
Hyperemesis gravidarum:

optimal farmakologisk behandling i almen praksis

Et litteraturstudie

MORNING SICKNESS
* NAUSEA/ VOMITING
of PREGNANCY

MILD

SEVERE

**HYPEREMESIS
GRAVIDARUM**

* can be DANGEROUS



Skjold Oksen Jacobsen | Cecilie Skaarup Fink

24.01.24 | FT 60

Vejleder: Annemette Bondo Lind

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	2
Introduktion.....	3
Forskningspørgsmål.....	4
Metode.....	4
Resultater.....	5
Diskussion.....	12
Konklusion.....	15
Bilag.....	16
Referencer.....	20

Introduktion

Kvalme og opkastning i graviditeten (emesis gravidarum) er almindelige symptomer, som optræder i op mod 80 % af alle graviditeter [1]. Symptomerne, som oftest er forbigående, begynder typisk i gestationsuge 6-8 og klinger ofte af, omkring gestationsuge 16-20. Er kvalme og opkastning til stede i tilstrækkelig svær grad og eventuelt ledsaget af følgesymptomer (beskrives nedenfor), bruges termen hyperemesis gravidarum. Typisk vil hyperemesis gravidarum være længerevarende sammenlignet med mildere former for graviditetskvalme, og kan persistere gennem hele graviditeten. Incidensen af hyperemesis angives i litteraturen til 0,3-3 % [2]

Der findes ingen national eller international konsensus om definitionen af hyperemesis gravidarum, og tilstanden beror således på en klinisk vurdering med henblik på at skelne de svære tilfælde fra milde til moderate tilfælde. Ligeledes findes ingen biomarkører til diagnostik af tilstanden [3]. I engelsksproget litteratur skelnes mellem tilstanden "nausea and vomiting in pregnancy (NVP)" og hyperemesis gravidarum (HG).

I Danmark defineres hyperemesis gravidarum som en tilstand med svær kvalme og opkastning (PUQE-score ≥ 13), der debuterer tidligt i graviditeten, og som kan ledsages af vægttab $>5\%$, dehydrering, elektrolytforstyrrelser og ernæringsmæssige mangler [4].

Sværhedsgraden af symptomer kan forsøges kvantificeret ved hjælp af Pregnancy-Unique Quantification of Emesis/nausea (PUQE)-scoreskema (bilag 1), hvor det seneste døgn symptomer scores ved 3 spørgsmål. Hyperemesis gravidarum er en eksklusionsdiagnose, og anden årsag til symptomer skal selvfølgelig søges udelukket.

Hyperemesis gravidarum har betydelige konsekvenser for den gravide, og kan i sjældne tilfælde også have negative konsekvenser for fostret [3]. Derudover kan hyperemesis gravidarum også have socioøkonomiske konsekvenser. Man kan forestille sig, at både den gravide samt lægen kan være henholdende i forhold til at indtage og ordinere lægemidler mod hyperemesis, særligt af frygt for teratogene bivirkninger.

Dette kan være en medvirkende årsag til, at patientgruppen muligvis er underbehandlet og går med betydelige symptomer, som i yderste konsekvens kan lede til frivillig afslutning af graviditeten [2] eller, at den gravide afstår fra forsøg på fremtidige graviditeter.

Behandlingen af graviditetskvalme og hyperemesis er typisk delt op i 1., 2. og 3. valgsbehandling. 1. valg inkluderer kostmodifikationer, håndkøbsmedicin som pyridoxine (vitamin B6) og akupressur, typisk initieret inden kontakt til en sundhedsperson. 2. og 3. valgsbehandling initieres af en sundhedsperson og inkluderer receptpligtig antiemetika i tabletf orm og evt. intravenøs væsketerapi og intravenøs antiemetika.

Forskningsspørgsmål

Vi har, i vores kliniske hverdag, bemærket diskrepans hvad angår farmakologisk behandling i de kliniske vejledninger [4,7,8,9], der hyppigt anvendes på gynækologiske afdelinger og i almen praksis (bilag 2). Vi ønsker med dette afgrænsede litteraturstudie at belyse evidensen bag den farmakologiske behandling af hyperemesis gravidarum, samt sikkerheden herved. Dette med henblik på at besvare vores forskningsspørgsmål: **Hvad er den optimale farmakologiske behandling af hyperemesis gravidarum i almen praksis?**

Metode

Identifikation: Til dette litteraturreview søgte vi artikler i Pubmed d. 8.11.2023. Vores søgning kombinerede fritext og Mesh-ord omhandlende hyperemesis gravidarum samt behandling herunder treatment, medicine, pharmacology, drugs. Derudover afgrænsede vi søgningen ved at inkludere full-text metaanalyser, reviews og systematiske reviews, som er publiceret på dansk eller engelsk indenfor de sidste 10 år med kvinder som population. Den specifikke søgestreng ses i bilag 3.

