingsgruppen havde mild NVP 32% i forhold til 13,8% ( $p=0,01$ ).

Forslag til behandling:

Kvinder der har oplevet HG ved en tidligere graviditet, er ofte bange for at opleve samme symptomer igen og over en tredjedel ønsker ikke at blive gravide igen (62). Der findes ingen internationale retningslinjer angående forebyggende behandling.

Man kan overveje at tilbyde kvinder, som selv nævner frygt for gentagen HG i en kommende graviditet, forebyggende behandling, ved graviditetsstart.

Man skal tilstræbe at anvende førstevalgspræparater, hvis patienten tåler disse, da man vil forvente en behandling der varer hele 1.trimester og evt. længere.

**Evidensgrad** IIa-IIb.

## Ikke medikamentel behandling

**Ikke revideret i 2021.**

### Akupunktur og akupressur

Der findes efterhånden en del randomiserede studier, der undersøger effekten af akupunktur og akupressur på graviditetskvalme. Det er tidligere vist, at akupunktur kan have en lindrende effekt på kemoterapiinduceret og postoperativ kvalme (63–65). Studierne viser blandede resultater ift. HG.

Akupunktur svt. punkt 6 (P6): To studier har undersøgt effekten af akupunktur på P6 (volart på underarmen, ca. 5 cm proximalt for håndleddet) (66,67). Begge finder en hurtigere og signifikant reduktion af kvalmeintensiteten i forhold til kontrolgruppen, der får placeboakupunktur; det vil sige akupunktur et andet sted på kroppen. Desuden findes et signifikant fald i antallet af kvinder, der kaster op i behandlingsgruppen (66).

Traditionel akupunktur: Et enkelt studie har undersøgt effekten af traditionel kinesisk akupunktur, - uden fund af effekt heraf i forhold til placebogruppen (68).

Akupressur med armbånd svt. P6: Seks studier har undersøgt denne effekt, fire studier fandt et signifikant fald i kvalmesymptomerne i behandlingsgruppen (69–72), i enkelte studier også i placebogruppen (69,70). P6 armbånd har ingen effekt på opkast. Et enkelt studie finder ingen signifikant effekt på hverken kvalme eller opkast (2).

Manuel akupressur på P6: To studier har undersøgt effekten af manuel akupressur på P6 og finder et signifikant større fald i kvalmeintensiteten i behandlingsgruppen end i placebogruppen, men ingen effekt på opkast (73,74).

Aurikulær akupressur: Et enkelt studie har undersøgt effekten af aurikulær akupressur med magneter uden fund af effekt (75).

Bivirkninger ved akupunktur: træthed, søvnforstyrrelser, tyngdefornemmelse i armene, ændret smag, blå mærker, trykken i næsen, hovedpine, opkast, flatulens, livagtige drømme og kuldefornemmelse (68).

Bivirkninger ved akupressurarmbånd: stramning om hånden, ubehag, armbåndet ændrer position og giver små sår, smerter, følelsesløshed, ømhed og hævelse af hænder (71,76).

Man bør i studie gennemgangen bemærke, at mange studier, som nævnt, også finder effekt ved placeboakupunktur. Kun enkelte studier finder ingen effekt af akupunktur, hvorfor man må overveje, om der her er tale om publikationsbias, hvor kun studier med positive fund publiceres.

## **Evidens IIb**

*Søgning* Der er søgt på PubMed med søgeordene: nausea, vomiting, pregnancy, hyperemesis gravidarum, acupuncture, acupressure.

## **Ingefær**

Ingefær er et traditionelt middel mod graviditetskvalme og indtages af mange gravide. Mange studier understøtter dets effektivitet mod kvalme, men der er nu i Danmark stigende bekymring omkring ingefærs virknings- og bivirkningsprofil (77).

Ingefær frarådes i Danmark som behandling mod graviditetskvalme.

Ingefærs virkningsmekanisme er ikke fuldt afklaret, men har sammenhæng med ingefærs evne til at påvirke serotonin- og muscarinreceptorer i gastrointestinalkanalen. Desuden har det muligvis også en antiemetisk effekt via påvirkning af CNS.

Fordi graviditetskvalme ofte primært opleves i første trimester, hvor organogenesen optræder, er man bange for de eventuelle teratogene effekter af antiemetiske medikamenter. Mange tror fejlagtigt, at naturmedicin er mere sikkert i forhold til teratogenicitet (78).

Flere studier har undersøgt effekten af ingefærkapsler administreret i doser på 125-250 mg 3-4 gange dagligt, alle fandt signifikant mindre kvalme efter indtag i kortere perioder (79–83). Tre studier fandt ligeledes en signifikant positiv effekt i forhold til antal opkastninger (79,80,82). Kun enkelte mindre bivirkninger under behandlingen er rapporteret i form af: hovedpine, mavepine, diaré, halsbrand, refluks, allergiske reaktioner og forværring af HG (80,81). Ingen af de nævnte studier har fundet signifikant øgning i

antallet af spontane eller terapeutiske aborter, præterm fødsel, kongenitte misdannelser, dødfødsler, lav fødselsvægt eller postpartum blødning.

Tre studier har undersøgt sikkerheden ved indtag af ingefær under graviditeten (78,84,85). Et studie fandt ingen signifikant øgning i antallet af præterme fødsler, spontane eller terapeutiske aborter, dødfødsler eller kongenitte misdannelser. Studiet påviste en signifikant effekt på kvalme (84).

Det andet studie fandt et signifikant højere antal kvinder, i forhold til kontrolgruppen, der oplevede vaginalblødning efter gestationsalder 17+ ved indtag af ingefær. Uanset hvilket tidspunkt i graviditeten, kvinderne indtog ingefær, gav det ikke anledning til højere risiko for kongenitte misdannelser, dødfødsel, lav fødselsvægt, præterm fødsel eller lav apgarscore (78), hvilket understøttes af yderligere et studie (85).

Flere studier nævner forskellige forsigtighedsregler i forhold til indtag af ingefær i graviditeten.

Da ingefær har en antikoagulerende effekt, bør kvinder, der i forvejen tager antikoagulerende medicin, tidligere har aborteret, haft vaginalblødning under graviditet eller har en koagulationsdefekt holde sig helt fra ingefær (77,78). Desuden er ingefær af nogle bedømt som kontraindiceret tæt på fødsel grundet forhøjet risiko for postpartum blødning (78).

Ingefær kan yderligere irritere mavesækken og give halsbrand. Det stimulerer muligvis galdeproduktionen og kan forværre galdestenssymptomer, hvis man i forvejen har problemer med galdesten. Ingefær indvirker ligeledes på det kardiovaskulære system og kan give hypotension, hvorfor man fraråder gravide med tendens til svimmelhed eller hypotension at indtage ingefær. Det sænker desuden blodsukkeret, hvorfor diabetikere skal være varsomme med indtag (77).

Et dyrestudie på gravide rotter eksponeret for ingefær fandt en fordoblet risiko for tidlig spontan abort sammenlignet med kontrollerne (86).

Nogle indholdsstoffer i ingefær er mutagene. Andre indholdsstoffer kan inducere apoptose. Dette giver bekymringer i forhold til, hvorvidt remodellering af den humane føtale hjerne samt andre organer, hos hvilke der indgår apoptose i udviklingen, kan påvirkes af ingefær under den føtale udvikling (86).

En anden bekymring går på, hvorvidt ingefærs effekt på testosterons evne til at binde sig til serumproteiner kan ændre testosteron/østrogen-ratioen hos fostrene, og i så fald hvilke problemer det kan give (78,86).

Ovenstående dyrestudie har i Danmark givet anledning til nye anbefalinger i forhold til ingefær. I 2008 blev kosttilskuddet GraviFrisk (kosttilskud markedsført til gravide med kvalme) taget af markedet i Danmark (87). GraviFrisk indeholdt ekstrakt af ingefær i en mængde, der svarer til, at man dagligt indtager op til 6 gram tørret ingefær (dvs. 1-2 krydderiposer om ugen). Fødevarestyrelsen gennemgik på daværende tidspunkt den tilgængelige litteratur og savnede studier, der dels var udført med det primære formål at undersøge ingefærs sikkerhed for fosteret; dels studier af længere varighed samt studier, der undersøger indtag af ingefær gennem hele graviditeten og i højere doseringer. Derfor har man siden 2008 frarådet anvendelse af kosttilskud med ingefær mod graviditetskvalme.

## **Evidens IIb**

### **Anbefaling**

Ingefær som kosttilskud frarådes til gravide. Der er i litteraturen dog ikke evidens for at fraråde ingefær i de mængder, som indgår i almindelig madlavning.

**Søgning** Der er søgt på PubMed med søgeordene: ginger, nausea, vomiting, pregnancy, hyperemesis gravidarum.

## Medikamentel behandling

Anvendelse af lægemidler til gravide kræver altid nøje overvejelser, hvor man må opveje de potentielle fordele for den gravide mod de potentielle risici for fosteret. For at kunne foretage en reel risikovurdering af de potentielle uønskede påvirkninger af fosteret, skal man have data fra en vis mængde eksponerede gravide. F.eks. giver data fra hhv. 700 og 2000 gravide 1. trimester-eksponerede uden tegn på overhyppighed af misdannelser god sikkerhed (80% styrke og 5% signifikansniveau) for at den reelle risiko ikke er mere end hhv. 2 og 1,5 gange højere end baggrundsrisikoen, som er angivet til 3,5%(88).

Der er i det følgende taget udgangspunkt i de lægemidler, som er markedsført i Danmark til behandling af kvalme og vurderes sikre at anvende i graviditeten (89). Evidensen for at disse lægemidler er effektive mod HG er begrænset mens effektiviteten mod kvalme og opkastninger generelt er veldokumenteret. Derfor afhænger valget af lægemiddel mere af sikkerhedsprofilen, bivirkninger, pris og lægens kliniske erfaring med det enkelte lægemiddel.

### Resume af anbefalinger

Nedenstående behandlingsstrategi anbefales ud fra data om føtale risici. Viden om den føtale bivirkningsprofil er størst og uden påviste eller med meget lave risici, for 1. og 2. valgs præparater.

1. valg: Pyridoxin, evt. i kombination med et antihistamin (Meclozin, cyclizin, diphenhydramin) ved insufficient effekt.

2. valg: Promethazin, metoclopramid eller ondansetron. Et Cochrane review fra 2017 finder disse tre lægemidler ligeværdige i effekt og anbefaler, at valg af behandling træffes på baggrund af bivirkninger (sedation, risiko for ekstrapyramidale bivirkninger\*, obstipation og hovedpine), sikkerhed i graviditeten (ganske let øget risiko for læbe-ganespalte ved ondansetron), samt økonomiske omkostninger (5b). Prochlorperazin kan også anvendes, men de færreste læger har klinisk erfaring med dette lægemiddel. Patienten skal grundigt informeres om specielt de ekstrapyramidale bivirkninger ved metoclopramid og øjeblikkeligt ophør ved mistanke, samt orienterer behandler med henblik på indberetning af bivirkninger.

