



SBU UTVÄRDERAR
PUBLIKATION NR: 355
ISBN: 978-91-88437-99-0
PUBLICERAD: 13 DECEMBER 2022
NEDLADDAD: 30 APRIL 2026

Behandling av extremt graviditetsillamående (hyperemesis gravidarum)

En systematisk översikt

Innehåll

Sammanfattning	4
Bakgrund och syfte	4
Slutsatser	4
Kommentar	5
Metod	5
Resultat	6
1. Inledning	10
1.1 Uppdrag	10
1.2 Syfte	10
1.3 Målgrupper	10
2. Bakgrund	11
2.1 Förekomst och definition av extremt graviditetsillamående	11
2.2 Stora konsekvenser för individ och samhälle	11
2.3 Orsaker och påverkande faktorer	13
2.4 Nuvarande praxis	13
2.5 Behandlingar som utvärderas i rapporten	15
2.6 Viktiga utfall	17
3. Metod	19
3.1 Frågor	19
3.2 Metod för översikt av effekter på hälsa	19
4. Urval av studier	30
5. Resultat från studier om behandlingsmetoder	31
5.1 Sammanfattning av resultaten	31
5.2 Komplementärmedicin	33
5.3 Kosttillskott	37
5.4 Läkemedel – jämförelser med fler än en studie	38
5.5 Läkemedel – jämförelser med en studie	48
5.6 Sätt att organisera vården	58
5.7 Reglering av födointag	61
5.8 Intravenös vätskebehandling	64
6. Diskussion	67
6.1 Resultatdiskussion	67
6.2 Metoddiskussion	69

7. Överväganden för forskning	71
7.1 Viktigaste kunskapsluckorna	73
7.2 Brister i underlaget	73
7.3 Vad behövs i kommande forskning?	74
8. Medverkande	75
8.1 Projektgrupp	75
8.2 Externa granskare	75
9. Ordförklaringar och förkortningar	78
10. Referenser	80
11. Bilagor	87

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/355

ISBN 978-91-88437-99-0

Sammanfattning

Bakgrund och syfte

I denna rapport utvärderar SBU metoder för att behandla gravida med extremt graviditetsillamående – hyperemesis gravidarum (hyperemesis). Utvärderingen är ett regeringsuppdrag.

Det är mycket vanligt att gravida kvinnor mår illa och kräks under första halvan av graviditeten. De flesta kan hantera graviditetsillamående på egen hand, men ungefär en tredjedel får mer uttalade symtom. Den allvarligaste formen av graviditetsillamående – hyperemesis – drabbar cirka 0,3 till 3 procent av alla gravida, börjar tidigt under graviditeten och kännetecknas av svårbehandlat illamående och kräkningar. Kvinnan får svårt att få i sig mat och dryck och tillståndet medför en kraftig begränsning av dagliga aktiviteter. Inom specialistvården i Sverige vårdas knappt 4 000 kvinnor per år för ihållande kräkningar under graviditeten.

Det är ännu oklart vad som orsakar hyperemesis och de många olika behandlingsmetoderna är därmed inte riktade mot grundorsaken utan syftar till att minska symtomen illamående och kräkningar, återställa salt- och vätskebalans vid uttorkning samt förhindra komplikationer.

Slutsatser

- Effekten av behandling med läkemedel, kosttillskott, reglering av födointag samt olika sätt att återställa vätskebalansen hos uttorkade patienter vid hyperemesis kan inte bedömas på grund av att studierna är mycket få och resultaten har mycket låg tillförlitlighet. Av samma skäl kan inte heller effekten av olika sätt att organisera vården vid hyperemesis bedömas.
- Det behövs fler välgjorda forskningsstudier om behandling av hyperemesis. Särskilt behövs studier som utvärderar läkemedel som är vanliga vid behandling av illamående i Sverige såsom prometazin i kombination med koffein och efedrin, ondansetron och metoklopramid, samt om kombinationsbehandling med dessa preparat är bättre än behandling med bara ett preparat.
- Akupressur som tillägg till standardbehandling ger möjligen en måttlig minskning av illamående och kräkningar vid bedömning efter 48 timmar, jämfört med placebo (låg tillförlitlighet)¹.

¹. Det är SBU:s nämnd som beslutar om slutsatserna

Kommentar

Ett stort antal behandlingsmetoder med olika verkningsmekanismer identifierades i den här utvärderingen. I de flesta fallen fanns dock endast en liten eller medelstor studie per behandlingsmetod. Detta begränsade möjligheterna att lägga samman resultat och dra vetenskapligt tillförlitliga slutsatser om effekter. Att underlaget har mycket låg tillförlitlighet ska inte tolkas som att det är säkerställt att behandlingarna saknar effekt. Det betyder däremot att det behövs fortsatt forskning för att förbättra kunskapsläget om olika behandlingsmetoders effekter vid hyperemesis.

I Sverige används akupressur som behandling vid hyperemesis i varierande utsträckning. Denna utvärdering har visat att akupressur som tillägg till standardbehandling möjligen har en måttlig effekt på illamående och kräkningar. Kontrollgruppen fick akupressur på punkter utan förmodad effekt. Underlaget består av två studier där alla deltagare fick standardbehandling som bestod av intravenös vätskebehandling. I den ena studien ingick även läkemedel mot illamående samt tiamin i standardbehandlingen. SBU bedömer att storleken på effekten är kliniskt betydelsefull. Resultatet har dock låg tillförlitlighet, och det är önskvärt med fler välgjorda forskningsstudier även för akupressur.

För att kunna sammanväga resultat och dra slutsatser om effekter är det önskvärt att framtida forskning definierar studiepopulationen utifrån de nya internationella kriterierna för hyperemesis och arbetar fram en mer avgränsad uppsättning prioriterade utfall².

² Det är SBU:s nämnd som beslutar om kommentaren, kopplat till slutsatserna

Metod

Vi genomförde en systematisk litteraturoversikt i enlighet med SBU:s metodbok [1]. Översikten omfattade alla behandlingsmetoder som haft som syfte att minska illamående och kräkningar, eller hantera direkta komplikationer av dessa symtom, hos kvinnor med hyperemesis. Endast prospektiva studier med kontrollgrupp inkluderades. Vi granskade alla studier med avseende på risk för snedvridning (bias) och bedömde resultatens tillförlitlighet med systemet GRADE (Faktaruta 1).

Resultat

Utvärderingen inkluderade 24 randomiserade kontrollerade studier med låg till måttlig risk för bias som undersökte nästan lika många olika behandlingsjämförelser (Tabell 1). Majoriteten av underlagen består av jämförelser där endast en studie ingår. Alla vetenskapliga underlag bedömdes ha mycket låg tillförlitlighet, förutom underlaget om akupressur jämfört med placebo som bedömdes ha låg tillförlitlighet för utfallet illamående och kräkningar.

Tabell 1 Översikt av behandlingsmetoder som ingår i utvärderingen och resultatets tillförlitlighet.

Typ av behandling	Intervention	Kontrollgrupp	Resultatets tillförlitlighet enligt GRADE
Komplementärmedicin	Akupressur (P6)	Placebo	Låg (illamående, kräkningar) Mycket låg (sjukhusvård)
	Akupunktur (PC6)	Placebo	Mycket låg
Kosttillskott	Ingefära (kapslar)	Placebo	Mycket låg
Läkemedel	Vitamin B6 (pyridoxin)	Placebo	Mycket låg
	Metoklopramid	Prometazin	Mycket låg
	Metoklopramid och ondansetron	Preparaten individuellt samt placebo	Mycket låg
	Granisetron	Prometazin	Mycket låg
	Ondansetron	Prometazin	Mycket låg
	Ondansetron	Metoklopramid	Mycket låg
	Prednisolon	Placebo	Mycket låg
	Metylprednisolon	Prometazin	Mycket låg
	Hydrokortison	Metoklopramid	Mycket låg
	Diazepam	Placebo	Mycket låg
	Syntetiskt ACTH (tetrakosaktid)	Placebo	Mycket låg
Sätt att organisera vården	Öppenvård	Slutenvård	Mycket låg
	Holistisk individanpassad vårdplan utöver standardbehandling	Standardbehandling	Mycket låg
Reglering av födointag	Initial fasta	Tidigt födointag	Mycket låg
	Enteral sondmatning utöver standardbehandling	Standardbehandling	Mycket låg
Intravenös vätskebehandling	Sockerkoksaltlösning	Koksaltlösning	Mycket låg

ACTH = adrenokortikotrop hormon (stimulerar bland annat utsöndringen av det kroppsegna hormonet kortisol); P6/PC6 = akupressur-/akupunkturpunkt pericardium 6 vid handleden; RCT = randomiserad kontrollerad studie

Faktaruta 1 Systemet GRADE för att bedöma resultatens tillförlitlighet.

En systematisk översikt väger samman resultat från olika studier, till exempel i en metaanalys. Sammanvägningen görs separat för varje utfall som utvärderas. Det sista steget i arbetet med den systematiska översikten är att bedöma hur tillförlitliga de sammanvägda resultaten är. SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://www.gradeworkinggroup.org>) som ett stöd i bedömningarna. En viktig aspekt av GRADE är att alla bedömningar ska motiveras så att det är möjligt för läsaren att granska dem och göra sin egen värdering av tillförlitligheten.

Bedömningen av det sammanvägda resultatet med GRADE görs utifrån fem olika aspekter:

- sammanvägd risk för bias (snedvridning) för resultaten från de ingående studierna
- hur mycket resultaten i studierna motsäger varandra (bristande samstämmighet; *engelska*: inconsistency)
- i vilken utsträckning som förhållandena i de ingående studierna skiljer sig från översiktens inklusionskriterier (bristande överförbarhet; *engelska*: indirectness)
- hur stor den statistiska osäkerheten är i det sammanvägda resultatet (bristande precision; *engelska*: imprecision) samt
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (*engelska*: publication bias).

När det vetenskapliga underlaget består av studier som inte är randomiserade tas även hänsyn till storleken på resultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt om tänkbara snedvridande faktorer (*engelska*: confounders) kan förväntas missgynna en intervention.

För en mer detaljerad beskrivning av GRADE hänvisas till [Metodboken](#) [1]

Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer:

(⊕⊕⊕⊕) Det sammanvägda resultatet har en hög tillförlitlighet (Bedömningen är att resultatet stämmer).

(⊕⊕⊕○) Det sammanvägda resultatet har en måttlig tillförlitlighet (Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer).

(⊕⊕○○) Det sammanvägda resultatet har en låg tillförlitlighet (Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer).

(⊕○○○) Det sammanvägda resultatet har en mycket låg tillförlitlighet (Det går inte att bedöma om resultatet stämmer).

När det saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges "studier saknas", utan klassificering.

En måttlig tillförlitlighet kan tolkas som att det är *troligt* att resultatet stämmer medan en låg tillförlitlighet kan tolkas som att det är *möjligt* att resultatet stämmer. I båda fallen är resultaten osäkra och tolkningen är att det i de flesta fall behövs mera forskning.

Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En eller flera systematiska översikter

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att våra resultat är vetenskapligt väl underbyggda. För den här rapporten har vi gjort följande:

Tagit fram ett vetenskapligt underlag tillsammans med externa sakkunniga:

- Gjort en strukturerad och uttömmande litteratursökning
- Granskat om studierna vi hittat är relevanta
- Granskat om det finns metodbrister i studierna som skulle kunna påverka resultaten och ge risk för snedvridning
- Vägt samman resultat från studier med låg eller måttlig risk för snedvridning
- Bedömt hur tillförlitligt det sammanvägda resultatet är

Följande personer har granskat och bedömt rapporten och dess resultat:

- Externa sakkunniga
- SBU:s kvalitetssäkringsgrupp
- SBU:s vetenskapliga råd

Patient- eller brukarorganisation har medverkat på följande sätt:

- Lämnat synpunkter på rapportens projektplan och frågeställningar

Rapportens slutsatser är godkända av SBU:s nämnd.

Citera denna rapport

SBU. Behandling av extremt graviditetsillamående (hyperemesis gravidarum). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2022. SBU Utvärderar 355. [accessed datum]. Available from: <https://www.sbu.se/355>

1. Inledning

1.1 Uppdrag

SBU har fått i uppdrag av regeringen att utvärdera det vetenskapliga stödet avseende behandling av extremt graviditetsillamående – hyperemesis gravidarum (hyperemesis). Uppdraget omfattar inte upplevelser och erfarenheter eller hälsoekonomiska och etiska aspekter. Uppdraget ska slutredovisas till Socialdepartementet senast den 31 december år 2022.

1.2 Syfte

Syftet med projektet är att utvärdera metoder för att behandla gravida med hyperemesis genom en systematisk litteraturöversikt och bedömning av resultatens tillförlitlighet.

1.3 Målgrupper

Viktiga målgrupper för denna rapport är Socialstyrelsen, Nationella programområdet (NPO) kvinnosjukdomar och förlossning samt vårdgivare och beslutsfattare inom hälso- och sjukvården. Rapporten riktas även till berörda professioner inom hälso- och sjukvården, till exempel gynekologer, obstetriker (förlossningsläkare), barnmorskor, dietister, psykologer och sjuksköterskor vid gynekologiska mottagningar och vårdavdelningar.

2. Bakgrund

2.1 Förekomst och definition av extremt graviditetsillamående

Det är mycket vanligt att gravida kvinnor mår illa och kräks under första halvan av graviditeten. Upp till 85 procent av alla gravida upplever dessa symtom. Vanligtvis debuterar symtomen mellan graviditetsvecka 6 och 8 och upphör runt graviditetsvecka 16 till 20. De flesta kvinnor kan hantera sitt graviditetsillamående på egen hand, men ungefär en tredjedel får svåra besvär [2]. Den allvarligaste formen av graviditetsillamående – hyperemesis gravidarum (hyperemesis) – drabbar cirka 0,3 till 3 procent av alla gravida [2] [3] [4].

Hyperemesis kännetecknas av illamående och kräkningar som är svåra att behandla i kombination med att det blir svårt att få i sig mat och dryck. För att tillståndet ska klassas som hyperemesis ska symtomen inte ha andra orsaker än graviditeten i sig, och oftast vara så uttalade att de leder till uttorkning eller viktnedgång. Det har länge saknats en internationellt vedertagen definition eller konsensus kring när ett graviditetsillamående övergår i hyperemesis, vilket har gjort det svårt att jämföra studier och behandlingar. Ibland omfattar definitioner av hyperemesis någon typ av objektiv markör, som obalans i syra-basstatus, ketonuri (nedbrytning av fettsyror mätt i urinen, vilket är ett tecken på energibrist), elektrolyttrubbningar eller att kvinnan ska ha tappat minst fem procent av sin vikt sedan hon blev gravid. Vissa definitioner grundar sig också på ett gränsvärde för de validerade skalor som finns för att mäta frekvens, intensitet eller varaktighet av kräkningar och illamående [5] [6].

År 2021 togs ett förslag fram på en internationell definition på hyperemesis som lyder: debut av symtom i tidig graviditet (före graviditetsvecka 16) med illamående och kräkningar varav minst det ena av allvarlig grad, oförmåga att äta och/eller dricka normalt samt kraftig begränsning i dagliga aktiviteter. Tecken på uttorkning anses vara bidragande men inte nödvändigt, enligt denna definition [7]. Det finns inga krav på symtomens varaktighet för diagnosen. I den här rapporten utgick vi till stor del från den nya konsensusdefinitionen, men valde att acceptera symtomdebut till och med graviditetsvecka 20.

2.2 Stora konsekvenser för individ och samhälle

Hyperemesis kan ge stora konsekvenser för både modern och barnet, men också på samhällsnivå.

Konsekvenser för modern: Det är extremt sällsynt att kvinnan dör av hyperemesis, men det kan orsaka allvarliga sjukdomstillstånd som ökar dödligheten. Exempel på sådana tillstånd är Wernicke-Korsakoffs sjukdom, där brist på tiamin leder till en neuropsykiatrisk störning som kan bli irreversibel, och Mallory-Weiss syndrom i matstrupen, där kräkningarna gör att slemhinnan mellan magsäcken och strupen spricker och börjar blöda. Hur vanliga dessa tillstånd är bland kvinnor med hyperemesis är dock okänt [8] [9]. Det finns även fallrapporter om andra allvarliga tillstånd som exempelvis mjältruftur och njurskador [10]. Hyperemesis är associerat med en sämre livskvalitet och ökade depressiva symtom samt ångestsymtom [11]. Det kan också leda till att kvinnan väljer att avsluta sin graviditet, att hon skjuter på ytterligare graviditeter, eller båda [12] [13].

Konsekvenser för barnet: Kvinnor med hyperemesis verkar ha en lägre risk för missfall, vilket kan bero på att illamående är en signal om att moderkakan fungerar väl [14]. Hyperemesis kan dock innebära en ökad risk att fostret får en låg födelsevikt i relation till graviditetslängden, föds för tidigt (före 37 fullgångna graviditetsveckor), eller en kombination av båda dessa utfall [15]. En stor norsk kohortstudie kunde inte påvisa något som tyder på att risken är högre för att fostret ska dö i livmodern eller inom sju dagar efter förlossningen [16]. Däremot verkar det finnas en ökad risk för långsiktiga konsekvenser såsom sömnstörningar och ångesttillstånd hos barnet [17].

Konsekvenser för samhället: Hyperemesis är en vanlig orsak till att kvinnan behöver sjukhusvård i början av sin graviditet [18]. Under år 2021 vårdades 3 744 kvinnor i Sverige inom specialiserad öppenvård, inom slutenvården, eller båda, vid minst ett tillfälle med huvuddiagnosen ihållande kräkningar under graviditeten, enligt uppgifter från Socialstyrelsens statistikdatabas [19]. Antalet kvinnor som samma år vårdades inom slutenvård var 1 060.

Hyperemesis innebär ofta även minskad arbetsförmåga, sjukskrivning, eller båda. Under 2021 pågick enligt Försäkringskassans statistik 5 591 sjukfall med ihållande kräkningar under graviditeten. Av dessa sjukfall varade 3 323 i minst 60 dagar (personlig kommunikation med Försäkringskassans statistikenhet 2022-10-17).

Kostnaderna som är förknippade med läkemedel och sjukhusvård kan bli höga – en studie uppskattade direkta och indirekta kostnader för illamående och kräkningar under graviditet till 1,8 miljarder dollar årligen enbart i USA [20].

2.3 Orsaker och påverkande faktorer

Det är ännu oklart vad som orsakar hyperemesis. Förmodligen uppstår tillståndet på grund av flera faktorer, vilket det stora antalet riskfaktorer som olika forskningsstudier identifierat tyder på. Hyperemesis har till exempel visat sig vara vanligare vid druvbörd, vilket innebär att vätskefyllda blåsor bildas i livmodern, och om kvinnan väntar flera barn. Båda dessa tillstånd är visserligen relaterade till högre nivåer av hormonet hCG [21] [22], men de studier som har gjorts kring sambandet mellan hCG-nivåer och hyperemesis har visat varierande resultat och de har inte kunnat visa på något orsakssamband mellan hormonnivåer och förekomst av hyperemesis [4]. Hypertyreos, där sköldkörteln producerar för mycket hormoner, är också vanligare vid hyperemesis [21], vilket även åtstörningar med inslag av kräkning är [23]. Det har också setts samband mellan hyperemesis och infektioner med bakterien *helicobacter pylori*, men sambanden har varit olika starka beroende på vilken geografisk region som studerats [4]. Forskare tror också att det finns en ärftlig komponent som inverkar. Risken att drabbas är nämligen betydligt högre om en syster eller mor har haft hyperemesis [24]. Har kvinnan haft hyperemesis i en tidigare graviditet är risken högre att drabbas i följande, även om de flesta som haft hyperemesis inte får det i efterföljande graviditeter [25]. Är fostret en flicka är risken förhöjd med ungefär 20 procent [21] [22]. Det finns även en association mellan hyperemesis och depression under livet, men det tros inte vara en avgörande faktor eftersom endast en liten del av alla kvinnor som någon gång haft en depression får hyperemesis. De allra flesta som drabbas av hyperemesis har inte heller någon dokumenterad psykisk ohälsa vare sig före eller under graviditeten [21] [22] [26]. Även för en del autoimmuna sjukdomar, blodtryckssjukdomar, astma och foglossning har forskare hittat samband med hyperemesis [21] [22] [27] [28]. Såväl låg utbildningsnivå som en låg ålder hos modern verkar också öka sannolikheten för att drabbas av hyperemesis [21] [22].

2.4 Nuvarande praxis

Eftersom det fortfarande är oklart vad som orsakar hyperemesis riktas sjukvårdens behandlingsmetoder inte mot grundorsaken, utan syftar till att minska illamående och kräkningar, återställa salt- och vätskebalans vid uttorkning samt förhindra komplikationer.

Vid den initiala kontakten med den svenska vården, som oftast är mödrahälsovården, identifierar man hur allvarliga besvären är och hur länge de har pågått med hjälp av olika skattningsskalor ([Faktaruta 3.2](#) i metodkapitlet).