Screening: Herved identificeres 90 artikler, hvorefter begge forfattere læste overskrifter og samlet set udvalgte 27 artikler, som var relevante for belysning af forskningsspørgsmålet (eksklusionskriterier, se tabel 1)

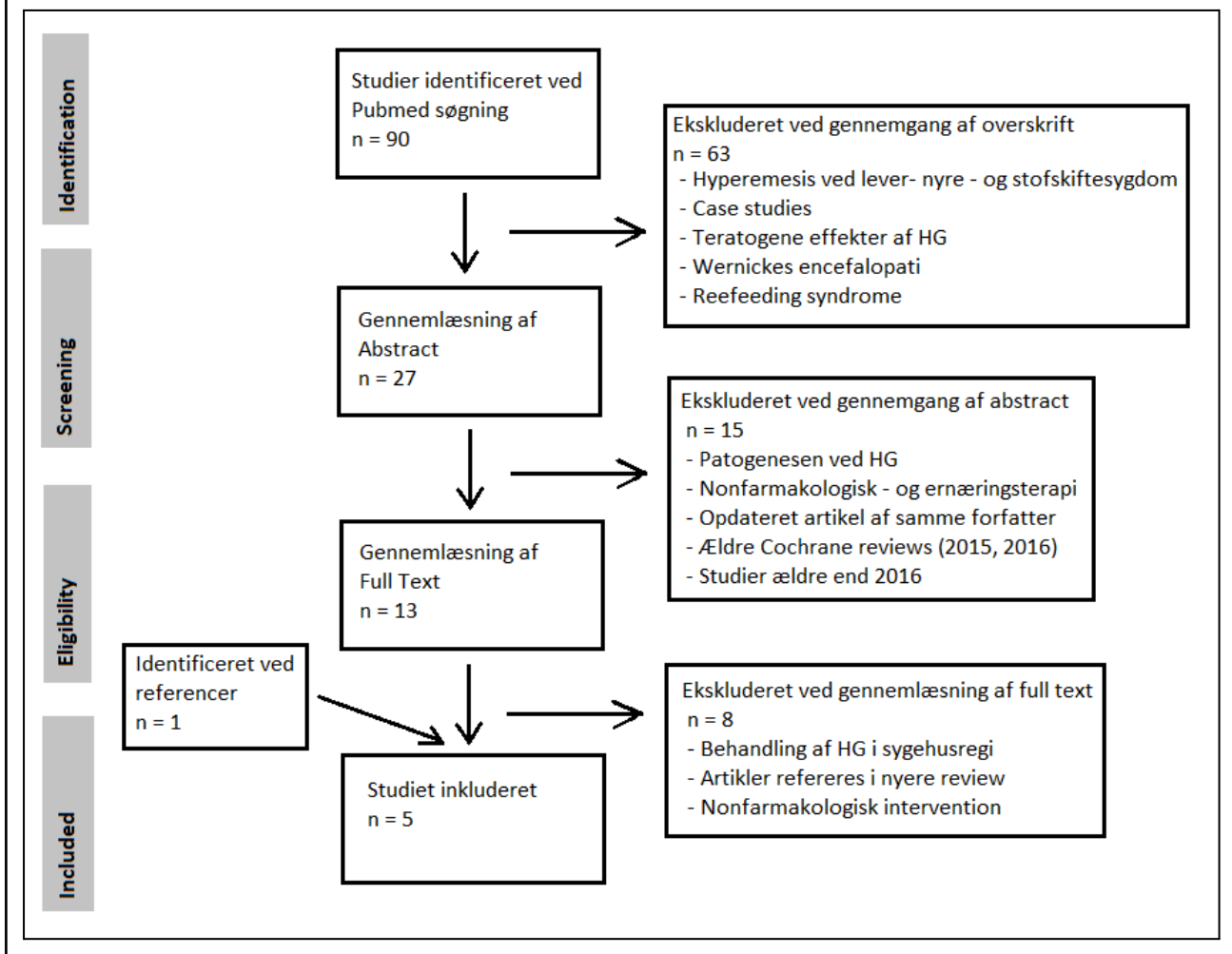
Begge forfattere læste abstract for de 27 artikler, hvor 15 ekskluderedes, da de primært belyser patogenesen ved HG, non-farmakologisk behandling, er opdaterede artikler af samme forfatter / Cochrane reviews. Da der foreligger megen litteratur på området, vælger vi at ekskludere artikler fra før 2016.

Eligibility: 12 artikler findes egnede og der læses full text af begge forfattere og ved efterfølgende diskussion inkluderes 4 studier. 8 studier ekskluderes, da de primært omhandler behandling i sygehusregi, non-farmakologiske interventioner og artikler som er refereret i nyere reviews.

Ved samtidig gennemsyn af referencer identificeres ét relevant studie, som inkluderes mhp. belysning af mirtazapin som ny behandling ved hyperemesis. Mirtazapin er endnu ikke bredt omtalt i de danske behandlingsvejledninger.

Included: 5 systematiske reviews. Desuden inkluderes de danske kliniske vejledning fra Dansk Selskab for Obstetrisk og Gynækologi (DSOG), lægehåndbogen og lokale instrukser fra AAUH Pri Aalborg og Thisted [4,7,8,9] med henblik på perspektivering af vores fund.

Tabel 1: Flowchart inklusion



Resultater

Vi har til dette arbejde anvendt 5 reviews: Fejzo et al [3] har primært bidraget til introduktion og diskussion af emnet. McParlin et al [2], Boelig et al [1] og Kaplan et al [5] blev primært anvendt til gennemgang af farmakologisk behandling. Slutteligt inkluderede vi Ostenfeld et al [7] med henblik på at belyse en eventuel ny behandlingsmulighed med mirtazapin.