3. valg: Ved svære behandlingsresistente tilfælde af HG kan kortvarig behandling med prednisolon anvendes (1. trimester inklusiv).

Det er vigtigt at have fokus på seponering af antiemetika, f.eks. ved gestationsalder 16+, hvor symptomerne typisk er spontant aftaget.

Bivirkninger til ovenstående behandling: Som bivirkning til prochlorperazin og ondansetron ses forlænget QT-syndrom, hyppighed hhv. <0,01% og 0,01-0,1%. Derfor anbefales kontrol af EKG før og under behandling for patienter med kendt langt QT-syndrom, svær dehydratio med elektrolytderangering

(hypokaliæmi og hypomagnesiæmi) og patienter, der i forvejen tager et lægemiddel, som giver risiko for forlænget QT-interval. Forlænget QT interval er også beskrevet som bivirkning til promethazin, når dette gives intravenøst, hvilket ikke er tilgængeligt på det danske marked.

\*Ekstrapyramidale bivirkninger (akut dystoni, parkinsonisme, tardiv dyskinesi, motorisk uro m.m.) forekommer som almindelig bivirkning (1-10%) til metoclopramid og prochlorperazin, som ikke almindelig (0,1-1%) bivirkning ved antihistaminer og ondansetron, og som sjælden bivirkning til promethazin (frekvens ej oplyst). Ved ekstrapyramidale symptomer bør udløsende medicin seponeres og symptomatisk behandling i form af benzodiazepin og/eller antikolinergikum kan opstartes. Symptomerne er i sjældne tilfælde beskrevet at være irreversible.

## Pyridoxin (Vitamin B6)

**Ikke revideret i 2021.**

### Sikkerhed

Der er gammel tradition for at anvende B6-vitaminet pyridoxin mod graviditetskvalme, og det anses for at være en sikker behandling for både moder og foster.

Kombinations-præparatet ((doxylamin og pyridoxin) markedsføres ikke i Danmark) er grundigt undersøgt, og der findes ikke overhyppighed af misdannelser (90). Doxylamin er ikke markedsført i Danmark, men et kombinationspræparat af doxylamin og pyridoxin kan skaffes som tilladelsespræparat. I stedet kan man benytte andre antihistaminer (meclozin, cyclizin eller diphenhydramin), idet man antager at der er tale om en klasseeffekt for gruppen af sløvende antihistaminer. Dyreforsøg giver anledning til at begrænse maksimal døgndosis til 100 mg (91,92).

### Effekt

Der findes 2 RCTs på i alt 416 kvinder, som viser signifikant effekt af pyridoxin i forhold til placebo på mild til moderat kvalme men ikke på opkastninger (93,94). I 4 studier på i alt 624 kvinder fandtes ingen forskel i effekten af pyridoxin i forhold til ingefær på kvalme og opkastninger (82,95–97).

Pyridoxin er nok bedst egnet til milde til moderate tilfælde af kvalme under graviditeten og kan anvendes som supplerende behandling i sværere tilfælde.

### Bivirkninger

Ingen relevante.

### Evidensgrad

Evidensgrad af sikkerhed: I.a.

Evidensgrad af effektivitet: I.b.

Guidelinegruppe rekommandation niveau A til kvalmebehandling.



## Dosisforslag

Ca. 25 mg x 3 dagligt med maksimal dosis på 100 mg dagligt.

Pyridoxin (Vitamin B6) kan købes på de fleste apoteker samt Matas. Det er dog meget forskelligt, hvilke doseringer samt hvilke handelsnavne Pyridoxin forhandles under. Oftest kan tabletterne kun købes i 50 mg uden delekærv (kan evt. deles med en skarp kniv) eller 11 mg. Man må forhøre sig lokalt og vælge den dosering, som kommer tættest på det anbefalede (f.eks. Tbl. 11 mg 2-3 stk x 3 dgl. , Tbl. 50 mg ½ stk x 3 dgl., eller Tbl. 50 mg 1 stk x 2 dgl.).

## Antihistaminer

*(Meclozin, cyclizin, diphenhydramin)*

**Ikke revideret i 2021.**

### Handelsnavn

Postafen, Marzine, Benylan

### Sikkerhed

Der er tale om velafprøvede lægemidler, som hver har data for flere tusinde gravides 1. trimester brug uden tegn til overhyppighed af misdannelser (98–101).

### Effekt

Denne gruppe af antihistaminer er ikke registreret til behandling af kvalme. Evidens for behandling med antihistaminer stammer primært fra undersøgelser af doxylamin, som blev solgt i kombination med pyridoxin under navnet Bendectin i USA, aktuelt Diclectin i Canada (102). Der er tale om ældre undersøgelser, som er behæftet med en del fejl og mangler, men overordnet set lader der til at være en antiemetisk effekt af doxylamin. Der foreligger ikke nyere studier af meclozin, cyclizin eller diphenhydramin, men den antiemetiske effekt antages at være en klasseeffekt for antihistaminer.

### Bivirkninger

Den hyppigst forekommende bivirkning er døsighed, og antikolinerge symptomer kan forekomme. Men der kan i sjældne tilfælde forekomme ekstrapyramidale bivirkninger (0,1-1%). Sløvende antihistaminer må ikke benyttes de sidste uger før fødslen pga. risiko for sedation m.m. hos barnet (98–100).

### Evidensgrad

Evidens vurderes til kat. II b på baggrund af, at der findes begrænset viden om det enkelte antihistamin, men ældre RCTs af doxylamin viser antiemetisk effekt, som antages at være en klasseeffekt for (sløvende) antihistaminer, derfor gives rekommandations styrke C.

### Doseringsforslag

Meclozin 25 mg x 2 daglig

Cyclizin 50 mg x 3 daglig

Diphenhydramin findes aktuelt kun som hostestillende mikstur, 28 mg (10 mL á 2,8 mg/mL) x 4 daglig

## Promethazin

**Ikke revideret i 2021.**

### Handelsnavne

Phenergan, Prometazin

### Sikkerhed

Der er data for mange tusinde eksponerede 1. trimester gravide uden tegn til overrepræsentation af misdannelser. Det svenske fødselsregister alene har data på mere end 16.000 børn, hvis mødre har taget promethazin i den tidlige graviditet, hvor der ikke ses overhyppighed af misdannelser eller noget bestemt misdannelsesmønster (103).

### Effekt

Promethazin tilhører klassen phenothiaziner og er et antihistamin med overvejende H<sub>1</sub>-receptorblokerende virkning og en udpræget antikolinerg og sedativ effekt. Samtidig virker promethazin som svag dopamin antagonist (104).

Et RCT fra 2010 inkluderende 149 kvinder konkluderer, at promethazin og metoclopramid er lige effektivt, men bivirkninger i form af dødsighed ved brug af promethazin udgør et problem. Der er ikke nogen placebogruppe i forsøget (105). Et studie fra 2004, med 40 gravide i hver gruppe, sammenligner promethazin med prednisolon. Der ses sammenlignelig effekt mellem de to grupper, men bivirkningsprofilen er bedre for prednisolon (106). Et RCT fra 1998 sammenligner promethazin med methylprednisolon og måler på effekt efter 2 dage samt genindlæggelser efter 14 dage. Her findes methylprednisolon at være mere effektiv end promethazin på baggrund af færre genindlæggelser (107).

### Bivirkninger

Den hyppigste bivirkning er dødsighed, der kan dog også forekomme antikolinerge symptomer, og der er en lille risiko for ekstrapyramidale bivirkninger (frekvens ikke oplyst), som stiger ved langvarigt brug og høje doseringer. Ved intravenøs brug er der beskrevet forlænget QT-interval (108). Promethazin bør ikke anvendes de sidste 2 uger før termin pga. risiko for påvirkning af det nyfødte barn (104).

### Evidensgrad

Evidens fra to RCTs, hvor der ikke indgik en placebogruppe. Evidens vurderes til kat. 1.b. og rekommandation til B (nedjusteret pga. lille studie uden placebogruppe).

### Doseringsforslag

Promethazin 25 mg x 2-4 daglig

## Metoclopramid

### Handelsnavne

Primperan, Emperal, Gastro-Timelets

### Sikkerhed

Der findes data fra mange tusinde 1. trimester gravide uden tegn til overhyppighed af misdannelser, og der er i flere kilder enighed om at stoffet kan anvendes til gravide. Briggs angiver at metoclopramid er foreneligt med graviditet, FDA (Food and Drug Administration) sætter det i kategori B, ADEC (Australian Drug Evaluation Committee) angiver kategori A og JanusInfo.se klassificerer det som klasse 2 på baggrund af, at man fraråder anvendelse i slutningen af graviditeten (101,109,110).

### Effekt

Metoclopramid er oprindeligt udviklet som antipsykotikum, men anvendes nu kun som peristaltikfremmende, antiemetisk middel. Metoclopramid virker som antagonist på de dopaminerge D2-receptorer i brækcentret og kemoreceptor-triggerzonen, samt også som antagonist af de serotonerge 5-HT<sub>3</sub>-receptorer og agonist af 5-HT<sub>4</sub>-receptorerne(111).

Der foreligger 3 RCTs, hvor metoclopramid sammenlignes med hhv. ingefær og placebo, med promethazin og med ondansetron (6b). Desuden findes der et studie hvor metoclopramid gives i kombination med pyridoxin og sammenlignes med prochlorperazin og promethazin. Ved sammenligning med ingefær og placebo fandtes både metoclopramid og ingefær signifikant bedre end placebo, men metoclopramid var ikke signifikant bedre end ingefær (83). Ved sammenligning med promethazin var lægemidlerne ligeværdige, hvad angår effekt, men bivirkningsprofilen var bedre for metoclopramid (105). Ved sammenligning med ondansetron, var metoclopramid og ondansetron ligeværdige med hensyn til effekt på kvalme og opkastninger, men bivirkningsprofilen var bedst for ondansetron (4b). I. Studiet hvor metoclopramid blev givet i kombination med pyridoxin, fandtes denne kombination at være superior til prochlorperazin og promethazin, men studiet opgjorde ikke bivirkninger til medicinen (112). Et RCT fra 2006 med 40 patienter sammenligner intravenøs metoclopramid med hydrocortison og finder, at hydrocortison er superiort i forhold til metoclopramid, da det signifikant reducerer antallet af genindlæggelser (113).