Lättare graviditetsillamående handläggs och behandlas främst på den primära interventionsnivån, medan hyperemesis kräver behandling på de sekundära och tertiära interventionsnivåerna. I Faktaruta 2.1 sammanfattas praxis på olika interventionsnivåer i Sverige.

Faktaruta 2.1 Interventionsnivåer i Sverige vid olika grader av graviditetsillamående.

Primär intervention

Egenvård med kostråd, akupressurband, stresshantering, psykologiskt stöd, receptfria läkemedel som meklozin och pyridoxin samt avslut av eventuell järnbehandling.

Sekundär intervention

Specialiserad öppenvård med bedömning av elektrolyt- och viktstatus och vid behov korrektion av avvikelser, behandling med receptbelagda läkemedel som prometazin, metoklopramid, ondansetron och eventuellt akupressur/akupunktur samt bedömning av psykosocialt stöd och behov av sjukskrivning.

Tertiär intervention

Slutenvård vid påtagliga elektrolytrubbningar, ketonuri samt nedsatt allmänstatus med korrigerande intravenös vätskebehandling, receptbelagda läkemedel samt vid behov behandling med kortison och/eller näringsdropp (total parenteral nutrition (TPN)).

Källor: Informationen om svensk praxis bygger på lokala vårdriktlinjer från svenska kvinnokliniker [29–36], samt erfarenheter bland projektets sakkunniga.

Om det inte hjälper med egenvård, receptfria läkemedel som meklozin och pyridoxin och akupressurband mot illamående, kräkningar och kväljningar, eller om symtomen förvärras, överväger man besök inom den specialiserade öppenvården vid kvinnoklinikens mottagning eller avdelning. Där kontrollerar man bland annat elektrolytstatus, vikt (nedgång >5 procent) och psykosocialt välbefinnande samt ger behandling med receptbelagda läkemedel som prometazin, ofta i kombination med koffein och efedrin, metoklopramid och ondansetron. De receptbelagda läkemedlen introduceras stegvis för att lindra symtomen. Akupunktur eller akupressur vid handlederna, örat, eller båda, kan vara ytterligare behandlingsalternativ. Behovet av sjukskrivning bedöms individuellt. Vid uttalade besvär kan kvinnans arbetsförmåga vara helt nedsatt. Längden på sjukskrivningen är symptomberoende [37].

Det kan vara aktuellt att lägga in kvinnan på sjukhus om hon har ketonuri, påtagliga elektrolytrubbningar samt nedsatt allmänstatus. Om elektrolytstatusen avviker från det normala eller om kvinnan visar tecken på uttorkning får kvinnan intravenös vätskebehandling. Om kräkningarna har varit frekventa under flera veckor ger man också tillskott av tiamin för att minska risken för Wernicke-Korsakoffs sjukdom. I sällsynta fall kan man behöva behandla hyperemesis med kortison om andra behandlingar inte ger effekt. Om kvinnan inte får i sig någon, eller mycket lite, mat eller dryck kan man ibland även behöva ge näringsdropp, så kallad total parenteral nutrition (TPN).

2.5 Behandlingar som utvärderas i rapporten

De behandlingar som presenteras i rapporten är de som utvärderats i de inkluderade studierna, vilket inte nödvändigtvis speglar svensk praxis. Detta beror på att vi inte specifikt sökt på behandlingar i svensk praxis utan inkluderat alla relevanta behandlingar inom vissa kriterier.

Behandlingsmetoder som används i svensk praxis som vi inte identifierat välgjorda studier kring lyfter vi som vetenskapliga kunskapsluckor i [Kapitel 7 Överväganden för forskning](#). Rapporten omfattar behandlingar som ges under graviditeten med syfte att antingen minska illamåendet och kräkningarna eller hantera komplikationer som uppstår som en direkt följd av dem, till exempel uttorkning eller försämrad hälsorelaterad livskvalitet. Rådgivande behandling med samma syften, till exempel råd kring födointag och strategier kring symtomhantering, inkluderades också.

Vi utvärderar däremot inte behandlingar för att förebygga hyperemesis, och inte heller behandlingar med annat syfte än att minska kräkningar, illamående eller komplikationer som de kan ge upphov till.

I Tabell 2.1 beskrivs de behandlingar som utvärderas i studierna som denna rapport inkluderade och som vi bedömde ha låg eller måttlig risk för bias. Även jämförelsealternativen som förekommer i dessa studier beskrivs i tabellen, där vi bedömde det relevant. Översiktens sökning var inte begränsad till behandlingarna som beskrivs i tabellen.

Tabell 2.1 Beskrivning av behandlingar som utvärderas i de inkluderade studierna.

Typ av insats	Beskrivning
Komplementärmedicin	
Akupunktur/ akupressur	Stimulering med nålar eller tryck på bestämda punkter enligt kinesisk medicin (ofta punkten P6/PC6 vid handleden). Antas stimulera blodcirkulationen och hämma magsäcksrörelser samt dämpa stimuli till hjärnbarken [38]. I Sverige används akupunktur och akupressur som symtomlindrande behandling vid hyperemesis i varierande utsträckning.
Kosttillskott	
Ingefära (kapslar)	Tros interagera med serotoninreceptorer, ha dämpande effekter på det parasympatiska nervsystemet, till exempel avslappning av glatt muskulatur och minskad sekretion i munnens slemhinnor, samt ha antihistamina effekter. Tillhör i varierande omfattning svensk praxis. Livsmedelsverket råder generellt till försiktighet när det gäller intag av kosttillskott under graviditet, inklusive ingefära [39] [40].
Läkemedel	
Vitamin B6 (pyridoxin)	Ges i symtomlindrande syfte vid graviditetsillamående och kräkningar, oavsett om kvinnan har brist på vitamin B6 eller inte [41]. Verkningsmekanismen är okänd. I Sverige avregistrerades läkemedlet i augusti 2022, men kan ges på licens inom den sekundära och tertiära interventionsnivån.
Prometazin	Antihistamin som blockerar H1-receptorn (en histaminreceptor). Minskar illamående och är lugnande. Tillhör i svensk praxis förstahandsalternativen bland de receptbelagda läkemedlen. Oftast ges läkemedlet som ett kombinationspreparat med koffein och efedrin.
Metoklopramid	Tillhör i svensk praxis de receptbelagda läkemedlen mot illamående. Blockerar dopaminreceptorn och ökar rörligheten i magtarmkanalen. Interagerar också med en del serotoninreceptorer. Undviks i slutet av graviditeten för att undvika påverkan på de motoriska nervbanorna hos det nyfödda barnet.
Ondansetron	Blockerar serotoninreceptorn (den del av cellen som fångar upp och vidarebefordrar signalen från serotonin), minskar illamående. Tillhör i svensk praxis de receptbelagda läkemedlen, men undviks om möjligt under första trimestern relaterat till en misstänkt risk för missbildning (läpp-käk-gomspalt, hjärtmissbildning) [42] [43].
Granisetron	Blockerar serotoninreceptorn, som ondansetron (se ovan), men har effekt en längre tid. Läkemedlet används vanligtvis inte mot graviditetsillamående i Sverige.
Kortison (prednison, metylprednison, hydrokortison)	Kortisonets antiemetiska effekt är inte helt klarlagd, men förmodas utöva en hämmande effekt genom sin inverkan på kemoreceptorernas triggerzon i hjärnstammen som styr illamående och kräkningar. Tillhör i svensk praxis den tertiära interventionsnivån och blir först aktuell om läkemedel på den sekundära nivån inte har någon effekt.
Diazepam	Diazepam tillhör gruppen bensodiazepiner och har en lugnande och ångestdämpande effekt. I Sverige används inte läkemedlet för att behandla illamående och kräkningar under graviditet.
Syntetiskt ACTH (tetrakosaktid)	Hypofunktion av hypofysens framlob och binjurebarken har antagits spela en roll i utveckling av hyperemesis och adrenokortikotropt hormon (ACTH), som bland annat stimulerar utsöndringen av det kroppsegna hormonet kortisol, har

därför testats som behandling. I Sverige används inte läkemedlet för att behandla illamående och kräkningar under graviditet.

Sätt att organisera vården

Dagvård/ öppenvård	Intravenös vätska och läkemedel ges inom öppenvården, det vill säga patienten läggs inte in. Skulle kunna påverka kostnaden för vården. Praxis i Sverige varierar när det gäller om intravenös vätskebehandling erbjuds inom öppenvården.
-----------------------	---

Holistisk individ- anpassad vårdplan	Med ett validerat frågeinstrument bedöms hur hyperemesis påverkar kvinnans livssituation. Utifrån kvinnans svar ges anpassade råd för att kunna utveckla strategier att hantera symtomen och därmed minska antalet inskrivningar på sjukhus. I Sverige används inte denna typ av holistisk individanpassad vårdplan. Däremot får kvinnan vid behov anpassade råd avseende exempelvis kost, dryck, receptfria läkemedel och användning av akupressurband vid de olika kontakterna med vården.
---	--

Intravenös vätskebehandling

Koksaltlösning	Saltlösning som återställer vätske- och elektrolytbalansen vilket leder till en generell förbättring, inklusive ett ökat välbefinnande. Tillhör svensk praxis.
----------------	--

Socket-koksalt- lösning	Socket- och saltlösning som återställer vätske- och elektrolytbalansen vilket leder till en generell förbättring, inklusive ett ökat välbefinnande. Tillhör svensk praxis.
----------------------------	--

Reglering av födointag

Initial fasta	Fasta under 12 timmar för att låta matsmältningsorganen vila och bryta förloppet av matintag följt av kräkningar. Patienten får under tiden intravenös antiemetika och vätskeersättning för att korrigera dehydrering och på så sätt optimera en ny start av oralt intag. Tillhör inte svensk praxis.
---------------	---

Tidigt födointag	Patienten får äta och dricka i den mån hon kan, och får dessutom antiemetika och vätskeersättning. Tillhör svensk praxis.
------------------	---

Enteral sond- matning	Näring tillförs magsäcken via en sond, till exempel genom näsan, vilket möjliggör uppvätskning av patienten och förbättrat nutritionsstatus. Eventuellt symtomlindrande. I svensk praxis är detta behandlingsalternativ ovanligt.
--------------------------	---

Källor: Informationen om svensk praxis bygger på lokala vårdriktlinjer från svenska kvinnokliniker tillgängliga på respektive vårdgivarwebb [29–36], samt erfarenheter bland projektets sakkunniga.

2.6 Viktiga utfall

Forskare som utvärderar behandlingsmetoder vid hyperemesis använder många av olika utfall och mätmetoder [44]. De sju utfall vi valt att inkludera presenteras i metodkapitlet. De ingår alla i den internationella konsensusstudie som nyligen arbetat fram ett så kallat core outcome set med 24 prioriterade utfall som rekommenderas ingå vid behandlingsforskning om hyperemesis [45]. Utfallen som prioriterades fram i konsensusstudien är indelade i tio övergripande domäner. Vi har valt att inkludera utfall från fem av dessa domäner i den här översikten: symptom, kvinnans vårdutnyttjande, kvinnans livskvalitet och välmående samt födelseutfall.

Vi beskriver även biverkningar och sällsynta negativa effekter som rapporterades i de inkluderade studierna, men dessa utfall ingick inte i våra analyser. För några av de utvärderade läkemedlen som förekommer i svensk praxis (bland annat ondansetron) finns misstanke om ökad risk för biverkningar och sällsynta negativa effekter för barnet (Tabell 2.1). För att upptäcka ovanliga negativa effekter av en behandling krävs att ett stort antal personer använt den under en längre tid. De mindre kontrollerade studier som vi förväntade oss hitta i denna översikt är inte lämpliga för att fånga dessa ovanliga effekter. I Sverige samlar Läkemedelsverket rapporter om misstänkta biverkningar i en biverkningsdatabas. Dessa rapporter bidrar även till den europeiska biverkningsdatabasen och det globala biverkningsarbetet inom World Health Organisation (WHO).

3. Metod

I det här kapitlet beskriver vi hur vi har arbetat med rapporten.

En systematisk översikt innebär att identifiera relevanta forskningsstudier och väga samman resultat från flera studier som använt liknande utfallsmått. För att öka transparensen och minimera risken för att slump, systematiska fel eller subjektiva värderingar påverkar slutsatserna följer arbetet en tydligt beskriven process. Vi registrerade vår plan för arbetet med rapporten i [PROSPERO](#) i början av projektet. En mer detaljerad beskrivning av SBU:s projektprocess finns i [SBU:s metodbok](#) [1].

3.1 Frågor

Den övergripande frågeställningen för utvärderingen har varit:

- Vilka effekter har olika behandlingar för gravida med hyperemesis?

Utvärderingen har även haft två underfrågeställningar:

- Skiljer sig effekterna beroende på allvarlighetsgrad av symtom?
- Skiljer sig effekterna beroende på duration av symtom?

3.2 Metod för översikt av effekter på hälsa

3.2.1 Urvalskriterier

För att besvara frågeställningen har vi begränsat urvalet till studier som specifikt undersökt gravida kvinnor med hyperemesis samt interventioner som haft som syfte att minska illamående och kräkningar, eller hantera direkta komplikationer av dessa symtom. Nedan följer de specifika urvalskriterierna för population, interventioner, kontrollinterventioner och utfall (så kallat PICO) som ingår i översikten.

3.2.1.1 Population

Vi inkluderade studier där minst 80 procent av deltagarna var gravida kvinnor med hyperemesis, eller om resultat för den relevanta studiepopulationen särredovisades. Projektets gränsdragning mot studier med populationer med mildare symtom vägledades av om det var författarnas avsikt att inkludera kvinnor med hyperemesis och om kvinnorna vid starten hade svåra symtom enligt etablerade gränsvärden. Vi tog också hänsyn till om kliniska bilden tydde på hyperemesis. Gällande fas av graviditeten inkluderade vi studier där symtomen debuterat någon gång under de första 20 graviditetsveckorna. Vi inkluderade även studier där kvinnorna hade tilläggsdiagnoser eller komplikationer som kan förvärras av hyperemesis, påverka utfallen, eller båda (exempelvis tidigare överviktskirurgi, ätstörning, depression). För dessa planerade vi att, om möjligt, utföra sensitivitetsanalyser.

3.2.1.2 Interventioner

Vi inkluderade alla typer av behandlingar under pågående graviditet som syftar till att minska illamående, kräkningar, eller båda, eller hantera komplikationer som uppstår som en direkt följd av illamående och kräkningar, till exempel uttorkning och försämrad hälsorelaterad livskvalitet. Rådgivande behandling, till exempel råd kring födointag och strategier kring symtomhantering, inkluderades.

3.2.1.3 Kontrollinterventioner

Kontrollgruppen skulle ha fått ingen behandling, placebo eller annan definierad behandling.

3.2.1.4 Utfall

Projektgruppen valde genom konsensusbeslut baserat på individuella prioriteringar ut sju utfallen från de 24 prioriterade utfall (core outcome set) som identifierats av Jansen och medarbetare [45]. De inkluderade utfallen stämde av med patientföreningen HG Sverige. Hur och när utfallen helst skall mätas hade inte prioriterats fram i studien av Jansen och medarbetare. Projektgruppen utgick därför från de mätningar och uppföljningar som fanns tillgängliga i de inkluderade studierna. De inkluderade utfallen beskrivs mer i Faktaruta 3.1.

Primära:

- Illamående
- Kräkningar
- Oförmåga att tolerera flytande eller fast föda

Sekundära:

- Sjukhusvård
- Hälsorelaterad livskvalitet
- Barnet föds litet för graviditetslängden (SGA)
- Barnet föds för tidigt

Faktaruta 3.1 Beskrivning av de inkluderade utfallen.

Utfall	Beskrivning
Illamående och kräkningar	Ingår som obligatoriska symtom i den nya definitionen av hyperemesis [7]. Enligt definitionen måste åtminstone det ena av dessa symtom vara allvarligt.
Oförmåga att tolerera flytande eller fast föda	Omfattar även oralt intag av vätskor som inte är föda, till exempel vatten. Att inte kunna äta eller dricka normalt ingår som obligatoriskt symtom i den nya definitionen av hyperemesis [7].
Sjukhusvård	Omfattar inskrivning eller återinskrivning på sjukhus, längd på sjukhusvistelse samt besök på sjukhus eller akutmottagning [45].
Hälsorelaterad livskvalitet	Omfattar de aspekter av den allmänna livskvaliteten (individens egen värdering av sitt fysiska, psykiska och sociala välbefinnande) som påverkas av hälsan [46].
Barnet föds litet för graviditetslängden	I Sverige räknas barnet som litet för graviditetslängden (engelska: small for gestational age, SGA) när födelsevikten är mindre än två standardavvikelse av vad man förväntar sig vid den aktuella graviditetsveckan [47]. Internationellt används dock andra gränser, där det vanligaste är att barnets vikt är mindre än den tionde percentilen.
Barnet föds för tidigt	Barnet räknas som för tidigt fött om det föds före 37 hela veckor + 0 dagar.

Gällande behandlingar med syfte att minska psykisk ohälsa som komplikation vid hyperemesis krävde vi att något av våra primära utfall fanns med för att studien skulle inkluderas.

För inkluderade studier beskrev vi de biverkningar och sällsynta negativa effekter som rapporterades. Men dessa utfall ingick inte i analyser, eftersom de kan antas vara svåra att fånga upp i, de ofta mindre, kontrollerade studier om behandlingseffekter som detta projekt avgränsades till. Under förarbetet såg vi i PROSPERO att det redan pågick ett par systematiska översikter av födelseutfall respektive utfall för barnen på lång sikt efter graviditeter där kvinnan haft hyperemesis som fokuserade på observationsstudier [17] [48].

3.2.1.5 Studiedesign

Prospektiva kontrollerade studier med eller utan randomisering inkluderades. Systematiska översikter och HTA-rapporter som stämde med projektets frågeställning och PICO identifierades också och användes för att kontrollera att inga relevanta primärstudier missades.

Ett krav var att studierna skulle presenteras i originalartiklar i fulltext som var publicerade i vetenskapliga tidskrifter med sakkunniggranskning (peer-review). Grå litteratur såsom avhandlingar, bokkapitel och konferensabstrakts exkluderades.

3.2.1.6 Behandlings- och uppföljningstid

Inga avgränsningar fanns gällande behandlings- eller uppföljningstid.

3.2.1.7 Studiestorlek

Inga avgränsningar fanns gällande studiestorlek.

3.2.1.8 Språk

Artiklar skrivna på engelska svenska, norska eller danska inkluderades.

3.2.1.9 Publiceringsår

Inga avgränsningar fanns gällande årtal för publicering i sökningarna.

3.2.2 Process för urval av studier

Urvalet av studier har skett på två olika sätt baserat på publikationsdatum. För artiklar publicerade fram till och med september 2014 har urvalet skett från de studier som inkluderats i en HTA-rapport publicerad år 2016 [2] som utöver hyperemesis även inkluderade lindrigare graviditetsillamående. För artiklar publicerade efter september 2014 har urvalet skett från de sökningar som SBU genomfört. Anledningen till denna uppdelning är att vi vill ta vara på det internationella arbete som redan gjorts. Vi bedömde att HTA-rapporten hade inkluderat alla studier som var relevanta för vår rapport. Denna bedömning gjordes genom en granskning av hur HTA-rapportens något bredare PICO formulerats samt hur litteratursökningen gjorts. Bedömning av studiernas relevans har därefter skett på samma sätt, oavsett om studien identifierats av O'Donnell och medarbetare eller genom SBU:s litteratursökningar.

3.2.2.1 Litteratursökning

Projektets informationsspecialist planerade och genomförde litteratursökningar i samråd med projektets sakkunniga och projektledaren. De sakkunniga bidrog med lämpliga söktermer och beslutade om sökstrategin. Vi lade stor vikt vid att utforma sökstrategin på ett sådant sätt att sökningarna skulle vara breda och förutsättningslösa för att i så hög utsträckning som möjligt fånga alla studier som var relevanta för projektets frågeställningar.

Litteratursökningarna gjordes i september 2021, för att sedan slutligen uppdateras i juni 2022. Sökningarna utfördes i följande internationella databaser:

- Allied and complementary Medicine, AMED (DialogSolutions)
- CINAHL (EBSCO)
- Cochrane Library (Wiley)
- EMBASE (Embase.com)
- Medline (Ovid)
- PsycINFO (EBSCO)
- Scopus (Elsevier)

Även följande källor genomsöktes med syfte att hitta befintliga systematiska översikter eller HTA-rapporter:

- HTA database
- CRD Databaser (DARE, HTA)
- NICE Evidence search

Sökningen kompletterades med litteratur som identifierats via citeringssökning (forwards citation search) i Scopus. Även artiklar som inkluderats i andra systematiska översikter med liknande frågeställning och PICO granskades.

