7. Emesis og hyperemesis gravidarum

Åse Vikanes - Ase.Vigdis.Vikanes@fhi.no
Jone Trovik
Tina Tellum
Sølvi Lomsdal
Anne Stensløkken
Britt-Ingjerd Nesheim

18. desember 2019

Søkestrategi

- Emesis gravidarum, hyperemesis gravidarum, nausea and vomiting in pregnancy
- Pyramidesøk, UpToDate, BMJ Best Practice, RELIS, Embase <1980 to 2012 Week 27>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, PsycINFO <1967 to July Week 1 2012>

Definisjoner og forekomst
Emesis gravidarum

90 % av gravide opplever kvalme og/eller oppkast, 35 % affiseres fysisk og/eller psykisk[1,2].

Hyperemesis gravidarum

Hyperemesis rammer i Norge ca. 1 %, og innebærer vedvarende kvalme, brekninger og oppkast som starter før 22. svangerskapsuke[3,4]. Hyperemesis er hyppigst forekommende mellom 4.-9. svangerskapsuke, 10-20 % har symptomer etter 16. uke[1,2]. Ved uttalt grad av tilstanden opptrer metabolske forstyrrelser slik som vekttap, dehydrering, ketonuri og elektrolyttforstyrrelser.

Etiologi er ukjent[1]

Epidemiologi og risikofaktorer

Hyperemesis er assosiert med ung alder, lav utdanning, ikke-røyking, det å ha lavere eller høyere KMI enn normalt samt det å ha ikke-vestlig landbakgrunn[4-6]. Har man hatt hyperemesis i ett svangerskap er det opptil 26 ganger så stor risiko for å få tilstanden ved neste graviditet[7]. Hvis mor har hatt hyperemesis har hennes døtre tre til fire ganger så stor risiko for å få hyperemesis[8]. Videre er hyperemesis assosiert med jentefoster, flerlingesvangerskap og blæremola[5].

Kliniske funn ved hyperemesis

- Kvalme, brekninger, økt spyttproduksjon
- Vekttap og dehydrering
- Hyponatremi, hypokalemi, hypokloremi, lavt urinstoff
- Ketose/ketonuri
- Metabolsk alkalose
- Forhøyede levertransaminaser sees i ca. 50 % av tilfellene
- 2/3 har patologiske tyroideaprøver (biokjemisk hypertyreose med forhøyet fritt T4 og lavt TSH). Pasientene er klinisk eutyreote og trenger ikke behandling

Differensialdiagnoser (hyperemesis er en eksklusjonsdiagnose!)

- Urinveisinfeksjoner
- Gastrointestinale sykdommer som gastroenteritt, appendisitt, hepatitt, pankreatitt, gallestein, magesår, akutt fettlever
- Endokrine sykdommer som hypertyroidisme, hyperparatyroidisme, diabetes, porfyri
- Nevrologiske sykdommer: cerebral tumor
- Vestibulare lesjoner, medikamentintoksikasjon
- Psykologiske sykdommer som for eksempel spiseforstyrrelser

Undersøkelser

- Generell klinisk undersøkelse: BT, puls, dehydrering?
- Ultralyd (levende foster, flerlinger, blæremola?)
- Vektkontroll individuelt, inntil en til to ganger per uke
- Diurese og væskeinntak i alvorlige tilfeller; måles inntil døgndiurese > 1000 ml samt daglige ketoner inntil negativ prøve
- Hemoglobin, Hematokrit, Na, K, Kreatinin, Albumin, ASAT, ALAT, LDH
- Ved mistanke om hypertyreose klinisk tas TSH, FT4
- Mg, P og Ca ved langvarig sykdom

Behandling

Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) (IIa) – sterk

anbefaling

Bruk av det validerte spørreskjemaet PUQE gir mål på intensiteten av plager, bedre grunnlag for diagnostikk og objektiv vurdering av behandlingseffekt[9].
I løpet av de siste 24 timene:

1: Hvor mange (klokke) timer har du følt deg kvalm eller uvel i magen

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

2: Hvor mange ganger har du kastet opp

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

3: Hvor mange ganger har du hatt brekninger (uten at noe er blitt kastet opp)

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

Mild: 3-6 poeng
Moderat: 7-12 poeng
Alvorlig: 13+ poeng

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

Forebygging (IIa) – svak anbefaling
Der er svak evidens for at forebygging hos kvinner som har hatt hyperemesis tidligere har effekt, selv om enkeltstudier tyder på at normal KMI, kosthold bestående av mye fisk og grønnsaker samt fysisk aktivitet er assosiert med lavere risiko for utvikling av hyperemesis[10].

