

Bruk og risikooppfattelse av legemidler under svangerskapet

*Sammenligning mellom norske og
nordamerikanske kvinner*

Hanne Marie Hagh Sandberg



Samfunnsfarmasi/farmakologi ved Farmasøytisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

15.05.2013

Bruk og risikooppfattelse av legemidler under svangerskapet

Hanne Marie Hagh Sandberg

**Oppgaven er utført ved Avdelingen for farmasi, Farmasøytisk
Institutt, Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet,
Universitetet i Oslo.**

Veiledere:

Professor **Hedvig Nordeng**, Avdeling for farmasi, Farmasøytisk
Institutt, UiO

Stipendiat **Angela Luppattelli**, Avdeling for farmasi, Farmasøytisk
Institutt, UiO

Universitetet i Oslo

Vår 2013

Copyright Forfatter: Hanne Marie Hagh Sandberg

År 2013

Tittel : Bruk og risikooppfattelse av legemidler under svangerskapet.

Forfatter: Hanne Marie Hagh Sandberg

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag på Norsk	3
Summary	5
1 Innledning.....	7
1.1 Hvorfor er kunnskap om legemidler i svangerskapet viktig?	7
1.2 Svangerskapsomsorgen i Norge og i Nord-Amerika	8
1.2.1 Svangerskapsomsorgen i Norge	8
1.2.2 Svangerskapsomsorgen i Nord Amerika.....	10
1.3 Motherisk Nord-Amerika og Teratologiinformasjonssentre.....	12
1.4 Sosial-demografiske fakta og livsstilsfaktorer	13
1.5 Bruk av legemidler i svangerskapet	14
1.6 Bruk av urter i svangerskapet	14
1.7 Risikooppfatning blant gravide.....	15
1.8 Etterlevelse blant gravide.....	16
1.9 Holdninger til legemidler i svangerskapet.....	16
1.10 Psykisk helse i svangerskapet.....	17
1.11 Bruk av internett, media og informasjonsbehov blant gravide	17
2 Svangerskapet	20
2.1 Graviditet.....	20
2.1.1 Det normale svangerskapets fysiologi.....	20
2.1.2 Svangerskapspatologi.....	25
2.1.3 Farmakokinetikk i svangerskapet	34
2.2 Fosterutvikling og teratologi.....	37
2.2.1 Fosterutvikling.....	37
2.2.2 Teratologi.....	39
3 Hensikt.....	44
4 Metode og materiale	45
4.1 Studiedesign	45
4.2 Materiale.....	45
4.3 Metode. ATC-systemet.....	45
4.4 Variabler	46
4.5 Etisk godkjenning	47
4.6 Databearbeidelse og statistikk.....	47
5 Resultater.....	48
5.1 Beskrivelse av kvinnene som har vært med i studien (studiepopulasjonen)	48
5.2 Presentasjon av funnene.....	48
5.2.1 Sosialdemokratiske data.....	48
5.2.2 Bruk av legemidler i svangerskapet.....	50
5.2.3 Bruk av urter i Svangerskapet.....	57
5.2.4 Risikooppfattelse i svangerskapet.....	58
5.2.5 Etterlevelse i svangerskapet	63
5.2.6 Holdninger (BMQ).....	64
5.2.7 Psykisk helse i svangerskapet	67

5.2.8	Bruk av internett og informasjonsbehov i svangerskapet.....	68
6	Diskusjon.....	71
6.1	Oppsummering av hovedresultater.....	71
6.2	Legemiddelbruk i svangerskapet (i Norge og Nord Amerika)	71
6.3	Bruk av urter i svangerskapet	73
6.4	Kvinnenes risikooppfatning	74
6.5	Etterlevelse i svangerskapet.....	75
6.6	Holdninger til legemidler	75
6.7	Legemiddelbruk og psykiske plager i svangerskapet.....	76
6.8	Kvinnenes informasjonsbehov og bruk av internett.....	76
6.9	Fordeler og begrensninger med studien.....	77
6.10	Fremtidig forskning	77
7	Konklusjon.....	79
	Vedlegg 1	80
	Vedlegg 2	82
	Vedlegg 3	84
	Vedlegg 4	87
	Vedlegg 5	90
	Vedlegg 6	111
	Litteratur liste.....	130

Forord

Denne masteroppgaven ble utført ved Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo i perioden 2012 til 2013. Arbeidet med oppgaven har vært veldig interessant og spennende, på samme tid utfordrende. Prosessen og temaet i seg selv har vært lærerikt, og jeg er veldig takknemlig for å ha fått denne muligheten til å kunne øke eget kunnskapsnivå i et så viktig og bredt tema som gravides bruk av legemidler.

Jeg ønsker å rette en spesiell takk til hovedveileder Hedvig Nordeng for tett oppfølging, lærerike diskusjoner, og godt samarbeid gjennom hele prosessen. Hennes smittende engasjement, gode innspill, støtte og verdifulle tilbakemeldinger har vært essensielle for oppgavens tilblivelse. Jeg er også svært begeistret og takknemlig for alt jeg fikk være med på under det lærerike oppholdet i Canada. Tusen takk.

Videre vil jeg takke Angela Lupattelli for den gode støtten og oppfølgingen jeg har fått under arbeidet med oppgaven. Jeg vil si tusen takk for all hjelp under bearbeidelsen av dataene og for at du tok meg så godt i mot da jeg kom på besøk til Canada.

Jeg vil også takke min medstudent Rebekka Gitlestad som har jobbet med tilsvarende oppgave for Norge og Australia, for pratene, moralsk støtte og hyggelige kaffepauser. Tusen takk til Margrethe, Ragnhild og pappa som leste korrektur på oppgaven.

Lørenskog 10.05.2013

Hanne M. H. Sandberg

Sammendrag på Norsk

Bakgrunn Bruk av medisiner under svangerskapet er vanlig og opp til 80% av alle gravide kvinner benytter legemidler i denne tiden. Kvinners risikooppfatning, holdninger til legemidler og psykisk helse kan være viktige faktorer for medisinbruk og etterlevelse av medisinsk behandling i svangerskapet. Målet med denne studien er å beskrive medisinbruk, bruk av urter, risikooppfattelse og etterlevelse av forskrevne legemidler blant gravide kvinner i Norge og Nord-Amerika.

Mål (1) Identifisere i hvilken grad svangerskapsrelatert sykdom og kroniske sykdommer blir behandlet i løpet av svangerskapet. (2) Bestemme faktorer som er knyttet til bruk av konvensjonelle medisiner og urtemedisiner under svangerskapet. (3) Vurdere sammenhengen mellom risikooppfatning, psykisk helse og bruk av bestemte medisiner under svangerskapet. (4) Vurdere gravide kvinners risikooppfattelse av 13 substanser inkludert i studien. (5) Undersøke gravide kvinners etterlevelse av legemidler under svangerskapet. (6) Undersøke i hvilken utstrekning gravide kvinners holdninger til legemidler innvirker på bruk under svangerskapet.

Metode Et internett-basert spørreskjema ble distribuert på OTIS webside og Facebook-området fra oktober 2011 til februar 2012. Studien inkluderer gravide, uavhengig av hvilken svangerskapsperiode de befant seg , samt kvinner som hadde barn under ett år.

Resultater Totalt 1820 kvalifiserte kvinner fra Norge og Nord-Amerika fullførte spørreundersøkelsen. Av disse hadde 79.0% av de norske kvinner og 85,2% av de nord-amerikanske brukt minst én medisin under svangerskapet. Gravide kvinner overvurderer generelt den teratogene risikoen for alle de 13 substansene i studien.

Konklusjon

Bruk av legemidler for akutt og kroniske sykdommer er vanlig under svangerskapet. Det forekom variasjon nasjonene i mellom med tanke på utstrekning og hvilke medikamenter kvinnene benytter, spesielt med hensyn på indikasjon for den medisinske behandlingen. Kvinnene i både Norge og Nord-Amerika overestimerer legemidlers teratogene effekt. Naturpreparater er likevel ikke i samme grad oppfattet som like teratogent. Kvinnenes bosted

var karakteristisk for trendene for bruk av medisiner, risikooppfattelse, holdninger og psykisk helse under svangerskapet. En betydelig andel kvinner kan være ikke-optimalt behandlet under svangerskapet til tross for at potensielt alvorlige forhold er tilstede, og det er nærliggende å konkludere med at dette skyldes frykt for teratogen effekt på barnet.

Summary

Aim Use of medicines during pregnancy is common and up to 80% of pregnant women use medications during this period. Women's risk perception, attitudes and mental health may be important determinants for medication use and adherence in pregnancy. The aim of this study is to describe medication use, herbal remedy use, risk perception and adherence amongst pregnant women in Norway and North America.

Objectives (1) To identify to what extent pregnancy related illness and chronic diseases are treated during pregnancy. (2) To determine factors which are related to use of medication and herbal remedies during pregnancy. (3) To assess the associations between risk perception, mental health and use of specific medications during pregnancy. (4) To evaluate the perception of risk of 13 commonly used drugs and other substances by pregnant women. (5) To investigate pregnant women's adherence during pregnancy. (6) To investigate the impact of pregnant women's belief on their medication use during pregnancy.

Methods An internet-based questionnaire was distributed on the OTIS webpage and Facebook site from October 2011 to February 2012. Women who were in any part of their pregnancy or had a child less than one year old were included in the study.

Results A total of 1820 eligible women from Norway and North America completed the questionnaire. 79.0% among Norwegian women and 85.2% among north American women had used at least one medication during pregnancy. Pregnant women overestimate the teratogenic risk of all the 13 drugs and substances.

Conclusion Use of drugs for acute and chronic illnesses are common during pregnancy. There were variations between nations in considering the extent to which women used drugs during pregnancy, especially considering the indication for the medical treatment. Women in both Norway and North America overestimates the teratogenic effect of drugs. Natural preparations are not to the same extent perceived as a teratogen. The women's residence was characteristic to trends of medication use, risk perception, attitudes and mental health during pregnancy. A significant proportion of women may be sub-optimally treated during pregnancy despite the potentially serious conditions are present, and it is reasonable to

conclude that this is due to fears of teratogenic effect on the child.