Generellt sett har inga begränsningar gjorts i sökningen avseende tid eller språk. I någon databas har begränsningar i sökningen gjorts för att endast fånga referenser till artiklar som publicerats i peer-reviewade tidskrifter eller så har studietyper som inte uppfyllde PICO tagits bort. Sökstrategin redovisas i sin helhet i [Bilaga 1](#). Sökstrategin har granskats (peer-review) av en annan informationsspecialist än den som arbetade i projektet.

Dubletter mellan databaser har rensats i EndNote X9 [49] enligt metod utvecklad av Bramer och medarbetare [50].

3.2.2.2 Bedömning av relevans

Granskningen på abstrakts- och fulltextnivå genomförde och dokumenterade vi i det webbaserade verktyget [Covidence](#). Två personer vid SBU:s kansli granskade oberoende av varandra de artikelsammanfattningar (abstrakts) som vi hade identifierat i litteratursökningarna och i HTA-rapporten av O'Donnell och medarbetare [2]. De artiklar som uppfyllde urvalskriterierna, eller där vi var osäkra på om de uppfyllde kriterierna, beställdes i fulltext. Fulltexterna granskades av en sakkunnig och en person vid SBU:s kansli som oberoende av varandra bedömde om artiklarna uppfyllde de uppställda urvalskriterierna. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion i projektgruppen till konsensus uppnåddes. Projektets gränsdragning mot studier med studiepopulationer med mildare graviditetsillamående vägledades i första hand av om det var tydligt att författarnas avsikt var att inkludera kvinnor med hyperemesis eller svåra symtom och om kvinnorna vid starten hade svåra symtom enligt etablerade gränsvärden för illamående och kräkningar (Faktaruta 3.2). Vi tog också hänsyn till om kliniska bilden tydde på hyperemesis. Till exempel inkluderades studier där symtomskattningen låg något under etablerat gränsvärde om kvinnorna behandlades med intravenös vätskebehandling eller hade ketonuri vid starten. Studier som inte uppfyllde kriterierna exkluderades från vidare analys och orsak till exklusionen noterades ([Bilaga 2](#)).

Faktaruta 3.2 Mätmetoder som ofta används för att identifiera svårighetsgraden av besvär vid graviditetsillamående.

Mätmetod	Beskrivning
Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE), 12 timmar [51]	<ul style="list-style-type: none"> • Tre frågor avseende illamående, kräkningar och kväljningar under närmast föregående 12 timmar • Varje fråga värderas från 0 (inga symtom) till 5 (värsta tänkbara symtom) • Maximumpoäng: 15 • ≥ 13 poäng indikerar svåra symtom
Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE), 24 timmar [6]	<ul style="list-style-type: none"> • Tre frågor avseende illamående, kräkningar och kväljningar under närmast föregående 24 timmar • Varje fråga värderas från 0 (inga symtom) till 5 (värsta tänkbara symtom) • Maximumpoäng: 15 • ≥ 13 poäng indikerar svåra symtom • Tre frågor avseende antal timmars sömn under de senaste 24 timmarna, skattning av välbefinnandet från 0 (värsta tänkbara) till 10 (bästa tänkbara före graviditeten) samt anledningen till det skattade välbefinnandet
Rhodes Index of Nausea, Vomiting and Retching (INVR) [52]	<ul style="list-style-type: none"> • Åtta frågor avseende objektiva och subjektiva faktorer kring kväljningar, kräkningar och illamående under de senaste 12 timmarna • Varje fråga värderas från 0 (inga symtom) till 4 (värsta tänkbara symtom) • Maximumpoäng: 32 • Oklart vilken gräns som indikerar svåra symtom
Visuell analog skala (VAS) Visual Numerical Rating Scale (VNRS) Verbal Rating Scale (VRS)	<ul style="list-style-type: none"> • Symtomen värderas från 0 (inga symtom) till 10 (värsta tänkbara symtom) • >7 poäng indikerar svåra symtom [53]

3.2.2.3 Bedömning av risk för bias

För bedömning av studiernas risk för bias användes anpassade versioner av SBU:s svenska översättningar av granskningsmallarna RoB2 (för randomiserade studier) respektive ROBINS-I (för icke-randomiserade studier) som finns tillgängliga på [SBU:s hemsida](#). I SBU:s översättningar har ett tillägg gjorts angående bedömning av eventuella intressekonflikter hos studieförfattarna. De versioner av granskningsmallarna som användes i detta projekt återfinns i [Bilaga 3](#). Risken för systematiska fel bedömdes för varje utfallsmått och kunde ibland skilja sig åt mellan utfallsmått inom samma studie. En sakkunnig och en person vid SBU:s kansli granskade studierna oberoende av varandra innan en konsensusbedömning gjordes. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion, där ytterligare person från projektgruppen involverades vid behov. Vi genomförde och dokumenterade bedömningen ([Bilaga 4](#)) i det webbaserade verktyget Covidence. Studier med hög risk för bias exkluderades från vidare hantering ([Bilaga 2](#)).

3.2.3 Dataextraktion

Vi sammanställde data från studier med låg eller måttlig risk för bias i tabeller ([Bilaga 5](#)). Extraherad information omfattade: studiedesign, studiemiljö (setting), definition som användes för hyperemesisdiagnos, studerad population, antal deltagare, deltagarnas demografi och baslinjedata gällande symtom, detaljer om intervention och kontroll, bortfall, resultat och uppföljningstider. En person från SBU:s kansli extraherade data och en sakkunnig kontrollerade de extraherade uppgifterna. När oklarheter identifierades löstes detta genom diskussion i projektgruppen och vid behov kontaktade vi studieförfattarna via mejl. Om vi inte fick svar från studieförfattarna inom två veckor togs studien bort från den aktuella analysen. Vi hade inte beslutat i förväg vilka mätmetoder och uppföljningstider som skulle extraheras för respektive utfall, utan detta avgjordes i dialog med projektets sakkunniga under arbetets gång. Vägledande var dels klinisk relevans, dels vilka mätmetoder och uppföljningstider som fler än en studie rapporterade för aktuellt utfall.

3.2.4 Syntes

3.2.4.1 Metod för sammanvägning

När fler än en studie jämförde samma behandlingar gjordes först en bedömning om metaanalys var lämplig. Vi bedömde dock att inget av underlagen var lämpligt för metaanalys. Detta berodde på att det som mest fanns två studier som underlag, samt att data från studierna var otillräckligt rapporterade. Vi har i stället gjort synteser utan metaanalys (SWiM) [54] genom att först sammanfatta resultaten för varje studie och därefter beskriva den samlade effekten med ett påstående som vi sedan bedömde tillförlitligheten till med hjälp av GRADE (Faktaruta 3.3 beskriver GRADE). Även när endast en studie fanns som underlag bedömde vi tillförlitligheten till studiens resultat med GRADE. Men eftersom tillförlitligheten till dessa resultat bedömdes vara mycket låg beskrev vi i dessa fall inte det rapporterade resultatet i resultatkapitlets text, utan hänvisade till tabelleringen ([Bilaga 5](#)). Om studierna inte rapporterade effektstorlek och konfidensintervall kunde vi ibland beräkna dessa baserat på de data som angivits i artikeln. Uträknade värden är markerade i [Bilaga 5](#).

3.2.4.2 Bedömning av kliniskt betydelsefulla skillnader

För att ge viss vägledning om storleken på effekten diskuterade projektgruppen innan synteser påbörjades hur stor en skillnad skulle behöva vara för att den skulle kunna vara kliniskt betydelsefull. Diskussionerna utgick från gruppens kliniska erfarenhet. Vi gjorde även sökningar efter studier som undersökt den minsta kliniskt betydelsefulla skillnaden (eng. minimal important difference, MID, eller minimal clinical important difference, MCID). De identifierade studiernas kvalitet eller metodik granskades dock inte på ett systematiskt sätt. I Tabell 3.1 anges de värden för minsta kliniskt betydelsefulla skillnad som används i rapporten. Dessa är ungefärliga och ska endast ses som vägledande. Vi utgick från dessa uppskattade betydelsefulla skillnader dels när vi formulerade påståenden för att beskriva den samlade effekten, dels när vi tog ställning till ett resultats precision i samband med bedömningen av tillförlitlighet. Om det var sannolikt att tillförlitligheten skulle bli mycket låg (till exempel om underlaget bestod av en enda studie) gjordes inte uppskattning av minsta betydelsefulla skillnad för aktuellt utfall.

Tabell 3.1 Uppskattade kliniskt betydelsefulla skillnader för de utfall där syntes var möjlig.

Utfall (mätmetod)	Min/max-värde	Riktning	Minsta kliniskt betydelsefulla skillnad
Illamående (VAS eller VNRS)	0 till 10 cm	högre = sämre	ca 1,5 cm [55]
Kräkningar (antal kräkningar/dygn)	NA	högre = sämre	ca 2 kräkningar/dygn
Illamående/kräkningar (PUQE-poäng)	3 till 15	högre = sämre	ca 2 till 3 poäng [56] [57]
Sjukhusvård (antal dagar på sjukhus)	NA	högre = sämre	i en svensk kontext: 1 dygn
Hälsorelaterad livskvalitet (VAS)	0 till 10 cm	högre = bättre	ca 1,5 cm [55]

NA = not applicable (inte tillämplig); PUQE = Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea; VAS = Visuell analog skala; VNRS = Visual Numerical Rating Scale

3.2.5 Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet

För att bedöma tillförlitligheten i det samlade vetenskapliga underlaget (ibland kallat evidensstyrka) användes det internationellt utarbetade systemet GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [58]. En GRADE-bedömning gjordes per utfallsmått. Innebörden av de olika domäner som bedöms och de olika nivåerna av tillförlitlighet framgår av Faktaruta 3.3 och en utförligare beskrivning finns i SBU:s metodbok [1]. Samtliga avdrag är angivna i de sammanfattande tabellerna, även om den totala GRADE-bedömningen som lägst kan bli +1 (mycket låg tillförlitlighet).

Tillförlitligheten till resultaten för biverkningar och sällsynta negativa effekter har inte bedömts eftersom dessa data endast redovisas på en övergripande nivå.

Faktaruta 3.3 Systemet GRADE för att bedöma resultatens tillförlitlighet.

En systematisk översikt väger samman resultat från olika studier, till exempel i en metaanalys. Sammanvägningen görs separat för varje utfall som utvärderas. Det sista steget i arbetet med den systematiska översikten är att bedöma hur tillförlitliga de sammanvägda resultaten är. SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://www.gradeworkinggroup.org>) som ett stöd i bedömningarna. En viktig aspekt av GRADE är att alla bedömningar ska motiveras så att det är möjligt för läsaren att granska dem och göra sin egen värdering av tillförlitligheten.

Bedömningen av det sammanvägda resultatet med GRADE görs utifrån fem olika aspekter:

- sammanvägd risk för bias (snedvridning) för resultaten från de ingående studierna
- hur mycket resultaten i studierna motsäger varandra (bristande samstämmighet; *engelska*: inconsistency)
- i vilken utsträckning som förhållandena i de ingående studierna skiljer sig från översiktens inklusionskriterier (bristande överförbarhet; *engelska*: indirectness)
- hur stor den statistiska osäkerheten är i det sammanvägda resultatet (bristande precision; *engelska*: imprecision) samt
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (*engelska*: publication bias).

När det vetenskapliga underlaget består av studier som inte är randomiserade tas även hänsyn till storleken på resultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt om tänkbara snedvridande faktorer (*engelska*: confounders) kan förväntas missgynna en intervention.

För en mer detaljerad beskrivning av GRADE hänvisas till [Metodboken](#) [1]

Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer:

(⊕⊕⊕⊕) Det sammanvägda resultatet har en hög tillförlitlighet (Bedömningen är att resultatet stämmer).

(⊕⊕⊕○) Det sammanvägda resultatet har en måttlig tillförlitlighet (Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer).

(⊕⊕○○) Det sammanvägda resultatet har en låg tillförlitlighet (Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer).

(⊕○○○) Det sammanvägda resultatet har en mycket låg tillförlitlighet (Det går inte att bedöma om resultatet stämmer).

När det saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges "studier saknas", utan klassificering.

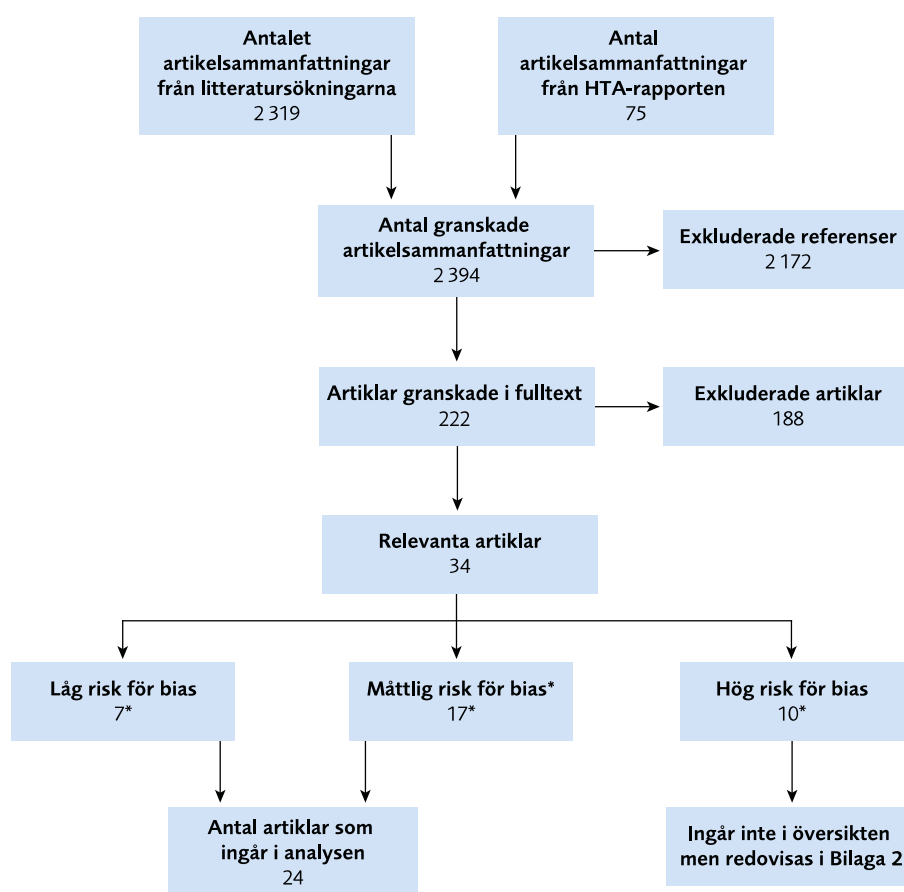
En måttlig tillförlitlighet kan tolkas som att det är *troligt* att resultatet stämmer medan en låg tillförlitlighet kan tolkas som att det är *möjligt* att resultatet stämmer. I båda fallen är resultaten osäkra och tolkningen är att det i de flesta fall behövs mera forskning.

4. Urval av studier

Urvalet av studier gjordes från de 73 studier (75 publikationer) som inkluderats i tidigare HTA-rapport [2] samt 2 319 artiklar från litteratursökningarna gjorda på SBU. Av dessa totalt 2 394 artiklar, bedömdes 222 kunna vara relevanta baserat på deras artikelsammanfattningar och granskades därför i fulltext. Utifrån fulltextgranskningen bedömdes 34 unika studier matcha frågeställningen och urvalskriterierna.

Dessa 34 studier granskades för att avgöra om studiernas resultat kunde ha påverkats av bias. Tio studier bedömde vi ha hög risk för bias och dessa ingår inte i översiktens analys, men 24 studier bedömdes ha låg eller måttlig risk för bias och inkluderades. Alla studier som inkluderades var randomiserade kontrollerade studier.

Figur 4.1 Flödesschema över litteratursökning och granskning av artiklar.



* Här redovisas det totala antalet artiklar med en given övergripande risk för bias. Det exakta antal som ingår för varje frågeställning och utfall redovisas i respektive avsnitt i resultatkapitlet

5. Resultat från studier om behandlingsmetoder

5.1 Sammanfattning av resultaten

- Utvärderingen inkluderade 24 randomiserade kontrollerade studier med låg till måttlig risk för bias som undersökte nästan lika många olika jämförelser av interventioner (Tabell 5.1). Majoriteten av underlagen består av jämförelser där endast en studie ingår.
- Akupressur som tillägg till standardbehandling ger möjligen en måttlig minskning av illamående och kräkningar vid bedömning efter 48 timmar, jämfört med placebo (låg tillförlitlighet). Vi bedömer storleken på effekten som kliniskt betydelsefull.
- Det går inte att bedöma effekterna av övriga behandlingsmetoder som ingår i utvärderingen, eftersom vi bedömer att resultaten har mycket låg tillförlitlighet.
- Underlaget var inte tillräckligt för att besvara underfrågeställningarna om effekterna skiljer sig beroende på symtomens allvarlighetsgrad eller duration.

Tabell 5.1 Översikt av behandlingsmetoder som ingår i utvärderingen och resultatets tillförlitlighet.

Typ av behandling	Intervention	Kontrollgrupp	Antal deltagare (studier) Referens	Resultatets tillförlitlighet enligt GRADE
Komplementärmedicin	Akupressur (P6)	Placebo	244 (3 RCT) [38] [59] [60]	Låg (illamående, kräkningar) ⊕⊕○○ Mycket låg (sjukhusvård) ⊕○○○
	Akupunktur (PC6)	Placebo	40 (1 RCT; cross-over) [61]	Mycket låg ⊕○○○
Kosttillskott	Ingefära (kapslar)	Placebo	30 (1 RCT; cross-over) [62]	Mycket låg ⊕○○○
Läkemedel	Vitamin B6 (pyridoxin)	Placebo	116 (2 RCT) [41] [63]	Mycket låg ⊕○○○
	Metoklopramid	Prometazin	159 (1 RCT) [64]	Mycket låg ⊕○○○
	Metoklopramid och ondansetron	Preparaten individuellt samt placebo	17 (1 RCT ^a) [65]	Mycket låg ⊕○○○
	Granisetron	Prometazin	32 (1 RCT) [66]	Mycket låg ⊕○○○
	Ondansetron	Prometazin	30 (1 RCT) [67]	Mycket låg ⊕○○○
	Ondansetron	Metoklopramid	176 (2 RCT) [65] [68]	Mycket låg ⊕○○○
	Prednisolon	Placebo	151 (2 RCT) [69] [70]	Mycket låg ⊕○○○
	Metylprednisolon	Prometazin	40 (1 RCT) [71]	Mycket låg ⊕○○○
	Hydrokortison	Metoklopramid	40 (1 RCT) [72]	Mycket låg ⊕○○○
	Diazepam	Placebo	50 (1 RCT) [73]	Mycket låg ⊕○○○
	Syntetiskt ACTH (tetra-kosaktid)	Placebo	32 (1 RCT) [74]	Mycket låg ⊕○○○
Sätt att organisera vården	Öppenvård	Slutenvård	175 (2 RCT) [75] [76]	Mycket låg ⊕○○○

	Holistisk individanpassad vårdplan utöver standardbehandling	Standardbehandling	273 (1 RCT) [77]	Mycket låg ⊕○○○
Reglering av födointag	Initial fasta	Tidigt födointag	160 (1 RCT) [78]	Mycket låg ⊕○○○
	Enteral sondmatning utöver standardbehandling	Standardbehandling	116 (1 RCT) [79]	Mycket låg ⊕○○○
Intravenös vätskebehandling	Socketkoksaltlösning	Koksaltlösning	222 (1 RCT) [80]	Mycket låg ⊕○○○

ACTH = adrenokortikotrop hormon; P6/PC6 = akupressur-/akupunkturpunkt pericardium 6 vid handleden; RCT = randomiserad kontrollerad studie

^a Studien har fyra grupper som alla kan jämföras mot varandra; 1) ondansetron och metoklopramid i kombination (n=9), 2) endast ondansetron (n=8), 3) endast metoklopramid (n=8), 4) placebo (n=8)

5.2 Komplementärmedicin

5.2.1 Akupressur jämfört med placebo

5.2.1.2 Beskrivning av ingående studier

Tre randomiserade studier [38] [59] [60] undersökte effekten av akupressur som tillägg till standardbehandling jämfört med placebo som tillägg till standardbehandling. I alla studier var deltagarna blindade för gruppindelningen, men inte behandlarna. Vi inkluderade utfallen illamående och kräkningar samt sjukhusvård, som vi bedömde ha övergripande måttlig risk för bias. Riskerna fanns främst inom domänerna avvikelser från planerad intervention, mätning av utfallet samt rapportering. Två av studierna [38] [59] bedömdes även ha svagheter i randomiseringsdomänen. Vi exkluderade utfall som vi bedömde ha hög risk för bias.