Emesis gravidarum og mild hyperemesis (PUQE score < 13)

1. **Husk** å fortsette med Folat (tablett 0,4 mg x 1), seponer evt. jerntabletter som i seg selv kan gi kvalme!
2. **Kost (IIb) – svak anbefaling**
    a. Å spise lite og ofte, forsøke kost med lavt energi- og høyt proteininnhold[11]
    b. Sørge for å unngå dehydrering; drikke mellom måltid[12,13]

   c. Unngå triggere som sterke lukter, unngå fettrik mat, stekt mat, sterkt krydret mat[12]
3. **Ingefær (Ia) – moderat anbefaling**
   a. Ingefær (tablett 250-1000 mg/dag)[9]
4. **Vitamin B6 (pyridoksin) (Ia) – moderat anbefaling**
   a. Pyridoksin (tablett 25mg/6. time ikke mer enn 200 mg/døgn eller AFI-B6 tablett 40 mg x 2); bedrer kvalme, men ikke oppkast[9]
5. **Akupressur (Ia) – moderat anbefaling**
   a. P6 akupressur og aurikulær akustimulering[9]
6. **Akupunktur (Ia) – svak anbefaling[9]**
7. **Antiemetika (IIa) – moderat anbefaling**
   Generell regel: Tilbakeholden med antiemetika. Følgende medisiner betraktes som relativt trygge i graviditeten, men bør fortrinnsvis bare brukes over et kort tidsrom. Tradisjonelt har man seponert et medikament og skiftet til nytt ved utilstrekkelig effekt. Ulike medikamenter angriper ulike kvalmemekanismer så teoretisk ville kombinasjon av medikamenter kunne være bedre men dette er lite studert ved hyperemesis[1,12]
   a. **Antihistaminer (IIa) – moderat anbefaling**
      Påvirker H1-reseptor – og vestibularsystemet[12]
      i. Meklozin (tablett 25 mg x 1-2 daglig) - *Postafen*
      ii. Prometazin (tablett/injeksjon/intramuskulært 25 mg vesper, eventuelt 25 mg x 2-3 per os) – *Phenergan*
   b. **Dopamin (D2-reseptor) antagonister (IIa) – moderat anbefaling**
      i. Prochlorperazin (tablett 5-10 mg x 2-3 daglig/alternativt 25 mg x 1 supp) - Stemetil. På grunn av økt risiko for BT-fall i siste trimester og under fødsel anbefales ikke preparatet brukt da[14]
      ii. Chlorpromazin (tablett 10 mg x 2-3 daglig/intravenøs infusjon 25 mg i 1000 ml 5 % glukose over 24 timer) -*Largactil (registeringsfritak)*. Ikke i siste trimester[12,14]
   c. **Metoklopramid (Dopamin antagonist (D2)/motilitetsregulerende) (IIa) – moderat anbefaling**
      Metoklopramid (tablett 10-20 mg x 3/supp) – Afipran (anbefales brukt i maks 5 dager pga risiko for nevrologiske bivirkninger (Legemiddelverket, bivirkninger 2013)). Økt tardive dyskinesier ved bruk i mer enn 12 uker[14,15]
8. **Mot dyspepsi- Syrepumpehemmer (IIb) – moderat anbefaling**
   Omeprazol (tablett 20 mg x 1) – Losec[12,16]
9. **Vitamin B1 (IIa)- sterk anbefaling**
   Tiamin (Vitamin B1) (tablett 50 mg x 3 per os/eventuelt 100 mg oppløst i 100 ml 0,9 % NaCl gitt over ½-1 time) anbefales til kvinner som har kastet opp i to uker sammenhengende[1,12]

Hyperemesis gravidarum med metabolske forstyrrelser (PUQE ≥ 13 poeng)

1. **Sykehusinnleggelse eller poliklinisk behandling?**
   I Norge er det i dag kun få sykehus som har rutiner på å behandle hyperemesis med metabolske forstyrrelser poliklinisk. Individuell vurdering