### Bivirkninger

Brug af metoclopramid medfører risiko for udvikling af ekstrapyramidale bivirkninger som akut dystoni, tardiv dyskinesi, parkinsonlignende symptomer og akatisi (angivet med hyppighed 1-10%). Risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger stiger med øget dosis, og producenten anbefaler at undgå behandling med metoclopramid i mere end 3 måneder pga. risiko for tardiv dyskinesi (111).

To nye registeropgørelser af indberettede ekstrapyrimidale bivirkninger under metoclopramidbehandling demonstrerer, at bivirkningerne opstår kort tid efter opstart. Hos teenagere og yngre voksne (under 45 år),

der indrapporterede ekstrapyrimidale bivirkninger, rapporterede mindst 94% bivirkningerne inden for de første fem dages behandling (7b). Begge ovenstående studier dokumenterer ligeledes, at tardive dyskinesier opstår kort tid efter opstart af behandling hos teenagere og yngre voksne (7b,8b).

Flere undersøgelser tyder på, at teenagere og børn er specielt disponerede til at udvikle ekstrapyrimidale bivirkninger. Der bør derfor udvises særlig forsigtighed ved behandling af denne gruppe (114,7b).

Den gravide skal informeres om ekstrapyrimidale bivirkninger og instrueres i straks at seponere behandlingen ved mindste mistanke herom. Ved behov kan patientens symptomer behandles med benzodiazepin og/eller antikolinergikum.

### **Evidensgrad**

Evidensniveau fra fire RCTs, hvor der desværre kun i den ene studie indgik en placebogruppe. Evidensen for effekt vurderes til kategori I.b. og rekommandation til B (nedjusteret pga. få deltagere i studierne).

Evidensniveau for bivirkninger er kategori IV og rekommandation grad C.

### **Doseringsforslag**

Metoclopramid: tbl. 10 mg x 3 daglig p.o. eller inj. 10 mg x 3 daglig i.v.

## **Ondansetron**

### **Handelsnavne**

Ondansetron, Zofran, Zotrix

### **Sikkerhed**

I de senere år er ondansetron i Danmark blevet brugt på vid indikation ved GK og HG. Data på sikkerhed ved anvendelse i graviditeten har imidlertid været omdiskuteret, idet nogle studier har vist en association med kardielle og orofaciale (læbe-ganespalte) misdannelser, mens andre ikke har kunnet bekræfte denne sammenhæng (9b,10b,11b,12b). Et stort kohortestudie fra 2019 med 88.467 ondansetron-eksponerede fandt imidlertid ikke ondansetron-eksponering associeret med kardielle misdannelser, men fandt en let øget risiko for orofaciale misdannelser (RR 1,24. (95% CI: 0,96-1,26) svarende til en stigning på 3 tilfælde per 10.000 eksponerede (11 tilfælde/10.000 ikke-eksponerede og 14/10.000 eksponerede)(13b). Næsten samtidig udkom et andet stort, men kontroversielt, kohortestudie inkluderende 76.330 ondansetron-eksponerede. Dette studie fandt en let øget risiko for både kardielle og orofaciale misdannelser(14b). Studiet er imidlertid kritiseret for at være metodemæssigt svagt, og det er blevet påpeget, at forfatterne har en alvorlig interessekonflikt i form af tilknytning til en gruppe ondansetron-eksponerede, som har sagsøgt medicinalindustrien efter at have født børn med misdannelser (15b). Dette studies resultater bør således ikke tillægges vægt. Baseret på disse to studier har det europæiske lægemiddelagentur (EMA) imidlertid valgt at melde ud, at '*Ondansetron should not be used in the third trimester of pregnancy*'(16b).

På pro.medicin angives det, at risikoen for hjertemisdannelser på baggrund af Huybrechts-studiet 'må betragtes som afvist' og at risikoen for læbeganespalte i absolutte tal er meget lav(17b).

Med baggrund i ovenstående, kan man overveje ondansetron som 2. valgs behandling på lige fod med ovenstående behandlingsmuligheder. Patienten bør dog informeres om den ganske let øgede risiko for orofaciale misdannelser.

### **Effekt**

Effekten af ondansetron er aldrig undersøgt i et placebo-kontrolleret studie. Der findes dog to RCTs, hvor ondansetron er sammenlignet med metoclopramid og et RCT, hvor man har sammenlignet med doxylamin-pyridoxin. Derudover findes et ikke-randomiseret forsøg og nogle sygehistorier. Ondansetron er vist at være lige så effektiv som metoclopramid og mere effektiv end doxylamin-pyridoxin (120–125,6b,18b). Bivirkningerne til andre antiemetika kan være forklaringen på, at mange patienter vælger at skifte fra f.eks. metoclopramid til ondansetron.

Man anbefaler ikke at anvende ondansetron som førstevalgs præparat til hyperemesis, men det kan forsøges som 2. valg. Prisen ved behandling af ondansetron kan for nogle patienter være en forhindring under ambulant behandling .

### **Bivirkninger**

Forsigtighed ved administration til patienter med nedsat leverfunktion og hjertesygdomme.

Almindelige bivirkninger kan forekomme som; hovedpine, rødme og varmfornemmelse, obstipation.

Ikke almindeligt ses der muskelkramper, dystoni, ekstrapyramidale gener (0,1-1%).

Sjældent ses forlænget QT-interval (0,01-0,1%) og forbigående synsforstyrrelser. Derfor anbefales kontrol af EKG før og under behandling for patienter med kendt langt QT-syndrom, svær dehydratio med elektrolytderangering (hypokaliæmi og hypomagnesiæmi) og patienter, der i forvejen tager et lægemiddel, som giver risiko for forlænget QT-interval (126).

Kvinder skal informeres om at obstipation er en almindelig bivirkning som kan forværre graden af kvalme og opkastning. I tilfælde af obstipation anbefales osmotiske laxantia, bevægelse eller motion (om muligt) og øget væskeindtag op til 2 l dagligt i små portioner. Fiberrig kost undgås så længe HG består

### **Evidensgrad**

Evidensniveau for sikkerhed og effektivitet er grad II.a., de studier, der findes, er af lav til høj kvalitet. Rekommandation til guideline er niveau B.

### **Dosisforslag**

Basisdosis på 8 mg x 2 eller 4 mg x 4 dagligt, med mulighed for at tage 4 mg efter behov. Maksimum døgndosis på 32 mg.

Tabletten anbefales f.eks. taget ½-1 time før morgen- og aftenmåltid.

Ondansetron findes som tablet, smeltetablet og suppositorie. Smeltetablet og suppositorie er dog langt dyrere end almindelige tabletter. Ved indlæggelse kan ondansetron også gives i.v.

## Prochlorperazin

Ikke revideret i 2021.

### Handelsnavne

Stemetil

### Sikkerhed

Prochlorperazin tilhører ligesom promethazin klassen phenothiaziner, der regnes for at være sikre til brug under graviditet (i lave doseringer, ikke som antipsykotikum). Der findes data på flere tusinde børn, som har været eksponeret for prochlorperazin i 1. trimester uden tegn til overhyppighed af misdannelser (101,115,116).

### Effekt

Der findes det tidligere nævnte studie, som sammenligner prochlorperazin med promethazin og metoclopramid i kombination med pyridoxin til HG. Prochlorperazin ses at nedsætte patientens oplevelse af kvalme, men kombinationspræparatet er signifikant bedre end de to andre (112).

### Bivirkninger

Prochlorperazin har en lang række kendte bivirkninger, men i lave doser tåles præparatet generelt godt. Der er risiko for træthed, mundtørhed, ekstrapyramidale symptomer (1-10%), forlænget QT-interval (<0,01%) m.m. Der anbefales kontrol af EKG før og under behandling for patienter med kendt langt QT-syndrom, svær dehydratio med elektrolytderangering (hypokaliæmi og hypomagnesiæmi) og patienter, der i forvejen tager et lægemiddel, som giver risiko for forlænget QT-interval (117).

### Evidensgrad

Evidens vurderes til kat. II b og rekommandation til C.

### Dosering

Prochlorperazin 5-10 mg x 3-4 daglig

## Kortikosteroider (Prednisolon)

Kortikosteroider har en fast plads i behandlingen af kvalme og opkastning under kemoterapi og derfor mener man, at de kan forsøges i behandlingsresistente tilfælde af HG.

### Sikkerhed

Risikoen ved behandling af gravide med kortikosteroider er belyst i talrige studier. Man har hovedsageligt fokuseret på risikoen for læbe-ganespalte. Resultaterne er divergerende. Ældre dyreeksperimentelle og epidemiologiske studier har vist let øget risiko for læbeganespalte, mens alle epidemiologiske studier siden

2003 ikke har kunnet påvise forhøjet risiko for misdannelser (herunder læbe-ganespalte). Generelt er data større og kvaliteten bedre i de nyere studier sammenlignet med ældre studier. Velindiceret behandling (behandlingsresistente tilfælde) med lavest mulig dosis i kortest mulig tid kan forsøges, inklusiv 1. trimester (127–134,19b,20b, 21b, 22b).

### **Effekt**

Effekten af behandlingen ved HG er dårligt dokumenteret. Der findes 5 RCTs, hvor resultaterne varierer. I det største studie på 110 patienter var der ingen forskel i genindlæggelser mellem kortikosteroider og placebo (135). I to mindre studier på hver 40 patienter sammenlignede man kortikosteroider imod hhv. promethazin og metoclopramid, hvor der var signifikant færre genindlæggelser i kortikosteroid grupperne. Der var ikke forskel i bedring af opkastning og kvalme imellem kortikosteroider og antihistaminer, men der var signifikant bedring af opkastninger ved behandling med kortikosteroider i forhold til metoclopramid (107,136). I et mindre studie på 24 patienter var der ingen forskel i opkastning og kvalme på prednisolon og placebo, men patienterne havde bedre appetit og tog mere på i prednisolon gruppen (137). I et studie med 80 patienter der fik enten lavdosis prednisolon 5 mg dagligt eller antihistamin, fik patienterne i antihistamin gruppen hurtigere effekt, men forskellen var aftaget i løbet af 17 dage (106).

### **Bivirkninger**

Samtidig pågående infektion er en relativ kontraindikation for steroidbehandling.

De mest almindelige bivirkninger ved korttidsbehandling med prednisolon er ødemer, leuko- og lymfopeni, thrombocytose, leukocytose, nedsat glucosetolerans, natriumretention, sløring af infektionstegn, eufori, depression, psykoser, erytem, øget svedtendens, nykturi, hududslæt (138).

Lavest mulig dosis i kortest mulig tid bør anvendes, specielt sidst i graviditeten, da forbigående binyrebarkinsufficiens hos barnet har været rapporteret (128).

### **Evidensgrad**

Sikkerheden ved anvendelse af kortikosteroider har evidensniveau II.a.