Studierna var genomförda i Malaysia [59], Storbritannien [60] och Sydkorea [38] under åren 2002 till 2013. Deltagarantalet varierade från 44 [38] till 120 [59] deltagare. Inklusionskriterierna var olika formulerade, men alla tre studier genomfördes inom slutenvården och inkluderade kvinnor med positiv ketonuri som behövde intravenös vätskebehandling. Två studier [59] [60] hade även som inklusionskriterium att kvinnorna behövde läkemedel mot illamående. Den genomsnittliga graviditetslängden vid inklusion i studierna var omkring nio veckor. Information om duration av symptom saknades i samtliga studier. Två av studierna [59] [60] utvärderade akupressurband på handleden vid punkten P6/PC6 under 8 till 12 timmar per dag, utöver standardbehandling vid hyperemesis. Standardbehandlingen bestod av intravenös vätskebehandling och intravenös läkemedelsbehandling mot illamåendet samt tiamin. I en studie [38] gav

behandlaren i stället akupressur genom att trycka på punkten P6/PC6 under tre sessioner per dag, utöver standardbehandlingen som var intravenös vätskebehandling. I alla studier fick kontrollgruppen placebobehandling genom tryck på punkter som man ansåg vara utan effekt, utöver standardbehandling. I en studie [38] fanns även en kontrollgrupp som endast fick intravenös vätskebehandling. Uppföljningstider var för en studie [59] dagligen dag 1 till 3, för en studie [38] efter 24 och 48 timmar samt vid utskrivning och för en studie [60] vid utskrivning. Data samlades in med två olika självskattningsskalor som mätte grad av illamående, kräkningar och hulkningar [38] [59] samt genom att registrera antalet dagar på sjukhus [59] [60]. Rapportering om oönskade händelser saknades i två studier [38] [59]. I en studie [60] rapporterades följande oönskade händelser: fosterdöd efter 20 graviditetsveckor, avslut av graviditet, missfall före 20 veckor, missbildning som upptäckts vid ultraljudsundersökning och förlossning före 37 veckor. För mer detaljerad information om studierna hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.2.1.3 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

Metaanalys var inte lämpligt att göra eftersom jämförelsen som mest endast inkluderade två studier per utfall varav en [38] redovisat resultat utan standardavvikelse. Genom syntes utan metaanalys bedömde vi att akupressur möjligen ger en måttlig minskning av illamående och kräkningar efter 48 timmar [38] [59], dock med låg tillförlitlighet. Vi bedömer storleken på effekten som kliniskt betydelsefull. För utfallet antal dagar på sjukhus [59] [60] går det inte att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan akupressur och placebo, eftersom vi bedömde att resultatet har mycket låg tillförlitlighet. Mer information om rapporterade effekter och resultatens tillförlitlighet finns i Tabell 5.2 nedan och i [Bilaga 5](#).

Ingen av studierna undersökte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, hälsorelaterad livskvalitet eller om barnet föds litet för graviditetslängden. I en studie [60] fanns utfallet barnet föds för tidigt, men vi bedömde att det hade hög risk för bias på grund av stort bortfall.

Tabell 5.2 Sammanställning av resultat och tillförlitlighet från studier om akupressur jämfört med placebo.

Utfall (mätinstrument, uppföljningstid)	Antal deltagare i analysen (Antal studier) Referens	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Illamående/ Kräkningar (PUQE & INVR, efter 48h)	164 deltagare (2 RCT) [38] [59]	[59]: (PUQE, 3–15; högre=sämre): MD (95 % KI) –2,78 (–3,40 till –2,16), p<0,00001 [38]: (INVR 6–30; högre=sämre), medel (SD): I: (n=23) =12,48 (NA); C1: (n=21) =19,38 (NA); C2: (n=22) =17,91 (NA); Test för gruppskillnad, ANOVA mellan alla 3 grupperna: F =12,40, p<0,001	En måttlig minskning	Låg Risk för bias –1 ^a Precision –1 ^d
Oförmåga att tolerera flytande eller fast föda	Studier saknas			
Sjukhusvård (Sjukhusvistelse, dagar)	200 deltagare (2 RCT) [59, 60]	[59]: MD (95 % KI) –1,05 (–1,32 till –0,78), p<0,00001 [60]: Median (IQR): I: (n=40) =3 (2 till 4) C: (n=40) =3 (2 till 5) Test för gruppskillnad: ns	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –1 ^a Precision –1 ^b Samstämmighet –1 ^c
Hälsorelaterad livs- kvalitet	Studier saknas			
Barnet föds litet för graviditetslängden (SGA)	Studier saknas			
Barnet föds för tidigt	Studier saknas			

ANOVA = variansanalys; = kontrollgruppen; **F** = F-värde från analys med ANOVA; **KI** = konfidensintervall; **I** = interventionsgruppen; **IQR** = interkvartilavståndet; **MD** = medel-differens; **N** = antal deltagare; **NA** = inte tillgängligt, saknas; **ns** = inte statistiskt säkerställt, **P** = p-värde, sannolikhetsvärde; **RCT** = randomiserad kontrollerad studie

^a Måttlig övergripande risk i båda studierna, främst inom avvikelser från planerad intervention, mätning och rapportering

^b Endast statistiskt test i en av studierna, mindre antal deltagare, endast två studier

^c Resultaten är inte samstämmiga

^d Konfidensintervall i en av två studier, mindre antal deltagare totalt sett och endast två studier, men en kliniskt betydelsefull effekt över hela konfidensintervallet

5.2.2 Akupunktur jämfört med placebo

5.2.2.1 Beskrivning av ingående studie

I en randomiserad cross-over-studie undersökte Carlsson och medarbetare effekten av akupunktur jämfört med placebo [61]. Vi bedömde att utfallen i studien (illamående, kräkningar) övergripande hade måttlig risk för bias beroende på vissa baslinjeskillnader, oblindade behandlare, bortfall samt att studieprotokoll och information om jäv saknades.

Studien genomfördes i Sverige mellan åren 1995 och 1997 och inkluderade 40 kvinnor med hyperemesis som haft symtom under i genomsnitt fyra veckor och inte svarat på konventionell öppenvårdsbehandling före inskrivning till slutenvården. Den genomsnittliga graviditetslängden vid inklusion var knappt tio veckor. Interventionsgruppen fick först aktiv (djup) akupunktur vid P6/PC6 under 30 minuter tre gånger per dag i två dagar utöver intravenös vätskebehandling med fem procent glukos.

Kontrollgruppen fick ytlig akupunktur enligt samma protokoll. Deltagarna fick ingen mediciner under studieperioden. Uppföljning gjordes efter avslutad behandling, under tiden mellan behandlingsperioderna (washout-perioden, dag 3). Deltagarna självskattade illamående med VAS-skala och dokumenterade antalet kräkningar, och författarna rapporterade antal (andel) kvinnor som kräktes. Rapportering om oönskade händelser saknas. För mer detaljerad information om studien hänvisas till Bilaga 5.

5.2.2.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias och mycket få deltagare och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att samtliga resultat har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.3 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan akupunktur och placebo för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, sjukhusvård, hälsorelaterad livskvalitet, barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

Tabell 5.3 Sammanställning av rapporterade utfall och tillförlitlighet från studie om akupunktur jämfört med placebo.

Jämförelse	Antal inkluderade deltagare (Antal studier) Referens	Utfall	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Akupunktur (PC6) vs placebo	40 (1 RCT) [61]	Illamående Kräkningar	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,c} Precision –2 ^b

RCT = randomiserad kontrollerad studie
^a Måttlig risk för bias
^b Mycket få deltagare i underlaget
^c Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

5.3 Kosttillskott

5.3.1 Ingefära (kapslar) jämfört med placebo

5.3.1.2 Beskrivning av ingående studie

I en randomiserad cross-over-studie undersökte Fischer-Rasmussen och medarbetare effekten av ingefära jämfört med placebo [62]. Både behandlare och deltagare var blindade. Vi bedömde att utfallet i studien (ett kompositmått för symtomlindring gällande bland annat illamående och kräkningar) hade en övergripande måttlig risk för bias beroende på vissa oklarheter i rapporteringen och på att studieprotokoll samt information om jäv saknades.

Studien genomfördes i Danmark mellan åren 1986 och 1988 och inkluderade 30 kvinnor med hyperemesis som två dagar efter inskrivning till slutenvården fortfarande hade symtom, men klarade av att svälja hela kapslar. Majoriteten hade haft symtom längre än sju dagar och den genomsnittliga graviditetslängden vid inklusion var omkring 11 veckor. Interventionsgruppen fick först kapslar med 250 mg ingefära fyra gånger per dag i fyra dagar. Läkemedelsbehandling mot illamående avbröts, men intravenös vätskebehandling med socker eller socker-koksalt fortsatte. Kontrollgruppen fick först placebokapslar enligt samma protokoll. Uppföljning gjordes efter avslutad behandling, under tiden mellan behandlingsperioderna (washout-perioden, dag 5). Deltagarna självskattade illamående, kräkningar, ändring av kroppsvikt och åsikt om behandlingen utifrån ett studiespecifikt poängsystem som resulterade i ett kompositmått för symtomlindring. Studien rapporterade oönskade händelser rörande missfall och abort, men observerade inga biverkningar. För mer detaljerad information om studien hänvisas till Bilaga 5.

5.3.1.3 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallet finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enskilda studie med måttlig risk för bias, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultatet har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.4 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan ingefära och placebo för kompositmättet illamående och kräkningar. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, sjukhusvård, hälsorelaterad livskvalitet, barnet föds litet för graviditetens längden och barnet föds för tidigt.

Tabell 5.4 Sammanställning av rapporterade utfall och tillförlitlighet från studie om ingefärakapslar jämfört med.

Jämförelse	Antal inkluderade deltagare (Antal studier) Referens	Utfall	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Ingefära (kapslar) vs placebo	30 (1 RCT) [62]	Illamående och kräkningar (kompositmått)	Mycket låg Risk för bias $-2^{a,c}$ Precision -2^b

RCT = randomiserad kontrollerad studie
^a Måttlig risk för bias
^b Mycket få deltagare i underlaget
^c Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

5.4 Läkemedel – jämförelser med fler än en studie

5.4.1 Vitamin B6 (pyridoxin) jämfört med placebo

5.4.1.1 Beskrivning av ingående studier

Två dubbelblindade randomiserade studier [41] [63] undersökte effekten av vitamin B6 jämfört med placebo. Vi bedömde att utfallen illamående, kräkningar och sjukhusvård hade övergripande låg risk för bias i ena studien [63] och måttlig i den andra, medan utfallet med längre uppföljningstid (hälsorelaterad livskvalitet) hade övergripande måttlig risk för bias. Riskerna berodde på oklar randomiseringsmetod och att endast de med komplett data analyserades i ena studien [41], visst bortfall samt att protokoll och information om jäv saknades.

Studierna genomfördes i USA [41] och i Malaysia [63] mellan åren 1989 och 2007. I studien av Sahakian och medarbetare särredovisades data från 22 kvinnor med svårt illamående och i den andra studien [63] var antalet

deltagare 94. Den ena studien [41] genomfördes inom öppenvården och inkluderade kvinnor med illamående och kräkningar med varierande svårighetsgrad. Den andra studien [63] inkluderade kvinnor med förmodad hyperemesis vilket definierades som svårt illamående och kräkningar och behov av slutenvård. Den genomsnittliga graviditetslängden vid inklusion var omkring 9 eller 10 veckor, men information saknades om hur länge kvinnorna haft symtom. Både studierna utvärderade 20 eller 25 mg vitamin B6 oralt 3 gånger dagligen i 3 dagar. I den mindre studien [41] var detta kvinnornas enda medicinska behandling medan kvinnorna i den andra studien [63] även fick standardbehandling vid hyperemesis. Denna inkluderade intravenös vätskebehandling, metoklopramid och oralt tiamin. I studien av Tan och medarbetare fortsatte behandlingen med vitamin B6 två veckor efter utskrivningen. Kontrollgrupperna i studierna fick placebotabletter och följde i övrigt samma protokoll som respektive interventionsgrupp. I båda studier självskattade kvinnorna illamående med VAS-skala och förde dagbok över antal kräkningar per dygn vilket följdes upp efter omkring tre dygn. I ena studien [63] registrerade forskarna även antal dagar på sjukhus och bad kvinnorna självskatta välmående med VAS-skala en och två veckor efter utskrivningen.

Rapportering om oönskade händelser saknades i ena studien [41] och i den andra [63] rapporterades följande biverkningar: yrsel, huvudvärk, diarré, hjärtklappning och muntorrhet. För mer detaljerad information om studierna hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.4.1.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

Metaanalys var inte lämpligt att göra eftersom jämförelserna endast inkluderade två studier. För samtliga utfall bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet vilket innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan behandling med vitamin B6 och placebo. Information om rapporterade effekter och resultatens tillförlitlighet presenteras nedan i Tabell 5.5 och i [Bilaga 5](#).

Ingen av studierna undersökte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

Tabell 5.5 Sammanställning av resultat och tillförlitlighet från studier om vitamin B6 jämfört med placebo.

Utfall (mätinstrument, uppföljningstid)	Antal deltagare i analysen (Antal studier) Referens	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Illamående (VNS, 0–10, högre = sämre, efter 72h)	114 (2 RCT) [41] [63]	[41]: MD (95 % KI) –2,50 (–4,31 till –0,69); p=0,007 [63]: Median (IQR): I: 2 (4) C: 2 (3) Test för grupp-skillnad: p=0,38	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –1 ^d Precision –2 ^e Samstämmighet –1 ^f
Kräkningar (Antal patienter med kräkningar, efter 72h)	114 (2 RCT) [41] [63]	[41]: RD (95 % KI) –0,45 (–0,83 till –0,07), p=0,02 RR (95 % KI) 0,36 (0,12 till 1,03), p=0,06 [63]: RD (95 % KI) 0,12 (–0,08 till 0,31), p=0,83 RR (95 % KI) 1,4 (0,79 till 2,49), p=0,25	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –1 ^d Precision –2 ^g Samstämmighet –1 ^f
Oförmåga att tolerera flytande eller fast föda	Studier saknas			
Sjukhusvård (Sjukhusvistelse, dagar)	92 (1 RCT) [63]	MD (95 % KI) 0,80 (0,08 till 1,52); p=0,03	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,c} Precision –2 ^b
Hälsorelaterad livskvalitet (Välmående, skattning 0–10, högre = bättre, efter 1 vecka)	66 (1 RCT) [63]	Median (IQR): I: 8 (3) C: 8 (3); Test för grupp-skillnad: p=0,81	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,c} Precision –2 ^b
Barnet föds litet för graviditetens längden (SGA)	Studier saknas			
Barnet föds för tidigt	Studier saknas			

C = kontrollgruppen; I = interventionsgruppen; IQR = kvartilavståndet; KI = konfidensintervall; MD = medel-differens; n = antal deltagare; p = p-värde, probabilitetsvärde; RCT = randomiserad kontrollerad studie; RD = riskdifferens; RR = riskkvot
^a Mätlig risk för bias

^b Mycket få deltagare i underlaget

^c Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

^d Måttlig risk för bias vad gäller rapportering i båda studierna

^e Mycket få deltagare, endast två studier, endast uppskattad effektstorlek i en av studierna

^f Resultaten är inte samstämmiga

^g Mycket få deltagare, endast två studier, breda konfidensintervall

5.4.2 Prednisolon jämfört med placebo

5.4.2.1 Beskrivning av ingående studier

Två randomiserade studier [69] [70] undersökte effekten av prednisolon jämfört med placebo. I båda studierna var patienter och behandlare blindade. Vi bedömde att utfallen i den ena studien [70] hade övergripande låg risk för bias, medan de i den andra [69] hade måttlig risk. Riskerna berodde på vissa baslinjeskillnader med bland annat fler genomgångna graviditetsveckor i interventionsgruppen och att studieprotokoll samt jävsdeklaration saknades.

Studierna genomfördes i Storbritannien [69] och i USA [70] mellan åren 1995 och 2001. Antalet deltagare var 25 i ena studien [69] och 126 i den andra [70]. Studien av Nelson-Piercy och medarbetare genomfördes vid åtta samarbetande sjukhus och inkluderade kvinnor med svår eller utdragen hyperemesis som inte fått symtomlindring med konventionell slutenvårdsbehandling med intravenös vätskebehandling, minst ett läkemedel mot illamående och tiamin. Studien av Yost och medarbetare genomfördes också inom slutenvården och inkluderade kvinnor som inte förbättrats av standardbehandling i öppenvård och var kraftigt uttorkade. I den mindre studien [69] var genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion omkring 10 veckor i interventionsgruppen och 8 veckor i kontrollgruppen och kvinnorna hade haft symtom i omkring 20 dagar. I den andra studien [70] var den genomsnittliga graviditetslängden vid inklusion omkring 11 veckor, men durationen av symtom var okänd. I studien av Nelson-Piercy och medarbetare fick interventionsgruppen 40 mg prednisolon per dygn i 3 dagar, uppdelat på två orala doser (4 tabletter á 5 mg var tolfte timme). Om kvinnan fortfarande kräktes efter 3 dagar och behövde intravenös vätskebehandling ändrades behandlingen till motsvarande intravenöst alternativ (100 mg hydrokortison 2 gånger om dagen). I studien av Yost och medarbetare fick interventionsgruppen initialt 125 mg metylprednisolon intravenöst, vilket därefter trappades ned från 40 till 5 mg per dag med prednisolontabletter under 14 dagar. Vid behov gavs en extra dos på 80 mg metylprednisolon dag två. Kvinnorna fick också intravenös vätskebehandling (första litern med tiamin) tills ketonurin försvann samt prometazin och metoklopramid intravenöst och senare oralt, efter behov. Kontrollgrupperna i studierna fick placebotabletter och koksaltlösning som såg likadana ut som interventionsbehandlingarna och följde i övrigt samma protokoll som respektive interventionsgrupp. I ena studien [69] självskattade kvinnorna efter en vecka illamående och välmående med VAS-skala, antal

kräkningar och mängden vätska och mat som intagits oralt senaste dygnet. I båda studier registrerades antal dagar på sjukhus och antal återinläggningar för hyperemesis, liksom födelseutfallen barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

Nelson-Piercy och medarbetare rapporterade följande oönskade händelser: avbruten graviditet, dödfödsel, neonatalt dödsfall (chorioamnionit). Yost och medarbetare rapporterade dödfödsel, större missbildning, missfall, graviditetsdiabetes och graviditetshypertoni. För mer detaljerad information om studierna hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.4.2.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

Metaanalys var inte lämpligt att göra eftersom jämförelserna som mest inkluderade endast två studier. För samtliga utfall bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet vilket innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan prednisolon och placebo. Information om rapporterade effekter och resultatens tillförlitlighet finns i Tabell 5.6 nedan och i [Bilaga 5](#).

Tabell 5.6 Sammanställning av resultat och tillförlitlighet från studier om prednisolon jämfört med placebo.

Utfall (mätinstrument, uppföljningstid)	Antal deltagare i analysen (Antal studier) Referens	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Illamående (Illamående, förbättring 0–10, högre = bättre, efter 1 vecka)	24 (1 RCT) [69]	Median (spridning): I: 6,5 (2,0 till 10,0) C: 4,0 (–5,0 till 9,0) Test för grupp-skillnad: p=0,10	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,c} Precision –2 ^b
Kräkningar (Antal patienter med kräkningar, efter 1 vecka)	24 (1 RCT) [69]	RR (95 % KI) 1,4 (0,6 till 3,2)	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,c} Precision –2 ^b
Oförmåga att tolerera flytande eller fast föda (Antal patienter som får intravenös vätska, efter 1 vecka)	24 (1 RCT) [69]	RR (95 % KI) 1,0 (0,2 till 4,0)	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,c} Precision –2 ^b
Sjukhusvård (Antal återinläggningar)	134 (2 RCT) [69] [70]	[69]: Number readmitted for hypere-mesis: RD (95 % KI) –0,25 (–0,64 till 0,14), p=0,20 RR (95 % KI) 0,36 (0,07 till 1,88); p=0,22 [70]: Number of women re-hospita-lized: RD (95 % KI) –0,01 (–0,19 till 0,17), p=0,89 RR (95 % KI) 0,96 (0,58 till 1,61); p=0,89	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –1 ^d Precision –2 ^e
Hälsorelaterad livskvalitet (Välmående, förbättring i skattning 0–10, högre = bättre, efter 1 vecka)	24 (1 RCT) [69]	Median (spridning): I: 6,5 (1,0 till 10,0) C: 3,5 (–2,0 till 8,0) p=0,021	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,c} Precision –2 ^b
Barnet föds litet för graviditetslängden	134 (2 RCT) [69] [70]	[69]: Antal barn med födelsevikt <5:e percentilen RD (95 % KI) 0,00 (–0,22 till 0,22),	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{c,d} Precision –2 ^e

		p=1,00 RR (95 % KI) 1,00 (0,07 till 14,21), p=1,00		Överförbarhet -1 ^f
		[70]: Antal barn med födelsevikt <10:e percentilen RD (95 % KI) -0,06 (-0,20 till 0,07), p=0,38 RR (95 % KI) 0,68 (0,28 till 1,64); p=0,39		
Barnet föds för tidigt (Antal födslar före vecka 37)	127 (2 RCT) [69] [70]	[69]: RD (95 % KI) -0,18 (-0,55 till 0,18), p=0,33 RR (95 % KI) 0,50 (0,11 till 2,19), p=0,36 [70]: RD (95 % KI) 0,05 (-0,06 till 0,17), p=0,39 RR (95 % KI) 1,65 (0,51 till 5,31), p=0,40	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias -1 ^d Precision -2 ^e
<p>C = kontrollgruppen; I = interventionsgruppen; IQR = kvartilavståndet; KI = konfidensintervall; MD = medel-differens; n= antal deltagare; NA = inte tillgängligt, saknas; p = p-värde, probabilitetsvärde; RCT = randomiserad kontrollerad studie; RD = riskdifferens; RR = riskkvot</p> <p>^a Måttlig risk för bias</p> <p>^b Mycket få deltagare i underlaget</p> <p>^c Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats</p> <p>^d Måttlig risk vad gäller rapportering i båda studierna samt skillnader mellan grupperna i start av en studie.</p> <p>^e Mindre antal deltagare, endast två studier, breda konfidensintervall i båda studierna</p> <p>^f Andra gränsvärden än i svensk kontext</p>				

5.4.3 Ondansetron jämfört med metoklopramid

5.4.3.1 Beskrivning av ingående studier

Två randomiserade studier [65] [68] undersökte effekten av ondansetron jämfört med metoklopramid. Vi bedömde att alla utfall utom sjukhusvård (som mättes efter det att blindningen upphört) i den ena studien [68] hade övergripande låg risk för bias, medan utfallen i den andra studien [65] hade måttlig risk. Riskerna i studien av Robson och medarbetare berodde främst på mycket små grupper med vissa baslinjeskillnader och visst bortfall.