I gennemgangen af studier fokuseres på resultater ved brug af peroral behandling, som ligger indenfor vores målgruppe i almen praksis. Vi har medtaget præparater som markedsføres og anvendes i Danmark. I tabel 2 herunder opsummeres de enkelte studiers design, styrker, svagheder og væsentligste resultater. Herefter gennemgås resultaterne for hvert enkelt præparat.

Tabel 2: Sammenligning af inkluderede studier

	Studiedesign Studier (n) Referencer (n)	Styrker	Svagheder	Væsentligste resultater
Fejzo et al 2019 [3]	Review Referencer: 200	Omfattende review-arbejde. God perspektivering vedrørende NVP / HG.	Selektivt review, ingen systematisk litteratursøgning.	Antihistaminer anbefales til milde-moderate symptomer. Finder ligeværdig effekt af antiemetika. Kortikosteroider reserveres til refraktær hyperemesis.
McParlin et al 2016 [2]	Systematisk review 78 studier n = 8930 patienter Referencer: 100	Primært inkluderes RCT, n = 67, samt lavet vurdering af 'risk of bias', hvoraf 35 RCT vurderes med low risk. Forfattere fremhæver selv gradering af symptomer (mild, moderat, svær) som en styrke ved studiet. Med baggrund i den brede inklusion (NVP og HG)	Undersøger både NVP og Hyperemesis gravidarum. Planlagt metaanalyse er ikke udført grundet for stor heterogenitet mellem studierne. Overordnet findes der lav kvalitet af evidensen.	Ved milde symptomer findes pyridoxine, doxylamine, promethazine og Metoclopramid mere effektivt end placebo. Ondansetron har effekt for alle sværhedsgrader af symptomer. Prednisolon kan anvendes i svære tilfælde.

		samt den vage definition af tilstanden kan vi betvivle værdien af inddelingen.		
Boelig et al 2018 [1]	<p>Cochrane systematic review og metaanalyse</p> <p>25 studier n = 2052 patienter.</p> <p>Referencer: 85</p>	<p>Inkluderer RCT specifikt for hyperemesis gravidarum med eksklusion studier for NVP.</p> <p>Studierne er vurderet for "risk of bias". Udført statistiske analyser mhp. population, intervention og metode for at sikre valid sammenlignelighed.</p> <p>Omfattende litteratursøgning med indhentning af data fra databaser, journals, konferencer og WHO.</p>	<p>Antiemetika dosis og administrationsvej (PO eller IV) varierer mellem studier men indgår ligeværdigt i analysen.</p> <p>Der er generelt tale om små studier (Gennemsnit n = 128 patienter med variation fra N = 30 - 243)</p> <p>Flere studier er udgået af metaanalysen grundet for stor heterogenitet.</p>	<p>Der findes nogen og ligeværdig effekt af promethazine, Metoclopramid og Ondansetron.</p> <p>Valg af præparat beror på bivirkningsprofil, sikkerhed og pris.</p>

<p>Kaplan et al 2019 [5]</p>	<p>Systematisk review og metaanalyse</p> <p>7 kohortestudier, 2 case-control studie</p> <p>n = 3914 exposed infants, n = 1,563,139 control.</p> <p>Referencer: 45</p>	<p>Baseret på observationelle kohortestudier og case-control med klart definerede inklusionskriterier og effektmål.</p> <p>God databehandling med:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Korrektion for overlap af data ifm. inklusion af 2 danske og 2 svenske kohortestudier. - Udført statistiske analyser uden fund af signifikant heterogenitet - Pooled dataanalyser for Ondansetroneksponering og specifikke effektmål. 	<p>Der findes ikke eksakt information for Ondansetron eksponering: dosis, varighed, tidsvindue.</p> <p>Populationsstørrelse ikke tilgængelig for det ene case-controlstudie (som afviser øget risiko for isoleret ganespalte)</p>	<p>Ondansetron er ikke forbundet med øget risiko for større malformationer, hvilket er i overensstemmelse med tidligere reviews.</p> <p>Der er dog modsatrettede konklusioner i to case-controlstudier vedr. isoleret ganespalte. Der er behov for yderligere undersøgelser.</p>
<p>Ostenfeld et al [6]</p>	<p>Protokol for RCT</p>	<p>Veldesignet RCT</p>	<p>Afventer endelige resultater.</p>	<p>Undersøger effekten af mirtazapin vs Ondansetron vs placebo ved hyperemesis gravidarum. Igangværende dansk studie.</p>

Pyridoxine / B6

For milde til moderate symptomer findes effekt af monoterapi med pyridoxine med reduktion af kvalme, men ingen effekt på hyppighed af opkastning. Effekten er dosisafhængig, og ses således ikke ved lavdosisbehandling 1,28 mg dagligt [2].

Pyridoxine er undersøgt mod placebo [1], dog fik både kontrol- og interventionsgruppe samtidig IV-væske og Metoclopramid. Der fandtes ingen signifikant effekt hos gruppen som også fik pyridoxine.

Antihistamin

I studierne anvendes primært promethazine (Phenergan) og doxylamine. Sidstnævnte markedsføres i Danmark, men kun som kombinationspræparat med pyridoxine (Bonjesta, Xonvea).