Effektiviteten ved anvendelsen af kortikosteroider har evidensniveau I.b.

Rekommandationsniveau B.

### **Dosisforslag**

Ved behandlingsresistente tilfælde af HG, kan man forsøge med kortvarig kortikosteroid kur. Enten i form af tabl. prednisolon 50 mg x 1 dagligt i 2-3 dage og hvis der er effekt af behandlingen, kan man supplere med efterfølgende nedtrapning over 1-2 uger. Hvis patienten ikke kan tage oral medicin, kan man anvende intravenøs methylprednisolon 20 mg x 2 dagligt i 3 dage med nedtrapning over 1-2 uger.

## **Metodeafsnit**

**Alle præparater er mht. sikkerhed gennemgået i:**

[www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk) Lægemiddelindustriforeningens (Lif) information, baseret på produktresuméer, vurdering om egnethed til brug til gravide er udarbejdet af Klinisk Farmakolog Per Damkier.

[www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se) Drives af "Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen" i Stockholms län landsting og er baseret på data fra det svenske medicinske fødselsregister siden 1973.

Micromedex, [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com) - Evidensbaseret elektronisk opslagsværk for lægemidler.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Opslagsværk med jævnlig opdatering, baseret på tilgængelig litteratur.

### **Reviews og generelle vejledninger:**

Cochrane Database Systematic Review 2010, Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy.

Cochrane Database Systematic Review and Meta-analysis 2017, Interventions for treating hyperemesis gravidarum(5b).

UpToDate vejledning om "Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy",

NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) vejledning om behandling af "Nausea and vomiting in early pregnancy"

Pubmed søgning:

Følgende lægemidler: Antihistamines, meclizine/meclozine, cyclizine, diphenhydramine, promethazine, metoclopramide, prochlorperazine, ondansetron & corticosteroids.

Søgestreng inkl. MeSH terms: "lægemiddelnavn AND Hyperemesis Gravidarum", "lægemiddelnavn AND Pregnancy". Filtrene "human" og "Randomized Controlled Trial" blev benyttet. De fundne artiklers referencelister blev gennemgået, ligeledes blev referencer fra de nævnte reviews gennemgået.

## **Syrereduktion**

**Ikke revideret i 2021.**

### **Effekt**

Et studie har påvist en signifikant effekt ved behandling med syrereducerende midler målt på PUQE-score og Well-being-score hos kvinder med HG. Man fandt både signifikant reduktion af fornemmelsen af "for meget syre" og på kvalme og opkast. Jo højere PUQE-score, des større reduktion var der i dette score efter brug af syrereducerende medicin ( $p=0,003$ ) (139).

### **Sikkerhed**

En meta-analyse har undersøgt sikkerheden ved anvendelse af protonpumpe-hæmmere og ikke fundet øget risiko for misdannelser, spontan abort eller præterm fødsel ved behandling af gravide (OR: 1.12 (95%



CI: 0.86-1.45), 1.29, (95% CI: 0.84-1.97), 1.13 (95% CI: 0.96-1.33) (140).

	Medicin.dk	Janusinfo	Micromedex	Briggs
<b>Ranitidin</b>	Kan anvendes	begrænsede data, kategori 2	FDA: cat. B, ADEC: cat. B1	Compatible
<b>Omeprazol</b>	ok	ok, kategori 1	FDA cat C ADEC cat B3	Human data low risk
<b>Lansoprazol</b>	ok	begrænsede data, kategori 2	FDA cat C ADEC cat B3	Human data low risk
<b>Esomeprazol</b>	ok	ok, kategori 1	FDA cat B ADEC cat B3	Human data low risk
<b>Pantoprazol</b>	utilstrækkelige data	begrænsede data, kategori 2	FDA: cat. B, ADEC: cat. B3	Human data low risk
<b>Rabeprazol</b>	utilstrækkelige data	begrænsede data, kategori 2	FDA: cat. B, ADEC: cat. B3	No human data Animal data: low risk

### Evidensgrad

Evidensgrad II

### Laksantia

Forstoppelse anbefales behandlet med osmotiske laxantia, bevægelse eller motion (om muligt) og øget væskeindtag op til 2L dagligt i små portioner. Fiberrig kost undgås så længe HG består.

### Tromboseprofylakse

**Ikke revideret i 2021.**

Sandbjerg guidelines anbefaler tromboseprofylakse med lavmolekylær heparin ved langvarig immobilisation (141).

RCOG guidelines anbefales profylaktisk brug af LMWH hos gravide med *mindst tre* af en række allerede eksisterende og/eller nyttilkomne risikofaktorer herunder HG, immobilisering og dehydrering.

Tromboseprofylakse anbefales specielt såfremt risikofaktorerne er til stede gennem længere tid (142).

## Hydrering og ernæring

Ikke revideret i 2021.

### Hydrering

Ved dehydrering og elektrolytforstyrrelser korrigeres væske og elektrolyttabet med i.v. væske (isoton NaCl 2-3 liter/døgn (evt. tilsat kalium ved hypokaliæmi)).

Behandlingen justeres efter behov og vurdering af se-elektrolytter og hæmatokrit. Afdelingens vejledning eller instruks følges.

Isotonisk glukose bør ikke anvendes, da glucoseindgift kan forværre en thiamin mangel og inducere Wernickes encefalopati.

**Evidensgrad:** IV - fundet teksten i instrukser fra div. hospitaler.

### Ernæring

Et deskriptivt studie viser, at kvinder med HG har et kost- og næringsindtag på under 50 % af det anbefalede daglige behov for gravide (143).

Undersøgelser af ensartede kostændringer kan være udfordrende, og der findes kun få og små studier, der undersøger effekten af kostændringer ved HG.

Mål for ernæringsterapi: (144)

Lindre symptomer

Reetablering af sufficient oralt indtag

Passende vægtstigning

Væskebalance og stabile elektrolytter

Normal føtal vækst og udvikling

Undgå ketoacidose

Stabilt blodglucose

Sikre sufficient tilførelse af energi og protein, herunder positiv nitrogenbalance

Sikre sufficient tilførelse af mikronæringsstoffer og sporstoffer

Undgå komplikationer ved enteral og parenteral ernæring

Initialt kan diætbehandling og ernæringsvejledning evt. ved diætist g ofte lindre symptomer ved milde former for kvalme og opkastning ved at følge generelle ernæringsråd (39,145–147) :

Undgå tom mave - indtag mange små måltider fx med 2-3 timers mellemrum

Som små hyppige måltider anbefales proteinrige mellemmåltider og lettere snacks, nødder, mejeriprodukter, bønner og tørre og salte kiks.

Spis lidt "tørre" kulhydrater (fx kiks, knækbrød) i sengen om morgenen.

Kold mad tolereres ofte bedre end varm.

**Evidensgrad: IV**

## Enteral ernæring (EN)

Hvis det ikke lykkes at indtage sufficient ernæring pr. os, og ernæringstilstanden er truet med fortsat vægttab bør supplerende ernæring overvejes (148,149). Enteral ernæring (EN) kan startes når patienten er rehydreret, dvs. efter et par døgn. Kontraindiceret er voldsomme opkastninger, da en ventrikelsonde kan blive malplaceret med aspiration til følge.

Der findes ingen randomiserede, kontrollerede studier om EN og HG, men case reports og få retrospektive studier tyder på, at EN er en mulighed ved HG (150–152).

En nasogastric sonde kan være problematisk ved svær HG, og flere case reports beskriver anvendelse af en Perkutan Endoskopisk Gastrostomi (PEG) eller en Perkutan Endoskopisk gastrojejunostomi (PEG-J), alternativt til parenteral ernæring (PN) (153–155). Anlæggelse af PEG kræver et kirurgisk indgreb, og brugen af nasalsonder placeret post-pylorus er bekrevet som alternativ (151). Vaisman et al. undersøgte brugen af naso-jejunalsonder hos 11 kvinder med svær HG, og fandt at EN givet via en naso-jejunalsonde reducerede antallet af opkastninger inden for de første 48 timer, og fandt en markant bedring efter gennemsnitlig 5 dage (156). Eksempelvis kan en Flocare Benchmark naso-intestinal® sonde anlægges uden brug af gastroskop, idet Benchmark spiralen i den distale ende af sonden strækkes ud under anlæggelsen.

Flere undersøgelser af de forskellige indgiftsformer er nødvendige.

Ernæringen bør tilpasses individuelt evt. ved hjælp af diætist.

Langsom opstart anbefales, idet der kan være risiko for refeeding syndrom<sup>1</sup>, hvis patienten ikke har spist i mere end 7 dage og/eller har haft et stort vægttab (157–159). Ved risiko for refeeding monitoreres elektrolytter før opstart (se afsnittet om Parenteral ernæring) og de følgende 3 døgn (158).

Energibehovet beregnes ud fra patientens egenvægt. De første døgn suppleres evt. med væske i.v. for at dække væskebehovet.

### Forslag til behandling og optrapning:

---

<sup>1</sup>Refeeding Syndrom er en akut udvikling af elektrolytmangel (især fosfat, kalium og magnesium), væskeretention og forskydelse i glucosehomeostasen. Tilstanden kan opstå ved opernæring, uanset måde (oralt, enteralt og/eller parenteralt) af underernærede patienter (157).

Dag 1 gives 25 ml/time sv.t. ca. 10 dråber pr. min.

Dag 2 gives 50 ml/time sv.t. ca. 15 dråber pr. min

Dag 3 gives 75 ml/time sv.t. ca. 25 dråber pr. min.

Dag 4 gives 100 ml/time - 35 dråber pr. min.

De følgende dage fortsættes som 4. døgn, indtil det beregnede behov for sondeernæring er nået.

Patienten må drikke og senere spise efter ønske ved siden af sonden. Ved stigende indtag pr. os reduceres gradvist i den enterale ernæring

**Evidensgrad: IV**

## Parenteral ernæring (PN)

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, der sammenligner enteral ernæring (EN) med parenteral ernæring (PN) ved HG.

PN kan gives initialt via perifer vene (PPN), idet der ofte er tale om en kort behandlingstid (< 2-3 uger). I svære tilfælde af HG kan det blive nødvendigt at anvende et centralt vene kateter (CVK) eller et perifert indsat centralt kateter (PICC-line) såfremt PN skal gives over en længere periode og betegnes da CPN (160–162).

Der er betydelige ricisi forbundet med PN og især via CVK. Pneumothorax, infektion, venøs trombose, intrahepatisk cholestase og fedtinfiltration af placenta er nogle af de komplikationer der er beskrevet (160,162,163).

Russo-Stiegliz beskriver retrospektivt forløbet af 26 graviditeter, der over en 8-ugers periode blev behandlet med PN. Der blev fundet en større komplikationshyppighed ved brug af centrale venekatetere hos gravide i forhold til den kendte komplikationsfrekvens hos ikke-gravide.