Studierna genomfördes i Malaysia [68] och i Storbritannien [65] mellan åren 2011 och 2019. Antalet deltagare var 160 i ena studien [68] och 16 i den andra [65]. Studien av Abas och medarbetare inkluderade kvinnor som för första gången lades in på sjukhus på grund av hyperemesis. För hyperemesisdiagnos krävdes bland annat att illamående och kräkningar

orsakat uttorkning och störning i ämnesomsättningen, vilket krävde sjukhusvård. Pilotstudien av Robson och medarbetare genomfördes både inom slut- och öppenvård (sekundärvård) vid tolv olika enheter och inkluderade kvinnor med svårt graviditetsillamående som inte varaktigt förbättrats av förstahandsvalet av läkemedel mot illamående. I den större studien [68] var den genomsnittliga graviditetslängden omkring nio veckor vid inklusion och i den mindre studien [65] omkring åtta veckor. Information om symtomduration saknas i bägge studier. I studien av Abas och medarbetare fick interventionsgruppen 4 mg ondansetron intravenöst var 8:e timme under ett dygn. Därefter fick kvinnorna open label-behandling med metoklopramid om de fortfarande behövde läkemedel mot illamående samt standardbehandling. Denna inkluderade intravenös vätskebehandling med tillägg av kaliumklorid vid behov och 10 mg tiamin per dag. Också i studien av Robson och medarbetare fick interventionsgruppen 4 mg ondansetron tre gånger dagligen (ihop med placebo som liknade metoklopramid), utöver intravenös vätskebehandling. Initialt fick kvinnorna medicinen intravenöst och när de kunde tolerera oralt intag fortsatte de med ondansetron oralt under högst tio dagar. Kontrollgrupperna i bägge studierna fick initialt 10 mg metoklopramid intravenöst tre gånger per dag (i Robsons studie ihop med placebo som liknade ondansetron), och följde i övrigt samma protokoll som respektive studies interventionsarm. I ena studien [68] gjordes uppföljning vid 8, 16 och 24 timmar och man följde även antal dagar på sjukhus. Deltagarna självskattade illamående och välmående med en visuell numerisk skattningsskala (VNRS), förde dagbok över antal kräkningar och fyllde i en enkät om biverkningssymtom. I den andra studien (Robson 2021) gjordes uppföljning dag 2, dag 5, dag 10, vid 20 veckor och efter födseln. Deltagarna självskattade illamående med en visuell analog skala (VAS), illamående, kräkningar och kväljningar med PUQE-skalan och livskvalitet på en skala utvecklad för kvinnor med illamående och kräkningar under graviditeten. Illamående har alltså mätts på två olika sätt. I resultaten prioriterade vi mätskalan PUQE då den är väl etablerad. Studien registrerade även antal återinläggningar inom 10 dagar.

Abas och medarbetare rapporterade följande biverkningar: dåsighet, sömnsvårighet, muntorrhet, yrsel, diarré, huvudvärk, hjärtklappning, hudutslag. Robson och medarbetare rapporterade tre oönskade händelser: avbrytande av graviditet på grund av missbildning, djup ventrombos och nagelbandsinflammation. För mer detaljerad information om studierna hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.4.3.2 Sammanvägda resultat och bedömning av tillförlitlighet

Metaanalys var inte lämpligt att göra eftersom jämförelsen som mest inkluderade endast två studier per utfall. För samtliga utfall bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet vilket innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan ondansetron och metoklopramid. Information om rapporterade effekter och resultatens tillförlitlighet finns i Tabell 5.7 nedan och i [Bilaga 5](#). Ingen av studierna undersökte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, barnet föds litet för graviditetslängden eller barnet föds för tidigt.

Tabell 5.7 Sammanställning av resultat och tillförlitlighet från studier om ondansetron jämfört med metoklopramid.

Utfall (mätinstrument, uppföljningstid)	Antal deltagare i analysen (Antal studier) Referens	Beräknad effekt	Beskrivning av effekt	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Illamående och kräkningar	176 deltagare (2 RCT) [65] [68]	[68]: Illamående efter 24 timmar (VNRS 1–10, högre=sämre); median (IQR): I: 1 (1 till 3) C: 2 (1 till 3); p=0,68 [68]: Kräkningar, antal under 24 timmar; Median (IQR): I: 1 (0 till 2) C: 1 (0 till 2,75) p=0,38 [65]: Illamående och kräkningar dag 2, (PUQE, 3–15; högre=sämre); median (min; max): I: 5 (3; 13) C: 9 (3; 13) p=NA	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –1 ^c Precision –2 ^b
Oförmåga att tolerera flytande eller fast föda	Studier saknas			
Sjukhusvård (antal återinläggningar inom 10 dagar)	14 deltagare (1 RCT) [65]	Median (min; max): I: 0 (0; 2) C: 0 (0; 3) p=NA	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{d,e} Precision –2 ^b
Sjukhusvård (Sjukhusvistelse, dagar)	160 deltagare (1 RCT) [68]	Median (IQR): I: 1,9 (1,5 till 2,4) C: 2,0 (1,7 till 2,7) p=0,10	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,d} Precision –2 ^b
Hälsorelaterad livskvalitet	165 deltagare (2 RCT) [65] [68]	[68]: efter 24 timmar (VNRS 1–10, högre=bättre): MD (95 % KI) 0,40 (–0,03 till 0,83), p=0,07 [65]: dag 10 (NVPQoL, NA–210; högre=sämre); median (min, max): I: 160 (88, 196)	Det går inte att bedöma effekten	Mycket låg Risk för bias –1 ^c Precision –2 ^b

Barnet föds litet för graviditetslängden (SGA)	Studier saknas
--	----------------

Barnet föds för tidigt	Studier saknas
------------------------	----------------

C = kontrollgruppen; CI = konfidensintervall; I = interventionsgruppen; IQR = kvartilavståndet; MD = medel-differens; n = antal deltagare; NVPQoL = Nausea and Vomiting in Pregnancy-Specific QoL questionnaire; p = p-värde, sannolikhetsvärde; PUQE = Pregnancy-Unique Quantification of Emesis; RCT = randomiserad kontrollerad studie; RD = riskdifferens; RR = riskkvot; VNRS = visual numeric rating scale

^a Måttlig risk för bias då blindningen upphört vid mätning av utfallet

^b Få deltagare, konfidensintervall som är breda eller saknas

^c Risk för bias då resultaten bara har upprepats i en liten pilotstudie med mycket få deltagare

^d Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

^e Måttlig risk för bias på grund av mycket små grupper med vissa baslinjeskillnader, visst bortfall

5.5 Läkemedel – jämförelser med en studie

5.5.1 Metoklopramid jämfört med prometazin

5.5.1.2 Beskrivning av ingående studie

I en dubbelblindad randomiserad studie undersökte Tan och medarbetare effekten av metoklopramid jämfört med prometazin [64]. Vi bedömde att utfallen i studien (illamående, kräkningar, sjukhusvård och hälsorelaterad livskvalitet) hade en övergripande låg risk för bias.

Studien genomfördes i Malaysia mellan åren 2008 och 2009 och inkluderade 159 kvinnor med hyperemesis som skrevs in för första gången till slutenvården, hade ketonuri och behövde intravenös vätskebehandling. Vi inkluderade studien trots att kvinnorna vid starten skattade illamående något lägre än det gränsvärde för svåra symtom som vi utgått från ($VAS \geq 7$), eftersom kliniska bilden i övrigt talade för hyperemesis. Den genomsnittliga graviditetslängden vid inklusion var omkring nio veckor, men det saknas uppgifter om hur länge kvinnorna hade haft symtom.

Interventionsgruppen fick direkt efter randomiseringen en långsam injektion av 10 mg metoklopramid intravenöst, vilket upprepades var åttonde timme under ett dygn (totalt fyra doser). Utöver detta fick kvinnorna standardbehandling som inkluderade intravenös vätskebehandling med koksaltlösning (vid behov med tillsats av kalium) och 10 mg tiamin oralt. Kontrollgruppen fick 25 mg prometazin enligt samma protokoll. Uppföljning gjordes efter 8, 16 och 24 timmar, dessutom följde man hur många dagar kvinnorna vårdades på sjukhus. Deltagarna självskattade illamående och välmående med en visuell numerisk skattningsskala, förde dagbok över antalet kräkningar och fyllde i en enkät om biverkningar.

Studien rapporterade följande biverkningar: dåsighet, svårt att sova, muntorrhet, yrsel, diarré, huvudvärk, hjärtklappning, ofrivilliga muskelrörelser och hudutslag. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.5.1.3 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallet finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.8 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan metoklopramid och prometazin för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, barnet föds litet för graviditetslängden eller barnet föds för tidigt.

5.5.2 Granisetron jämfört med prometazin

5.5.2.1 Beskrivning av ingående studie

Aleyasin och medarbetare undersökte effekten av granisetron jämfört med prometazin i en dubbelblindad randomiserad studie [66]. Vi bedömde att utfallen i studien (illamående, kräkningar, sjukhusvård) hade en övergripande måttlig risk för bias, främst beroende på sparsamt beskriven randomisering och allokering samt rapportering av utfall som inte nämnts i protokollet.

Studien genomfördes i Iran mellan åren 2011 och 2012 och inkluderade 32 kvinnor med hyperemesis, ketonuri och minst 13 i PUQE-poäng (12-timmarsversionen) ett dygn efter inskrivning till slutenvården. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var omkring nio veckor, men det saknas uppgift om hur länge kvinnorna hade haft symtom. Interventionsgruppen fick 24 timmar efter initial standardbehandling 1 mg granisetron intravenöst. Standardbehandlingen var intravenös vätskebehandling med tillägg av kaliumklorid vid behov, ranitidin och pyridoxin. Från och med dag 2 fick kvinnorna 1 mg granisetron oralt var 12:e timme ihop med två placebotabletter för att efterlikna och blinda för jämförelsebehandlingen. Behandlingen fortsatte behovsbaserat två veckor efter utskrivningen. Kontrollgruppen fick 25 mg prometazin enligt samma protokoll. Uppföljning gjordes efter 48 timmar samt 1 och 2 veckor efter utskrivningen. Biverkningar utvärderades även 30 minuter efter intravenösa läkemedelsbehandlingen dag 1. Deltagarna självskattade vid intervjuer illamående med en verbal numerisk skattningsskala (VRS), antal kräkningar per dag och förekomst av biverkningar. Studien rapporterade följande biverkningar: sömnlighet, svaghet, aptitlöshet och muntorrhet. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.5.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enskilda studie med måttlig risk för bias, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.8 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan granisetron och prometazin för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, hälsorelaterad livskvalitet, barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

5.5.3 Ondansetron jämfört med prometazin

5.5.3.1 Beskrivning av ingående studie

I en dubbelblindad randomiserad studie undersökte Sullivan och medarbetare effekten av ondansetron jämfört med prometazin [67]. Vi bedömde att utfallet illamående/kräkningar hade en övergripande låg risk för bias. Utfallet sjukhusvård bedömde vi ha övergripande måttlig risk för bias eftersom de fem patienter som inte svarat på behandlingen exkluderades från analysen.

Studien genomfördes i USA mellan åren 1993 och 1994 och inkluderade 30 kvinnor med hyperemesis av tillräcklig svårighetsgrad för att kräva sjukhusinläggning. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var mellan 10 och 11 veckor, men det saknas uppgift om hur länge kvinnorna hade haft symtom. Interventionsgruppen fick efter insatt intravenös vätskebehandling 10 mg ondansetron intravenöst. Alla kvinnor fick första dosen, därefter fick de som behövde fortsatta doser var 8:e timme tills de tolererade intag av fast föda. Kontrollgruppen fick 50 mg prometazin enligt samma protokoll. Uppföljning gjordes var 8:e timme fram till utskrivning och man beräknade en daglig genomsnittlig poäng. Deltagarna självskattade illamående med en visuell analog skattningsskala (VAS). Primärt utfall var andel som inte förbättrades inom 48 timmar gällande illamående och kräkningar. Antal dagar på sjukhus rapporteras också, liksom biverkningen dåsigheit. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.5.3.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias för ett av utfallen, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.8 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan ondansetron och prometazin för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, hälsorelaterad livskvalitet, barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

5.5.4 Ondansetron och metoklopramid i kombination jämfört med preparaten individuellt eller med placebo

5.5.4.1 Beskrivning av ingående studie

I en liten randomiserad pilotstudie undersökte Robson och medarbetare effekten av ondansetron och metoklopramid i kombination jämfört med bara ondansetron, bara metoklopramid eller placebo [65]. Vi bedömde att utfallen illamående och kräkningar, sjukhusvård och hälsorelaterad livskvalitet hade en övergripande måttlig risk för bias beroende på mycket små grupper, viss baslinjeskillnad gällande PUQE samt bortfall.

Studien genomfördes i Storbritannien mellan åren 2018 och 2019 och inkluderade 33 kvinnor med svårt graviditetsillamående som inte varaktigt förbättrats av förstahandsvalet av läkemedel mot illamående. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var åtta veckor, men det saknas uppgift om hur länge kvinnorna hade haft symtom. De tre interventionsgrupperna fick i tillägg till intravenös vätskebehandling antingen 1) 10 mg metoklopramid (och placebo som liknade ondansetron) tre gånger per dag, 2) 4 mg ondansetron (och placebo som liknade metoklopramid) tre gånger per dag, eller 3) en kombination av 10 mg metoklopramid och 4 mg ondansetron tre gånger per dag. Kvinnorna fick medicinerna intravenöst initialt och när de kunde tolerera oralt intag fortsatte de med samma preparat oralt under högst 10 dagar. Kontrollgruppen fick placebo (som liknade ondansetron och metoklopramid) tre gånger per dag.

Uppföljning gjordes dag 2, dag 5, dag 10, vid 20 veckor och efter födseln. Deltagarna självskattade illamående med en visuell analog skala (VAS), illamående, kräkningar och kväljningar med PUQE-skalan och livskvalitet på en skala utvecklad för kvinnor med illamående och kräkningar under graviditeten. I resultaten prioriterade vi mätskalan PUQE för illamående då den är väl etablerad. Studien registrerade även antal återinläggningar inom 10 dagar. Oönskade händelser som rapporterades var avbrytande av

graviditet på grund av missbildning, avbrytande av graviditet av andra skäl, djup ventrombos och nagelbandsinfektion. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.5.4.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka pilotstudie med måttlig risk för bias för alla utfallen, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.8 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan ondansetron och metoklopramid i kombination och bara ondansetron, bara metoklopramid eller placebo, för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera fast eller flytande föda, barnet föds litet för graviditetens längden och barnet föds för tidigt.

5.5.5 Metylprednisolon jämfört med prometazin

5.5.5.1 Beskrivning av ingående studie

I en dubbelblindad randomiserad studie undersökte Safari och medarbetare effekten av metylprednisolon jämfört med prometazin [71]. Vi bedömde att utfallen mätta dag två (behandlingssvikt gällande illamående, kräkningar och oförmåga att tolerera flytande eller fast föda) samt två veckor efter utskrivning (sjukhusvård) hade en övergripande måttlig risk för bias. Brister för utfallet behandlingssvikt fanns vad gäller en signifikant baslinjeskillnad mellan grupperna (steroidgruppen hade haft sina symtom hälften så länge), mätningen av utfallet, rapporteringen och att information om jäv saknades. För utfallet sjukhusvård fanns också brister gällande bortfall och endast de med komplett data analyserades.

Studien genomfördes i USA mellan åren 1996 och 1997 och inkluderade 40 kvinnor med hyperemesis vars symtom inte lindrats efter intravenös vätskebehandling eller som sökte vård för hyperemesis för andra gången under graviditeten. Genomsnittlig graviditetens längd vid inklusion var nio veckor och medianen för antal dagar med symtom var 14 i steroidgruppen och 28 i kontrollgruppen. Interventionsgruppen fick efter initial intravenös vätskebehandling 16 mg metylprednisolon oralt 3 gånger per dag under 3 dagar. Därefter halverades dosen var tredje dag och sattes ut helt efter två veckor. Patienter som svarade på behandlingen skrevs ut dag 2 och instruerades att fortsätta medicineringen hemma. Kontrollgruppen fick 25 mg prometazin 3 gånger per dag under två veckor och skrevs ut enligt samma protokoll. Dag 2 följde man upp antal kvinnor med fortsatt ihållande kräkningar, oförmåga att tolerera vätska oralt eller självskattad utebliven förbättring. Antal återinläggningar till slutenvård inom två veckor

rapporterades också, liksom två oönskade händelser: avbruten graviditet och neonatal död (Smith-Lemli-Opitz syndomet). För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.5.5.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.8 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan metylprednisolon och prometazin för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på hälsorelaterad livskvalitet, barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

5.5.6 Hydrokortison jämfört med metoklopramid

5.5.6.1 Beskrivning av ingående studie

Bondok och medarbetare undersökte effekten av hydrokortison jämfört med metoklopramid i en dubbelblindad randomiserad studie [72]. Vi bedömde att utfallet kräkningar hade en övergripande låg risk för bias, trots vissa brister i rapporteringen. Utfallet sjukhusvård mättes efter det att blindningen upphört och bedömdes ha måttlig risk för bias.

Studien genomfördes i Egypten mellan åren 2003 och 2005 och inkluderade 40 kvinnor som lades in på intensivvårdsavdelning på grund av hyperemesis. För hyperemesisdiagnos krävdes ihållande kräkningar, ketonuri och viktninskning på över 5 procent jämfört med vikten före graviditeten. Den genomsnittliga graviditetslängden vid inklusion var mellan 10 och 11 veckor, men det saknas uppgift om hur länge kvinnorna hade haft symtom. Interventionsgruppen fick utöver 100 mg tiamin intravenöst och intravenös vätskebehandling 300 mg hydrokortison intravenöst under 3 dagar, vilket sedan sattes ut successivt inom en vecka. Kontrollgruppen fick 10 mg metoklopramid intravenöst 3 gånger per dag under en vecka, i övrigt följde de samma protokoll. Man följde dagligen upp antal kräkningar per dag under behandlingsveckan och även antal återinläggningar under två veckor efter utskrivningen. Information om oönskade händelser och biverkningar saknas. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.5.6.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.8 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan hydrokortison och metoklopramid för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på illamående, oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, hälsorelaterad livskvalitet, barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

5.5.7 Diazepam jämfört med placebo

5.5.7.1 Beskrivning av ingående studie

I en randomiserad studie undersökte Ditto och medarbetare effekten av diazepam jämfört med placebo [73]. Vi bedömde att utfallen (illamående, kräkningar, sjukhusvård, barnet föds för tidigt) hade en övergripande måttlig risk för bias. Bristerna gällde att det saknades information om metod för allokering samt om deltagare och behandlare var blindade. Det saknades också protokoll och information om eventuellt jäv.