I Danmark bruges typisk følgende antihistaminer: meclozin (Postafen), cyclizine (Marzine/GoTur) og promethazine (Phenergan). Antihistamin bør ikke anvendes de sidste 2 uger før fødsel af hensyn til påvirkning hos barnet [4]. For antihistaminer som gruppe, er der ikke påvist teratogene effekter [3]. Den antiemetiske effekt regnes for en klasseeffekt, hvorfor vi vurderer præparaterne ligeværdige, dog under hensyn til bivirkningsprofil. Phenergan adskiller sig fra øvrige antihistaminer ved udpræget antikolinerg og sedativ effekt og virker som svag dopaminantagonist [4].

I et studie er 75 mg promethazine set at reducere kvalme, men ikke opkastning sammenlignet med 5 mg prednisolon [1]. Et andet lignende studie finder dog ingen forskel. [1, 2]. Promethazine er vist at give flere bivirkninger end Metoclopramid [1], se nedenfor under Metoclopramid.

Kombinationspræparat: Pyridoxine/doxylamine (Bonjesta, Xonvea)

Bonjesta versus placebo viste i et studie (n = 280) en signifikant bedring på PUQE-score. Et andet studie fandt ligeledes, at Bonjesta har god effekt på kvalme, men blev her sammenlignet med Ondansetron, som gav bedre symptomlindring end Bonjesta [2].

Et RCT fandt, at Bonjesta havde en forebyggende effekt på HG hos gravide, som i tidligere graviditet havde HG. Gruppe 1 fik forebyggende pyridoxine/doxylamine, og gruppe 2 fik pyridoxin/doxylamin ved begyndende graviditetskvalme. 15,4 % i gruppe 1 (n=31) oplevede HG, mens 39,1 % i gruppe 2 (n=29) oplevede HG [2].

Dopaminreceptor antagonist: Metoclopramid

Metoclopramid er sikkert at anvende i graviditet uden påviste teratogene effekter [4]. Metoclopramid og Ondansetron findes ligeværdigt i to studier, hvor der er givet hhv. IV og tabletbehandling. Metoclopramid givet som tablet havde sammenlignet med Ondansetron

ikke flere bivirkninger. Studierne er dog vurderet af lav kvalitet [1]. I et andet review refereres til samme artikler, hvor det fremhæves at Ondansetron har vist bedre effekt på opkastning, men ikke kvalme, efter 14 dages behandling sammenlignet med Metoclopramide [2].

Metoclopramid og promethazin har ligestrebet effekt i et studie, hvor der gives IV behandling. Metoclopramid ser dog ud til at have mildere bivirkningsprofil end promethazin målt på døsighed, svimmelhed og dystoni [1]. Ved brug af Metoclopramide, må der være særlig opmærksomhed på risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger som akut dystoni, tardiv dyskinesi, parkinsonlignende symptomer og akatisi (angivet med hyppighed 1-10%). Bivirkninger ses hyppigst indenfor de første 5 dage (94%) og hyppigere hos yngre voksne [4].

5-HT₃ receptor antagonist: Ondansetron

Brug af Ondansetron i graviditeten har været mistænkt for øget forekomst af isoleret ganespalte [3]. Samtidig er der i amerikanske data set en betydelig stigning i anvendelse under graviditet fra < 1 % til 22,2% af gravide (fra 2001 til 2014) [5].

Kaplan et al [5] har i et systematisk review gennemgået en stor kohortepopulation (dansk, svensk, canadisk og amerikanske data) samt 2 case-kontrol studier mhp. at estimere risikoen for større malformationer hos fostre ved brug af Ondansetron i 1. trimester. Der findes ikke en signifikant øget forekomst af større malformationer såsom hjertefejl, læbe-gumme-ganespalte, urogenitale malformationer eller hypospadi. Dette, konkluderer forfatterne, er i overensstemmelse med tidligere studier. Der findes dog signifikante forskelle i resultaterne for isoleret ganespalte ved to case-control studier. Begge studier er case-control studier fra USA, hvor det ene datasæt er fra National Birth Defects Prevention Study (case n = 4524, control n = 5859). Dette studie viste en signifikant sammenhæng mellem Ondansetron indtag i første trimester og risiko for isoleret ganespalte: OR 1,7; 95% CI, 1,15 - 2,72. Dog var der ingen restriktioner for brug af anden medicin samtidig, hvilket kan udgøre en mulig confounder. Det andet case-control-studie brugte data fra Slone Birth Defects study (n = ukendt) og viste det modsatte: OR 0,40; 95% CI, 0,20-0,80. Forfatterne foreslår selv studiedesignet som mulig årsag til de modsatrettede udfald med henvisning til risiko for recall-bias. Det kan også være udtryk for et tilfældigt statistisk fund i et studiedesign med multiple testning med flere eksponeringer og udfald. Forfatterne anbefaler ikke Ondansetron som 1. valgs antiemetika i 1. trimester, men kan anvendes ved behandlingssvigt ved andre antiemetika, da den absolutte risiko vurderes lav.

Et stort retrospektivt kohortestudie fra 2019 med 88.467 ondansetron-eksponerede, fandt en let øget risiko for orofaciale misdannelser (RR 1,24. (95%-CI: 1,03-1,48)) svarende til en stigning på 3 tilfælde pr 10.000 eksponerede (11 tilfælde/10.000 ikke-eksponerede og 14/10.000 eksponerede) [4].

Kortikosteroid

Prednisolon har effekt på kvalme og opkast ved eksempelvis kemoterapi, hvorfor den også forsøges anvendt ved HG. Dog er effekten ved behandling af HG dårligt dokumenteret [4].