2. **Kost (IV) – foreslår**
   Kvinnen kan få spise og drikke det hun selv klarer eller har lyst på. Der foreligger ingen god dokumentasjon for at null per os har effekt
3. **Rehydrering (IIa) – sterk anbefaling**
   Start med 2 L Ringer-acetat eller isotont NaCl over tre til fem timer. Tilsett etter behov: K-klorid, Mg-sulfat, Ca-gluconat, fosfat og tiamin. Monitorering av effekten er klinisk, som å oppnå adekvat diurese. Vedlikeholdsbehandling: 1 L NaCl eller Ringer-acetat per dag inntil kvinnen drikker og spiser selv. Glukose kan brukes etter tiamin er administrert, da glukose ellers kan fremprovosere Wernickes encefalopati[1,17]. Forsiktighet ved korreksjon av hyponatremi (< 120 mmol/l) pga. risiko for sentral pontin myelinolyse, eller hypokalemi pga. risiko for arytmier
4. **Vitamintilskudd (IIa) – sterk anbefaling**
   Tiamin (vitamin B1) (tablett 50 mg x 3 per os/eventuelt 100 mg oppløst i 100 ml 0,9 % NaCl gitt over ½-1 time) anbefales til kvinner som har kastet opp i to uker sammenhengende
5. **Antiemetika (IIa) – moderat anbefaling**
   a. **Antihistaminer, dopaminantagonister og metoklopramid som nevnt ovenfor**; ved manglende effekt/refraktære tilfeller anbefales:
   b. **Serotonin antagonister (IIa) – moderat anbefaling**
      Ondansetron (tablett 4-8 mg x 2 per os/alternativt 4 mg x 2 intramuskulært) - Zofran[14]
   c. **Glukokortikoider (IIa) – moderat anbefaling**
      Metylprednisolon (tablett 40 mg per os/evt. intravenøst de tre første dager, deretter gradvis nedtrapping ved halvering av dosen hver 3. dag). Dersom ingen effekt etter tre til fire dager, seponeres behandlingen. Forsiktighet bør utvises i 1. trimester, og bør gis etter 10. svangerskapsuke på grunn av økt risiko for leppeganespalte hos fosteret[1,12]
6. **Sondeernæring (III) – moderat anbefaling**
   Vurderes hvis tilstanden ikke bedrer seg og vekttap foreligger. Nasojejunal sonde nedlegges gastroskopisk[18]. Basalbehov sondeernæring per døgn er kvinnens kroppsvekt x 30 = ml/døgn, oftest ca. 2000ml/24 t. Oppstart 20 ml/time, øke hastighet med 20 ml/t hver 8. time til maks 80 ml/time. Sonden skylles med 30 ml vann før oppstart og hver 8. time. Kvinnen kan drikke/spise det hun klarer i tillegg til sondeernæring og kan utskrives når hun praktisk håndterer sondeernæring selv. Når tilstanden bedres trappes sondeernæring ned gradvis, og sonden kan fjernes når hun har klart seg med kun eget ernæringsinntak i to døgn.
   Sondemat søkes refundert HELFO egen helseregion, etter §6.1: "Sykelige prosesser som affiserer mage eller tarm og hindrer opptak av viktige næringsmidler." Skriv blå resept på sondeløsning, anfør pasientens utskrivningsdato på resept samt at HELFO søknad er sendt. Apotek leverer da oftest ut ernæringsløsning for en måned frem til søknad er behandlet og godkjent, se HELFO søknadskjema (pdf)
   Utstyr (pumpe og stativ) søkes utlånt hos eget Helseforetak (hjelpemiddelsentral), benytt skjema om behandlingshjelpemidler
7. **Parenteralt ernæringssupplement (IIa) – sterk anbefaling**
   Delvis parenteral ernæring i perifer vene kan gis over kortere periode parallelt med korrigering av væske- og elektrolyttforstyrrelser, samt under opptrappingsfase av sondeernæring. SVK (sentralt venøst kateter) og TPN (total parenteral nutrisjon) bare dersom sondeernæringen mislykkes[19]. TPN løsninger skal tilsettes vitaminer og spormetaller

8. **Tromboseprofylakse (IIa)**
   Bør vurderes ved sykehusinnleggelse[1]

Oppfølgning (IV) – sterk anbefaling

Samarbeid med fastlege og sykehus er viktig. Pasienten følges opp av lege evt. i samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog, sykepleier og eventuelt jordmor. Enkelte studier har vist at hyperemesispasienter kan ha symptomer på posttraumatisk stressyndrom, og kan trenge ekstra psykologisk støtte[20].

Forløp (IIa)

God prognose ved adekvat behandling. Sjelden aktuelt med avbrytelse av svangerskapet.

Mulige komplikasjoner – oftest ingen!

Emesis gravidarum

Psykologiske, sosiale og økonomiske konsekvenser av tilstanden er understudert; sykdomsbyrden er beskrevet estimert i forhold til produksjonstap[21,22].