Studien genomfördes i Italien mellan åren 1993 och 1997 och inkluderade 50 kvinnor som skrevs in på sjukhuset med ihållande illamående och kräkningar sedan en vecka i kombination med minst ett av följande: över 5 procents viktminskning, ketonuri eller lågt kalium i serum (mindre än 3.4 mEq/l). Om illamåendet och kräkningarna inte upphörde efter initial intravenös vätskebehandling och 24 timmars fasta erbjöds kvinnorna att delta i studien. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var omkring 11 veckor. Interventionsgruppen fick utöver intravenös vätskebehandling med koksaltlösning, glukos och vitaminer 10 mg diazepam tillagt till den första och sista infusionen varje dag, det vill säga en daglig dos på 20 mg. När symtomen lättat skrevs kvinnorna ut från sjukhuset med 5 mg diazepamtabletter två gånger om dagen under en vecka. Kontrollgruppen fick intravenös vätskebehandling utan diazepam och skrevs ut med placebotabletter enligt samma protokoll. Man följde dag 1 till 3 upp illamående genom självskattning på en skala från 0 till 10 och registrerade antal kräkningar. Antal dagar på sjukhus, antal kvinnor med återinskrivning samt andel barn som föddes för tidigt rapporterades också. Studien rapporterade en avbruten graviditet, men inga biverkningar eller missbildningar. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.5.7.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.8 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan diazepam och placebo för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, hälsorelaterad livskvalitet och barnet föds litet för graviditetslängden.

5.5.8 Syntetiskt ACTH (tetrakosaktid) jämfört med placebo

5.5.8.1 Beskrivning av ingående studie

Ylikorkala och medarbetare undersökte effekten av syntetiskt ACTH (tetrakosaktid) jämfört med placebo i en dubbelblindad randomiserad studie [74]. Vi bedömde att utfallen i studien (kräkningar, sjukhusvård, barnet föds för tidigt och ett kompositmått för bland annat symtomlindring) hade en övergripande måttlig risk för bias. Brister gällde att information om randomiseringen saknades, att ett icke-validerat kompositmått användes samt att protokoll och information om jäv saknades.

Studien genomfördes i Finland på 1970-talet och inkluderade 32 kvinnor med hyperemesis som inte hade förbättrats under de första två dagarna inom slutenvården. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var omkring 10 veckor, men det saknas uppgift om hur länge kvinnorna hade haft symtom. Interventionsgruppen fick utöver intravenös vätskebehandling och elektrolyter efter behov 0,5 mg syntetiskt ACTH intramuskulärt under 4 dagar. Kontrollgruppen fick placeboinjektioner enligt samma protokoll. Man följde under 6 dagar dagligen upp självskattade symtom med en specialutvecklad enkät, räknade antal kräkningar per dag, följde kvinnornas viktutveckling samt antal återinskrivningar under graviditeten. Resultaten sammanfogades i ett sammanslaget mått (kompositmått). Forskarna följde även upp antal barn som föddes för tidigt. Oönskade händelser som studien rapporterade var missfall. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.5.8.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.8 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan syntetiskt ACTH och placebo för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på hälsorelaterad livskvalitet och barnet föds litet för graviditetslängden.

5.5.9 Sammanfattning

För jämförelserna där en enstaka studie jämfört olika läkemedel alternativt ett läkemedel och placebo saknades resultat att väga samman. Vi bedömde tillförlitligheten till samtliga resultat från dessa enstaka jämförelser som mycket låg. Detta innebär att det inte går att bedöma effekten och vi beskriver därför inte de rapporterade resultaten i texten ovan. Information om rapporterade effekter för utfallen finns i stället i [Bilaga 5](#). Rapporterade utfall och orsakerna till avdragen i GRADE presenteras nedan i Tabell 5.8.

Tabell 5.8 Sammanställning av rapporterade utfall och tillförlitlighet från läkemedelsjämförelser där endast en studie med låg eller måttlig risk för bias identifierats.

Jämförelse	Antal inkluderade deltagare (Antal studier) Referens	Utfall	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Metoklopramid vs prometazin	159 (1 RCT) [64]	Illamående Kräkningar Sjukhusvård Hälsorelaterad livskvalitet	Mycket låg Risk för bias -1 ^c Precision -2 ^d
Granisetron vs prometazin	32 (1 RCT) [66]	Illamående Kräkningar Sjukhusvård	Mycket låg Risk för bias -2 ^{a,c} Precision -2 ^b
Ondansetron vs prometazin	30 (1 RCT) [67]	Illamående/ kräkningar Sjukhusvård	Mycket låg Risk för bias -1 ^c Precision -2 ^b
Metoklopramid och ondansetron i kombination jämfört med preparaten individuellt eller med placebo**	17 (1 RCT) [65]	Illamående/ kräkningar Sjukhusvård Hälsorelaterad livskvalitet	Mycket låg Risk för bias -2 ^{a,c} Precision -2 ^b
Metylprednisolon vs prometazin	40 (1 RCT) [71]	Illamående, kräkningar och oförmåga att tolerera flytande eller fast föda (kompositmått) Sjukhusvård	Mycket låg Risk för bias -2 ^{a,c} Precision -2 ^b
Hydrokortison vs metoklopramid	40 (1 RCT) [72]	Kräkningar Sjukhusvård	Mycket låg Risk för bias -1 ^c Precision -2 ^b
Diazepam vs placebo	50 (1 RCT) [73]	Illamående Kräkningar Sjukhusvård Barnet föds för tidigt	Mycket låg Risk för bias -2 ^{a,c} Precision -2 ^b

Syntetiskt ACTH (tetrakosaktid) vs placebo	32 (1 RCT) [74]	Kräkningar Illamående, kräkningar och oförmåga att tolerera flytande eller fast föda Sjukhusvård Barnet föds för tidigt	Mycket låg Risk för bias -2 ^{a,c} Precision -2 ^b
---	-----------------------	--	--

RCT = randomiserad kontrollerad studie

** Studien har fyra grupper som alla kan jämföras mot varandra, 1) ondansetron och metoklopramid i kombination, (n=9), 2) endast ondansetron (n=8), 3) endast metoklopramid (n=8), 4) placebo (n=8)

^a Måttlig risk för bias

^b Mycket få deltagare i underlaget

^c Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

^d Mindre antal deltagare och breda konfidensintervall

5.6 Sätt att organisera vården

5.6.1 Öppenvård jämfört med slutenvård

5.6.1.1 Beskrivning av ingående studier

Två randomiserade studier [75] [76] undersökte effekten av att vårda kvinnor med hyperemesis i öppenvård jämfört med i slutenvård. Vi bedömde att utfallen i studierna (illamående/kräkningar, oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, sjukhusvård, hälsorelaterad livskvalitet) hade övergripande måttlig risk för bias. Riskerna berodde på att patienter och behandlare inte gick att blinda under intervention och mätning av utfallen. I ena studien [76] ingick även en icke-randomiserad preferensdel, där kvinnorna fick välja mellan öppen- och slutenvård. Vi bedömde att utfallen från den delen av studien hade hög risk för bias på grund av baslinjeskillnad i gruppernas PUQE-poäng, ingen justering för viktiga confounders och ojämnt bortfall. Dessa resultat ingår inte i analysen.

Studierna var genomförda på Irland [75] och vid två multicentersjukhus i Storbritannien [76] mellan åren 2009 och 2016. Antalet deltagare var 98 [75] respektive 77 [76]. Inklusionskriterierna var olika formulerade, men bägge studier inkluderade kvinnor med ihållande illamående och kräkningar samt positiv ketonuri som behövde intravenös vätskebehandling. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var omkring åtta veckor [75] respektive omkring 10 veckor [76]. I ena studien [75] hade kvinnorna i genomsnitt haft svårt illamående omkring 10 dagar innan de sökte vård, i den andra studien saknades information om duration av symtom. Båda studierna utvärderade omhändertagande av hyperemesispatienterna polikliniskt på sjukhusen vilket omfattade bland annat intravenös vätskebehandling med koksaltlösning under 4 till 5 timmar och läkemedelsbehandling mot illamåendet. Kontrollgrupperna i studierna fick behandling inom slutenvården med intravenös vätskebehandling fördelat över en längre tidsperiod och läkemedel mot illamående. McCarthy och

medarbetare följde upp kvinnornas vårdutnyttjande fram till graviditetsvecka 22 med följande mätmetoder: antal övernattningar inom slutenvården, antal öppenvårdsbesök på grund av hyperemesis och antal inskrivningar till slutenvården på grund av hyperemesis. Mitchell-Jones och medarbetare lät kvinnorna skatta illamående och kräkningar, oförmåga att tolerera flytande eller fast föda och välmående efter 24 och 48 timmar samt sju dagar efter utskrivningen med olika självskattningsskalor. De följde också upp antalet nya besök på akutmottagningen inom sju dagar efter utskrivning och upprepade slutenvårds- eller öppenvårdsbehandlingar inom 7 dagar efter utskrivningen.

Rapportering om oönskade händelser saknades i ena studien [75] och i den andra [76] rapporterades en misstänkt okulogyrisk kris (krampliknande låsning av ögat vilket ger en fixerad blick) efter administrering av intravenöst cyklizin före utskrivning. För mer detaljerad information om studierna hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.6.1.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Syntes av resultaten från studierna var inte möjligt eftersom författarna oftast hade valt olika utfall för att utvärdera behandlingen. Endast utfallet sjukhusvård fanns i bägge studier, men mätmetoderna och uppföljningstiderna var inte jämförbara.

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget för varje utfall utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.9 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan behandling av hyperemesis i öppenvård och slutenvård för de rapporterade utfallen. Ingen av studierna undersökte effekten på barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

Tabell 5.9 Sammanställning av rapporterade utfall och tillförlitlighet från studier om öppenvård jämfört med slutenvård.

Jämförelse	Antal inkluderade deltagare (Antal studier) Referens	Utfall	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Öppenvård jämfört med slutenvård	77 respektive 98 (2 RCT, ej samma utfall) [75] [76]	Illamående/Kräkningar Oförmåga att tolerera flytande eller fast föda Sjukhusvård (upprepad behandling inom slutenvård eller öppenvård inom 7 dagar efter utskrivning) Sjukhusvård (antal inläggningar till slutenvård för hyperemesis) Hälsorelaterad livskvalitet	Mycket låg Risk för bias -2 ^{a,c} Precision -2 ^b

RCT = randomiserad kontrollerad studie
^a Måttlig risk för bias
^b Mycket få deltagare i underlaget
^c Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

5.6.2 Holistisk individanpassad vårdplan utöver standardbehandling jämfört med standardbehandling

5.6.2.1 Beskrivning av ingående studie

Fletcher och medarbetare undersökte i en oblindad randomiserad studie effekten av en holistisk individanpassad vårdplan utöver standardbehandling jämfört med standardbehandling [77]. Vi bedömde att utfallen illamående, kräkningar och hälsorelaterad livskvalitet hade en övergripande måttlig risk för bias på grund av att studien inte gick att blinda, bortfall på runt 20 procent i båda grupper och oblindad mätning av utfallen. Utfallet sjukhusvård bedömde vi ha hög risk för bias på grund av stor andel saknad data, och detta ingår därför inte i resultatet.

Studien genomfördes vid fyra sjukhus i Storbritannien mellan åren 2008 och 2010 och inkluderade 273 kvinnor med hyperemesis som lagts in inom det senaste dygnet. Hyperemesis definierades som illamående och kräkningar i tidig graviditet och behov av inläggning. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var omkring nio veckor, men det saknas uppgift om hur länge kvinnorna hade haft symtom. Utöver varje sjukhus medicinska standardbehandling (intravenös vätskebehandling och läkemedel mot illamående) fick interventionsgruppen besvara en enkät – the Hyperemesis Impact of Symptoms questionnaire, HIS. Baserat på svaren utformade sjuksköterskor och barnmorskor en individanpassad vårdplan som inkluderade praktiska och stödjande omvårdnadsinsatser med fokus på rådgivning födointag, hantering av symtom och de psykologiska konsekvenserna av symtomen. Kontrollgruppen fick medicinsk standardbehandling enligt

varje sjukhus protokoll. Forskarna följde upp de självskattade utfallen per telefon 2, 4 och 6 veckor efter utskrivning med hjälp av validerade enkäter. Information om återinskrivningar och antal dagar på sjukhus hämtade de från patientjournalerna efter avslutad graviditet. Information om oönskade händelser saknas. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.6.2.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias, resultat som inkluderar både positiv och negativ effekt och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.10 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan holistisk individanpassad vårdplan utöver standardbehandling och standardbehandling för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, barnet föds litet för graviditetens längden och barnet föds för tidigt.

Tabell 5.10 Sammanställning av rapporterade utfall och tillförlitlighet från studie om holistisk individanpassad vårdplan utöver standardbehandling jämfört med standardbehandling.

Jämförelse	Antal inkluderade deltagare (Antal studier) Referens	Utfall	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Holistisk individanpassad vårdplan utöver standardbehandling vs standardbehandling	273 (1 RCT) [77]	Illamående och kräkningar Hälsorelaterad livskvalitet	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,b} Precision –2 ^c

RCT = randomiserad kontrollerad studie

^a Måttlig risk för bias

^b Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

^c Resultat som inkluderar både positiv och negativ effekt

5.7 Reglering av födointag

5.7.1 Initial fasta jämfört med tidigt födointag

5.7.1.1 Beskrivning av ingående studie

I en oblindad randomiserad studie undersökte Tan och medarbetare effekten av 12 timmars initial fasta jämfört med tidigt födointag [78]. Vi bedömde att utfallen (illamående, kräkningar, sjukhusvård) hade en övergripande måttlig risk för bias på grund av att behandlare, deltagare och de som mätte utfallen inte kunde blindas.

Studien genomfördes i Malaysia mellan åren 2016 och 2017 och inkluderade 160 kvinnor som skrivits in på sjukhuset på grund av hyperemesis högst 2 timmar tidigare. Hyperemesis definierades som illamående och kräkningar av en svårighetsgrad som ledde till uttorkning och svält samt krävde slutenvård. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var omkring nio veckor, men information saknas om hur länge kvinnorna haft symtom. Interventionsgruppen uppmanades under de första 12 timmarna att fasta medan de fick standardbehandling vid slutenvård av hyperemesis. Denna omfattade intravenös vätskebehandling med koksaltlösning (med tillägg av kaliumklorid vid lågt kalium), intravenös läkemedelsbehandling mot illamående (i första hand 10 mg metoklopramid var åttonde timme) och tillägg av 1 mg tiamin oralt per dag. Efter 12 timmar fick kvinnorna matpaket med söta kakor och äpple- och apelsinjuice för att i egen takt börja dricka och äta igen. Kontrollgruppen fick utöver standardbehandlingen identiska matpaket direkt vid rekryteringen och uppmanades att börja dricka och äta så snart, så mycket och så ofta de kunde tolerera. Kvinnorna självskattade illamående vid 8, 16 och 24 timmar på en visuell numerisk skattningsskala från 0 till 10, registrerade antal kräkningar under ett dygn och fyllde i en symtomenkät. Antal dagar på sjukhus rapporterades också. Studien rapporterade följande biverkningar: dåsighet, sömnsvårigheter, muntorrhet, yrsel, huvudvärk, hjärtklappning, skakningar och extrem hunger. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.7.1.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias, få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.11 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan initial fasta och tidigt födointag för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, hälsorelaterad livskvalitet, barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

Tabell 5.11 Sammanställning av rapporterade utfall och tillförlitlighet från studie om initial fasta jämfört med tidigt födointag.

Jämförelse	Antal inkluderade deltagare (Antal studier) Referens	Utfall	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Initial fasta vs tidigt födointag	160 (1 RCT) [64]	Illamående Kräkningar Sjukhusvård	Mycket låg Risk för bias $-2^{a,c}$ Precision -2^b

RCT = randomiserad kontrollerad studie
^a Måttlig risk för bias
^b Få deltagare i underlaget, saknas genomsnittsskillnad och konfidensintervall
^c Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

5.7.2 Enteral sondmatning utöver standardbehandling jämfört med standardbehandling

5.7.2.1 Beskrivning av ingående studie

I en oblindad randomiserad multicenterstudie undersökte Grooten och medarbetare effekten av enteral sondmatning (sondmatning via mag-tarmkanalen) i tillägg till standardbehandling jämfört med standardbehandling [79]. Vi bedömde att utfallen sjukhusvård och barnet föds litet för graviditetens längd hade en övergripande måttlig risk för bias på grund av att baslinjedata gällande symtomskattning saknades för omkring 30 procent och att behandlare och deltagare inte kunde blindas. Utfallen illamående, kräkningar och hälsorelaterad livskvalitet bedömde vi ha övergripande hög risk för bias på grund av att mätning av dessa utfall saknades för över 50 procent av deltagarna. Dessa resultat ingår därför inte i analysen.

Studien genomfördes vid 16 sjukhus i Nederländerna mellan åren 2014 och 2016 och inkluderade 116 kvinnor som skrivits in på sjukhus på grund av hyperemesis. Diagnosen hyperemesis ställdes vid illamående och kräkningar under tidig graviditet utan annan uppenbar orsak och av en svårighetsgrad som krävde slutenvård. Genomsnittlig graviditetens längd vid inklusion var omkring nio veckor och symtomen hade i genomsnitt startat omkring graviditetsvecka fem eller sex. Interventionsgruppen fick, utöver standardbehandlingen, så snart som möjligt efter randomiseringen sondmatning via en nasogastrisk sond (infart via näsan till magsäcken) enligt ett protokoll utarbetat i samarbete med dietist. Så snart sondmatningen tolererades skrevs kvinnorna ut för fortsatt sondmatning hemma. Sondmatningen fortsatte minst sju dagar eller tills kvinnan kunde behålla ett oralt intag på 1 000 kalorier per dag. Kontrollgruppen fick standardbehandling vilket omfattade intravenös vätskebehandling, läkemedelsbehandling mot illamående, elektrolyter, vitaminer och råd från

dietist enligt ett lokalt protokoll. Kvinnor i kontrollgruppen med utdragna svåra symtom eller återinskrivningar kunde, om läkaren ansåg detta nödvändigt, också få sondmatning. Studien rapporterade utfallen antal dagar på sjukhus, antal återinläggningar och om barnet föds litet för graviditetslängden. Studien rapporterade följande oönskade händelser: flebit (inflammation i venväggarna), smärta vid insättningsstället av intravenös vätskebehandling, näsa-halsirritation, obstruktion, sonddislokation, missfall, graviditetsavbrott, perinatal död, inläggning på intensivvårdsavdelning för nyfödda. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.7.2.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med måttlig risk för bias, mycket få deltagare och händelser och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.12 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt vid tillägg av enteral sondmatning till standardbehandling för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på oförmåga att tolerera flytande eller fast föda.

Tabell 5.12 Sammanställning av rapporterade utfall och tillförlitlighet från studie om enteral sondmatning utöver standardbehandling jämfört med standardbehandling.

Jämförelse	Antal inkluderade deltagare (Antal studier) Referens	Utfall	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Enteral sondmatning utöver standardbehandling jämfört med standardbehandling	116 (1 RCT) [79]	Sjukhusvård Barnet föds litet för graviditetslängden (födelsvikt <10:e percentilen) Barnet föds för tidigt	Mycket låg Risk för bias –2 ^{a,c} Precision –2 ^b

RCT = randomiserad kontrollerad studie
^a Måttlig risk för bias
^b Få deltagare i underlaget, saknas genomsnittsskillnad och konfidensintervall
^c Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

5.8 Intravenös vätskebehandling

5.8.1 Socker-koksaltlösning jämfört med koksaltlösning

5.8.1.1 Beskrivning av ingående studie

Tan och medarbetare undersökte i en dubbelblindad randomiserad studie

effekten av intravenös vätskebehandling med socker-koksaltlösning jämfört med intravenös vätskebehandling med koksaltlösning [80]. Vi bedömde att utfallen i studien (illamående, kräkningar, oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, sjukhusvård, hälsorelaterad livskvalitet) hade en övergripande låg risk för bias trots att protokollet var retrospektivt publicerat.

Studien genomfördes i Malaysia mellan åren 2010 och 2012 och inkluderade 222 kvinnor med hyperemesis som lagts in högst två timmar tidigare och behövde intravenös vätskebehandling och läkemedel mot illamående intravenöst. Genomsnittlig graviditetslängd vid inklusion var omkring nio veckor, men det saknas uppgift om hur länge kvinnorna hade haft symtom. Interventionsgruppen fick utöver 250 mg tiamin och läkemedel mot illamående intravenöst (i regel 10 mg metoklopramid var åttonde timme i ett dygn eller tills symtomen lindrades) intravenös vätskebehandling med 5 procent glukos och 0,9 procent koksalt i ett dygn. Kaliumklorid tillsattes vid behov och kvinnorna fick inta vätska och mat oralt om de klarade av det. Kontrollgruppen fick intravenös vätskebehandling med 0,9 procent koksalt, i övrigt följde de samma protokoll. Kvinnorna självskattade illamående efter 8, 16 och 24 timmar på en visuell numerisk skattningsskala från 1 till 10. Efter ett dygn självskattade de också upplevt välmående på samma skala och registrerade antal kräkningar under dygnet. Antal timmar till första orala intag av vätska eller mat registrerades, liksom andel kvinnor som hade börjat inta vätska eller mat vid 8, 16 och 24 timmar. Forskarna registrerade också antal timmar på sjukhus fram till utskrivning. Information om oönskade händelser saknas. För mer detaljerad information om studien hänvisas till [Bilaga 5](#).