Desuden fandtes en signifikant højere komplikationsfrekvens på CPN sammenlignet med PPN (50%/9%) (164).

Man har retrospektivt sammenlignet komplikationsfrekvensen hos patienter med HG, der henholdsvis fik CPN (27,) med gruppen der ikke fik (139). Studiet fandt at CPN-gruppen havde en signifikant højere komplikationsfrekvens direkte relateret til CPN (163). Øvrige komplikationer var ens i de to grupper. Studiet understøtter tidligere studier i, at alternative muligheder bør overvejes samt behovet for stringente kriterier for brugen af CPN ved HG. Studiet foreslår følgende kriterier for PE:

Vedvarende ketoacidose,

Maternelt vægttab > 1kg/uge eller

Totalt vægttab på > 6 kg (ift. prægravid vægt)

Ernæringen bør tilpasses individuelt evt. ved hjælp af diætist. Energi- og proteinbehovet fastsættes ud fra patientens normalvægt.

Parenteral ernæring fås med forskellig sammensætning og i forskellige størrelser, der kan tilgodese behovet. Maksimal dosering (ml/kg) og maksimal infusionshastighed (ml/time) vil være afhængig af typen og fremgå af pakningen. Den planlagte dosis indgives i løbet af 12 – 24 timer.

Til PPN anvendes mindre hypertone opløsninger - højst 1000 mosmol/l - idet stærkt hypertone væsker medfører høj risiko for tromboflebitis.

Hvis patienten ikke kan indtage vitamin-og mineraltablet, tilsættes vitaminer (henholdsvis vand og fedtopløselige) samt mineraler til den parenterale ernæring.

Langsom opstart anbefales, idet der kan være risiko for metaboliske komplikationer, herunder refeeding syndrom (157–159)

#### Forslag til opstart af CPN:

1. døgn: 50 - 75% af det skønnede behov i løbet af 18-24 timer.
2. døgn: 75 % af det skønnede behov i løbet af 12-18 timer.
3. døgn: fuld dosis, maks. 2 ml/kg per time.

Ved stigende indtag pr. os, reduceres gradvist i den parenterale ernæring.

#### Forslag til opstart af PPN:

Kan opstartes som CPN, men for at mindske belastningen af venen bør der som regel kun gives ca. 5.400 kJ/døgn (1300 kcal, 1904ml) ialt. Maksimal dosering (ml/kg) og maksimal infusions-hastighed (ml/time) vil fremgå af pakningen.

#### Monitorering

Ved ingift af parenteral ernæring monitoreres dagligt vægt, hydreringstilstand, væskebalance samt dækning af energibehov.

Der monitoreres desuden en række blodprøver for at undgå metaboliske komplikationer herunder refeeding syndrom (157–159).

Hyppeghed af monitorering og blodprøvetagning skal tilpasses den enkelte patient.

De fleste afdelinger/hospitaler har en vejledning eller instruks i parenteral ernæring, som foreskriver opstart og indgift, samt hvilke prøver der skal tages og hvor ofte.

**Evidensgrad: IV**

## **SKS-koder**

Svangerskabsopkastninger i lettere grad	DO210
Svangerskabsopkastninger med metaboliske forstyrrelser	DO211
Opkastninger efter 22 svangerskabsuger	DO212

Opkastninger under svangerskabet med sygdomme klassificeret andetsteds	DO218
Opkastninger under svangerskabet UNS	DO219

# Referencer

## Referencer til 2013-guideline

1. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol.* 2000;17(4):207–18.
2. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* September 2008;35(3):401–417, viii.
3. NICE 2008. Management of common symptoms of pregnancy.
4. 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.* September 2009;31(9):803–7.
5. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O’Mathúna DP. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD007575.
6. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Development of an instrument to measure nausea and vomiting in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* September 2002;22(5):481–5.
7. Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* August 2009;23(4):549–64.
8. Sanu O, Lamont RF. Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opin Pharmacother.* April 2011;12(5):737–48.
9. Vikanes A, Skjaerven R, Grjibovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ.* 2010;340:c2050.
10. Tamay AG, Kuşçu NK. Hyperemesis gravidarum: current aspect. *J Obstet Gynaecol.* November 2011;31(8):708–12.
11. Williams Obstetrics. 23rd Edition.
12. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard 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.* Januar 2008;198(1):71.e1–7.
13. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Development of an instrument to measure nausea and vomiting in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* September 2002;22(5):481–5.
14. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. *Ann. Intern. Med.* 1. Marts 1993;118(5):366–75.
15. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* Juni 1993;43(371):245–8.

16. Louik C, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Nausea and vomiting in pregnancy: maternal characteristics and risk factors. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Juli 2006;20(4):270–8.
17. Vikanes A, Grjibovski 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.* Marts 2008;36(2):135–42.
18. Sandven I, Abdelnoor M. Critical appraisal of case-control studies of risk factors or etiology of Hyperemesis gravidarum. *Arch. Gynecol. Obstet.* Juli 2010;282(1):1–10.
19. Tan PC, Tan NC, Omar SZ. Effect of high levels of human chorionic gonadotropin and estradiol on the severity of hyperemesis gravidarum. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009;47(2):165–71.
20. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol.* 2000;17(4):207–18.
21. Koch KL. Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol. Maj* 2002;186(5 Suppl Understanding):S198–203.
22. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim B-I, 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.
23. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North Am.* Juni 2011;40(2):309–334, vii.
24. Sonkusare S. The clinical management of hyperemesis gravidarum. *Arch. Gynecol. Obstet.* Juni 2011;283(6):1183–92.
25. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol.* Februar 2006;107(2 Pt 1):277–84.
26. Fejzo MS, Macgibbon KW, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Midwifery Womens Health.* April 2011;56(2):132–6.
27. Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* August 2012;25(8):1241–5.
28. Trogstad LIS, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG.* December 2005;112(12):1641–5.
29. Einarson TR, Navioz Y, Maltepe C, Einarson A, Koren G. Existence and severity of nausea and vomiting in pregnancy (NVP) with different partners. *J Obstet Gynaecol. Maj* 2007;27(4):360–2.
30. Cedergren M, Brynhildsen J, Josefsson A, Sydsjö A, Sydsjö G. Hyperemesis gravidarum that requires hospitalization and the use of antiemetic drugs in relation to maternal body composition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* April 2008;198(4):412.e1–5.



31. Rochelson B, Vohra N, Darvishzadeh J, Pagano M. Low prepregnancy ideal weight:height ratio in women with hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med.* Juni 2003;48(6):422–4.
32. Vikanes A, Grijbovski AM, Vangen S, Gunnes N, Samuelsen SO, Magnus P. Maternal body composition, smoking, and hyperemesis gravidarum. *Ann Epidemiol.* August 2010;20(8):592–8.
33. Roseboom TJ, Ravelli ACJ, Van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* Maj 2011;156(1):56–9.
34. Bailit JL. Hyperemesis gravidarium: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol.* September 2005;193(3 Pt 1):811–4.
35. Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet.* December 1996;55(3):231–5.
36. Schiff MA, Reed SD, Daling JR. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. *BJOG.* Januar 2004;111(1):27–30.
37. Veenendaal MVE, Van Abeelen AFM, Painter RC, Van der Post JAM, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* Oktober 2011;118(11):1302–13.
38. Czeizel AE, Puhó E. Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm births. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Juli 2004;18(4):253–9.
39. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med.* 2010;8:46.
40. D’Orazio LM, Meyerowitz BE, Korst LM, Romero R, Goodwin TM. Evidence against a link between hyperemesis gravidarum and personality characteristics from an ethnically diverse sample of pregnant women: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt).* Januar 2011;20(1):137–44.
41. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Maj 2002;186(5 Suppl Understanding):S210–214.
42. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1. September 1968;102(1):135–75.
43. Jewell D. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Clin Evid.* Juni 2003;(9):1561–70.
44. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):755–69.
45. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* April 2006;61(4):255–68.

46. Kumar D, Geller F, Wang L, Wagner B, Fitz-Gerald MJ, Schwendimann R. Wernicke's encephalopathy in a patient with hyperemesis gravidarum. *Psychosomatics*. April 2012;53(2):172–4.
47. Thiamine. Monograph. *Altern Med Rev*. Februar 2003;8(1):59–62.
48. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Moss-Morris R, Baker PN, Dekker G, et al. A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27678.
49. Matteson S, Roscoe J, Hickok J, Morrow GR. The role of behavioral conditioning in the development of nausea. *Am. J. Obstet. Gynecol. Maj* 2002;186(5 Suppl Understanding):S239–243.
50. Hizli D, Kamalak Z, Kosus A, Kosus N, Akkurt G. Hyperemesis gravidarum and depression in pregnancy: is there an association? *J Psychosom Obstet Gynaecol*. December 2012;33(4):171–5.
51. 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*. November 2011;24(11):1307–11.
52. Mazzotta P, Stewart DE, Koren G, Magee LA. Factors associated with elective termination of pregnancy among Canadian and American women with nausea and vomiting of pregnancy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. Marts 2001;22(1):7–12.
53. Bailit JL. Hyperemesis gravidarium: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol*. September 2005;193(3 Pt 1):811–4.
54. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. Februar 2006;107(2 Pt 1):285–92.
55. Kuru O, Sen S, Akbayir O, Goksedef BPC, Ozsürmeli M, Attar E, et al. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Arch. Gynecol. Obstet*. Juni 2012;285(6):1517–21.
56. Kawamura Y, Kawamata K, Shinya M, Higashi M, Niuro M, Douchi T. Vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum as a potential cause of fetal intracranial hemorrhage and hydrocephalus. *Prenat. Diagn*. Januar 2008;28(1):59–61.
57. Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. September 1997;13(9):807–13.
58. Sheehan P. Hyperemesis gravidarum--assessment and management. *Aust Fam Physician*. September 2007;36(9):698–701.
59. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ*. 2011;342:d3606.
60. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol*. August 2004;24(5):530–3.