Hyperemesis gravidarum

For barnet

- Vekstretardasjon og prematur fødsel, særlig ved < 5 % vekttap fra kvinnens førgravide vekt eller < 7 kg vektøkning i svangerskapet[23]
- Intrakranial blødning in utero sekundert til vitamin K-mangel hos mor[24]
- Hypermesis er beskrevet assosiert med økt risiko for testikkelkreft og barneleukemi, men flere studier behøves for å avklare mulige sammenhenger[25]
- Hypermesis er beskrevet assosiert med atferdsendring og psykologiske problemer[26]

For mor

- Hyponatremi (letargi, hodepine, forvirring, kvalme, oppkast, kramper, sentral pontin myelinolyse)[1]
- Hypokalemi (muskelsvakhet, arytmier)
- Wernickes encefalopati
- Mangel på B_{12} og B_6 kan gi anemi og perifere nevropatier

- Mallory-Weissrifter i øsofagus
- Når det gjelder mors helse, er det noen studier som finner at hyperemesis øker risikoen for autoimmun sykdom som revmatoid artritt[27]
- Siste mødredødsfall i Norge på grunn av hyperemesis var i 2004

Litteratur

1. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ* 2011; 342:d3606.
2. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010; 363(16):1544-1550.
3. Internation Classification of Diseases - ICD. Wolfbane Cybernetic Ltd: Oxford, UK 2007, [2012 [cited 2009 Dec. 3]; Available from Wolfbane Cybernetic Home Page
4. Vikanes ÅV, Grjibovski A, Vangen S, Magnus P. Variations in prevalence of hyperemesis gravidarum by country of birth: a study of 900,074 births in Norway, 1967-2005. *Scand J Public Health* 2008; 36(2):135-142.
5. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000; 17(4):207-218.
6. Vikanes A, Grjibovski AM, Vangen S, Gunnes N, Samuelsen SO, Magnus P. Maternal Body Composition, Smoking, and Hyperemesis Gravidarum. *Ann Epidemiol* 2010; 20(8):592-598.
7. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2005; 112(12):1641-1645.
8. 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.
9. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O'Mathuna DP. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD007575.
10. Haugen M, Vikanes A, Brantsaeter AL, Meltzer HM, Grjibovski AM, Magnus P. Diet before pregnancy and the risk of hyperemesis gravidarum. *Br J Nutr* 2011; 106(4):596-602.
11. 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. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 1999; 277(4):G855-G861.
12. Refuerzo JS, Smith JA, Ramin SM. Clinical features and evaluation of nausea and vomiting of pregnancy. Uptodate in clinical features [2012 [cited 2012 Mar. 26]; Version 16 Available from UpToDate
13. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Autonomic Neuroscience* 2006; 129:22-27.
14. Kvalmestillende i graviditeten. RELIS database 2011; spm nr 4050, RELIS Midt-Norge [2011 [cited 2012 Nov. 21]; Available from RELIS database
15. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, Gorodischer R. The Safety of Fetal Exposure to Proton-Pump Inhibitors During Pregnancy. *Dig Dis Sci* 2012; 57(3):699-705.
16. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The Safety of Metoclopramide Use in the First Trimester of Pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360(24):2528-2535.

17. Brooks MJ, Melnik G. The Refeeding Syndrome: An Approach to Understanding Its Complications and Preventing Its Occurrence. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 1995; 15(6):713-726.
18. Trovik J, Haram K, Berstad A, Flaatten H. [Nasoenteral tube feeding in hyperemesis gravidarum. An alternative to parenteral nutrition]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116(20):2442-2444.
19. Holmgren C, Aagaard-Tillery KM, Silver RM, Porter TF, Varner M. Hyperemesis in pregnancy: An evaluation of treatment strategies with maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1):56.
20. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, Goodwin TM, MacGibbon KW, Mullin PM et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;1-5.
21. Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception* 2007; 76(6):451-455.
22. Piwko C, Ungar WJ, Einarson TR, Wolpin J, Koren G. The weekly cost of nausea and vomiting of pregnancy for women calling the Toronto Motherisk Program*. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4):833-840.
23. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118(11):1302-1313.
24. Eventov-Friedman S, Klinger G, Shinwell ES. Third trimester fetal intracranial hemorrhage owing to vitamin k deficiency associated with hyperemesis gravidarum. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(12):985-988.
25. Roman E, Simpson J, Ansell P, Lightfoot T, Mitchell C, Eden TO. Perinatal and reproductive factors: a report on haematological malignancies from the UKCCS. *Eur J Cancer* 2005; 41(5):749-759.
26. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;1-5.
27. Jorgensen KT, Nielsen NM, Pedersen BV, Jacobsen S, Frisch M. Hyperemesis, gestational hypertensive disorders, pregnancy losses and risk of autoimmune diseases in a Danish population-based cohort. *J Autoimmun* 2012; 38(2-3):J120-J128.