1 Innledning

1.1 Hvorfor er kunnskap om legemidler i svangerskapet viktig?

Legemiddelbruk i svangerskapet er vanlig. I Norge tar over 80% av gravide kvinner i bruk minst ett legemiddel under graviditeten[1]. Gravide kvinner i dag er omgitt av et utallig antall tilbud i forhold til sin graviditet, i tillegg til informasjon og råd fra familie, venner, media og helsepersonell[1]. De er på mange måter en sårbar gruppe, og riktig informasjon til rett tid og til rett person kan være viktig sett i sammenheng med legemiddelbruken under svangerskapet og kvinnenes risikooppfattelse. Halvparten av alle svangerskap er ikke planlagte[2], og kvinner som er engstelige for teratogen effekt etter inntak av ulike substanser i denne perioden, bør beroliges i de tilfellene det forekommer en overdreven risikooppfattelse. Tidligere studier har vist at gravide kvinner overestimerer risikoen for en rekke legemidler og diverse andre substanser, noe som enten kan resultere i at kvinnene ikke følger forskrevet medisinsk behandling eller unngår å følge anbefalinger i retningslinjer[3]. For at gravide til en hver tid skal rådes og behandles på riktig måte er det viktig at kunnskapen på alle områder er oppdatert og lik for all helsepersonell som yter service til gravide. Det kan i enkelte tilfeller være utgått informasjon som trenger oppdatering, eller feil informasjon som må tilbakevises eller diskuteres i lys av nye studier. Det er av stor viktighet at funn og budskap fra studier om risikooppfattelse, etterlevelse, samt holdninger og psykisk helse til gravide kvinner når ut til det praktiserende helsepersonell som er i kontakt med kvinnene slik at konsultasjon og oppfølging av kvinnene skjer optimalt. Praksis for svangerskapsomsorg kan være ulikt i forskjellige deler av verden, og det kan være nyttig og lærerikt å belyse likheter og ulikheter. Viktigheten av kunnskap om legemidler til gravide gjelder på mange plan i samfunnet, alt fra å legge til rette for nyfødtes og mors helse, til kunnskap som belyser hvor det er viktig å investere resurser politisk sett. Kvinnens evne til å forstå den informasjonen som blir gitt dem og den informasjonen de leter opp selv er også trolig av stor viktighet for utfallet av legemiddelbruk under svangerskapet. Hypotesen for denne studien er at kvinnens holdninger til legemidler, etterlevelse av anbefalt behandling, risikooppfattelse, i tillegg til evne til å forstå helseinformasjon har en betydning for kvinnens bruk av legemidler under et svangerskap.

1.2 Svangerskapsomsorgen i Norge og i Nord-Amerika

I Norge og Nord-Amerika eksisterer det ulike tilbud og ulik tilgjengelighet for svangerskapsomsorg. For å øke forståelsen for gravide kvinners holdninger og risikooppfattelse, samt legemiddelbruk under svangerskapet er det av interesse å se nærmere på hva som utgjør svangerskapsomsorgen i de ulike områdene/landene og hvilke aktører som er ansvarlige for de ulike tilbudene.

1.2.1 Svangerskapsomsorgen i Norge

Gravide kvinner i Norge har via lov om folketrygden rett på dekning av utgifter til kontroller under svangerskapet utført av jordmor[4]. Det oppfattes slik at den gravide kvinnen kan velge om hun vil ha oppfølging av lege, jordmor, eller et samarbeid mellom begge. Det er kommunene som organiserer dette tilbudet gjennom primærhelsetjenesten[5].

Svangerskapsomsorgen i Norge er basert på Nasjonale Faglige retningslinjer fra Sosial- og helsedirektoratet, og ble utgitt i 2005[5]. Bakgrunnen for retningslinjene baserer seg hovedsakelig på NOU 1984: Perinatal omsorg i Norge og verdens helseorganisasjon (WHO) sitt program og anbefalinger for gravide[5]. I praksis er ikke disse anbefalingene systematisk tatt i bruk. Til grunne for utformingen av retningslinjene ligger de britiske retningslinjene ”Antenatal care- routine care for the healthy pregnant woman”[5]. De norske retningslinjene er utarbeidet først og fremst for jordmødre, leger og gravide. Det oppfordres likevel til at alle som yter tjenester i forbindelse med svangerskapsomsorg, og helsepersonell som behandler og rådfører gravide bør lese og følge retningslinjene slik at informasjonen som gis de gravide er så unison som mulig, og at samarbeidet helsepersonellet imellom går så lett som mulig. I tillegg vektlegges også viktigheten av at politikere og beslutningstakere har kunnskap, motivasjon og virkemidler for å skape best mulige rammebetingelser for svangerskapsomsorgen, for de gravide, for barna som skal vokse opp og deres nærmeste. Anbefalingene tar for seg hvordan de profesjonelle i tjenesten burde tilpasse svangerskapsomsorgen for hver enkelt kvinne og hvilke tester og kontroller som burde utføres dersom kvinnen ønsker og samtykker til dette. Det er satt opp en oversikt over hva som burde gjennomgås og utføres på de 8 foreslåtte kontrollene som utgjør basisomsorgen. Anbefalingene tar også opp spørsmål som gravide ofte har i forhold til levevaner, alminnelige plager i svangerskapet, den kliniske undersøkelsen, hematologiske problemer i

svangerskapet, infeksjoner og andre potensielle kliniske problemer i svangerskapet. Norske helsemyndigheter anbefaler alle gravide kvinner et daglig inntak av folsyre på 0,4 mg både før unnfangelsen og i det første trimesteret av svangerskapet, samt daglig inntak av tran[5, 6]. Det anbefales ikke et rutinemessig inntak av jern[5]. Helsedirektoratet i Norge har utnevnt et fagråd for svangerskap-, fødsel- og barselomsorg som fungerer som et rådgivende organ for Helsedirektoratet i forbindelse med aktuelle saker som omhandler svangerskap, fødsel og barseltid[7].

I den årlige undersøkelsen som Helsedirektoratet har angående holdninger til alkoholbruk i svangerskapet, fremgår det en holdningsendring over de siste årene fra 2009 til 2012[8]. Det fremkommer at færre er enige i at ”litt alkohol under svangerskapet ikke er skadelig for barnet”, og at færre er enige i at en ”gravide kvinne kan drikke litt alkohol i festlige tilstelninger”[8]. Holdningsendringene kan være et resultat av Helsedirektoratets landsdekkende kampanjer i norske medier som oppfordrer gravide kvinner til nulltoleranse for alkohol under svangerskapet[9].



[10]

Videre har gravide kvinner et bredt tilbud på nettet fra forskjellige aktører med sider som tryggmammamedisin.no som er et initiativ fra RELIS (REgionale LegemiddelInformasjonsSentere), barnimagen.no med ansvarlig utgiver Egmont Hjemmet Mortensen, babyverden.no som eies og drives av forlaget Sandviks i Stavanger. Disse nettstedene tar sikte på å hjelpe gravide kvinner med alle de spørsmål de måtte ha før, under og etter sin graviditet. Informasjonen som utveksles er delvis fra autorisert helsepersonell og delvis fra andre gravide kvinner, mødre og fra andre private personers personlige oppfatninger rundt graviditet.

I Norge er det per i dag ikke noe senter for teratologi-informasjon kun for de gravide. De gravide kvinnene kan ringe inn på giftinformasjonen (TLF 22 59 13 00) på lik linje med andre som har spørsmål om gifter og andre stoffer. Giftinformasjonen har i gjennomsnitt 1,5 henvendelser per dag fra gravide som har spørsmål om diverse eksponeringer i deres svangerskap[11]. I 2010 hadde giftinformasjonen 489 henvendelser fra gravide og ammende med spørsmål om risiko i forbindelse med graviditet eller amming[12].

1.2.2 Svangerskapsomsorgen i Nord Amerika

Svangerskapsomsorgen i Nord-Amerika må favne om en befolkning på over 4,7 millioner gravide og har derfor et stort omfang[13, 14]. Det eksisterer flere organisasjoner som tilbyr retningslinjer for svangerskapsomsorg, men det er ikke på generell basis beskrevet et sett retningslinjer som skal gjelde for hele Nord-Amerika samlet. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)[15], The American College of Nurse-Midwives[16] og National Collaborating Centre for Women's and Children's Health er alle aktører som fremlegger forslag til retningslinjer for hva som burde utgjøre svangerskapsomsorgen. Sistnevnte publiserte "Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman" som forlag til retningslinjer[17]. Dette er som tidligere nevnt også grunnlaget for de norske retningslinjene. Antall konsultasjoner er i stor grad opp til hva den gravide kvinnen og hennes lege/jordmor kommer frem til, ettersom hvor tilgjengelig omsorgen er for den gravide kvinnen. Den nye helsereformen fra 2010 har som mål at 15 millioner ikke-forsikrede kvinner skal være forsikret i løpet av 2014[18]. Mangel på helseforsikring er en av grunnene til at mange kvinner ikke får adekvat oppfølging i svangerskapet[19]. I gjennomsnitt mottar nord-amerikanske kvinner mellom 7-13 konsultasjoner i forbindelse med svangerskapet[17, 20].

AAFP (American Academy of Family Physicians) er et amerikansk akademi som også utarbeider retningslinjer for hva den gravide burde få av tilbud før, under og etter graviditeten. AAFP anbefaler ultralydundersøkelse før uke 14 for å bestemme svangerskapslengde og om det er et multippelt svangerskap[21]. Anbefalingene angående ernæring under svangerskapet fraråder gravide kvinner å spise mat som f.eks. rått egg, urtepreparater (urte-te), rått kjøtt- og fiskeretter, sjømat, muggost mm., i tillegg til at de oppfordrer til alkoholfritt svangerskap [21]. De anbefaler også at alle gravide kvinner tar folsyre før unnfangelse og i det første trimesteret[21]. Da noen myndigheter anbefaler et regelmessig inntak av jerntilskudd under graviditeten for å opprettholde jernlagrene under svangerskapet[22, 23], anbefaler AAFP heller en screening av alle gravide ved konsultasjon for anemi før en eventuell anbefaling av jern til den gravide om nødvendig[21]. Food And Drug Administration (FDA) i Amerika innførte i 2012 et krav til større og mer fremtredende helseadvarsler på all sigarett emballasje og reklame i USA. Advarslene markere den første endringen i sigarettadvarsler på mer enn 25 år[24].