61. Koren G, Maltepe C. Preventing recurrence of severe morning sickness. *Can Fam Physician*. December 2006;52(12):1545–6.
62. Fejzo MS, Macgibbon KW, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM. Recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Midwifery Womens Health*. April 2011;56(2):132–6.
63. Dundee JW, Sourial FB, Ghaly RG, Bell PF. P6 acupressure reduces morning sickness. *J R Soc Med*. August 1988;81(8):456–7.
64. O'Brien B, Relyea MJ, Taerum T. Efficacy of P6 acupressure in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. Februar 1996;174(2):708–15.
65. Ezzo J, Streitberger K, Schneider A. Cochrane systematic reviews examine P6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting. *J Altern Complement Med*. Juni 2006;12(5):489–95.
66. Carlsson CP, Axemo P, Bodin A, Carstensen H, Ehrenroth B, Madegård-Lind I, et al. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized, single-blind, crossover study. *J Pain Symptom Manage*. Oktober 2000;20(4):273–9.
67. Smith C, Crowther C, Beilby J. Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial. *Birth*. Marts 2002;29(1):1–9.
68. Knight B, Mudge C, Openshaw S, White A, Hart A. Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. Februar 2001;97(2):184–8.
69. Can Gürkan O, Arslan H. Effect of acupressure on nausea and vomiting during pregnancy. *Complement Ther Clin Pract*. Februar 2008;14(1):46–52.
70. De Aloysio D, Penacchioni P. Morning sickness control in early pregnancy by Neiguan point acupressure. *Obstet Gynecol*. November 1992;80(5):852–4.
71. Hyde E. Acupressure therapy for morning sickness. A controlled clinical trial. *J Nurse Midwifery*. August 1989;34(4):171–8.
72. Werntoft E, Dykes AK. Effect of acupressure on nausea and vomiting during pregnancy. A randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Reprod Med*. September 2001;46(9):835–9.
73. Dundee JW, Sourial FB, Ghaly RG, Bell PF. P6 acupressure reduces morning sickness. *J R Soc Med*. August 1988;81(8):456–7.
74. Belluomini J, Litt RC, Lee KA, Katz M. Acupressure for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, blinded study. *Obstet Gynecol*. August 1994;84(2):245–8.
75. Puangsricharern A, Mahasukhon S. Effectiveness of auricular acupressure in the treatment of nausea and vomiting in early pregnancy. *J Med Assoc Thai*. November 2008;91(11):1633–8.

76. Norheim AJ, Pedersen EJ, Fønnebo V, Berge L. Acupressure treatment of morning sickness in pregnancy. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Prim Health Care*. Marts 2001;19(1):43–7.
77. Tiran D. Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: evidence of effectiveness is not the same as proof of safety. *Complement Ther Clin Pract*. Februar 2012;18(1):22–5.
78. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study. *European journal of clinical pharmacology*. 17. Juni 2012;
79. Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *J Altern Complement Med*. Marts 2009;15(3):243–6.
80. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*. April 2001;97(4):577–82.
81. Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. April 2003;43(2):139–44.
82. Ensiyeh J, Sakineh M-AC. Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. *Midwifery*. December 2009;25(6):649–53.
83. Mohammadbeigi R, Shahgeibi S, Soufizadeh N, Rezaie M, Farhadifar F. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea. *Pak. J. Biol. Sci*. 15. August 2011;14(16):817–20.
84. Portnoi G, Chng L-A, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A, et al. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. November 2003;189(5):1374–7.
85. Nordeng H, Bayne K, Havnen GC, Paulsen BS. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complement Ther Clin Pract*. August 2011;17(3):147–51.
86. Marcus DM, Snodgrass WR. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet Gynecol*. Maj 2005;105(5 Pt 1):1119–22.
87. Tiran D. Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: evidence of effectiveness is not the same as proof of safety. *Complement Ther Clin Pract*. Februar 2012;18(1):22–5.
88. Institut for Rationel Farmakoterapi Månedsblad nr. 3 (marts 2012) [Internet]. [citeret 23. Oktober 2012]. Hentet fra: [http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedsbld/2012/maanedsbld\\_nr\\_3\\_marts\\_2012.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2012/maanedsbld_nr_3_marts_2012.htm)
89. Midler mod kvalme og opkastning [Internet]. [citeret 23. Oktober 2012]. Hentet fra: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315624>

90. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology*. Juli 1994;50(1):27–37.
91. Masino SA, Kahle JS. Vitamin B6 therapy during childbearing years: cause for caution? *Nutr Neurosci*. September 2002;5(4):241–2.
92. Ay H, Ulupinar E, Unal N. Pyridoxine might not have a preventive effect on the retinyl palmitate-induced viscerocranial anomalies. *Ann. Anat.* 20. April 2010;192(2):75–81.
93. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol*. Juli 1991;78(1):33–6.
94. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol*. September 1995;173(3 Pt 1):881–4.
95. Sripramote M, Lekhyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *J Med Assoc Thai*. September 2003;86(9):846–53.
96. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol*. April 2004;103(4):639–45.
97. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B. Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Assoc Thai*. Januar 2007;90(1):15–20.
98. Produktresumeeer - Benylan [Internet]. [citeret 6. November 2012]. Hentet fra: <http://www.produktresumeeer.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10>
99. Produktresumeeer - Marzine [Internet]. [citeret 6. November 2012]. Hentet fra: <http://www.produktresumeeer.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10>
100. Produktresumeeer - Postafen [Internet]. [citeret 6. November 2012]. Hentet fra: <http://www.produktresumeeer.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10>
101. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
102. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O’Mathúna DP. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD007575.
103. Läkemedel och fosterpåverkan - Janusinfo Prometazin [Internet]. [citeret 2. November 2012]. Hentet fra: <http://www.janusinfo.se/v/Lakemedel-och-fosterpaverkan/?docid=2069>
104. Produktresumeeer - Phernergan (EuroPharmaDK) [Internet]. [citeret 2. November 2012]. Hentet fra: <http://www.produktresumeeer.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10>

105. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol. Maj* 2010;115(5):975–81.
106. Ziaei S, Hosseiney FS, Faghihzadeh S. The efficacy low dose of prednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand. Marts* 2004;83(3):272–5.
107. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am. J. Obstet. Gynecol. Oktober* 1998;179(4):921–4.
108. Drug details - MICROMEDEX® 2.0. Promethazine [Internet]. [citeret 27. November 2012]. Hentet fra: <http://www.thomsonhc.com>
109. Drug details - MICROMEDEX® 2.0. Metoclopramide [Internet]. [citeret 23. Oktober 2012]. Hentet fra: <http://www.thomsonhc.com>
110. Anderson K, Winbladh B. Läkemedel och fosterpåverkan - Janusinfo Primperan [Internet]. [citeret 23. Oktober 2012]. Hentet fra: <http://www.janusinfo.se/v/Lakemedel-och-fosterpaverkan/?docid=1759>
111. Produktresumeeer - Emperal [Internet]. [citeret 2. November 2012]. Hentet fra: <http://www.produktresumee.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10>
112. Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol. Oktober* 2003;23(7):531–5.
113. Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. *Crit. Care Med. November* 2006;34(11):2781–3.
114. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. *Br Med J (Clin Res Ed). 5. Oktober* 1985;291(6500):930–2.
115. Läkemedel och fosterpåverkan - Janusinfo - Proklorperazin [Internet]. [citeret 9. November 2012]. Hentet fra: <http://www.janusinfo.se/v/Lakemedel-och-fosterpaverkan/?docid=2067>
116. Stemetil® [Internet]. [citeret 9. November 2012]. Hentet fra: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/65>
117. Produktresumeeer - Stemetil [Internet]. [citeret 6. November 2012]. Hentet fra: <http://www.produktresumee.dk/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch/Collection-10>
118. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, Rasmussen SA. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol. Januar* 2012;94(1):22–30.
119. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N. Engl. J. Med. 28. Februar* 2013;368(9):814–23.

120. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Maj 1996;174(5):1565–8.
121. Klauser CK, Fox NS, Istwan N, Rhea D, Rebarber A, Desch C, et al. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. *Am J Perinatol.* Oktober 2011;28(9):715–21.
122. Lombardi DG, Istwan NB, Rhea DJ, O'Brien JM, Barton JR. Measuring outpatient outcomes of emesis and nausea management in pregnant women. *Manag Care.* November 2004;13(11):48–52.
123. Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet.* 14. November 1992;340(8829):1223.
124. Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J.* November 1996;72(853):688–9.
125. Siu SSN, Yip S-K, Cheung CW, Lau TK. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 10. Oktober 2002;105(1):73–4.
126. Sundhedsstyrelsen. Produktresumé.dk - Zofran [Internet]. [citeret 19. November 2012]. Hentet fra: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/GetRendition/Document-10401/html>
127. BAXTER H, FRASER FC. The production of congenital defects in the offspring of female mice treated with cortisone. A preliminary report. *McGill Med J.* December 1950;19(4):245–9.
128. Kurtoğlu S, Sarıcı D, Akin MA, Daar G, Korkmaz L, Memur Ş. Fetal adrenal suppression due to maternal corticosteroid use: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(3):160–2.
129. Karin Källén, Birger Winbladh. Läkemedel och fosterpåverkan - Janusinfo Prednisolon [Internet]. [citeret 27. Oktober 2012]. Hentet fra: <http://www.janusinfo.se/v/Lakemedel-och-fosterpaverkan/?docid=2052>
130. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ.* 19. April 2011;183(7):796–804.
131. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* December 2007;197(6):585.e1–7; discussion 683–684, e1–7.
132. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod. Toxicol.* Februar 2004;18(1):93–101.
133. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* December 2003;67(12):968–70.
134. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* December 2000;62(6):385–92.

135. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol.* December 2003;102(6):1250–4.
136. Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. *Crit. Care Med.* November 2006;34(11):2781–3.
137. Nelson-Piercy C, Fayers P, De Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* Januar 2001;108(1):9–15.
138. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé.dk - Prednisolon [Internet]. [citeret 19. November 2012]. Hentet fra: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/GetRendition/Document-27028/html>
139. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:585269.
140. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* Juni 2009;104(6):1541–1545; quiz 1540, 1546.
141. tromboemboliske\_sgd.pdf [Internet]. [citeret 11. December 2012]. Hentet fra: [http://www.dsog.dk/sandbjerg/tromboemboliske\\_sgd.pdf](http://www.dsog.dk/sandbjerg/tromboemboliske_sgd.pdf)
142. GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf [Internet]. [citeret 11. December 2012]. Hentet fra: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf>
143. Van Stuijvenberg ME, Schabort I, Labadarios D, Nel JT. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Maj 1995;172(5):1585–91.
144. Wagner BA, Worthington P, Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Armenti VT. Invited Review: Nutritional Management of Hyperemesis Gravidarum. *Nutrition in Clinical Practice.* 1. April 2000;15(2):65–76.
145. Latva-Pukkila U, Isolauri E, Laitinen K. Dietary and clinical impacts of nausea and vomiting during pregnancy. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* Februar 2010;23(1):69–77.
146. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int J Womens Health.* 2010;2:241–8.
147. 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.* Oktober 1999;277(4 Pt 1):G855–861.
148. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* April 2004;103(4):803–14.
149. Niebyl JR. Nausea and Vomiting in Pregnancy. *New England Journal of Medicine.* 14. Oktober 2010;363(16):1544–50.