5.8.1.2 Resultat och bedömning av tillförlitlighet

Information om rapporterad effekt för utfallen finns i [Bilaga 5](#). Baserat på att underlaget utgörs av en enstaka studie med mindre antal deltagare och oklara konfidensintervall och att resultatet inte har upprepats bedömde vi att resultaten har mycket låg tillförlitlighet, se Tabell 5.13 nedan. Detta innebär att det inte går att bedöma om det finns en skillnad i effekt mellan intravenös vätskebehandling med socker-koksaltlösning och intravenös vätskebehandling med koksaltlösning för de rapporterade utfallen. Studien undersökte inte effekten på barnet föds litet för graviditetslängden och barnet föds för tidigt.

Tabell 5.13 Sammanställning av rapporterade utfall och tillförlitlighet från studie om intravenös vätskebehandling med socker-koksaltlösning jämfört med intravenös vätskebehandling med koksaltlösning.

Jämförelse	Antal inkluderade deltagare (Antal studier) Referens	Utfall	Resultatets tillförlitlighet Avdrag
Socker-koksalt-lösning vs koksaltlösning	222 (1 RCT) [80]	Illamående Kräkningar Oförmåga att tolerera flytande eller fast föda Sjukhusvård Hälsorelaterad livskvalitet	Mycket låg Risk för bias -2 ^a Precision -2 ^b

^a Risk för bias på grund av att resultaten inte har upprepats

^b Mindre antal deltagare, oklara konfidensintervall som kan inkludera mycket liten eller ingen effekt

6. Diskussion

6.1 Resultatdiskussion

I denna systematiska översikt av behandling av hyperemesis kan vi konstatera att kunskapsläget är bristfälligt. Trots att hyperemesis drabbar ungefär en på hundra gravida och har stora konsekvenser både för den drabbade och samhället saknas välgjorda studier, vilket även tidigare systematiska översikter visat [2] [3].

Översikten har inkluderat alla typer av behandlingar som potentiellt skulle kunna ha effekt på illamående och kräkningar vid hyperemesis. Utifrån kunskapsläget just nu kan vi bara uttala oss om effekten av en behandling, akupressur som tillägg till standardbehandling, där resultaten visar en måttlig minskning av illamående och kräkningar jämfört med placebo. I en systematisk översikt publicerad 2016 [3] identifierades endast en studie om akupressur jämfört med placebo med illamående och kräkningar som utfall [38]. Studiens resultat inkluderades i denna översikt, men uteslöts av Boelig och medarbetare ur analysen eftersom information om standardavvikelse saknades. I en nätverksmetaanalys från 2020 såg Sridharan och medarbetare [81], att akupressur hade effekt på förbättring av hyperemesis-symtom jämfört med standardbehandling. I nätverksmetaanalysen inkluderades även studier med hög risk för bias, och tillförlitligheten till resultatet beskrevs som mycket låg. Även om utfallet inte var definierat på samma sätt som i vår systematiska översikt, pekar resultaten i samma riktning. I vår systematiska översikt kan vi endast uttala oss om resultatet (minskning av illamående och kräkningar) med låg tillförlitlighet. Akupressur används i olika utsträckning inom svensk sjukvård inklusive vid behandling av hyperemesis, men i vilken utsträckning det används är inte känt. Baserat på lokala vårdprogram som finns tillgängliga på internet varierar praxis i Sverige [32] [82].

När det gäller läkemedelsbehandling används främst pyridoxin, prometazin, metoklopramid och ondansetron för att behandla hyperemesis i Sverige. Tillförlitligheten hos det vetenskapliga underlaget är för låg för att kunna bedöma effekten av behandlingarna. Användningen får därmed ses som utgående från beprövad erfarenhet. Dessutom används prometazin, metoklopramid och ondansetron rutinemässigt även vid andra former av illamående [90] [91] [92]. Den systematiska översikten ger inget stöd kring huruvida någon av dessa behandlingar skulle vara bättre än någon annan.

I översikten har även studier som jämför öppenvård och slutenvård inkluderats. Snabb uppvätskning i kombination med läkemedel mot illamående i öppenvård jämfördes med intravenös vätskebehandling fördelat

över en längre tidsperiod i kombination med läkemedel inom slutenvården. I Sverige går sjukvården mot allt kortare vårdtider och motsvarande förändring med intensiva insatser inom öppenvård som rutin används redan på vissa håll i Sverige, så denna typ av studier är relevanta i en svensk kontext. Det behövs dock fler studier för att kunna bedöma effekten av åtgärden. Tillförlitligheten till det vetenskapliga underlaget är för låg för att bedöma om öppen- eller slutenvård har bättre, eller lika bra, effekt.

I Sverige används kortison mot svårt illamående främst som en sista utväg, vid behandlingsresistent hyperemesis. Två inkluderade studier jämförde prednisolon med placebo [69] [70], och en studie jämförde metylprednisolon med prometazin [71]. Kortikosteroiden hydrokortison jämfördes i en inkluderad studie med metoklopramid [72]. Även här är tillförlitligheten till de vetenskapliga underlagen för låg för att bedöma effekterna. Användningen får ses som utgående från beprövad erfarenhet, och utifrån användning vid behandling av andra typer av svårt illamående.

I översikten ingick även frågeställningar huruvida effekterna av olika interventioner skiljer sig beroende på allvarlighetsgrad av symtom samt huruvida effekterna skiljer sig beroende på duration av symptom. Dessa frågeställningar har inte kunnat besvaras på grund av att studierna var för få för att kunna göra sådana jämförelser. Det var också relativt ovanligt att studierna rapporterade hur länge kvinnorna haft symtom innan behandlingen inleddes. Av samma skäl kunde vi inte göra planerade sensitivitetsanalyser för gravida med tilläggsdiagnoser eller komplikationer som kan förvärras av hyperemesis, påverka utfallen, eller båda (exempelvis tidigare överviktskirurgi, ätstörning, depression).

En försvårande faktor har visat sig vara bristen på en vedertagen diagnossättning. Endast tre av de inkluderade studierna använde någon form av skala för att sätta diagnosen hyperemesis. Majoriteten av studierna använde istället närvaron av symtomen illamående eller kräkning, ofta i kombination med tecken på intorkning, viktnedgång och behov av sjukhusvård.

Vad som utgör standardbehandling vid hyperemesis kan variera mellan kontexter och över tid, vilket avspeglas i de inkluderade studierna. Standardbehandlingarna som beskrivs i de inkluderade studierna är tillförsel av intravenös vätska ofta med tillägg av antiemetika. I en del fall ingick även tiamin. Detta överensstämmer med svensk kontext, även om val av antiemetiskt preparat i en del fall skilde sig från svensk standard. I jämförelser där fler än en studie ingick bedömde projektgruppen dels om interventionerna i studierna var tillräckligt lika för att syntes skulle vara lämplig, dels om den standardbehandling som kontrollgrupperna i respektive studie fick var tillräckligt lika.

6.2 Metoddiskussion

Vi valde att även inkludera studier som använde uttrycket ”svårt graviditetsillamående” för att beskriva sin population, om vi bedömde att symtomen kliniskt överensstämde med hyperemesis. Detta val baserades på att det fram till 2021 saknades en internationellt vedertagen definition av hyperemesis och det därmed troligen finns en viss variation på allvarlighetsgraden bland patienter i olika studier. För vissa studier var det en utmaning att avgöra om kvinnorna hade tillräckligt svåra symtom för att studien skulle inkluderas i vår översikt. Även om vi hade tydligt uppställda inklusionskriterier som till stor del baserades på en konsensusartikel av Jansen och medarbetare kring definitionen av hyperemesis [7] användes i ett fåtal fall en klinisk helhetsbedömning av patientgruppen. Detta kunde resultera i att populationen bedömdes vara relevant för vår översikt trots symtomskattning under etablerade gränsvärden, men även det motsatta. Detta gällde i de fall beskrivningen av patienternas kliniska tillstånd eller hur de blivit rekryterade till studien inte verkade stämma med våra inklusionskriterier.

Vid valet av utfall har vi utgått från ett arbete med att ta fram prioriterade utfall vid hyperemesis av Jansen och medarbetare [45]. De använde en modifierad delfimetod, vilket innebär att utfallen baseras på underlag från både hyperemesispatienter och deras anhöriga, forskare och hälsopersonal från ett flertal länder. Arbetet utmynnade i en lista på 24 prioriterade utfall som forskare rekommenderas att inkludera i framtida studier om behandlingseffekter vid hyperemesis. Utfallen är dock fortfarande många och det saknas ännu vägledning för hur och när dessa skall mätas. En mer kondenserad och specifik lista hade ökat sannolikheten för att alla forskare skulle använda samma utfall vid framtida utvärderingar. Sådana listor av prioriterade utfall, om de används som standard i primärstudierna, gör att primärstudierna kan bidra maximalt till framtida systematiska översikter genom att de alla kan sammanvägas och stärka det vetenskapliga underlaget. När vi valde utfall inom ramen för denna systematiska översikt prioriterades hälsorelaterad livskvalitet, som sågs som central ur kvinnans perspektiv. Detta utfall lyftes också fram som prioriterat av den svenska patientorganisation som vidtalades. Vidare prioriterade vi utfall som fångade de symtom som definierar hyperemesisdiagnosen (kräkning, illamående, oförmåga att tolerera flytande eller fast föda), utfall som har stor betydelse för barnets hälsa (född för tidigt, fött litet för graviditetens längden) samt ett utfall som är viktigt ur ett samhällsperspektiv (sjukvård).

I denna systematiska översikt inkluderade vi endast kvantitativ forskning i form av kontrollerade studier, eftersom frågeställningen handlar om behandlingseffekter och storlek på dessa. Vi valde att avgränsa frågeställningen till behandlingseffekter baserat på hur uppdraget från regeringen var formulerat. Uppdraget inkluderade inte heller

hälsoekonomisk utvärdering eller etiska aspekter. Andra typer av studier finns på området, däribland kvalitativa studier som kan bidra till att besvara närliggande frågeställningar. En sådan frågeställning handlar om kvinnornas upplevelser av vården vid hyperemesis, vilket i sin tur kan bidra till ökad förståelse och bättre bemötande och därmed förbättra den upplevda kvaliteten på vården. Denna frågeställning prioriterades högt när patienter och hälso- och sjukvårdspersonal med hjälp av James Lind Alliance metod nyligen tog fram de 25 viktigaste forskningsfrågorna rörande hypremesis [83]. Andra frågeställningar som kvalitativ forskning kan belysa är hur personer med olika kulturella bakgrunder kan uppleva och uppfatta hyperemesis samt vårdpersonalens kunskap om hur de på bästa sätt ger god omvårdnad till kvinnor med hyperemesis. I kvalitativa studier finns bland annat beskrivningar av att kvinnorna upplever sig isolerade, har skuld känslor, upplever en bristande förståelse från vårdpersonal och att stort fokus läggs på deras fysiska tillstånd samt att de önskar mer psykologiskt stöd [84] [85] [86] [87].

7. Överväganden för forskning

Det finns vetenskapliga kunskapsluckor för alla inkluderade jämförelser och för alla utfall som vi prioriterade i samband med projektstart. Vissa kunskapsluckor beror på att inga studier identifierades (markerat med streck i Tabell 7.1). I vissa fall finns enstaka studier, men resultaten har mycket låg tillförlitlighet (markerat med ⊕○○○ i Tabell 7.1).

Tabell 7.1 Överblick över vetenskapliga kunskapsluckor som identifierats i denna systematiska översikt. Matrisen visar vilka jämförelser det finns data kring, samt bedömd tillförlitlighet enligt GRADE.

Jämförelse		Utfall						
		Illa- mående	Kräk- ningar	Oför- måga att tolerera flytande eller fast föda	Sjuk- hus- vård	Hälsa- rela- terad livs- kva- litet	Barnet föds litet för gravidi- tets- längden (SGA)	Barnet föds för tidigt
Akupressur (P6)	Placebo	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	-	-	- Hög rob
Akupunktur (PC6)	Placebo	⊕○○○	⊕○○○	-	-	-	-	-
Ingefära (kapslar)	Placebo	⊕○○○	⊕○○○	-	-	-	-	-
Vitamin B6 (pyridoxin)	Placebo	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	⊕○○○	-	-
Metoklopramid	Prometazin	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	⊕○○○	-	-
Metoklopramid och ondansetron	Preparaten individuellt samt placebo	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	⊕○○○	-	-
Granisetron	Prometazin	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	-	-	-
Ondansetron	Prometazin	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	-	-	-
Ondansetron	Metoklopramid	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	⊕○○○	-	-
Prednisolon	Placebo	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○
Metylprednisolon	Prometazin	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	-	-	-
Hydrokortison	Metoklopramid	-	⊕○○○	-	⊕○○○	-	-	-
Diazepam ^a	Placebo	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	-	-	⊕○○○
Syntetiskt ACTH (tetrakosaktid) ^a	Placebo	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	-	-	⊕○○○
Öppenvård	Slutenvård	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	-	-
Holistisk individanpassad vårdplan utöver standardbehandling	Standardbehandling	⊕○○○	⊕○○○	-	- Hög rob	⊕○○○	-	-

Initial fasta	Tidigt födo-intag	⊕○○○	⊕○○○	-	⊕○○○	-	-	-
Socket-koksaltlösning	Koksalt-lösning	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	⊕○○○	-	-
Enteral sondmatning utöver standard-behandling	Standard-behandling	-	-	-	⊕○○○	-	⊕○○○	⊕○○○
		Hög rob	Hög rob			Hög rob		

Orange färg = Oklar effekt av interventionen, mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○); **Grön färg** = Positiv effekt av interventionen, låg tillförlitlighet (⊕⊕○○); - = Studier saknas; **Hög rob** = Utfallet rapporterat men bedömdes ha hög risk för bias.
^a Detta är en behandlingsmetod som inte används i Sverige idag vid hyperemesis och som sannolikt inte heller kommer bli aktuell för användning.

7.1 Viktigaste kunskapsluckorna

Det finns några kunskapsluckor som särskilt bör lyftas fram. När det gäller läkemedelsbehandling vet vi ofta inte vid vilken tidpunkt behandlingen skall sättas in för att få bäst effekt. Vi vet inte heller vilken den optimala individuella dosen är, hur länge behandlingen skall ges eller vilket administrationssätt som är att föredra. Denna kunskapslucka prioriterades nyligen som en av de viktigaste forskningsfrågorna av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal [83]. Den i Sverige mest förekommande behandlingen vid hyperemesis, en kombinationstablett innehållande antihistaminen prometazin, koffein och efedrin, har inte utvärderats jämfört med placebo i någon av de inkluderade studierna. Vidare saknas studier som utvärderar total parenteral nutrition (TPN) vid hyperemesis. Att ge TPN innebär att man ger vätska och näring direkt in i blodbanan, antingen som ersättning eller som komplement till annan näring. TPN ges idag till behandlingsresistent hyperemesis för att tillgodose näringstillförsel, men om det också ger effekter på viktiga utfall såsom kräkningar, illamående eller livskvalitet är inte studerat. Andra kunskapsluckor som noteras är att det helt saknas välgjorda studier på vanliga icke-medicinska insatser, såsom sjukskrivning och psykologisk behandling eller psykosocialt stöd. Det finns också bristande kunskap kring behandling av hyperemesis vid sjukdomstillstånd som exempelvis diabetes, ätstörning och för personer som genomgått en gastric-by-pass-operation.

7.2 Brister i underlaget

Generellt handlar bristerna i det vetenskapliga underlaget om att välgjorda studier saknas eller är för få. Det saknas också rapportering av vissa viktiga utfallsmått.

Av våra tre primära utfallsmått illamående, kräkningar och oförmåga att tolerera flytande eller fast föda, rapporterades det sistnämnda utfallet endast i ett fåtal studier. Ur patientens synvinkel är det troligt att möjligheten att

kunna inta och få behålla födan är viktig och kan betraktas som en del av den upplevda livskvaliteten. Att inte kunna äta och dricka normalt är även centralt när diagnosen hyperemesis skall fastställas. Sättet att mäta och hur man definierar denna intolerans är dock sällan beskrivet i studierna. Vi ser därför ett behov av en samsyn inom professionen kring såväl definition som mätmetod gällande oförmåga att tolerera flytande eller fast föda.

Det finns även kunskapsbrist ur fostrets och barnets perspektiv. Det går inte att bedöma i vilken utsträckning olika behandlingar har en effekt på barnets födelsevikt i förhållande till graviditetslängden eller risken att födas för tidigt eftersom endast ett fåtal av de ingående studierna rapporterade dessa utfall.

Det var också ovanligt att studierna rapporterade behandlingars effekt på hälsorelaterad livskvalitet, vilket är en högt prioriterad forskningsfråga enligt patienter och hälso- och sjukvårdspersonal som arbetar med hyperemesis [83].

7.3 Vad behövs i kommande forskning?

Det finns ett behov av likartade studier, det vill säga studier som undersöker samma sorts intervention på samma sätt. Det skulle innebära större möjligheter att göra metaanalyser och därmed kunna uttala sig om behandlingens effekt med större tillförlitlighet. Det finns även ett behov av en tydlig metodbeskrivning av exempelvis hur diagnosen hyperemesis har ställts i den studerade populationen. Vidare behövs en samstämmighet kring hur de studerade utfallen mäts. Slutligen vill vi poängtera vikten av tydlig rapportering. Två studier [88] [89] som bedömdes relevanta för denna rapport exkluderade vi ur analysen eftersom resultaten var otydligt rapporterade och våra försök att kontakta författarna misslyckades.

Framtida studier har av flera skäl bättre möjligheter än tidigare att svara på viktiga frågeställningar kring hyperemesis. Numera är det en självklarhet att forskare rapporterar intressekonflikter samt publicerar protokoll i förväg. Dessutom finns nu en uppsättning av prioriterade utfall [45] samt de nyligen presenterade Windsor-kriterierna för hyperemesis [7]. Om dessa används i kombination med en validerad skala för att mäta allvarlighetsgrad av symtomen är förutsättningarna goda att i framtiden stärka evidensen för vilka interventioner som har effekt.

8. Medverkande

8.1 Projektgrupp

8.1.2 Sakkunniga

- Ing-Marie Claesson, docent, leg. barnmorska, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
- Maria Forslund, med dr, överläkare, kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
- Hanna Ulfsdottir, med dr, leg. barnmorska, bitr lektor, Karolinska Institutet, Stockholm
- Marie-Therese Vinnars, med dr, bitr lektor, specialistläkare, Umeå universitet och Norrlands universitetssjukhus, Umeå

8.1.3 Kansli

- Annicka Hedman, projektledare
- Nathalie Peira, biträdande projektledare
- Caroline Jungner, projektadministratör (t.o.m. 17 dec 2021)
- Emma Wernersson, projektadministratör (fro.m. 17 dec 2021)
- Hanna Olofsson, informationsspecialist
- Pernilla Östlund, projektansvarig chef
- Irene Edebert, projektansvarig chef (fr.o.m. hösten 2021 t.o.m. september 2022)

8.2 Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer som förbättrat rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och de externa granskarna står därför inte med nödvändighet bakom samtliga slutsatser och texter i rapporten.