[24]

MCHB (Maternal and Child Health Bureau) er et statlig eiet organ i USA som jobber for å fremme og forbedre helsen til amerikanske gravide kvinner, deres barn og familier[25]. Det finnes en rekke andre organisasjoner i tillegg som drives av private og frivillige aktører. Byrået er underlagt HRSA (Health Resources and Services Administration), som igjen er underlagt DHHS (Department of Health and Human Services). MCHB har som oppgave å bistå og tilby lederskap i samarbeid med sentrale aktører, forbedre og styrke den mentale og fysiske helsen til mor, barn og familier, samt mors og barns trivsel og miljø. Populasjonen omfatter alle landets kvinner, spedbarn, barn, ungdom og deres familier, inkludert fedre og barn med spesielle omsorgsbehov. ”Title V” programmet har som mål å screene alle nyfødte barn for arvelige sykdommer og eventuelle hørselsdysfunksjoner før de forlater sykehuset, og behandle alle medisintrengende nyfødte[25].

OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) ble for første gang opprettet i 1990 som individuelle sentere for teratologi informasjon i USA og Canada (Nord Amerika)[26]. Utad har OTIS fått navnet MotherToBaby. Det ble innvotert i april 1999 som en ikke-for-profit organisasjon[26]. OTIS-tjenester er generelt individuelt finansiert på statlig eller på provinsielt nivå. OTIS tilbyr nøyaktig, evidensbasert, klinisk informasjon til

pasienter og helsepersonell om diverse eksponeringer under graviditet og amming. Organisasjonen støtter gjennomføring av relevant forskning og teratologiske studier for informasjonstjenester i hele Nord-Amerika. En studie utført i Canada på kanadiske kvinner viser at TIS (Teratology Information Specialists) har en viktig rolle når det gjelder korreksjon av for høy risikooppfatning blant gravide og forhindring av terminering av ellers ønskede svangerskap på bakgrunn av feil risikooppfatning[27].

Childbirthconnection.org er i likhet med OTIS en ikke-for-profit organisasjon som har som visjon å sikre at alle gravide kvinner har tilgang på rimelig og kvalitetsikret svangerskapsomsorg.

Midwives Alliance North America (MANA) er en nord amerikansk organisasjon som jobber for å utvide kommunikasjonen mellom nord amerikanske jordmødre samt å fremme retningslinjer for jordmor utdanningen og å fremme kvinners rett på å velge egen jordmor og fødested[28]. De jobber for lik og sikker kunnskap for alle jordmødre i Nord Amerika.

1.3 Motherisk Nord-Amerika og Teratologiinformasjonssentre

Motherisk i Nord Amerika er underlagt OTIS og er et informasjonssenter for teratologi for kvinner som er, har vært, eller planlegger å bli gravide. Motherisk tilbyr kunnskap- og evidensbasert rådgivning. Gravide kvinner kan ringe inn å få svar på spørsmål angående alkohol og andre stoffer/kjemikalier i svangerskapet, NVP-spørsmål (nausea and vomiting during pregnancy), HIV smitte og behandling, bruk av legemidler og generelle spørsmål kvinnene måtte ha angående svangerskapet. Hver linje har mulighet til å sende innringere videre til andre linjer dersom den gravide kvinnen ønsker dette. NVP-linjene råder og følger opp gravide kvinner spesielt med tanke på kvalme, oppkast og brekninger i svangerskapet, i likhet med de andre linjene som har sine spesialfelt. Kvinnene som ringer inn (både de som når igjennom på telefon og de som legger igjen anrop) blir fulgt opp og oppringt etter deres henvendelse. Til sammen har de rundt 200 henvendelser hver dag. Studier utført ved Motherisk i Toronto kan også rapportere at kvinner overestimerer risiko for en rekke legemidler, og at rådgivning basert på kunnskap og godt dokumenterte studier kan redusere gravides frykt for å ta i bruk forskrevne legemidler[29, 30].

1.4 Sosial-demografiske fakta og livsstilsfaktorer

Nedenfor er det listet opp en del sosial-demografiske fakta og livsstilsfaktorer for gravide kvinner i USA, Canada og Norge. For videre å kunne undersøke om resultatene i denne studien er representative for befolkningen i Norge, USA og Canada sammenlignes de sosial-demografiske fakta og livsstilsfaktorene med eksisterende statistikk for de respektive områdene. Den gravide befolkningen i USA med tanke på antall fødsler er sammensatt av 24,5% hispanic (spansk opprinnelse) og 75,0% ”ikke-hispanic” (hvite og svarte)[31].

Tabell 1.4.1: Sosial-demografiske fakta og livsstilsfaktorer.

	CDC-National Vital Statistics 2010 USA[32]	Statistics Canada 2010[33]	MBRN 2011, Norge [34]
	(%)	(%)	(%)
Alder (år)			
15-19	9.3	3.9	1.9
20-24	23.8	14.6	14.6
25-29	28.3	30.2	31.4
30-34	24.1	32.2	32.3
35-39	11.6	15.6	16.4
40-44	2.7	3.1	3,2
45-49	0.2	0.2	0.2
>=50	-	-	-
Gjennomsnittsalder	-	29.6	29.8 +/- 5.3
Sivil status			
Gift	59.2[35]	60.4	46.0
Ikke gift	39.9[35]	28.8	53.4
Ukjent	0.9	10.8	0.6
Paritet			
Ingen barn fra før	40.1	43.3	42.4
Utdannelse			
Mindre enn videregående	17.4[36]	8.4[37]	16.3a
Videregående	24.4[36]	-	29.0a
Mer enn videregående	58.2[36]	69.6[37]	54.7a
Annet	-	-	-
Røyking før svangerskap			
Nei	-	78.0[38]	-
Ja	21.5[39]	22.0[38]	-
Røyking under svangerskap			
Nei	-	-	-
Ja	10.2[40]	13.4[37]	7.0b
Alkohol under svangerskapet			
Nei	-	-	92.6[41]
Ja	15.5[39]	10.5[37]	7.4[41]

a: Data fra 2011, kvinner i Norge mellom 30-34 år, b: MFR data relatert til røyking i slutten av svangerskapet.

1.5 Bruk av legemidler i svangerskapet

Flere studier rapporterer at legemiddelbruk under svangerskapet er vanlig, og opp til 80% av de gravide kvinnene i en norsk studie hadde benyttet minst et legemiddel under graviditeten[1]. I en annen studie fra Canada slår de fast at 63,5% av alle gravide får forskrevet minst ett legemiddel under svangerskapet[42]. Hver av de gravide kvinnene i denne studien registrert med minst ett legemiddel, fikk i gjennomsnitt forskrevet 2,66 forskjellige legemidler. I en amerikansk studie utført på 418 kvinner kom det frem at hele 96,9% av kvinnene hadde benyttet minst et legemiddel under graviditeten[43]. De vanligste legemidlene benyttet under graviditet i Norge er paracetamol (59,2%-66,9%), Over-the-counter (OTC) legemidler mot halsbrann (20,3%-27,9%) og penicilliner (13,5%-16,6%), etterfulgt av urtepreparater (10,4%)[1, 3]. De mest brukte forskrevne legemidlene i USA i perioden 2004-2008 var uspesifisert influensavaksine (6,07%), uspesifisert antibiotika (5,35%), legemidler mot infertilitet (4,51%), legemidler mot stoffskiftesykdom (3,75%) og kvalmestillende medisiner (2,78%). Av OTC-preparater var det 65%, 18% og 15% som brukte henholdsvis paracetamol, ibuprofen og allergimedisin[44]. Faktorer som har vært assosiert med legemiddelbruk i Nord Amerika er alder, utdanning og etnisitet, der økende bruk av medisiner ses ved økende alder og høyere utdanning[45]. Sosial-demografiske faktorer som alder, paritet, sivil status, utdanning, yrke eller røykevaner hadde ingen innflytelse på bruk av legemidler tidlig i graviditeten ved en multivariabel undersøkelse foretatt i en norske studie[46].

1.6 Bruk av urter i svangerskapet

Bruk av urter i svangerskapet er lite dokumentert og man vet lite om effekt på fosteret. Det er som regel få studier som avkrefter eller bekrefter den toksiske effekten av urtepreparater[47]. I en artikkel fra Canada antyder de at mange naturmidler mangler kunnskap om sikkerhet i svangerskapet[48]. Det er på bakgrunn av manglende informasjon rundt sikkerhet for urtepreparater utviklet et nettverk (MotherNature) i forsøk på å sikre fremtidig forskning på dette feltet[48]. Gravide kvinner som engster seg for bruk av legemidler under sitt svangerskap, kan muligvis, ha en oppfatning av at naturlige stoffer ”rett fra naturen” er en mer skånsom og tryggere måte å kurere, holde kroppen frisk og sterk på, enn ved konvensjonelle farmasøytisk fremstilte produkter[49, 50]. Likevel, har en studie fra Norge avdekket en mer konservativ holdning til bruk av urte preparater i svangerskapet en tidligere antatt[3]. I en nasjonal studie angående jordmødres administrasjon av urtepreparater

til gravide kvinner i USA kom det frem at 45% til 93% administrerte urtepreparater til gravide[51]. En studie av 418 amerikanske kvinner, var det 4,1% som rapporterte at de benyttet seg av urtepreparater og/eller alternative remedier[43]. Flere studier har rapportert et varierende bruk rundt 7% og 55%[52]. I en studie fra 2010 med 4239 kvinner representert fra hele USA viser en frekvens på 9,4%[53]. I Norge har en studie på 1,793 kvinner oppgitt at bruk av urtepreparater i svangerskapet ligger på 10,4%[1], mens i en annen norsk studie rapporteres bruken mer frekvent (39,7%)[54]. Forskjellige urteteer (2,6%) lå øverst på listen over mest brukte urtepreparater i USA, etterfulgt av kammomille (1,0%), echinacea (0,6%), efedra (0,6%) og ingefær (0,6%)[53]. I Norge var ingefær det mest brukte urtepreparatet (1,2%), etterfulgt av jernrike urter (8,2%), echinacea (7,5%), tranebære (6,2%), bringerbær blader (5,7%) og kammomille (4,8%)[54].