150. Boyce RA. Enteral nutrition in hyperemesis gravidarum: a new development. *J Am Diet Assoc.* Juni 1992;92(6):733–6.
151. Pearce C. Enteral nutrition by nasojejunal tube in hyperemesis gravidarum. *Clinical Nutrition.* Oktober 2001;20(5):461–4.
152. Hsu JJ, Clark-Glena R, Nelson DK, Kim CH. Nasogastric enteral feeding in the management of hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* September 1996;88(3):343–6.
153. Serrano, P. Enteral nutrition by percutaneous endoscopic gastrojejunostomy in severe hyperemesis gravidarum: a report of two cases'. *Clinical Nutrition.* 1998(17).
154. Saha S, Loranger D, Pricolo V, Degli-Esposti S. Feeding jejunostomy for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: a case series. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Oktober 2009;33(5):529–34.
155. Irving PM, Howell RJS, Shidrawi RG. Percutaneous endoscopic gastrostomy with a jejunal port for severe hyperemesis gravidarum. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* September 2004;16(9):937–9.
156. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum--a preliminary study. *Clin Nutr.* Februar 2004;23(1):53–7.
157. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition.* August 2001;17(7-8):632–7.
158. Majumdar S, Dada B. Refeeding syndrome: a serious and potentially life-threatening complication of severe hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol.* Maj 2010;30(4):416–7.
159. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ.* 28. Juni 2008;336(7659):1495–8.
160. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr.* August 2009;28(4):365–77.
161. 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. *Journal of Women's Health.* December 2009;18(12):1981–7.
162. Ogura JM, Francois KE, Perlow JH, Elliott JP. Complications associated with peripherally inserted central catheter use during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Maj 2003;188(5):1223–5.
163. Folk JJ, Leslie-Brown HFM, Nosovitch JT, Silverman RK, Aubry RH. Hyperemesis gravidarum: outcomes and complications with and without total parenteral nutrition. *J Reprod Med.* Juli 2004;49(7):497–502.
164. Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, Armenti VT. Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. *J Matern Fetal Med.* August 1999;8(4):164–7.

## Referencer til 2021-revision

- 1 Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, *et al.* Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* Published Online First: 2014. doi:10.1016/j.ajog.2014.02.012
- 2 Fejzo MS, Sazonova O V., Sathirapongsasuti JF, *et al.* Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun* 2018;**9**. doi:10.1038/s41467-018-03258-0
- 3 Petry CJ, Ong KK, Burling KA, *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 Res* 2018;**3**. doi:10.12688/wellcomeopenres.14818.1
- 4 Lerner L, Tao J, Liu Q, *et al.* MAP3K11/GDF15 axis is a critical driver of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;**7**:467–82. doi:10.1002/jcsm.12077
- 5 Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, *et al.* Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* 2017;**0**:1–14. doi:10.1080/14767058.2017.1342805
- 6 Abas MN, Tan PC, Azmi N, *et al.* Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;**123**:1272–9. doi:10.1097/AOG.0000000000000242
- 7 Svendsen K, Wood M, Olsson E, *et al.* Reported time to onset of neurological adverse drug reactions among different age and gender groups using metoclopramide: an analysis of the global database Vigibase®. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;**74**:627–36. doi:10.1007/s00228-017-2407-z
- 8 Kim S, Suh HS. Current Status of Parkinsonism-Related Adverse Events and Associated Drugs in Korea. *J Patient Saf* 2019;**15**:E56–9. doi:10.1097/PTS.0000000000000373
- 9 Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013;**368**:814–23. doi:10.1056/NEJMoa1211035
- 10 Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, *et al.* Ondansetron for treatment of nausea and vomiting of pregnancy and the risk of specific birth defects. *Obstet Gynecol* 2018;**132**:385–94. doi:10.1097/AOG.0000000000002679
- 11 Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reprod Toxicol* 2016;**62**:87–91. doi:10.1016/j.reprotox.2016.04.027
- 12 Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol* 2014;**50**:134–7. doi:10.1016/j.reprotox.2014.10.017
- 13 Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, *et al.* Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *Jama* 2018;**320**:2429. doi:10.1001/jama.2018.18307
- 14 Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, *et al.* First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol* 2019;**83**:14–20. doi:10.1016/j.reprotox.2018.10.010
- 15 Damkier P, Kaplan YC. Ondansetron should never be used in pregnancy: AGAINST. 2020. doi:10.22541/au.159493191.15147187
- 16 EMA. PRAC recommendations on signals. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac->

recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting\_en.pdf

- 17 Pro.medicin.dk. Ondansetron. <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/8058>
- 18 Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, *et al.* Ondansetron 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**:127–30.
- 19 Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, *et al.* A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017;**43**:489–502. doi:10.1016/j.rdc.2017.04.013
- 20 Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, *et al.* Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 2014;**100**:499–506. doi:10.1002/bdra.23248
- 21 Bjørn AMB, Ehrenstein V, Nohr EA, *et al.* Use of inhaled and oral corticosteroids in pregnancy and the risk of malformations or miscarriage. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;**116**:308–14. doi:10.1111/bcpt.12367
- 22 Bjørn AMB, Ehrenstein V, Hundborg HH, *et al.* Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014;**21**:73–80. doi:10.1097/MJT.0b013e3182491e02

# Bilag

## Bilag 1. PUQE-score (Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nausea- score)

Marker det svar, der bedst beskriver dine symptomer de sidste 24 timer				
1. Hvor lang tid har du følt dig forkvalmet, i løbet af de sidste 24 timer?				
Slet ikke	≤ 1 time	2-3 timer	4-6 timer	> 6 timer
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
2. Hvor mange gange har du kastet op, i løbet af de sidste 24 timer?				
Ingen opkastninger	1-2 gange	3-4 gange	5-6 gange	≥ 7 gange
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
3. Har du haft opkastningsbevægelser (uden at der kommer noget med op), i løbet af de sidste 24 timer?				
Nej	1-2 gange	3-4 gange	5-6 gange	≥ 7 gange
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

### Totale PUQE-score (summen af pointene på de 3 spørgsmål):

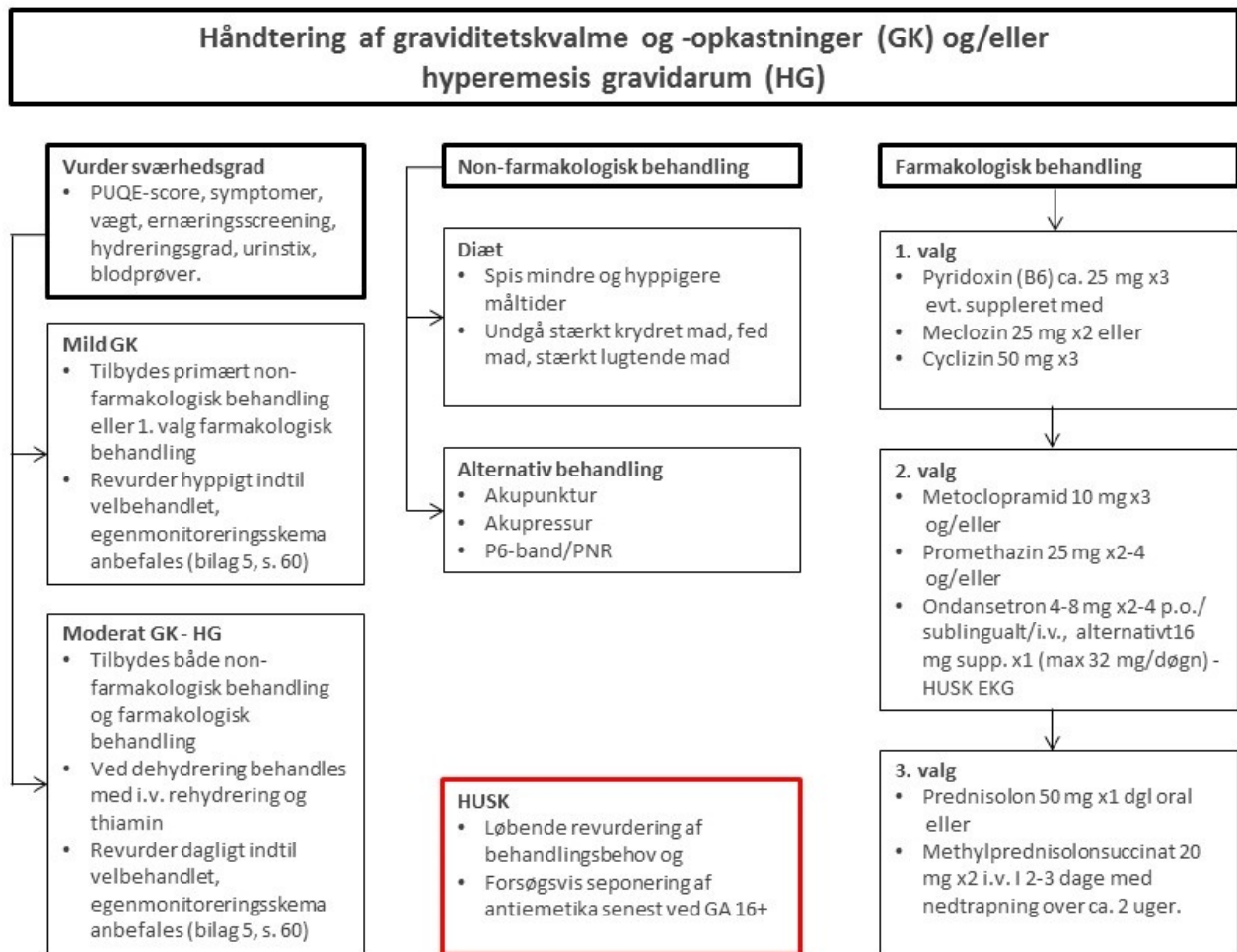
Mild graviditetskvalme PUQE ≤ 6,

Moderat graviditetskvalme PUQE 7-12,

Svær graviditetskvalme (= Hyperemesis Gravidarum) PUQE ≥ 13.