- Helen Elden, professor/universitetsbarnmorska, Göteborgs universitet
- Angelica Lindén Hirschberg, professor/överläkare, Karolinska Institutet/Karolinska Universitetssjukhuset

8.2.1 Bindningar och jäv

Sakkunniga och externa granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklARATIONER om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

8.2.2 SBU:s vetenskapliga råd

- Svante Twetman, Köpenhamns universitet, ordförande (tandvård)
- Anna Ehrenberg, Högskolan Dalarna, vice ordförande, (omvårdnad)
- Magnus Svartengren, Uppsala universitet (arbetsmiljö)
- Ulrik Kihlbom, Karolinska Institutet (etik)
- Titti Mattsson, Lunds universitet (etik, juridik)
- Pernilla Åsenlöf, Uppsala universitet (fysioterapi)
- Katarina Steen Carlsson, Lunds universitet (hälsoekonomi)
- Jahangir Khan, Göteborgs universitet (hälsoekonomi)
- Jan Holst, Malmö och Lunds universitet (medicin)
- Mussie Msghina, Örebro universitet (medicin)
- Britt-Marie Stålnacke, Umeå universitet (medicin)
- Sverker Svensjö, Falun och Uppsala universitet (medicin)
- Eva Uustal, Linköpings universitet (medicin)
- Carina Berterö, Linköpings universitet (omvårdnad)
- Ata Ghaderi, Karolinska institutet (psykologi)
- Petter Gustafsson, Karolinska institutet (psykologi)
- Martin Bergström, Lunds universitet (socialt arbete)
- Lena Dahlberg, Högskolan Dalarna (socialt arbete)
- Urban Markström, Umeå universitet (socialt arbete, funktionstillstånd- och funktionshinder)
- Christina Nehlin Gordh, Uppsala universitet (socialt arbete)

8.2.3 SBU:s nämnd

- Kerstin Nilsson (ordförande SBU:s nämnd) seniorprofessor, obstetrik och gynekologi, Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet
- Brita Björkholm, generaldirektör, SBU
- Jonas Claesson, hälso- och sjukvårdsdirektör, Region Örebro län
- Heike Erkers, ordförande, Akademikerförbundet SSR
- Björn Halleröd, professor, Institutionen för sociologi och arbetsvetenskap, Göteborgs universitet
- Fredrik Lennartsson, chef för avdelningen vård och omsorg, Sveriges Kommuner och Regioner (SKR)
- Thomas Lindén, chef för avdelningen kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården, Socialstyrelsen
- Olle Lundberg, huvudsekreterare, Forte
- Ulf Näslund, prefekt vid Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet
- Monica Persson, socialdirektör, Karlstads kommun
- Jenny Rehnman, chef för avdelningen kunskapsstyrning för socialtjänsten, Socialstyrelsen
- Sineva Ribeiro, ordförande, Vårdförbundet
- Sofia Rydgren Stale, ordförande, Sveriges läkarförbund
- Johan Sanmartin Berglund, professor, institutionen för hälsa, Blekinge Tekniska Högskola
- Elisabeth Wallenius, ordförande, Funktionsrätt Sverige

9. Ordförklaringar och förkortningar

Adrenokortikotropt hormon (ACTH)	Stimulerar bland annat utsöndringen av det kroppsegna hormonet kortisol.
Allokering	(vid klinisk prövning:) process där varje ny deltagare placeras i en av de grupper som den kliniska prövningen omfattar.
Antiemetika	Läkemedel som kan användas för att behandla illamående och kräkningar.
Antihistamin	Antihistamin (H1-blockerare) har som egenskap att motverka en allergisk reaktion.
Baslinjeskillnad	Skillnad avseende egenskaper hos deltagare i studie (egenskaperna fastställs vid studiens början).
Bias	Systematiskt fel. Ett resultatfel i forskningsprocessen som uppstått i en studies uppläggning, genomförande, effektbedömning, publikation eller annan hantering av resultaten och som inte beror på slumpen.
Blindning	Åtgärder för att hemlighålla vissa centrala omständigheter i en undersökning tills den är avslutad och resultaten ska bearbetas.
Chorioamnionit	Infektion i livmodern och fosterhinnorna.
Confounders	Faktor som är kopplad till både en intervention (eller exponering eller omständighet) och effekt, och som därför antingen kan dölja specifika samband mellan exponering och effekt eller skapa skenbara samband mellan exponering och effekt.
Cross-over-studie	Behandlingsprövning där varje deltagare får växla mellan de två (eller flera) behandlingar som prövas.
Dubbelblind studie	Klinisk prövning där varken deltagare eller prövningspersonal (läkare med flera) vet vilken av de prövade insatserna som en viss deltagare får.
Flebit	Inflammation i venväggarna.
Elektrolytrubbning	Obalans mellan vätska och mineraler som ses vid till exempel uttorkning.
Enteral sondmatning	Sondmatning via mag-tarmkanalen.
Helicobacter pylori	Bakterie som orsakar symtom som magkatarr och magsår.
HTA	<i>Engelska:</i> Health Technology Assessment. Tvärvetenskaplig process som använder specificerade utvärderingsmetoder för att bedöma värdet av en hälso- och sjukvårdsåtgärd i något stadium av dess livscykel, och som syftar till att ta fram ett beslutsunderlag som främjar likvärdig och effektiv hälso- och sjukvård av hög kvalitet.
Kemoreceptor	Sinnesceller som reagerar på kemisk stimulering. Det finns både yttre kemoreceptorer, som reagerar på ämnen i omgivningen, och inre kemoreceptorer, som reagerar på ämnen inne.
Ketonuri	Nedbrytning av fettsyror i urinen.
Kohortstudie	I en kohortstudie följs en eller flera grupper av individer över en tidsperiod då såväl exponering som utfall mäts.

Kompositmått	Kompositmått är vanligt förekommande i klinisk forskning. Det innebär att man räknar samman flera olika effektmått för ett specifikt utfall, vilket kan ge en högre statistisk styrka i studien.
Kvalitativ studie	Studie som bygger på kvalitativa data (observationer eller ord som beskriver fenomen) och tolkar händelser och utvecklar begreppsmässiga strukturer.
Kvantitativ studie	Studie som bygger på kvantitativa data (mätvärden som uttrycks i siffror) och som vanligen utförs med statistiska metoder.
Metaanalys	Statistisk analysmetod för att väga samman resultat från primärstudier av samma diagnosmetod, behandling eller intervention.
Nasogastrisk sond	Sond via näsan till magsäcken.
Nätverksmetaanalys	Statistisk analysmetod (typ av metaanalys) som jämför två eller flera interventioner genom att kombinera resultat från jämförande primärstudier och indirekta jämförelser.
Observationsstudie	Studie där ingen aktiv åtgärd vidtogs.
Obstruktion	Anatomisk blockering.
PICO	(<i>Engelska</i> : Population, Intervention, Control, Outcome. <i>Svenska</i> : population, insats, jämförelse/kontroll, utfall). Ett format för en strukturerad fråga vid litteratursökning som ger en precisering av vilken grupp av personer som avses, vilken insats eller behandling som ska jämföras med vilket alternativ, och på vilket sätt utfallet ska mätas.
Polikliniskt	Öppenvård.
Primärstudie	Studie där data först samlas in och analyseras. Kallas även originalstudie eller empirisk studie.
Prospektiv kontrollerad studie	Framåtblickande i den meningen att studiedeltagarna identifieras vid tidpunkt 0 och sedan följs, vanligen enligt i förväg bestämt protokoll, under den kommande tiden.
Randomiserad studie	En studie där deltagarna fördelats slumpmässigt mellan en grupp som får en insats och en jämförelsegrupp.
Sensitivitetsanalys	Metod att bedöma hur "stabila" undersökningsresultat är.
Syntes	Sammanställning eller förening av olika enheter till en helhet.
Systematisk översikt	Sammanställning av resultat från vetenskapliga undersökningar som med systematiska och tydligt beskrivna metoder har identifierats, valts ut och bedömts kritiskt och som avser en specifikt formulerad forskningsfråga.
Tiamin	Förr kallat vitamin B1, behövs för ämnesomsättningen av kolhydrater och protein.
Vetenskaplig kunskapslucka	Forskningsfråga som aldrig har undersökts i någon systematisk översikt eller som endast har undersökts i systematisk översikt som - har hög risk för bias på övergripande nivå, eller - har som mest måttlig risk för bias på övergripande nivå och visar antingen avsaknad av studier av det enskilda utfallet eller ett sammanvägt utfall med mycket låg tillförlitlighet.

10. Referenser

1. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. [accessed Sep 20 2021]. Available from: <https://www.sbu.se/metodbok>.
2. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess*. 2016;20(74):1-268.
3. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD010607.
4. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology*. 2017;100(3-4):161-71. Available from: <https://doi.org/10.1159/000477853>.
5. Wengritzky R, Mettho T, Myles PS, Burke J. Development and validation of a postoperative nausea and vomiting intensity scale. *BJA British Journal of Anaesthesia*. 2010;104(2):158-66. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aep370>.
6. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(9):803-7.
7. Jansen LAW, Koot MH, van Hooft J. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology (ejogorg)*. 2021;266:15-22.
8. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(5):755-69.
9. Pagaling GT, Espiritu AI, Leochico CFD, Andal VMD, Blasco KAR, Bagnas MAC, et al. Wernicke-Korsakoff Syndrome in Hyperemesis Gravidarum: A Case Report and Literature Review. *Neurohospitalist*. 2021;11(2):141-7. Available from: <https://doi.org/10.1177/1941874420953027>.
10. ACOG. Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e15-e30. Available from: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002456>.
11. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum; a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;123:39. Available from: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14087>.
12. Nijsten K, Dean C, van der Minnen LM, Bais MJJ, Ris-Stalpers C, van Eekelen R, et al. Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: Follow up of the MOTHER study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(9):1636-43.
13. Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of

- women with hyperemesis gravidarum. *Contraception*. 2007;76(6):451-5.
14. Hinkle SN, Mumford SL, Grantz KL, Silver RM, Mitchell EM, Sjaarda LA, et al. Association of Nausea and Vomiting During Pregnancy With Pregnancy Loss: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1621-7.
 15. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2011;118(11):1302-13.
 16. Vandraas KF, Vikanes AV, Vangen S, Magnus P, Stoer NC, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes—a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *Bjog*. 2013;120(13):1654-60.
 17. Nijsten K, Jansen LAW, Limpens J, Finken MJJ, Koot MH, Grooten IJ, et al. Long-term health outcomes of children born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):414-429.e17. Available from: doi: 10.1016/j.ajog.2022.03.052.
 18. 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). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027678>.
 19. Statistikdatabas. Socialstyrelsen. [accessed Nov 21 2022]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikdatabasen/>.
 20. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e149-60.
 21. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):277-84.
 22. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth JS, Nordeng H, Vikanes AV. History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Arch Women Ment Health*. 2017;20(3):397-404.
 23. Torgersen L, Von Holle A, Reichborn-Kjennerud T, Berg CK, Hamer R, Sullivan P, et al. Nausea and vomiting of pregnancy in women with bulimia nervosa and eating disorders not otherwise specified. *Int J Eat Disord*. 2008;41(8):722-7.
 24. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrimsdottir IB, Vacic V, MacGibbon KW, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun*. 2018;9(1):1178.
 25. Nurmi M, Rautava P, Gissler M, Vahlberg T, Polo-Kantola P. Recurrence patterns of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(5):469.e1-.e10.
 26. Seng JS, Schrot JA, van De Ven C, Liberzon I. Service use data analysis of pre-pregnancy psychiatric and somatic diagnoses in women with hyperemesis gravidarum. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2007;28(4):209-17.
 27. Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikstrom AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a

- population-based cohort study. *Bjog*. 2013;120(5):541-7.
28. 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):J120-8.
 29. Region Halland 2020:Hyperemesis gravidarum (HE) - KKH. Halland. KHsV. [accessed Sep 29 2020]. Available from: <https://vardgivare.regionhalland.se/behandlingsstod/styrda-dokument/?cat=1&sort=1&q=Hyperemesis>.
 30. Region Halland 2020:Hyperemesis gravidarum – KK Varberg. Kvinnokliniken Hallands sjukhus GHsK. [accessed Mar 5 2020]. Available from: <https://vardgivare.regionhalland.se/behandlingsstod/styrda-dokument/?cat=1&sort=1&q=Hyperemesis>.
 31. Region Kronoberg 2022:Hyperemesis, Graviditetsillamående. Region Kronoberg [accessed Feb 25 2022]. Available from: <https://www.regionkronoberg.se/vardgivare/soksida/?query=Hyperemesis%2C+Graviditetsillam%20%3%A5ende>.
 32. Region Skåne 2021:Hyperemesis gravidarum.Graviditetsillamående och kräkningar VE kvinnosjukvård S. [accessed Aug 23 2021]. Available from: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/lokala-riktlinjer/kvinnosjukvard-sus/hyperemesis-gravidarum.pdf?highlight=hyperemesis-gravidarum.pdf>.
 33. Region Stockholm Hyperemesis. Illamående under graviditet. Stockholm: Mödrahälsovårdsenheten Region Stockholm. Dec 28 2021. [2022]. Available from: <https://kunskapsstodforvardgivare.se/omraden/kvinnosjukdomar-och-forlossning/riktlinjer-for-bmm/barnmorskemottagning/graviditet/riktlinjer/hyperemesis>.
 34. Västra Götalandsregionen 2022:Rutin Hyperemesis. Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg. [accessed Mar 30 2022]. Available from: <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/SOFIA/SU9786-1429723585-59/SURROGATE/Hyperemesis.pdf>.
 35. Region Östergötland 2022:Hyperemesis gravidarum handläggning. US K. Linköping. [accessed Jul 29 2022]. Available from: <https://ledsys.lio.se/Document/Document.aspx?DocumentNumber=12275&proxydirect=true>.
 36. Region Norrbotten 2021:STANDARDAKTIVITETSPLAN.Behandling av hyperemesis gravidarum. [accessed Feb 8 2021]. Available from: <https://vis.nll.se/process/vard/Dokument/vard/V%20c3%a5rdrutiner/Diagnos/ICD10/STANDARDAKTIVITETSPLAN%20Behandling%20av%20hyperemesis%20gravidarum.pdf>.
 37. Socialstyrelsen. Graviditetsillamående, graviditetskräkningar. Rekommendationer och indikatorer. Socialstyrelsen.se2022. [Available from: <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/graviditetsillamående-graviditetskrakningar/397>].
 38. Shin HS, Song YA, Seo S. Effect of Nei-Guan point (P6) acupressure on ketonuria levels, nausea and vomiting in women with hyperemesis gravidarum. *J Adv Nurs*. 2007;59(5):510-9.

39. Livsmedelsverket. Livsmedelsverket.se2022. [updated 2022-09-15. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad/gravida/mat-att-undvika#Ingef%C3%A4ra>.
40. Tóth B, Lantos T, Hegyi P, Viola R, Vasas A, Benko R, et al. Ginger (*Zingiber officinale*): An alternative for the prevention of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Phytomedicine*. 2018;50:8-18.
41. 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*. 1991;78(1):33-6.
42. Damkier P, Kaplan YCS, Shechtman O, Diav-Citrin M, Cassina C, Weber-Schoendorfer B, et al. Ondansetron should never be used in pregnancy. Against: Ondansetron in pregnancy revisited. *Bjog*. 2020.
43. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA Intern Med*. 2018;320(23):2429-37. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18307>
44. Koot MH, Boelig RC, Van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Painter RC, et al. Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. *Bjog*. 2018;125(12):1514-21.
45. Jansen L, Koot MH, Van't Hooft J, Dean CR, Duffy J, Ganzevoort W, et al. A core outcome set for hyperemesis gravidarum research: an international consensus study. *Bjog*. 2020;127(8):983-92.
46. SBU. Viktigt men svårt mäta livskvalitet. *Vetenskap & Praxis*. 2012(1).
47. Marsál K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):857-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.08.011>.
48. Jansen L, Nijsten K, Limpens J, Koot M.H, Grooten Roseboom IJ, et al. Painter. Perinatal outcomes of women suffering from hyperemesis: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO. 2020. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?RecordID=209554.
49. The EndNote Team. EndNote X9: Philadelphia PA Clarivate; 2013.
50. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc*. 2016;104(3):240-3.
51. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S228-31.
52. Rhodes VA, McDaniel RW. The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum*. 1999;26(5):889-94.
53. Boogaerts JG, Vanacker E, Seidel L, Albert A, Bardiau FM. Assessment of postoperative nausea using a visual analogue scale. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(4):470-4. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.440420.x>.
54. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic

- reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020;368. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.16890>
55. Hendey GW DN, Fuller K. Clinically significant changes in nausea as measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2005;45(1):77-81.
 56. Birkeland E, Stokke G, Tangvik RJ, Torkildsen EA, Boateng J, Wollen AL, et al. Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea) identifies patients with hyperemesis gravidarum and poor nutritional intake: a prospective cohort validation study. *PloS one* 2015;10(4):e0119962.
 57. Choi HJ, Bae YJ, Choi JS, Ahn HK, An HS, Hong DS, et al. Evaluation of nausea and vomiting in pregnancy using the Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea scale in Korea. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):30-7. Available from: <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.30>.
 58. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group. [accessed Nov 23 2022]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
 59. Adlan AS, Chooi KY, Mat Adenan NA. Acupressure as adjuvant treatment for the inpatient management of nausea and vomiting in early pregnancy: A double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(4):662-8.
 60. Heazell A, Thorneycroft J, Walton V, Etherington I. Acupressure for the in-patient treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):815-20.
 61. 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(4):273-9.
 62. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;38(1):19-24.
 63. Tan PC, Yow CM, Omar SZ. A placebo-controlled trial of oral pyridoxine in hyperemesis gravidarum. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(3):151-7.
 64. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):975-81.
 65. Robson S, McParlin C, Mossop H, Lie M, Fernandez-Garcia C, Howel D, et al. Ondansetron and metoclopramide as second-line antiemetics in women with nausea and vomiting in pregnancy: the EMPOWER pilot factorial RCT. *Health technology assessment* 2021;25(63):1-116. Available from: <https://doi.org/10.3310/hta25630>.
 66. Aleyasin A, Saffarieh E, Torkamandi H, Hanafi S, Sadeghi F, Mahdavi A, et al. Comparison of Efficacy of Granisetron and Promethazine in Control of Hyperemesis Gravidarum. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(6):409-14.
 67. 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*. 1996;174(5):1565-8.
 68. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled

- trial. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1272-9.
69. Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *Bjog.* 2001;108(1):9-15.
 70. 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.* 2003;102(6):1250-4.
 71. 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(4):921-4.
 72. Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2781-3.
 73. Ditto A, Morgante G, la Marca A, De Leo V. Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. A randomized study. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48(4):232-6.
 74. Ylikorkala O, Kauppila A, Ollanketo ML. Intramuscular ACTH or placebo in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979;58(5):453-5.
 75. McCarthy FP, Murphy A, Khashan AS, McElroy B, Spillane N, Marchocki Z, et al. Day care compared with inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):743-8.
 76. Mitchell-Jones N, Farren JA, Tobias A, Bourne T, Bottomley C. Ambulatory versus inpatient management of severe nausea and vomiting of pregnancy: a randomised control trial with patient preference arm. *BMJ Open.* 2017;7(12):e017566.
 77. Fletcher SJ, Waterman H, Nelson L, Carter LA, Dwyer L, Roberts C, et al. Holistic assessment of women with hyperemesis gravidarum: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2015;52(11):1669-77.
 78. Tan PC, Abdussyukur SA, Lim BK, Win ST, Omar SZ. Twelve-hour fasting compared with expedited oral intake in the initial inpatient management of hyperemesis gravidarum: a randomised trial. *Bjog.* 2020;127(11):1430-7.
 79. Grooten IJ, Koot MH, van der Post JA, Bais JM, Ris-Stalpers C, Naaktgeboren C, et al. Early enteral tube feeding in optimizing treatment of hyperemesis gravidarum: the Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding (MOTHER) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):812-20. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.158931>.
 80. Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ. Dextrose saline compared with normal saline rehydration of hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2 Pt 1):291-8.
 81. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(8):1405-11. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1519540>.
 82. Västra Götalandsregionen 2022:Hyperemesis – illamående och kräkningar vid graviditet. [accessed Nov 8 2022]. Available from:

<https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/SOFIA/SKAS9716-1940753776-159/SURROGATE/Hyperemesis%20-%20illam%C3%A5ende%20och%20kr%C3%A4kningar%20vid%20graviditet.pdf>.

83. Dean CR. A patient–clinician James Lind Alliance partnership to identify research priorities for hyperemesis gravidarum. *BMJ Open*. 2021;11. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041254>.
84. Dean C, Bannigan K, Marsden J. Reviewing the effect of hyperemesis gravidarum on women's lives and mental health. *British Journal of Midwifery* 2018;26(2):109-19.
85. Havnen GC, Truong MB, Do MH, Heitmann K, Holst L, Nordeng H. Women's perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum - a descriptive interview study. *Scand J Prim Health Care* 2019;37(1):30-40. Available from: <https://doi.org/10.1080/02813432.2019.1569424>.
86. Power Z, Thomson AM, H. W. Understanding the stigma of hyperemesis gravidarum: qualitative findings from an action research study. *Birth*. 2010;37(3):237-44. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2010.00411.x>.
87. van Vliet R, Bink M, Polman J, Suntharan A, Grooten I, Zwolsman SE, et al. Patient Preferences and Experiences in Hyperemesis Gravidarum Treatment: A Qualitative Study. *J Pregnancy* 2018. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/5378502>.
88. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetrone or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2013;40(1):127-30.
89. Moradiha F, Farahmandrad S, Gholami H. Comparison of the effectiveness of ondansetron versus metoclopramide in hyperemesis gravidarum: A randomized clinical trial. *Frontiers in Emergency Medicine*. 2022;6(1):e5.
90. Karrim N, Byrne R, Magula N, Saman Y. Antihistamines for motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;10(10):CD012715. Available from: doi: 10.1002/14651858.CD012715.pub2.
91. Weibel S, Schaefer MS, Raj D, Rücker G, Pace NL, Schlesinger T et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: an abridged Cochrane network meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021;76(7):962-973. Available from: doi: 10.1111/anae.15295.
92. van der Meer YG, Venhuizen WA, Heyland DK, van Zanten AR. Should we stop prescribing metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? *Crit Care*. 2014;18(5):502. Available from: doi: 10.1186/s13054-014-0502-4.

11. Bilagor

- Bilaga 1. Litteratursökning
- Bilaga 2. Exkluderade artiklar och artiklar med hög risk för bias
- Bilaga 3. Granskningsmallar för bedömning av risk för bias
- Bilaga 4. Sammanställning av risk för bias i inkluderade studier
- Bilaga 5. Tabell över inkluderade studier

[Till bilagorna](#)