1.7 Risikooppfatning blant gravide

På grunn av talidomid-skandalen fra 1945-1962 (senere omtalt i kap.2.2.2) førte den generelle oppfattelsen av legemidler under svangerskapet i de tilfeller man ikke kjenner til risikoen, til avholdenhet. Nyttens av behandling må veie opp for mulig risiko for negativ effekt på barnet. Likevel kan en del urealistiske og forhøyde oppfatninger av risiko og mistanke om skadelig påvirkning på barnet føre til unødige termineringer av svangerskapet, selv om svangerskapet i utgangspunktet er ønsket[55]. I en Norsk studie fra 2009 basert på en spørreundersøkelse angående risikooppfatning ved bruk av legemidler og andre eksponeringer under svangerskapet, var det 87,5% som estimerte den korrekte risikoen for misdannelser ved et svangerskap som ligger i underkant av 5%[1]. Av kvinnene i studien kom det frem at 76,6% ønsket mer informasjon om bruken av legemidler og andre eksponeringer under svangerskapet. Bare 3,1% estimerte risikoen for å være over 10%. Av kvinnene i denne studien rapporterte 69,4% at de hadde valgt å unngå medisiner under svangerskapet av den grunn at de var gravide og ikke ønsket å eksponere barnet for legemidler. Den vanligste grunnen til at de gravide kvinnene i denne studien unngikk å ta i bruk legemidler under svangerskapet var frykt for barnets helse. Studier viser at til tross for at de fleste gravide kvinner estimerer den riktige relative risikoen for misdannelser i svangerskapet, har de en forhøyet risikooppfattelse når det gjelder i hvilken grad legemidler bidrar til økt risiko for misdannelser[1, 30, 56]. Interessant nok estimerer ikke kvinner naturmidler som like risikofylt å bruke under graviditeten sammenlignet med legemidler[1].

I 2011 ble det utført 15 343 svangerskapsavbrudd i Norge som utgjorde en svak nedgang fra 2010 på 392 færre avbrudd[57]. I 2010 var det registrert 62 097 svangerskapsavbrudd i USA. Hvor stor andel av svangerskapsavbruddene som skyldes frykt for misdannelser som resultat av eksponering for legemidler eller andre substanser er, så vidt forfatteren vet, ikke dokumentert. Studie utført ved sykehuset for syke barn i Toronto, Canada, fant at 78% av kvinner som opprinnelig hadde bestemt seg for å terminere sitt svangerskap endret tendens til å beholde barnet etter at de hadde diskutert relevant legemiddelinformasjon med helsepersonell[55].

1.8 Etterlevelse blant gravide

I en nederlandsk studie om legemiddelbruk hos 295 gravide kvinner, rapporterte 37% av disse kvinnene at de ikke fulgte behandlingen med legemidlene sine grunnet engstelse for bruk under graviditet[58]. Redusert etterlevelse av forskrevne legemidler i svangerskapet kan komme av redsel for toksiske effekter på barnet[1]. I en studie utført på danske gravide kvinner på Nord Jutland i Danmark vises det at den totale etterlevelsen av forskrevne legemidler hos gravide lå på 43%[59]. Den samme studien viste i midlertid også at gravide kvinner benyttet legemidler for kroniske sykdommer som insulin-trengende-diabetes, epilepsi, tyreoida sykdom, depresjon, astma og hypertensjon, samt forskrevne analgetika, hadde en høyere etterlevelseshastighet på 70-100%[59]. Etterlevelsen var rapportert lavere for korte behandlinger som med antibiotika, antacida, antiinfektiva for gynekologisk bruk, antihistaminer og NSAIDs. Den laveste rapporterte etterlevelsen var for medisiner mot hoste og forkjølelse, og for preparater for øye og hud[59].

1.9 Holdninger til legemidler i svangerskapet

Kvinnens holdninger til legemidler påvirker mest sannsynlig beslutningen om hvorvidt de vil benytte legemidler under et svangerskap eller ikke. I en norsk studie finner de at majoriteten av kvinner har en oppfatning om at legemidler på generelt grunnlag ikke er skadelig, men at det mulig forekommer et overforbruk[3]. Majoriteten av kvinner var usikre på utsagnet ” leger forskriver for mange medisiner til gravide kvinner” [3]. I tillegg var de fleste usikre når det gjaldt spørsmålet om urter var å foretrekke som medisinsk behandling fremfor konvensjonelle legemidler i svangerskapet, men de kvinnene som brukte urtepreparater i svangerskapet hadde et mer positivt syn på bruk av urter enn kvinner som ikke brukte urtepreparater[3]. En lignende studie fra Italia viser at over 50% mener at

alternative medisiner og andre tilskudd er tryggere å bruke under svangerskapet enn konvensjonelle legemidler[50]. Til sammenligning, avdekker den norske studien et mer konservativt syn på naturpreparater enn tidligere antatt[3].

1.10 Psykisk helse i svangerskapet

Psykiske lidelser er et overordnet uttrykk for en rekke lidelser som affekterer psyken eksempelvis angst, depresjon og bipolaritet, psykoser, søvnvansker og avhengighetsproblematikk. I en systemisk gjennomgang av studier fra 2005 fant man at 6,5%- 12,9% gravide kvinner i USA viste symptomer på depresjon[60]. I en nyere studie fra 2007 ble det funnet en total økning av kvinner med depressive symptomer tilsvarende 14,3% blant gravide kvinner i USA[61]. I tillegg viser en studie utført ved Akershus Universitetssykehus i 2012 at hele 14,7% norske gravide viser tegn på depresjon[62]. Det er også kjent at svangerskapet, tiden før og etter fødsel kan frembringe såkalt fødselsdepresjoner. Det rapporteres at omtrent 8-12% av alle gravide kvinner opplever dette med varierende frekvens gjennom de tre trimesterene[63, 64]. Kvinner som tidligere har vært eksponert for depresjon eller er arvelig disponert er underlagt større risiko for å utvikle fødselsdepresjon[65, 66]. Behandling av depresjon med legemidler er registrert fra 4,5% til 8,1% for kvinner i Canada[42, 67]. I Norge ble 2,6% i perioden 2004-2006 behandlet for depresjon med antidepressiva under svangerskapet[68]. I USA var 1 av 7 gravide kvinner medisinsk behandlet[61]. Den vanligste medisinske behandlingen for kvinner i Norge med fødselsdepresjon, og eller depresjon fra før svangerskapet, er behandling med SSRIn escitalopram. Dette fremkommer av tall fra reseptregisteret fra 2011. Det foreligger ikke entydige resultater som konkluderer med at SSRIn øker den relative risikoen for kardiovaskulære misdannelser[69], selv om andre funn har antydnet motsatte[70]. Nordeng et al. viser til at 87% gravide kvinner i Norge overestimerte risikoen for teratogen effekt av antidepressive legemidler[1].

1.11 Bruk av internett, media og informasjonsbehov blant gravide

På nettforumet foreldre.no stilte en anonym bruker spørsmål vedrørende anbefalinger tilknyttet svineinfluensavaksine for gravide[71], og fikk følgende svar fra:

”Jeg var gravid sist da svineinfluensaen raste som verst. Min fastlege sa da at han måtte anbefale meg å ta vaksinen, men på spørsmål om han ville anbefalt det samme dersom jeg var hans gravide datter så smilte han bare og ristet på hodet. Jeg tok ikke vaksinen og for meg var det en riktig vurdering.

Hva som er best for deg må du nesten kjenne på selv. Snakk med jordmor / lege, les deg litt opp og ta en selvstendig vurdering.” Lykke Fryd (kallenavn på nettforum foreldre.no)

”Jeg gikk gravid i 09 og tok ikke sprøyta da.. Har ikke tenkt til å ta den nå el.. Er ikke gal..” engel2010+jente2011<3 (kallenavn på nettforum foreldre.no)

I en studie fra Sverige fremkommer det at 84% av gravide kvinner benytter internett for innhenting av informasjon angående graviditet og svangerskap[72]. I studien nevnt i kapittel 1.10 finner Nordeng et al. at den mest brukte kilden til informasjon om legemiddelbruk under svangerskapet er legen (78,2%), etterfulgt av pakningsvedlegget/legemiddelhåndboken (49,8%) og apoteket (48,9%)[1]. Internett ble benyttet av 42% av kvinnene, og til sammenligning benyttet 26,4% jordmoren som kilde ved tilsvarende spørsmål. Familie og venner, helse- og mat/helsekost-forretninger og andre ble brukt i henholdsvis 23,6%, 4,2% og 2,5% av tilfellene[1]. Kvinnene kunne velge flere informasjonskanaler slik at totalen oversteg 100%. Forskning utført ved sykehuset for syke barn i Toronto, Canada, tyder på at kvinner oppfatter risiko forskjellig og at informasjon kvinner mottar fra media, populære svangerskapsbøker, fastlege og helsepersonell i noen tilfeller kan være motstridende[2]. Sent i 2005 var det massiv mediedekning i Nord-Amerika av legemidler mot depresjon, der aktører som FDA og American College of Obstetricians and Gynecologist gikk ut med alarmerende nyheter relatert til forhøyet risiko ved bruk av antidepressiva under svangerskapet[73]. Dette førte til engstelse blant gravide kvinner som ble behandlet med denne legemiddelgruppen[74]. Som resultat av dette ringte mange kvinner inn til Motherisk, i Toronto, for ytterligere informasjon[75]. I en studierapport av S. Gunderson-Warner fra 1989, der de gjennomgikk artikler i populære magasiner rettet mot gravide, konkluderte de med at informasjonen og anbefalingene i disse artiklene var til tider misledende, alarmerende og ikke godt nok støttet opp av tilgjengelig litteratur[76]. Annen litteratur støtter dette og slår fast at media har en tendens til å skremme leserne heller enn å dekke sikkerheten ved utvalgte legemidler[2, 74, 77].

