

Legemidler i praksis

Kvalme og brekninger under svangerskap

Kvalme og brekninger forekommer hos opptil 90 % av alle gravide og kan redusere livskvaliteten betydelig. Hos noen kan tilstanden bli livstruende. Årsaken til svangerskapskvalme er ukjent.

I de siste årene er *Helicobacter pylori*-infeksjon foreslått som en mulig etiologisk faktor. Intravenøs væsketilførsel og vitamintilskudd kan være livreddende. For øvrig er effekten av foreslåtte behandlingstiltak dårlig dokumentert.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Britt-Ingjerd Nesheim

brittin@ioks.uio.no

Ase Vikanes

Kvinnesenteret

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

50–90 % av alle gravide får kvalme og brekninger under svangerskapet, og svangerskapskvalme blir gjerne betraktet som normalt. Hvorfor kvinner reagerer med kvalme og brekninger i graviditet, er ukjent. En amerikansk undersøkelse viser at svangerskapskvalme kan være like intens som kvalme utløst av kjemoterapi (1).

Definisjonen på hyperemesis gravidarum, uttalt svangerskapskvalme, varierer. En mye brukt definisjon er kvalme og brekninger før 20. svangerskapsuke og som fører til mer enn 5 % vekttap, ketonuri og dehydrering, samt væske- og elektrolyttforstyrrelser. Forekomsten av hyperemesis gravidarum er funnet å være 0,5–2 % av alle svangerskap (2).

Hyperemesis gravidarum kan få alvorlige konsekvenser for både mor og barn. Det kommer fortsatt kasuistiske publikasjoner om Wernickes encefalopati, alvorlig nyresvikt, sentral pontin myelinolyse, spasme av cerebrale arterier, ruptur av oesophagus, pneumomediastinum og koagulopati sekundært til vitamin K-mangel som følge av hyperemesis gravidarum. Flere undersøkelser

har vist redusert fødselsvekt som følge av hyperemesis gravidarum.

Epidemiologiske studier viser at hyperemesis gravidarum er assosiert med tenåringsgraviditet, førstegangsfødende, fedme, flerlingsvangerskap, trofoblastsykdom, tidligere hyperemesis, redusert risiko for spontanabort og jentefoster. Det er store kulturelle forskjeller i forekomsten av hyperemesis, og forekomsten går ned i krigstid.

Etiologi

Årsaken til svangerskapskvalme er ukjent. Noen studier har satt hyperemesis gravidarum i sammenheng med økt konsentrasjon av humant choriongonadotropin (HCG). Nivåene av både HCG, østradiol og progesteron øker raskt i det tidsrommet hyperemesis gravidarum vanligvis debuterer. HCG ser ut til å virke tyreotoksisk gjennom en kryssreaksjon med thyreoideastimulerende hormon, og opptil to tredeler av pasientene med hyperemesis har forbigående hypertyreoidisme uten å være behandlingstrengende. Serotonin er en viktig transmittor i brekningsrefleksjonen, men har ikke vist seg å bli frigjort i større mengder hos pasienter med hyperemesis gravidarum.

Det er foreslått at pasienter med hyperemesis gravidarum har en øvre gastrointestinal dysmotilitet. Grunnen skulle være en høy konsentrasjon av progesteron, noe som kan gi relaksasjon av glatt muskulatur i tarm og dermed redusert motilitet. Det er imidlertid ikke funnet holdepunkter for redusert tarmmotilitet. Derimot kan det være grunn til å tro at gastrointestinaltractus hos hyperemesispasienter er mer sensitiv for nevrogene og hormonelle forandringer i tidlig graviditet. Videre er tømmingstiden for fast føde i ventrikkelen hos slike pasienter raskere enn hos friske gravide.

En annen teori går ut på at økningen av steroidhormoner i tidlig graviditet gir en forskyvning av pH i ventrikkelen. Dette kan føre til oppblussing av en subklinisk *Helicobacter pylori*-infeksjon. Det er vist at hyperemesispasienter har en høyere forekomst av IgG-antistoff mot *Helicobacter pylori*. Ved gastroskopi er det påvist økt tetthet av bakterien hos pasienter med hyperemesis gravidarum sammenliknet med kontrollpersoner, og graviditet kan i seg selv gi økt risiko for *Helicobacter pylori*-smitte. Det må understrekes at det hittil ikke er grunnlag for å forsøke å eradicere *Helicobacter pylori* hos pasienter med hyperemesis gravidarum.