Prednisolon er i flere studier administreret i forskellige doser 20-48 mg peroral og 125 mg IV initielt med efterfølgende tabletbehandling. Prednisolon blev givet samtidig med andre antiemetika eller pyridoxine. Ved lav dosis af peroral behandling var der ingen effekt på kvalme [1]. Et lille studie (n = 40) sammenligner kortikosteroid versus placebo, uden at der er vist effekt på symptomer [1, 2].

Studiernes effektmål vedrører primært antal indlæggelsesdage og genindlæggelse, hvor der ses en reduktion i sidstnævnte [1]. Behandlingen anbefales primært i behandlingsresistente tilfælde og da i lavest mulige dosis og kortest mulig tid.

Mirtazapin

Behandling med mirtazapin findes endnu ikke nævnt i danske kliniske retningslinjer med undtagelse af Pri-instruks fra Aalborg Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling [7] .

Der findes 23 case-reports, hvor Mirtazapin (antidepressivum) beskrives med effekt på hyperemesis gravidarum [6]. Der findes ligeledes meta-analyser, der bekræfter Mirtazapins antiemetiske effekt på postoperativ kvalme og opkastning. Den biologiske plausibilitet findes i farmakodynamiske egenskaber på linje med Ondansetron (5-HT-antagonist) og antihistaminer (H1-antagonist). Der pågår et dansk studie, hvor 180 gravide med HG randomiseres til Mirtazapin, Ondansetron eller placebo. Studiet er det første til at undersøge Mirtazapin, og ligeledes første gang Ondansetron undersøges overfor placebo på indikationen HG. Der er data fra mere end 2200 levendefødte børn eksponeret for Mirtazapin i 1. trimester uden tegn til risiko for medfødte misdannelser, hvorfor behandlingen vurderes sikker.

Diskussion

Med denne litteraturgennemgang har vi forsøgt at gennemgå evidensen bag farmakologisk behandling af hyperemesis gravidarum. Kvalme og opkastning i graviditeten opfattes af mange som normalt og selvlimiterende [3]. Det er en opfattelse, som genkendes fra vores kliniske hverdag. Historisk har der formentlig også været tilbageholdenhed og bekymring blandt gravide og læger på baggrund af thalidomid-skandalen, hvor et antiemetikum havde alvorlige teratogene bivirkninger. De hyppigt anvendte antiemetika, Metoclopramid og Ondansetron, er i Danmark ikke registreret til brug ved HG, hvilket formentlig også kan være en barriere for lægers tilbøjelighed til at anvende præparaterne off-label. I stigende grad er der nu fokus på, at konsekvenserne for mor og barn ved HG kan være større, end den risiko der er forbundet med behandling [3]. Således er tilgangen til medicinsk behandling af HG i dag mere nuanceret end tidligere.

Styrker i forskningen: Vores gennemgang af præparaterne er primært med udgangspunkt i tre systematiske og veludførte reviews [1,2,5]. Boelig et al [1] inkluderer kun randomiserede, kontrollerede studier (n = 25), hvor udelukkende hyperemesis gravidarum undersøges. Dette ses som en styrke ved Cochrane-analysen. Studiet fremstår ligeledes med en grundig og omfattende litteratursøgning med data fra flere databaser, journals, konferencer og WHO. De inkluderede studier er systematisk analyseret for risiko for bias. McParlin et al [2] inkluderer ligeledes randomiserede, kontrollerede studier (n = 67), og vurderer deres risiko for bias, hvoraf 35 RCT vurderes med 'low risk'. Studiet [2] inkluderer bredt NVP og HG, og inddeler herefter efter sværhedsgraden af symptomer: mild, moderat og svær. Kaplan et al [5] belyser sikkerheden og evidens for Ondansetron. Der er tale om et stort studie med systematisk dataindsamling med veldefinerede inklusionskriterier og effektmål. Der findes grundig databehandling, herunder korrektion for overlap af data, analyse for heterogenitet og pooled dataanalyser. Forfatterne reflekterer relevant over modsigende data og årsager hertil.

Overordnet findes der en del forskning på området, hvilket også afspejler sig i mange referencer, også af nyere dato. Alle inkluderede reviews, i dette studier, har store studiepopulationer, omend de enkelte originalstudier er små.

Svagheder i forskningen: Der foreligger megen forskning på området, men der mangler i høj grad international konsensus omkring diagnosen, hvilket også afspejler sig i forskellige inklusionskriterier i studierne [1,3], og heterogeniteten mellem studierne kan gøre det vanskeligt at sammenligne resultaterne. Det nyeste Cochranereview [1] har af samme årsag måtte udelade en ellers planlagt metaanalyse grundet udtalt heterogenitet mellem studierne, hvilket betyder, at den foreliggende forskning ikke har kunnet optimeres powermæssigt i en samlet metaanalytisk beregning. Fejzo et al [3] har lavet et grundigt