Dansk oversættelse af: Ebrahimi et al. Nausea and Vomiting of Pregnancy: Using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) Scale. J Obstet Gynaecol Can. September 2009;31(9):803-7

## Bilag 2. Flow-skema - håndtering af graviditetskvalme og opkastninger og/eller hyperemesis gravidarum.



## Bilag 3. English summary

### National Danish guideline on hyperemesis gravidarum (HG)

Definition	<p>"HG is a condition with severe nausea and vomiting (PUQE-score <math>\geq 13</math>), starting in early pregnancy, accompanied by dehydration, electrolyte disturbances or nutritional deficiency.</p> <p>HG is a diagnosis of exclusion; before the diagnosis is made other diagnoses must be considered.</p> <p>(Evidence grade 3, recommendation grade C)</p>
Assessment and control of HG	<p>There are no studies examining specific ways of assessing and controlling patients with HG.</p> <p>See flow-diagram and suggestions for treatment algorithm (page 16 and 48)</p> <p>(Evidence grade 3, recommendation grade C)</p>
Treatment strategies	<p><b>In primary care:</b> Patients with mild nausea and vomiting (PUQE-score 3-6). Encouraged to drink and take small meals frequently and if needed oral antiemetics (1. or 2. choice antiemetics*)</p> <p><b>Out-patient care:</b> Patients with moderate nausea and vomiting (PUQE-score 7-12) or weight loss &lt;5% of pre-pregnancy weight. Including iv.-fluids, multivitamin supplement and antiemetics (see flow-chart *)</p> <p><b>Admission:</b> Severe nausea and vomiting (PUQE-score 13-15) or weight loss &gt;5% of pre-pregnancy weight. Including iv.-fluids, iv. thiamine, antiemetics (see flow-chart *) and possibly heparin.</p> <p><b>Other patients needing admission:</b> insufficient oral fluid intake, abdominal pain or vaginal bleeding, abnormal liver- or thyroid counts, or known diabetes, hyperthyroidism, heart disease or other known co-morbidity.</p> <p>*See flow-diagram and suggestions for treatment algorithm (page 16 and 48)</p> <p>(Evidence grade 3, recommendation grade C)</p>
Preventive treatment	<p>Women with fear of recurrent HG in a new pregnancy can be offered preventive treatment from start of pregnancy.</p> <p>First choice antiemetics should be preferred, since the treatment is expected to last through the 1. trimester or even longer.</p> <p>(Evidence grade 2b, recommendation grade B)</p>
Non-pharmacological	<p>Acupuncture/acupressure is suggested as a supplement to the other treatment strategies with mild to moderate HG.</p> <p>(Evidence grade 2b, recommendation grade B)</p>

	<p>Ginger tablets are not recommended on the basis of data from animal studies, showing a higher rate of spontaneous abortions.</p> <p>(Evidence grade 2b, recommendation grade B)</p>
Pharmacological	<p>The following treatment strategy is recommended with regard to the fetal safety. The evidence on the fetal safety profile is highest for 1. and 2. choice treatment.</p> <p>1. choice: Pyridoxine, in combination with antihistamine, if no effect</p> <p>2. choice: Promethazin, metoclopramide or ondansetron, the choice between these two is mostly dependent on the adverse effects.</p> <p>3. choice: Short term treatment with prednisone (including first trimester).</p> <p>(Evidence grade 1a-2b, recommendation grade A-B, both for effect and safety)</p>
Acid reduction	<p>Treatment with proton pump inhibitors can reduce PUQE-score.</p> <p>(Evidence grade 2b, recommendation grade B)</p>
Thrombosis prophylaxis	<p>Prophylaxis of thrombosis is recommended with long lasting HG, dehydration and/or immobilisation.</p> <p>(Evidence grade 2b, recommendation grade B)</p>
Hydration	<p>Dehydration and electrolyte disturbances are corrected by the use of iv. fluids (normal saline 2-3 litre/day (possibly added potassium in case of low potassium)).</p> <p>(Evidence grade 4, recommendation grade D)</p>
Nutrition	<p>Dietary treatment and counselling can often relieve symptoms using the below nutritional advice:</p> <p>Avoid an empty stomach – eat small meals every 2-3 hours</p> <p>Suggestions for small meals: food rich in protein (eg. small snacks, nuts, dairy products, beans or dry salted biscuits).</p> <p>Eat "dry" carbohydrates (eg. biscuits) in bed in the morning.</p> <p>Cold food is often better tolerated than warm food.</p> <p>(Evidence grade 4, recommendation grade D)</p> <p>Enteral nutrition can be used in patients with continuous weight loss, dehydration or electrolyte disturbances.</p> <p>(Evidence grade 4, recommendation grade D)</p> <p>Parenteral nutrition can initially be given through a peripheral vein, because the treatment is often needed only for a short period (&lt; 2-3 weeks). In severe cases it</p>

	<p>can be necessary to use central vein catheters (CVK). Using parenteral nutrition and especially CVK is associated with a high risk of complications. (Evidence grade 4, recommendation grade D)</p>
--	--



## Bilag 4. Patientinformation

### Information til gravide omkring svær kvalme og opkastning i graviditeten

#### Kvalme og opkastninger i graviditeten

Det er ret almindeligt at have kvalme i starten af graviditeten, og opkastninger forekommer hos op mod halvdelen af gravide kvinder.

Et lille antal gravide (0,5-2%) har så svær kvalme og opkastning, at det kræver behandling på sygehus. Denne tilstand betegnes *Hyperemesis Gravidarum*.

Hyperemesis Gravidarum forekommer hyppigst i 6. – 16. graviditetsuge, men kan fortsætte frem til uge 20. Hos omkring 10-20 % varer tilstanden dog hele graviditeten.

Årsagen til Hyperemesis Gravidarum er endnu ikke fuldt belyst, men det menes at en del af forklaringen er graviditetshormoner og funktionsændringer af den gravide kvindes organer, bl.a. mavetarmkanalen.

#### Hvilke undersøgelser kan jeg få foretaget?

Hvis du søger læge pga. kvalme og/eller opkastninger, vil du blive undersøgt for at afklare graden af graviditetskvalme og opkastninger og om du har Hyperemesis Gravidarum, og for at udelukke andre årsager til kvalmen og/eller opkastningerne.

Undersøgelserne kan variere afhængigt af sværhedsgraden af dine symptomer, men kan omfatte:

Helbredsundersøgelse

Vejning inklusiv vurdering af dit eventuelle vægttab i forhold til vægt før graviditeten.

Måling af blodtryk og puls

Undersøgelse af urinen

Blodprøver for at se om din krop er påvirket

Scanning for at sikre at fosteret har det godt, og se efter om der er tvillinger

Formålet med disse undersøgelser er bl.a. at vurdere hvor meget din krop er påvirket, og afgøre hvilken behandling du kan tilbydes, samt om behandlingen kan foregå hjemme eller på sygehuset.

#### Hvordan påvirkes jeg?

Der er oftest ingen alvorlige komplikationer for dig ved lettere tilfælde af Hyperemesis Gravidarum.

Ved svær kvalme og opkastninger kan kalorieindtaget være så nedsat, at det kan medføre vægttab, væskemangel og skæv saltbalance (natrium og kalium). Desuden kan der opstå vitaminmangel (bl.a. vitamin A, B1, B2, B6 og B12), som kan føre til blodmangel og andre sygdomme.

Herudover kan utilpashed, kvalme og opkastning gennem længere tid påvirke humøret.

### **Kan mit barn blive påvirket?**

Det skal understreges, at almindelig kvalme og/eller opkastninger ikke påvirker fosterets vækst og udvikling.

Vedvarende kvalme, opkastninger og nedsat fødeindtag kan påvirke den normale vægtøgning i graviditeten. Hvis vægtøgningen er for lille (mindre end 5-7 kg hos normalvægtige kvinder), er der en let øget risiko for at barnet bliver lille eller født for tidligt. Det anbefales derfor at du søger læge med henblik på råd og behandling, såfremt kvalmen og opkastningerne påvirker dit kostindtag eller din vægt.

### **Hvad kan jeg selv gøre?**

Oplever du kvalme og opkastninger, kan du forsøge at følge nedenstående råd:

Undgå tom mave.

Indtag mange små måltider f.eks. med 2-3 timers mellemrum. Små proteinrige mellemmåltider, og lettere snacks, nødder, mejeriprodukter, bønner og tørre salte kiks anbefales.

Spis lidt "tørre" kulhydrater (fx kiks eller knækbrød) i sengen om morgenen.

Kold mad er ofte lettere at spise end varm mad.

Undgå stærkt krydret mad, mad med kraftig lugt og fed mad

Hvis du i en tidligere graviditet har haft Hyperemesis Gravidarum, er det naturligt at være bange for at opleve det igen ved næste graviditet. Man kan derfor forsøge at forebygge, at du igen får Hyperemesis Gravidarum ved f.eks. at behandle forebyggende med medicin, så snart du opdager, at du er gravid. Snak med din læge herom.

### **Hvad kan lægen hjælpe mig med?**

Hvis ovenstående råd ikke er nok til at lindre din kvalme og opkastninger, kan din læge hjælpe dig med at sikre, at du får tilstrækkeligt med væske og vitaminer, og måske kvalmestillende medicin. Akupunktur kan også have effekt på kvalmen, og er ufarligt for dig og fosteret.

Der findes forskellige slags medicin, der kan lindre kvalmen og opkastningerne.

Anvendelse af kvalmestillende medicin hos gravide kvinder kræver altid nøje overvejelser omkring effekten på kvalmen og opkastningerne, i forhold til de mulige bivirkninger som kan forekomme hos dig og hos fosteret. Snak med lægen omkring virkninger og bivirkninger af medicinen, så I finder den løsning, som passer bedst til dig.

Ved svær væskemangel og forstyrrelse af saltbalancen vil du få et drop i hånden. Formålet er at sikre din væske- og saltbalance, og at du får det bedre.

### **Indlæggelse eller ej?**

For nogle kvinder er der så svær Hyperemesis Gravidarum, at det er nødvendigt at blive indlagt. Beslutningen om indlæggelse vil afhænge af, hvor påvirket du er af kvalmen og opkastningerne.

Nogle gange kan man blive tilbudt en kortvarig indlæggelse til væskebehandling og kvalmestillende medicin. Herefter kan man blive fulgt tæt for at sikre, at man får det bedre. Hvis den ambulante behandling er utilstrækkelig, anbefales det ofte, at man igen bliver indlagt.

**Hvad skal du reagere på?**

Hvis du har haft kontakt til sygehuset i forbindelse med Hyperemesis Gravidarum, vil lægen på sygehuset oplyse dig om, hvad du skal være særligt opmærksom på.

Det kan f.eks. være, hvis du føler du får det værre (brug f.eks. det udleverede egenmonitoreringsskema (bilag 5) til at få overblik over symptomerne), får mavesmerter eller blødning fra skeden, eller taber dig mere end det, I har aftalt er acceptabelt.

**Praktiske oplysninger.**

Har du spørgsmål omkring din behandling, er du velkommen til at kontakte gynækologisk obstetrisk afdeling,  
\_\_\_\_\_ på tlf. \_\_\_\_\_.



Afføring: Antal gange du har afføring indenfor 24 timer

Vandladning: Antal gange du har vandladning indenfor 24 timer

Vægt: Vej dig på samme vægt x 2 per uge, f.eks. mandag og torsdag

## MEDICIN OG ÆNDRINGER

Medicin inkl. dosis	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato
Pyridoxin										
Antihistamin										
Metoclopramid										
Ondansetron										