Forhøyede enzymverdier forekommer hos

opptil 50 % av pasientene med hyperemesis gravidarum. Dette kan helt eller delvis skyldes hypovolemi og malnutrisjon. Noen pasienter har også forhøyet amylasenivå, noe som antakelig skyldes stimulering av spyttkjertler.

Ulike immunologiske prosesser er sannsynligvis viktige for utviklingen av hyperemesis gravidarum. Det er funnet økt konsentrasjon av granulocytter med naturlig dreperfunksjon og av ekstratymale T-lymfocytter. Disse cellene er avgjørende for opprettholdelse av graviditet. Andre forskere har funnet økt føtal DNA-mengde hos hyperemesispasienter, antakelig som uttrykk for mulig svikt i den føtomaternelle barrieren. Andre studier viser økning av tumornekrosefaktor- α , som spiller en viktig rolle i inflammatoriske prosesser, og som inducerer cellulær proliferasjon og differensiering. Det er også vist økt mengde av enzymet adenosindeaminase i serum.

Psykologiske forklaringer for hyperemesis gravidarum har vært fremsatt siden begynnelsen av 1900-årene, særlig med røtter i psykoanalytisk teori, og det er foreslått en rekke psykologiske intervensjoner. En av de mest seiglivet har vært en form for atferdsterapi, der den innlagte pasienten ikke fikk treffe familien, ikke fikk hilsener eller blomster og til dels måtte tørke opp sitt eget oppkast uten hjelp fra pleiepersonalet. Det finnes overhodet ingen dokumentasjon av effekten av en slik behandling.

Behandling

Intravenøs væsketilførsel, eventuelt tilsatt næringsstoffer og vitaminer, er svært viktig i behandlingen av pasienter med hyperemesis

Hovedbudskap

- Kvalme er en stor plage for svært mange gravide i første trimester
- Hyperemesis gravidarum rammer 0,5–2 % av de gravide og kan ha alvorlige konsekvenser for både mor og foster
- Hyperemesis skal behandles med intravenøs væsketilførsel, eventuelt med tilskudd av vitaminer og næringsstoffer
- Effekten av antiemetika er ikke godt dokumentert

Tabell 1 Antiemetika og virkning på svangerskapskvalme

Klasse	Eksempel på medikament	Effekt på svangerskapskvalme
Histaminreseptorantagonister	Meklozin	Ja
	Loratadin	Ikke undersøkt
Dopaminreseptorantagonister	Prometazin	Ja
	Metoklopramid	Ikke undersøkt
5-HT ₃ -reseptorantagonister	Ondansetron	Ja
Muskarinreseptorantagonister	Dicyklomin (ikke tilgjengelig i Norge)	Ja

sis gravidarum. Sondeernæring kan brukes som et alternativ. Denne type behandling innebærer at tilstanden ikke lenger fører til død. Intravenøs væsketilførsel har dessverre ingen innflytelse på kvalmen.

Tilførsel av vitaminer er viktig. Tiamin, for eksempel 100 mg intramuskulært eller intravenøst daglig, er viktig for å forhindre Wernickes encefalopati. Kroppens lagre av vannløselige vitaminer tømmes raskt, og slike vitaminer må tilføres.

Både antihistaminer, kortikosteroider, ingefær, vitamin B₆, og akupressur har vært forsøkt som intervensjon mot kvalme og brekninger under svangerskapet. Effekten av disse metodene er nylig vurdert i en Cochrane-oversikt (3). Noen av studiene som inngikk i denne metaanalysen, er gjort på kvinner med vanlig svangerskapskvalme og brekninger, andre på pasienter med hyperemesis gravidarum. Selv om dette sannsynligvis dreier seg om forskjellige grader av samme sykdom, kan det være nyttig å holde studier på vanlig svangerskapskvalme fra studier på hyperemesis gravidarum.