review med en god perspektivering til belysning af udfordringer og fremtidige tiltag for bedre håndtering af hyperemesis. Der er dog ikke tale om et systematisk review, og i forhold til evidensen bag den farmakologiske behandling, går artiklen ikke i dybden med resultaterne fra de enkelte studier. Få farmakologiske interventioner er sammenlignet med placebo, og i stedet stillet op mod andre interventioner. I nogle studier inkluderes også patienter, som tager anden medicin i graviditeten, uden der nødvendigvis er korrigeret for denne mulige confounder. Dette besværliggør vurdering af effekt for enkelte præparater. Farmakologiske interventioner inkluderes i alle review [1,2,3,5] uden hensyntagen til administrationsvej og dosis, hvilket må anses som en svaghed ved studierne. Denne heterogenitet har som nævnt umuliggjort anvendelsen af metaanalyser. Vi ønskede med denne gennemgang at belyse evidensen for farmakologisk behandling anvendt i almen praksis, hvor vi kun ordinerer tabletbehandling. Vi kan forestille os, at sværhedsgraden af HG adskiller sig væsentlig i de tilfælde, hvor IV behandling er påkrævet og således ikke længere kan varetages i primærsektoren. Nyeste Cochrane review [1] finder kun få studier af høj kvalitet, som giver mulighed for at fremhæve en intervention frem for en anden. Aktuelt pågår et dansk multicenter RCT-studie [6], hvor patienterne randomiseres til placebo, Ondansetron eller Mirtazapin. Der foreligger dog endnu ikke resultater i publiceret form fra dette studium.

Styrkerne og svagheder ved vores gennemgang: Vi har udført en systematisk gennemgang af litteraturen, som vi identificerede i PubMed. Vi har udelukkende inkluderet reviews, systematiske reviews og metaanalyser, hvorfor det må forventes, at alle tilgængelige enkeltstudier af tilstrækkelig kvalitet er inkluderet. Der er dog kun søgt i en enkelt database, PubMed. Analyse og resultaterne er målrettet anvendelse i almen praksis med hensyn til administrationsvej og tilgængelighed. Studier af antiemetika med andre administrationsveje ekskluderes således, da det ligger udenfor vores forskningsspørgsmål. Patienter bevæger sig naturligt på tværs af sektorer, hvorfor evidensen bag behandling med andre administrationsformer kan være relevant. Som diskuteret er studierne, som de forskellige reviews inkluderer, heterogene og af ganske vekslende kvalitet og størrelse. Kvaliteten af evidensen bag de farmakologiske behandlingsmuligheder er således relativ lav, hvilket gør det vanskeligt at drage konklusioner om effektiviteten af de forskellige præparater.

Vores referencer behandler primært studier af europæisk og amerikansk oprindelse. Dette må være et opmærksomhedspunkt ift. generaliserbarheden til andre etniske grupper. Vi har ikke fundet studier, hvor antihistaminer er undersøgt mod hinanden eller placebo. For Promethazin findes kun studier, hvor der sammenlignes med prednisolon, men dette må tages med forbehold for, at studierne er af dårlig kvalitet [1,2]. Antihistaminer vælges typisk til tidlig behandling af milde-moderate symptomer og prednisolon vil sjældent anvendes i primærsektoren på denne indikation. Promethazine beskrives med væsentlig flere

bivirkninger end øvrige antihistaminer, særligt sedation og antikolinerge bivirkninger, hvorfor øvrige antihistaminer bør forsøges anvendt først.

Metoclopramid og Ondansetron vurderes med ligeværdig effekt på HG. Enkelte studier indikerer, at Ondansetron er mere effektivt til at reducere opkastning. Valget mellem de to præparater bør således vægtes på øvrige parametre som bivirkningsprofil og evt. pris (Metoclopramid ca 1 kr/stk, Ondansetron ca 3 kr/stk). Der beskrives fortsat divergerende kohortestudier omkring brug af Ondansetron i graviditeten og risiko for isoleret ganespalte. Den absolutte risiko er dog så lav, at behandlingen kan anbefales på velinformeret grundlag. På denne baggrund finder vi, at Ondansetron kan anvendes, hvis anden behandling ikke er virksom eller med uacceptable bivirkninger.

Kliniske implikationer og perspektivering: 1., 2. og 3. valgs behandling

Behandlingsalgoritmen i de danske vejledninger følger de internationale med hensyn til anbefaling om 1., 2. og 3. valgsbehandling:

1. valgsbehandling er med en enkelt undtagelse ens for de 4 danske vejledninger [4,7,8,9], som vi har anvendt. Her anbefales Pyridoxine evt. i kombination med antihistamin, meclozin eller cyclizin. DSOG [4] og Pri-instrukserne [7,8] nævner også Diphenhydramin (Benylan, hostesaft) som muligt antihistamin.

2. valgsbehandling kan i alle tilfælde være Metoclopramid. Promethazine, som anbefales af Lægehåndbogen [9], DSOG [4] og Pri Aalborg [7], adskiller sig fra de øvrige antihistaminer ved bivirkningsprofilen. Lægehåndbogen anbefaler, som de eneste, Ondansetron som 2. valg ligeværdigt med promethazin og Metoclopramid. Lægehåndbogen [9] fremhæver: *'Behandling med Ondansetron i 1. trimester er associeret med en beskedent øget risiko for læbe-ganespalte (3 nye tilfælde pr. 10.000 behandlede). Pt. bør informeres om dette, og fordele ved behandling bør opveje denne risiko'.*

3. valgsbehandling: DSOG [4] og Pri-instrukserne [7,8] anbefaler, at reservere Ondansetron til 3. valgsbehandling. Lægehåndbogen [9] og DSOG [4] anbefaler desuden prednisolon som en mulighed. Pri Aalborg [7] nævner, som den eneste vejledning, muligheden for Mirtazapin efter aftale med gynækologisk bagvagt.