”Så godt å lese svarene fra dere! 😊 Jeg havner nok i samme kategori som dere -at jeg IKKE tar vaksinen. Redd de vet for lite om bivirkninger, og har vært så glad for at jeg ikke fulgte anbefalingene i -09!” anonym kvinne (nettforum foreldre.no)

2 Svangerskapet

Det fødes omtrent 60 000 levende barn i Norge hver år[57], i underkant av 400 000 i Canada[14] og ca 4,3 millioner barn i USA[13]. Dette avsnittet ser nærmere på hva et svangerskap innebærer fysiologisk og hvilke faktorer som er viktig å ta hensyn til med tanke på legemiddelbruk.

2.1 Graviditet

En graviditet er en normal fysiologisk tilstand for en kvinne, og varer normalt i 270 dager (ca 9 måneder). Svangerskapet er delt inn i 3 perioder (trimestere) med 3 måneder i hvert trimester. Det første trimesteret omtales som celledelingsperioden. Den andre perioden kalles den embryonale perioden (blastogenesen og organogenesen). Det er i denne perioden grunnlaget for de fleste av fosterets organer dannes. Det tredje trimesteret refereres til som den føtale perioden, også kalt føtogenesen. Dette er den delen av svangerskapet der fosteret legger på seg, og mye av den kognitive utviklingen skjer i denne perioden. Kvinnekroppen forandres mye under en graviditet, og for å kunne hjelpe og forstå kvinner som gjennomgår et svangerskap er det viktig å forstå av hva denne perioden innebærer for den gravide kvinnen.

Det følgende avsnittet 2.1.1 - *Det normale svangerskapets fysiologi* - er stort sett basert på kapittel 4 i boken *Obstetikk og gynekologi* av Britt- Ingjerd Nesheim, og kapittel 14 i boken *Menneskets fysiologi* av Olav Sand.

2.1.1 Det normale svangerskapets fysiologi

Et normalt svangerskap medfører en del fysiologiske endringer for den gravide kvinnen. Kroppen forberedes for å nære og beskytte fosteret gjennom graviditeten. Tidlig i svangerskapet er hormonendringer og utskillelse av ulike hormoner ansvarlig for de fysiologiske endringene.

Senere i svangerskapet må kvinnen kompensere for varmen barnet produserer, og denne endringen/prosessen kalles en hyperterm tilstand. Overføringen av varme er avhengig av at morens blod kan oppta varme fra fosterets blod og lede det ut fra kroppen, men den arteriovenøse shuntten mellom morens sirkulasjon og fosterets/barnets sirkulasjon dannes ikke før senere i svangerskapet, og fører derfor ikke til merkbare endringer tidlig i svangerskapet.

Det endokrine systemet

For å kunne bære frem og nære barnet i magen skjer det en omstilling i det endokrine systemet i kroppen til den gravide kvinnen. Hypofysen, placenta, corpus luteum gravitate og binyrebarken øker henholdsvis utskillelsen av en rekke proteinhormoner, steroidhormoner og diverse andre enzymer og proteiner i svangerskapet, og mot slutten av svangerskapet er placenta den største endokrine kjertelen i kroppen til den gravide kvinnen.

Østriol

Østriol er blant østrogenhormonene det som øker mest under en graviditet. Dette veksthormonet stimulerer særlig celleproliferasjon i østrogensensitive organer. 90% av stigningen regnes at kommer fra føtale prekursorer. I fosterets lever dannes det 16 alfa DHEA (forløperen til østriol) som igjen kommer fra pregnenolon i placenta. Dette samspillet mellom mor, placenta og foster sørger for den økte produksjonen av østriol under svangerskapet.

Progesteron

Progesteron er et steroidhormon som produseres av trofoblasten tidlig i svangerskapet, og videre av placenta når placenta utvikles utover i svangerskapet fra trofoblasten. Progesteron virker svangerskapsbevarende og sammen med østrogen hindrer de modning av egg, og ny eggløsning. Etersom muskulaturen i uterus settes for mer strekk med det voksende barnet i magen er det viktig at muskulaturen ikke reagerer med kontraksjon. Progesteron er nødvendig for senkning av terskelverdien av elektriske impulser over membraner i den glatte muskulaturen i uterus. Ved å gjøre membranpotensialet mer negativt og bidra til en mer beta-dominert reseptorbalanse i uterus bidrar progesteron til at kontraksjonene uteblir.

Relaksin

Relaksin er et polypeptidhormon som skilles ut fra corpus luteum gravitate i ovariene for å relaxere musklene i livmoren slik at de ikke kontraherer. I tillegg virker det inn på leddbåndene og gjør de ytterligere tøyelige. Dette har betydning ved fødselen for at barnet lettere skal kunne passere fødselskanalen. Hormonets effekten på myometriet kommer delvis fra hemmingen av oksytocinfrigjøringen fra hypofysebakklappen. Relaksin kan også medføre smerte i form av bekkenløsning. Maksimal plasmakonsentrasjon ses under 2.trimester.

Prolaktin

Prolaktin er et laktogent hormon som skilles ut fra den fremre delen av hypofysen. Prolaktin fører i hovedsak til modning og vekst av brystkjertlene ved stimulering til melkeproduksjon etter fødsel da konsentrasjonen av østrogen og progesteron faller, men har også binding til reseptorer i ovariene. Ved bruk av legemidler som for eksempel dopamin hemmes produksjonen og frigjøringen av prolaktin, og etter fødsel kan dette medføre at dannelsen av melk hemmes.

Humant koriogonadotropin (hCG)

Humant koriogonadotropin (hCG) er et glykoprotein som øker i konsentrasjon kort tid etter at befruktningen har funnet sted og når maksimal konsentrasjon omkring uke 12 av svangerskapet. Hormonet dannes i syncytiotrofoblasten (livmorslimhinnen), og antas å sørge for at placentas egenproduksjon av progesteron opprettholdes, stimulering av biosyntese og sekresjon av relaksin, opprettholdelse av corpus luteum-funksjoner tidlig i svangerskapet, stimulering av fosterets binyrer og androgenproduksjon og mulig hindring av eggets avstøtning fra moren.

Humant placentallaktogen (hPL)

Humant placentallaktogen (hPL) er et proteinhormon som i stor grad har strukturlikhet med hypofysens veksthormon og med prolaktin. Livmorshinnen (syncytiotrofoblasten) produserer økende mengder som resulterer i økningen i placenta. hPLs rolle under graviditeten er å stimulerer til vekst generelt, men særlig vekst av røde blodceller. I tillegg virker det mammotropt, laktogent og anabolt, og har en antiinsulineffekt, samt at den hemmer fibrinolyse, og i tillegg til hCG, hemmer det morens frastøtning av fosteret.

Blodet

Både plasmavolumet og erytrocyttene øker i mengde under svangerskapet. Totalt sett øker blodvolumet med omtrent 40% under graviditeten. Plasmavolumet øker i større grad enn den økte produksjonen av erytrocyttene, og erytrocyttmengden øker mest for kvinner som får tilskudd av jern under graviditeten. Kun kvinner med jernmangel eller en form for bør benytte jern under graviditeten[78].

Plasmavolumet øker med cirka 50 % under graviditeten, der fra 2600 ml som antas normalt for en ikke-gravid kvinne. Økningen i plasmavolumet er knyttet til fosterets vekst, og lite økning i plasmavolumet er oftest forbundet med lite vekst av fosteret. Dersom kvinnen venter

tvillinger vil plasmavolumet økes ytterligere. Plasmavolumet øker tilnærmet like mye hos alle kvinner.

Erytrocyttkonsentrasjonen synker og likeså gjør hematokritnivået og hemoglobinet idet plasmavolumet øker. Da plasmavolumet øker mer enn tilsvarende økt mengde erytrocytter synker erytrocyttkonsentrasjonen. Et manglende fall i disse faktorene tyder på at plasmavolumet ikke øker tilstrekkelig og kan være uheldig for fosteret.

Sirkulasjonssystemet

Endringer i sirkulasjonssystemet under svangerskapet kjennetegnes som regel av blodtrykksfall for den gravide kvinnen. Perifer motstand syker som et resultat av perifer vasodilatasjon, som igjen kommer av den økte mengden prostaglandin E, prostasyklin, østrogen og progesteron. Hjertevolumet øker med 10% og minuttvolumet øker, men dette er ikke tilstrekkelig til å opprettholde normalt blodtrykk. Minuttvolumet øker jevnt, og oppnår et maksimum på 40-50 % økning etter uke 24 i svangerskapet. Denne økningen er resultat av høyere hjertefrekvens og økt slagvolum. Blodårene i uterus som fører til placenta har heller ingen motstandskar, som på sin side alltid vil være maksimalt dilatert og føre til nedsatt perifer motstand. Sirkulasjonen til placenta og foster fungerer som en arteriovenøs shunt i sirkulasjonssystemet til den gravide kvinnen da karene til placenta alltid er maksimalt dilaterte. I tillegg til dette vil også renin-angiotensin-systemet ha en motvirkende effekt på det synkende blodtrykket, men totalt går blodtrykket som regel ned i forbindelse med svangerskapet dersom det ikke foreligger patologiske tilstander.

Respirasjonssystemet

Respirasjonssystemet gjennomgår både anatomiske og fysiologiske forandringer under svangerskapet. Diafragma presses opp av uterus og resulterer i at lungevolumet (thorax) reduseres. Det tapte volumet kompenseres for i en viss grad av at vinkelen på interkostalmusklene mellom ribbene endres fra 70° til ca 100°. Alt i alt avtar lungenes totalkapasitet under svangerskapet, men det funksjonelle lungevolumet avtar ikke. De fysiologiske endringene som økt tidevolum og ventilasjon under svangerskapet er et resultat av økning i diafragmautslagene. Tidevolumet kan øke til så mye som 40% av hva det var fra før svangerskapet. Dette skjer på bekostning av det ekspiratoriske reservevolumet, slik at den gravide puster dypere ut enn inn. Økt oksygenbehov og tilsvarende økt utskillelse av karbondioksid er endringer som ses i sammenheng med den voksende placenta og uterus, foster og økt hjerte- og respirasjonsarbeid. Den gravide kvinnen får en tilstand under

graviditeten som kalles kronisk respiratorisk alkalose, hvilket som betyr at pCO₂ er lavere for en gravid kvinne sammenlignet med en ikke-gravid kvinne. Dette skyldes den økte ventilasjonen og metabolismen til den gravide kvinnen. Fordelen med den nedsatte pCO₂ er den økte differansen mellom pCO₂ i morens og fosterets blod som bidrar til økt diffusjonshastighet for karbondioksid over placenta.