Vanlig svangerskapskvalme

Tabell 1 viser en oversikt over typer antiemetika som er forsøkt mot vanlig svangerskapskvalme. Alle antiemetika hjelper høyst sannsynlig mot svangerskapskvalme, men det foreligger få studier spesifikt på effekten på svangerskapskvalme, og studiene er forholdsvis gamle. Nyere medikamenter, både antihistaminer og dopaminreseptorantagonister som loratadin og metoklopramid, er ikke undersøkt. 12 studier med ti ulike substanser, de fleste antihistaminer, men også dopaminantagonister og antikolinergika, inngår i den nevnte Cochrane-oversikten (3). Studiene er publisert mellom 1951 og 1977. Effektmålet er mest «reduksjon i kvalme» eller «ingen behandlingseffekt»; gradering av effekten er ikke brukt. Oddsratio for «effekt på kvalme» i metaanalysen var 0,17 (95 % KI 0,13–0,21). Av dem som ble behandlet med aktivt medikament, ble 17 % ikke bedre, mot 55 % av dem som fikk placebo. Det foreligger ingen studier som sammenlikner ulike antihistaminer, og det er heller ikke foretatt systematiske sammenlikninger mellom ulike doser. Det foreligger ingen studier med annengenerasjons H₁-antagonister.

Den vanligste bivirkning ved bruk av antihistaminika er søvnighet, slik det er vanlig ved bruk av denne typen medikamenter. Det er ingen holdepunkter fra store kliniske studier for at førstegenerasjons antihistaminer er teratogene. Annengenerasjons antihistaminer har ennå ikke vært brukt i så stor utstrekning blant gravide at de kan betraktes som trygge.

Vitamin B₆ 10 mg eller 25 mg tre ganger daglig har ingen effekt på brekninger sammenliknet med placebo, men en liten effekt på graden av kvalme. Akupressur eller akupunktur på et punkt ved håndleddet (CP6) er vist å ha en viss, men ikke særlig stor effekt på kvalme i fem studier (3–6), men i en sjetende studie var det ingen forskjell på akupunktur og placebo (7). Ingefær 1 g-kapsler brakte kvalmeskåren ned 2,1 cm på en 10 cm visuell analog skala sammenliknet med placebo (8).

Hyperemesis gravidarum

Det er gjort få kontrollerte kliniske undersøkelser ved hyperemesis gravidarum, og de som er gjort, er små. Ingen av studiene viser effekt av aktiv behandling sammenliknet med kontrollbehandling, men ingen av studiene hadde nok statistisk styrke til å vise en eventuell reell forskjell. Et problem i vurderingen er at placeboeffekten er stor og at sykdommen har et svingende spontanforløp.

Kortikosteroider peroralt har en mulig effekt på kvalme og oppkast sammenliknet med placebo (9) og med prometazin (10). Ingefær kan ha effekt, men det foreligger bare én studie, som er vanskelig å tolke (11). En annen studie har vist at ondansetron ikke er mer effektivt enn prometazin på varigheten av brekninger (12).

Konklusjon

Tatt i betraktning hvor hyppig og hvor plaget som svangerskapskvalme er og hvor alvorlig hyperemesis gravidarum kan være, foreligger det forbausende få gode, kontrollerte behandlingsstudier. Ved vanlig svangerskapskvalme er det vanlig å gi råd om små, hyppige og karbohydratrike måltider, for eksempel kjeks. I tillegg kan antihistaminer benyttes. Ved hyperemesis gravidarum anbefales parenteral væske- og ernæringstilførsel. Antiemetika i fenotiazingruppen kan forsøkes.

Litteratur

- Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 931–7.
- Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000; 17: 207–18.
- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane review*. I: *The Cochrane Library* nr. 2/2003. Oxford: Update Software, 2003.
- Carlsson CP, Axemo P, Bodin A, Carstensen H, Ehrenroth B, Madegard-Lind I et al. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized, single-blind, crossover study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 273–9.
- Norheim AJ, Pedersen EJ, Fønnebo V, Berge L. Acupuncture treatment of morning sickness in pregnancy. *Scand J Prim Health Care* 1991; 43: 7.
- Smith C, Crowther C, Beilby J. Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: A randomized controlled trial. *Birth* 2002; 29: 1–9.
- Knight B, Mudge C, Openshaw S, White A, Hart A. Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 184–8.
- Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 577–82.
- Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. When should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf* 1998; 19: 155–64.
- 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* 1998; 179: 921–4.
- Fischer-Rasmussen W, Kjær SK, Dahl C, Aspring U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 38: 19–24.
- Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A prospective, randomized, double-blind comparison of the serotonin antagonist ondansetron to a standardized regimen of promethazine for hyperemesis gravidarum. A preliminary investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 299.