Konklusion

Vi ønskede med dette arbejde at søge evidens for effekt og sikkerhed for farmakologisk behandling af hyperemesis gravidarum, særligt med hensyn til kvalmestillende behandling. Dette for at styrke vores egen beslutningstagning i forhold til prioritering af særligt 2. og 3. valgs præparater, hvor vi finder diskrepans i de vejledninger, vi hyppigt anvender i det daglige, kliniske arbejde.

Forskningen på området er dog så heterogen, at det ikke har været muligt at beregne på den foreliggende data med en meta-analytisk metode. Evidensen bag vores projekt er derfor baseret på mindre studier og reviews af disse og den statistiske power er derfor begrænset. Vi har sammenfattet ovenstående resultater i en fokuseret klinisk vejledning målrettet læger og sygeplejersker i almen praksis. Herved vil vi bringe vores erfaring fra dette litteraturstudie til anvendelse i vores kliniske arbejde (bilag 4). Væsentligst må fremhæves, at vi anbefaler at reservere Ondansetron til 3. valgs behandling; dette på baggrund af mistanke til overhyppighed af isoleret ganespalte hos Ondansetron eksponerede gravide. Resultaterne er dog tvetydige og den absolutte risiko er meget lav, hvorfor Ondansetron kan anvendes, hvis anden behandling ikke er virksom eller med uacceptable bivirkninger. Den gravide bør selvfølgelig informeres om bivirkninger.

Vi håber, at vejledningen kan give anledning til en mere ensartet håndtering i vores praksis, sikre god information til patienterne, herunder stillingtagen til eventuelle bivirkninger på oplyst grundlag.

Bilag

Bilag 1 PUQE 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.

Bilag 2

Oversigt over anbefalet farmakologisk behandling fra danske kliniske retningslinjer

	Lægehånd- bogen	Pri Thisted	Pri Aalborg	DSOG
1. valg	Pyridoxin og evt. Meclozin eller Cyclizin	Pyridoxin og evt. Meclozin eller Cyclizin eller Diphenhydramin	Pyridoxin og evt. Meclozin eller Cyclizin eller Diphenhydramin	Pyridoxin og evt. Meclozin eller Cyclizin eller Diphenhydramin

2. valg	Promethazin eller Metoclopramide eller Ondansetron	Metoclopramide (max 3 mdr beh.)	Promethazin eller Metoclopramide (max 3 mdr beh.)	Promethazin eller Metoclopramide
3. valg	Prednisolon	Ondansetron	Ondansetron eller Mirtazapin (efter konf. med BV)	Ondansetron eller Prednisolon
Referencer	DSOG 2021 + artikler	DSOG 2013	DSOG 2021 + lægehåndbogen	

Bilag 3 Søgestreng

Search: (((**"Hyperemesis Gravidarum"**[Mesh]) OR (**hyperemesis gravidarum**)))
AND (((**treatment***) OR (**medic***) OR (**Pharma***) OR (**drugs**))) Filters: **Full text,**
Meta-Analysis, Review, Systematic Review, in the last 10 years, Danish, English,
Female

Bilag 4
Klinisk vejledning

Klinisk vejledning: Hyperemesis gravidarum [W05]

Gældende for: **Sygeplejersker / læger**

Ansvarlig/godkender: SOJ / CSF

Dato: 31/1-24

Revideres senest: 31/1-26

Kilde: Lægehåndbogen.dk, DSOG, Hyperemesis gravidarum: optimal farmakologisk behandling i almen praksis (forskningstræningsopgave)

Formål: Beskrive de farmakologiske behandlingsmuligheder ved hyperemesis gravidarum (HG). For udredning, diagnose og non-farmakologisk behandling henvises til lægehåndbogen: 'hyperemesis gravidarum'

Definition og forekomst: Kvalme og opkastning tidligt i graviditeten (emesis gravidarum) er almindelige og ofte forbigående symptomer, som optræder i op til 80 % af alle graviditeter. Hos nogle gravide (0,3 - 3 %) er symptomerne så svære, at tilstanden defineres som hyperemesis gravidarum (PUQE-score \geq 13). Herved forstås påvirket almentilstand, insufficient væske- og fødeindtag og risiko for ledsagende væggtab $>$ 5%, elektrolytforstyrrelser og ernæringsmæssige mangler.

NB: Hyperemesis gravidarum er en eksklusionsdiagnose, og tilstanden udredes mhp. andre årsager før opstart af farmakologisk behandling (se lægehåndbogen).

Farmakologisk behandling:

Behandlingsmål: At gennemføre graviditeten med mindst muligt besvær for mor og mindst mulig risiko for barnet.

1. valg: Milde-moderate symptomer:

B6 vitamin (pyridoxine) 20 - 25 mg x 3 dagligt (max 100 mg dagligt)

Ingen væsentlige bivirkninger. Kan fortsættes hele graviditeten. Ved insufficient effekt fortsættes B6 vitamin i kombination med:

Antihistamin: **Postafen** (meclozin) 25 mg x 2 dagligt eller

Marzine/Gotur (cyclizin) 50 mg x 3 dagligt

Almindelig bivirkning ($>$ 10 %): døsighed. I sjældne tilfælde ekstrapyramidale bivirkninger (0,1-1%). Sløvende antihistaminer må ikke benyttes de sidste uger før fødslen pga. risiko for sedation hos barnet.