Immunsystemet

Det er rettet mange spørsmål rundt årsaken til hvorfor ikke kvinnekroppen frastøter seg fosteret under graviditeten. Fosteret er et fremmed individ for moren da halvparten av arvematerialet stammer fra far. Ulike årsaker som til den manglende frastøtningen er forelått. Blant disse er PP 14 (placenta protein 14) som skilles ut fra decidua (den indre slimhinnen i livmoren). Dette proteinet undertrykker celle mediert immunrespons. Det er heller ingen HLA-immunisering i og med at det ikke er antigener på kontaktflaten mellom mor og placenta. Det er videre usikkert om det er manglende lymfedrenasje fra decidua. En manglende drenasje vil bety at det er mindre kontakt mellom fosteret og morens immunsystem, som igjen vil kunne forklare hvorfor kvinnekroppen ikke frastøter seg fosteret/barnet. Kvinnen kan i mindre grad være motstandsdyktig mot infeksjoner og andre faktorer som stimulerer kroppen til immunrespons under svangerskapet[79].

Urinveiene

De fysiologiske endringene for urinveiene under graviditeten er blant annet, grunnet økt plasmavolum, at utskillelsen gjennom nyrene øker. Blodgjennomstrømningen øker med 30-50 %, og den økte filtrasjonen gjennom nyrene fører til at nyrene ekspanderer i størrelse. Det er uklart hvorfor kroppen ikke skiller ut det ekstra volumet slik som er tilfelle hos en ikke-gravid kvinne. Ureteret øker i størrelse trolig forårsaket av mekanisk trykk fra det venøse pleksus som er et kapillærnett av blodårer rundt ovariene hvilket er vesentlig utvidet under svangerskapet. Denne utvidelsen kan føre til smerter hos enkelte kvinner under svangerskapet og i noen tilfeller er avlastning i form av innlegging av kateter mellom nyrebekkenet og blæren, nødvendig. Utskillelse av glukose i urinen (Glukosuri) forekommer på grunn av økt glomerulusfiltrasjon. På samme måte er det også vanlig med økt utskillelse av andre sukkerarter, vannløselige vitaminer og aminosyrer i urinen. Dette fører til at gravide ofte har høyere behov for utvalgte vannløselige vitaminer og aminosyrer samt forskjellige sukkerarter under svangerskapet sammenlignet med ikke-gravid tilstand. Væskebalansen endres også ved nedsatt osmolaritet i plasma, og fører ofte til økende ødemer for den gravide.

Så langt dette ikke skyldes pre-eklampsi anses det som et sunnhetstegn for barnet at moren får en økning av det ekstracellulære volumet i kroppen, da dette er viktig for normal fostervekst.

Fordøyelsessystemet

Nedsatt tonus og motilitet i tarmen er de vanligste symptomene fra fordøyelsessystemet under svangerskapet. Dette kan ofte føre til obstipasjon for den gravide, og særlig forsterket dersom kvinnen i tillegg inntar jerntabletter. Morgenkvalme er et kjent begrep som rammer et utvalg kvinner under graviditeten. Frekvensen av rammede er høyest i det første trimesteret, men noen kvinner har morgenkvalme gjennom hele svangerskapet. Årsaken kan skyldes kosthold, hormonstimulering, predisposisjon, evolusjonstilpasning og/eller nedsatt motilitet i tarmen, men det forekommer ingen klare resultater for årsak. Det er bare østradiol og hCG som er vist en assosiasjon med kvalme og oppkast. Videre forekommer nedsatt funksjon av kardi-sfinteren, ringmuskelen som avgrenser magesekken fra spiserøret, hvilket medfører refluks øsofagitt (mageinnholdet presses tilbake oppover i spiserøret) hos noen kvinner. Ringmuskelen blir trolig påvirket av hormonendringene til den gravide kvinnen som fører til relaksjon av muskelen.

2.1.2 Svangerskapspatologi

Svangerskapsrelaterte plager

Under et normalt svangerskap er det helt vanlig at den gravide kan oppleve en del plager relatert til de fysiologiske endringene kroppen gjennomgår under svangerskapet. Eksponering for en del infeksjøs agens under svangerskapet kan gi en økt risiko for det ufødte barnet. Generelt øker kroppens temperatur under en infeksjon og dette kan være potensielt skadelig for fosteret som er avhengig av en stabil temperatur i og med at fosteret ikke har evne til å regulere sin egen kroppstemperatur. Det er av interesse å undersøke prevalensen av svangerskapsrelaterte plager og hva det innebærer for de gravide, i tillegg til å avdekke bruken av legemidler for disse. På bakgrunn av dette kunne råde gravide kvinner til rett medisinbruk under svangerskapet.

Kvalme

Så mange som 80 % av kvinner opplever kvalmelignende symptomer, som beskrevet i Kap 2.1.1, tidlig i svangerskapet[80]. I tillegg opplever halvparten av disse kvinnene at de må kaste opp[81]. For mange gir symptomene seg etter første trimester, mens et fåtall kan ha svangerskapskvalme gjennom hele svangerskapet. Medisinsk behandling for kvalme i svangerskapet i USA ligger på 15,4%[82]. Behandling med ondansetron forekom for 2,78% av de gravide kvinnene i en studie fra Nord-Amerika i perioden 2004-2008[45].

Dersom en kvinne med svangerskapskvalme ønsker lindring eller forebygging, bør kostholdet og væskeinntaket optimaliseres. Det er spesielt viktig å ta hensyn til at de fleste gravide kvinner opplever morgenkvalme tidlig i svangerskapet, under den embryonale perioden der mange av fosterets vitale organer dannes, noe som tilsier at fosteret er spesielt utsatt for teratogen effekt ved eksponering for diverse legemidler. Det er ansett som trygt at gravide benytter ingefær mot symptomene[83]. Det er i flere studier vist at ingefær har bedre effekt enn placebo og at det hjelper mot både kvalme, brekninger og oppkast[84-87]. Behandlinger som ser ut til å hjelpe for både kvalme og brekninger er i tillegg fentiaziner og vitamin B6 og B12[82]. Andre metoder som har vist seg lindrende på kvalme og brekninger er akupunktur, akupressurbehandling og antihistaminer[88, 89]. Det er vist at behandling lindrer symptomene i større grad enn for placebo. Assosiasjonen mellom kvalme i svangerskapet og fødselsutfall er ikke klarlagt, med motstridende rapporter tilknyttet sammenhengen mellom kvalme, lav fødselsvekt og fødselsskader[90, 91]. En studie fra USA har imidlertid funnet en mulig sammenheng med forhøyet risiko for fødselsskader ved bruk av protonpumpehemmere, steroider og ondansetron i svangerskapet[82].

Halsbrann

Sure oppstøt og eller halsbrann kan opptre ofte eller sjelden i svangerskapet. Fra en engelsk studie fremkom det at 22% av gravide opplever halsbrann i første trimester, 39% i andre trimester, og 72% i tredje trimester[92]. Retningslinjer for halsbrann i svangerskapet foreslår syrerregulerende og skumbaserte preparater som behandling[17]. Det er ikke vist at antacida (syrerregulerende) er fosterskadelig[93], og sammen med Gaviscon, som er et skumbasert legemiddel som ikke tas opp systemisk av den gravide, er de begge foretrukne preparater med lang klinisk erfaring på sikkerhet[93]. Halsbrann og sure oppstøt kan komme av at barnets posisjon trykker på organer mot mellomgulvet og presser mageinnholdet oppover mot åpningen til spiserøret. Den gravide har i tillegg som tidligere nevnt en redusert

evne til å stramme lukkemuskelen mellom spiserøret og magesekken slik at innholdet i magesekken lettere kan komme forbi og opp igjennom spiserøret.

Obstipasjon

Obstipasjon kan være et resultat av mange faktorer. Hovedårsak er redusert motilitet i tarmen. Mellom 11% og 38% gravide opplever dette[94]. En av grunnene til redusert motilitet er økningen av hormonet progesteron i kroppen under graviditeten som reduserer bevegelse i tarmene, og som videre resulterer i at tarminnholdet forsinkes nedover i magetarm-kanalen. Kvinner som opplever dette kan anbefales å føre en fiberrik diett, øke væskeinntaket og forsøke tilskudd av melkesyrebakterier. Fiber stimulerer og medvirker til økt tarmbevegelse. Dersom dette ikke hjelper er volumøkende midler og romoppfyllende preparater en mulighet[95]. Det er ikke anbefalt at gravide kvinner benytter seg av stimulerende midler slik som kontaktlaksantia da dette har kontraherende virkning på bekkenmuskulatur[95].

Den normale vektøkningen i svangerskapet, barnets vekst i seg selv og ødemer i benene kan være medvirkende årsak til at en del gravide blir mindre fysisk aktive under svangerskapet. Tarmmotiliteten påvirkes mye av økt aktivitet, og redusert fysisk aktivitet vil kunne gi lavere tarmmotilitet. Gravide blir derfor ofte anbefalt fysisk aktivitet fremfor medisinsk behandling. Kvinner som har lavt jerninnhold i blodet og anbefales bruk av jern under graviditeten kan også oppleve forstoppelse som tidligere nevnt.