Kombinationsbehandling:

Bonjesta 1 tablet x 2 dagligt eller **Xonvea** 1 tablet x 2-4 dagligt. Bemærk at prisen er ca. 4 gange højere \sim 40 kr/dag.

Ved tidligere HG kan 1. valgs behandling med fordel opstartes allerede ved erkendt graviditet.

2. valg: Svære symptomer (som tillæg til 1. valg)

Antiemetika: Metoclopramide 10 mg x 3

Bivirkninger med dødsighed er meget almindeligt. Særlig opmærksomhed på risiko for ekstrapyramidale bivirkninger (1-10%) såsom dystoni, tardiv dyskinesi og parkinsonlignende symptomer, hvor patient må seponere behandlingen straks. Minimumsinterval på 6 timer mellem doseringer. Bør ikke anvendes mere end 3 mdr.

Prometazin (Phenergan) 25 mg x 2-4 gange dagligt

Antihistamin med samtidig antikolinerg og svag dopaminantagonist virkning. Effekten vurderes ligeværdig med Metoclopramide, dog er Phenergan vist at have flere bivirkninger (dødsighed, svimmelhed, dystoni).

3. valg: Svære symptomer (som tillæg til 1. valg, ved behandlingssvigt med 2. valg)

Antiemetika: Ondansetron 8 mg x 2 eller 4 mg x 4. Derudover 4 mg PN (max 32 mg/døgn)

Ondansetron har vist bedre effekt på opkastninger end Metoclopramide. Associeret med en lille øget risiko for læbe-ganespalte, hvilket må tages i betragtning og patienten bør informeres (3 nye tilfælde pr. 10.000 behandlede). Forlænget QTc ses, omend sjældent (0,01 - 0,1 %), hvorfor kontrol EKG anbefales før og under behandling hos patienter med kendt langt QT-syndrom, svær dehydratio med elektrolytderangering og patienter, der i forvejen anvender lægemiddel med risiko for forlænget QT-interval.

Af disse årsager reserveres Ondansetron til 3. valgs behandling.

Øvrige farmakologiske behandlingsmuligheder som kan overvejes i samarbejde med gynækologisk/obstetrisk afdeling i refraktære tilfælde: Prednisolon (tablet eller IV), methylprednisolon IV eller Mirtazapin.

De svære tilfælde, som kræver tæt ambulant samarbejde eller indlæggelse, rummes ikke i denne vejledning.

Opfølgning og kontrol:

Antiemetika forventes at have effekt indenfor få dage. Patienterne bør følges tæt i almen praksis.

Hyperemesis gravidarum vil typisk remittere omkring uge 16-20, hvorfor der bør laves forsøg på udtrapning af antiemetika omkring denne tid. Hos 15-20 % kan symptomerne dog persistere helt frem til fødslen.

Henvisning: Konferer og/eller henvis til gynækologisk/obstetrisk afd. ved: akut påvirket almentilstand, elektrolytderangering, dehydrering med behov for IV-væske og/eller væggtab. Jf. lægehåndbogen bør henvises inden opstart af 2. valgsbehandling mhp. TVUL (mola, gemelli).

Patientinformation: Patienthåndbogen "graviditets kvalme".

<https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/graviditet/graviditet-foedsel-barsel/graviditet/graviditets kvalme/>

Referencer

- 1: Boelig, R. C., Barton, S. J., Saccone, G., Kelly, A. J., Edwards, S. J., & Berghella, V.** (2017). Interventions for treating hyperemesis gravidarum: A cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 31(18), 2492–2505. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1342805>
 - 2: McParlin, C., O'Donnell, A., Robson, S. C., Beyer, F., Moloney, E., Bryant, A., ... Vale, L.** (2016). Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 316(13), 1392–1401. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.14337>
 - 3: Fejzo, M. S., Trovik, J., Grooten, I. J., Sridharan, K., Roseboom, T. J., Vikanes, Å., ... Mullin, P. M.** (2019). Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>
 - 4: Dansk Selskab for Obstetrik & Gynækologi (DSOG),** Hyperemesis Gravidarum (2021) chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/60bdb2537e99d538c4d62104/1623044695182/270521+Hyperemesis+gravidarum+final.pdf>
 - 5: Kaplan, Y. C., Richardson, J. L., Keskin-Arslan, E., Erol-Coskun, H., & Kennedy, D.** (2019). Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, 86(September 2018), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.03.001>
 - 6: Ostefeld, A., Petersen, T. S., Futtrup, T. B., Andersen, J. T., Jensen, A. K., Westergaard, H. B., ... Løkkegaard, E. C. L.** (2020). Validating the effect of Ondansetron and Mirtazapine in Treating hyperemesis gravidarum (VOMIT): Protocol for a randomised placebo-controlled trial. *BMJ Open*, 10(3), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034712>
 - 7: Aalborg Universitetshospital, Aalborg,** Pri instruks: <https://pri.rn.dk/Sider/18256.aspx>
 - 8: Aalborg Universitetshospital, Thisted,** Pri instruks: <https://pri.rn.dk/Sider/8816.aspx>
 - 9: Sundhed.dk,** hyperemesis gravidarum: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/obstetrik/tilstande-og-sygdomme/svangrskabsgener/hyperemesis-gravidarum/>
- Forside illustration:** https://www.osmosis.org/learn/Hyperemesis_gravidarum%3A_Nursing