Influenza og øvre luftveisinfeksjoner

Influenza er en sykdomstilstand som forårsakes av virus, mens øvre luftveisinfeksjoner kan både forårsakes av virus og bakterier (mikroorganismer). Nesten halvparten av de gravide kvinnene i en studie fra USA selv-rapporterte at de hadde vært utsatt for en luftveisinfeksjon[79]. I Canada er det registret at 30,54% hadde fått forskrevet antibiotika for systemisk bruk under svangerskapet[42]. Engeland et al, 2007, viste at 44% gravide kvinner benyttet antibiotika i tidsperioden 2004-2005[68]. Symptomene er ofte rennende nese, tette bihuler, sår hals, hoste, feber og muskelsmerter. Dersom infeksjonen er av bakteriell art er det vanlig at den gravide kvinnen behandles med penicilliner (fenoksymetylpenicillin, kloksacillin, diclosasillin, amokicillin, pivampicillin og pivmecillinam) som er førstehånds preparater[96], og det foreligger lang klinisk erfaring på sikkerhet og effekt[97]. Dersom det foreligger penicillinallergi er det flere andrehandvalg,

men da bestemmes behandlingen av hvilket trimester den gravide kvinnen befinner seg i for å unngå toksiske effekter på barnet i magen. Andrehåndvalg-preparater som kan brukes i alle trimestere er linkosamidene[96]. Det er i tillegg anbefalt at alle gravide kvinner får vaksine mot influensa, H1N1 (for eksempel fluarix)[98]. Nyere studier viser ingen økt risiko for misdannelser etter vaksinasjon mot influensa H1N1[99]. 6.07% gravide kvinner fra USA fikk behandling med influensavaksine i 1.trimester i perioden 2004-2008[45].

Urinveisinfeksjon (UVI)

UVI under svangerskapet forekommer relativt hyppig. I Nord-Amerika får opptil 20% av alle gravide kvinner UVI[100]. I en undersøkelse fra 2001 utført blant norske gravide kvinner viser at 4,0% rapporterte UVI i svangerskapet, og 74% av de gravide kvinnene benyttet antiinfektiva. Infeksjoner under svangerskapet kan skyldes at gravide kvinner, grunnet de anatomiske og hormonelle endringene, er mindre rustet for å bekjempe infeksjon. Urinveisinfeksjoner deles i øvre og nedre urinveisinfeksjoner, og deretter klassifiseres urinveisinfeksjoner ettersom de er symptomatisk eller av asymptomatisk art.

Asymptomatiske infeksjoner er infeksjoner som ikke gir fysiske plager, men kan endre lukt og utseende på sekretet fra urinveiene. Ubehandlet UVI under graviditet kan føre til komplikasjoner, for eksempel pyelonefritt, spebarn med lav fødselsvekt, for tidlig fødsel og, i noen tilfeller, dødfødsel[101]. Det er derfor viktig at gravide kvinner behandles for både symptomatiske og asymptomatiske urinveisinfeksjoner[102]. Behandling av gravide kvinner for UVI under svangerskapet skal ta hensyn til fosterets sikkerhet samtidig som morens sikkerhet ivaretas. Førstehånds preparater for gravide kvinner med UVI er penicilliner da det foreligger lang klinisk erfaring på effekt og sikkerhet som tidligere nevnt.

Soppinfeksjoner i kjeden

Soppinfeksjon i kjeden oppstår ofte i forbindelse med en oppblomstring av candida albicans som er en naturlig habitant i kvinnens vagina. Soppen lever normalt i harmoni med bakteriene i kjeden, men dersom bakteriene reduseres ved eksempelvis en antibiotikakur, kan soppen øke til et nivå som gir uønskede effekter hos kvinnen. Miljøforandringer i kjeden som pH, temperaturendringer og næringsmulighet, samt sykdommer som gir nedsatte forsvarsmekanismer slik som diabetes, kan også bidra til en oppblomstring av candida albicans. Dersom gravide kvinner opplever dette under svangerskapet skal det utredes av en

lege og de kan få lokal behandling med klotrimasol i en uke med krem og vagitorier. Det er ikke påvist økt risiko for fosterskade ved bruk av klotrimasol til lokalt bruk under graviditet[103].

Bekkenløsning/ rygg smerter/nakkesmerter

Mange kvinner opplever rygg smerter og bekkenløsning under graviditeten som i mer eller mindre grad nedsetter funksjonsnivået til den gravide kvinnen og kan føre til at mange gravide tar ut sykemelding[104]. Forekomst av bekkensmerter i Norge rapporteres opp til 50% for gravide kvinner, og 10% har problemer med nedre rygg smerter alene[104]. Når det nærmer seg fødsel vil den gravide kvinnen kunne kjenne økt forekomst av spontane muskelkontraksjoner i uterus. Dette kommer av at barnet vokser seg større, og nært opptil fødsel strekkes muskelcellene i uterus som et resultat av dette som tidligere nevnt. Den gravide kvinnen kan oppleve dette som såkalte kynnere, eller også beskrevet som uregelmessig innsettende veer.

Hodepine/migrene

I en studie fra Norge basert på data fra *Den Norske Mor og Barn- Undersøkelsen* fremkommer det at 2,2% gravide kvinner benytter triptaner mot migrene i svangerskapet[105]. Migrene er en tilstand av intens hodepine som kan etterfølges av kvalme, og 18,2% av alle kvinner opplever dette årlig[106]. Tilstanden kan for noen opptre for første gang i svangerskapet, og andre opplever bedring eller total reduksjon av symptomene under svangerskapet. Dett kan ha årsak i hormonelle endringer som kroppen gjennomgår under graviditet. I tilfeller der symptomene forsvinner kan det skyldes at de økte hormonnivåene er stabile. I rundt 80% av tilfellene av migrene under svangerskapet bedrer symptomene seg rundt andre og tredje trimester[107].

47,0% av kvinnene i studien basert på *Den Norske Mor og Barn- Undersøkelsen* benyttet seg av sumatriptan i første trimester[105]. Rizatriptan ble brukt av 23,6%, zolmitriptan av 17,5% og eletriptan av 12,9% av kvinnene[105]. Et mindretall rapporterte at de hadde benyttet naratriptan og almotriptan[105]. Det er videre for lite kunnskap om risiko for fosterskader etter eksponering for legemidler mot migrene. Henriksen et al, fant ingen forhøyet risiko for kognitive misdannelser ved bruk av triptaner, men utelukker ikke at forskjell i risiko for bruk av triptaner og individuelle eller sjelden misdannelser kan forekomme[105].

Søvnløshet

De mest frekvente årsakene til at noen gravide kvinner opplever søvnløshet er urolig søvn, nedre ryggsmertor, leggekramper og engstelige drømmer[108]. I en populasjonsstudie fra Akershus universitetssykehus var et av funnene at over 60% av de gravide kvinnene hadde insomni[62]. Søvnløsheten kan starte tidlig i svangerskapet, men rapporteres oftest å være sterkest i tredje trimester. Det er beskrevet at de fleste av disse kvinnene går tilbake til forventet søvnrytme omtrent 3 måneder etter fødselen. Den tradisjonelle medisinske behandlingen av søvnforstyrrelser baseres benzodiazepiner, benzodiazepinlignende stoffer, eller antidepressiva dersom det samtidig med depresjon følger insomni. Det kom frem i en oversiktsartikkel at benzodiazepiner ikke viste seg som absolutt kontraindisert i det første trimestert[109]. Leggekramper i svangerskapet er smertefulle muskelsammentrekninger i leggene, og rundt 45% gravide kvinner opplever dette[110]. Det kan tyde på at krampene er mest frekvent om natten[111]. Dersom gravide opplever dette kan uttøyning av leggene før leggetid og tilførsel av magnesium ha en effekt[112]. Selve tilstanden er ufarlig, men krampene kan føre til dårlig nattesøvn og nedsatt velvære.

Kroniske sykdommer hos mor

Mange kvinner føler frykt for å ta i bruk legemidlene de benytter til vanlig under graviditet begrunnet med at de er redde for å påvirke eller skade fosteret[3]. Etter Thalidomidskandalen (omtales senere i kap.2.2.2) er generelle holdninger til legemidler i dag at stoffer og substanser potensielt kan være skadelige for barnet dersom det motsatte ikke er bevist, og avholdenhet, dersom en ikke vet den teratogene effekten av legemidlet, praktiseres[113]. I mange tilfeller er imidlertid en ubehandlet sykdom hos mor en større risiko for barnet enn legemidlene i seg selv. I de fleste tilfeller er legemidler ikke ansett som farlig for fosteret, men grunnet frykt på generell basis ses det i noen tilfeller at gravide avviker fra den anbefalte behandlingen av sykdommer som er avgjørende for deres velbefinnende, som tidligere nevnt[2]. Nedenfor beskrives kort et utvalg kroniske sykdommer samt relevant medisinsk behandling.

Astma

Astma er en kronisk obstruktiv lungesykdom, og omtrent 4,6 % av gravide kvinner i Norge hadde denne sykdommen i 2010 med økende trend[57]. I en studie på amerikanske gravide kvinner ble det vist en forekomst av astma på mellom 4% og 12%[114]. Forekomst

av behandling med medisiner mot astma i Norge i tidsperioden 2004-2006 var 5,2% [68]. I perioden 2004-2008 var albuterol, flutikason og salmeterol/flutikason forskrevet for henholdsvis 4,86%, 1,41% og 1,20% av de amerikanske kvinnene i studien [45]. En nasjonal kohort-studie fra sveits konkluderer med at inhalasjon av glukokortikoider er trygt i svangerskapet, men utelukker ikke en mulig risiko for endokrine og metabolske forstyrrelser av fosteret, og at dette må studeres nærmere [115]. Sarkar et al. har i tillegg undersøkt bruk av montelukast i svangerskapet og ikke funnet økt relativ risiko for misdannelser [116]. Generelt er hensikten ved behandlingen å oppnå symptomkontroll over lengere perioder. I graviditeten er målet å optimalisere mors og fosterets helse. God kontroll under svangerskapet er viktig ettersom det er vist at gravide kvinner med moderat til alvorlig astma har en økt risiko for uønskede perinatale utfall [117].

Allergi

Allergi skyldes i hovedtrekk arvelige immunologiske egenskaper og miljøfaktorer. Symptomene kan arte seg som luftveisobstruksjon, rennende øyne, kvalme, diare og smerter i magen, og atopisk dermatitt og urtikaria (allergisk reaksjon på huden). I tilfeller med anafylaktisk sjokk kan tilstanden utvikle seg til å bli livstruende. Mange sliter med allergi før og under svangerskapet, og mellom 10% til 30% gravide kvinner med allergi fra før svangerskapet rapporterte at symptomene ble forverret under svangerskapet [118]. Samme studie foreslår at mulige årsaker kan være økt sirkulerende blodvolum og økt utskillelse av nasalt mucosa (slim) grunnet hormonstimulering. Selv om tilstanden i de fleste tilfeller ikke er livstruende, kan symptomene være ekstremt plagsomme for mange, og det er ønskelig med behandling. I Norge er det i tidsperioden 2004-2006 registrert at 2,5% gravide benytter seg av antihistaminer under graviditeten [68]. Cetirizin og prometazin var henholdsvis forskrevet til 1,25% og 1,09% av de nordamerikanske kvinnene i perioden 2004-2008 [45]. Den vanlige medisinske behandlingen består av 1.- og 2. generasjon antihistaminer, og da oftest 2.generasjons antihistaminer grunnet mindre overgang til CNS, og dermed mindre indusert søvnighet. Det er mange studier som har konkludert med at bruken av antihistaminer under svangerskapet ikke er assosiert med en økende risiko for føtale misdannelser eller andre uønskede fødselsutfall [119-121]. Annen generasjons antihistaminer er noe mindre undersøkt, men studier og metaanalyser som er utført viser ingen forhøyet risiko [122-125]. Eksempler på 2.generasjons antihistaminer er loratadin, desloratadine og cetirizine. Eksempler på 1.generasjons antihistaminer er atarax og klorfeniramin.

Hypothyreose

I 2010 er det registrert 2,37% gravide kvinner med thyreoideasykdom i Norge[57], og 2,2% var registrert at fikk medisinsk behandling for dette i tidsperioden 2004-2006[68]. Det femte mest forskrevne legemiddelet i USA i perioden 2004-2008 var levotyrosin, der 3,75% av kvinnene i studien fikk forskrevet dette legemiddelet[45]. Under graviditeten gjennomgår skjoldbruskkjertelen hypertrofi, økt produksjon av tyrosin og trijodtyronin. Den økte produksjonen av T4 og T3 skyldes økt binding til tyrosinbindende globulin som produseres i økende mengder frem til termin. Det mest forekomne under svangerskapet er hypothyreose, og er assosiert med økt risiko for lav fødselsvekt og nedsatt nevropsykologisk utvikling[126, 127]. Fritt T3 og T4 endres lite, men i tilfeller der konsentrasjonen av humant koriogonadotropin (hCG) øker og stimulerer til økt produksjon av thyreoideahormon, kan det observeres en lett forstørrelse av skjoldbruskkjertelen og hypertrofi. Dette er mulig grunnet hCGs strukturlikhet med thyreoideastimulerende hormon (TSH). Ved mistanke om hypertrofi må det utelukkes at hCG er årsaken, før oppstart med medisinsk behandling. Vanlig behandling av gravide kvinner med hypertrofi i svangerskapet er ved propyltiouracil eller karbimazol. Propyltiouracil er førstevalgspreparat da det plasserer placenta i mindre grad enn karbimazol[128].

Revmatiske lidelser

Revmatisme er en kronisk inflammatorisk leddsykdom. I 2010 hadde 0,4% gravide kvinner i Norge denne lidelsen[57], og 10,7% fikk medisinsk behandling i tidsperioden 2004-2006[68]. I USA er sykdommen registrert med en prevalens på 1,2% [129]. Av disse kvinnene fikk 24% behandling med DMARDs i tiden før svangerskapet, med en reduksjon av medisinsk behandling i svangerskapet[129]. Nyere studier har vist at det er en assosiasjon mellom den underliggende sykdommen og lav fødselsvekt[130, 131]. Det skilles mellom seronegativ og seropositiv tilstand av sykdommen, ettersom det foreligger IgM i serum eller ikke. Det skilles også mellom pasienter som har antistoffer mot cyclisk citrullinerte peptider (anti-CCP) i blodet eller ikke. Legemidlene som inngår i sykdomsmodifiserende behandling er ofte NSAIDs, analgetika og glukokortikoider. I tillegg kan pasientene ha behov for sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, også kalt DMARD, og biologiske legemidler som tumornekrosefaktor-alfa blokkerende legemidler, hemmer av T-celle ko-stimulasjon og B-cellehemmende legemidler. Under et svangerskap er det rapportert at sykdommen forbedres og at mange kvinner med denne situasjonen ikke trenger medisinsk behandling[132-134].

Diabetes mellitus

I 2010 var det 2,7% gravide med diabetes[57]. Av disse var det 455 som hadde diagnostisert sykdommen fra før svangerskapet, og 1 104 gravide som fikk diagnosen som følge av svangerskapet. Medisinsk behandling av diabetes i perioden 2004-2006 var 1,2%[68]. I USA er det estimert at mellom 1,1%-14,3% gravide kvinner har diabetes (variasjon etter etnisitet)[135, 136], og 6,5% av kanadiske kvinner[137]. Diabetes mellitus er en kronisk stoffskiftesykdom, med kjennetegnet hyperglykemi. Sykdommen arter seg som redusert produksjon, eller fullstendig mangel på insulin. Pasienter med type 1 diabetes har dette som regel medfødt, og de har ingen produksjon av insulin. Disse må få insulin tilført. Pasienter som har type 2 diabetes har som regel ervervet denne sykdommen senere i livet og det sies også at disse pasientene har metabolske forstyrrelser.

Svangerskapsdiabetes er en hver ervervet tilstand som resulterer i forhøyede blodsukkerverdier. Under graviditeten øker insulinresistensen og en del kvinner klarer ikke å kompensere for dette.

Komplikasjoner oppstår under graviditet dersom ikke den gravide kvinnen er regulert nøye kan være forhøyet risiko for misdannelser, intrauterin fosterdød og diverse andre svangerskapskomplikasjoner[138]. Av de 20 mest forskrevne legemidlene i USA i perioden 2004-2008 var metformin det 16'ende mest forskrevne og 1,1% av alle kvinnene benyttet dette legemiddelet[45]. Det er ikke sett økt risiko for misdannelser ved bruk av metformin i første trimester av svangerskapet[139]. Kvinner som følges opp og monitoreres for medisinsk behandling under svangerskapet har vist en nedgang i uønskede fødselsutfall[140].

Epilepsi

Epilepsi kan ikke sies å være en spesifikk sykdom i seg selv, da det henger sammen med flere forskjellige sykdommer og syndromer. Epilepsi forekommer ofte hvis det foreligger en cerebral forstyrrelse. Det skilles mellom fokale anfall (partielle) og generaliserte anfall uten aura eller fokal start. 0,67% gravide kvinner i Norge hadde denne lidelsen i 2010[57], og medisinsk behandling for sykdommen i perioden 2004-2006 var 0,6%[68]. En amerikansk kohort-studie på 585 615 kvinner fant at omtrent 2,0% hadde fått forskrevet et legemiddel mot epilepsi[141]. Målet med medisinsk behandling av epilepsi er å få kontroll over anfallene. Det er slik at både epileptiske anfall og antiepileptika er sett å øke risikoen for misdannelser og fosterskader[142, 143]. Det er på grunnlag av dette viktig at gravide med epilepsi får tilpasset og god oppfølging før og etter graviditeten for optimalisert behandling.

Målet er å eksponere fosteret for færrest mulig medikamenter samtidig å beskytte den gravide kvinnen mot anfall.

Angst

Prevalensen av generalisert angst blant gravide kvinner i Norge er 8,5% [57], og behandling med medisiner var registret til 3,3% i perioden 2004-2006 [68]. Nyere studier som er utført med hensikt å finne prevalens av panikkangst, posttraumatisk stresslidelse, generalisert angst og tvangslidelser er henholdsvis 1,3-2,0%, 8,1%, 8,5% og 0,2-3,9% [144]. I Nord-Amerika er prevalensen rapportert til 8,7% 14 uker postpartum, og 16,8% ved 30 uker postpartum [145]. Prevalensen av kvinner som benyttet lorazepam, oksazepam, klonazepam, alprazolam eller diazepam i svangerskapet var 3,23% [42]. Bruk av benzodiazepiner i svangerskapet er ikke absolutt kontraindisert, men det anbefales et nøkternt bruk, i tillegg å unngå bruk i 1. trimester [146, 147]. Det anbefales å unngå polyfarmasi med flere typer benzodiazepiner [146].

Kardiovaskulære lidelser

I 2010 var det registrert 0,8% gravide kvinner i Norge med en mer eller mindre alvorlig form for kardiovaskulær lidelse under graviditeten [57], og 2,2% fikk medisinsk behandling i perioden 2004-2006. Hypertensjon i svangerskapet ble registret for 0,6% av alle gravide i 2010 [57]. Bruk av legemidler i Nord-Amerika mot kardiovaskulære sykdommer er registrert til 4,9% og prevalensen til 6-8% [148]. Basert på eksisterende data, er metyldopa, nifedipin, labetalol og andre beta-blokkere å betraktes som foretrukne valg i behandling av hypertensive lidelser i svangerskapet [149]. Bruk av ACE-hemmere i svangerskapet er forbundet med økt risiko for hypotensjon i fosteret og økt risiko for fosterdød, og er derfor ikke anbefalt til gravide kvinner [150]. Andre kardiovaskulære lidelser som kan oppstå er pre-eklampsi eller svangerskapsforgiftning som det også kalles. Dette er en alvorlig sykdomstilstand for både mor og barn. Tilstanden kjennetegnes ved at moren utvikler høyt blodtrykk og i tillegg skiller ut protein i urinen (proteinuri). Det er ukjent hvorfor kvinnen får økt blodtrykk, men en teori er at placenta vokser i utakt og skiller ut stoffer som igjen påvirker til økt blodtrykk [151].

2.1.3 Farmakokinetikk i svangerskapet

Farmakokinetikk beskriver hvordan legemidler omgjøres og behandles av kroppen ved gitte legemiddeldoser. Sammenhengen mellom administrert dose og oppnådd konsentrasjon av legemiddelet i kroppen bestemmes av fire prosesser; absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon. Disse prosessene er viktige faktorer å ta hensyn til ved administrering av legemidler til gravide, samt forståelsen for de farmakokinetiske endringene ved tilpasning av legemiddeldose og administrasjonsvei for den gravide.

Absorpsjon

Absorpsjon via lungene og tarmene er de absorpsjonsveiene som endrer seg mest fra ikke-gravid til gravid kvinne. Det er som nevnt tidligere nedsatt tarmmotilitet hos den gravide og dette er trolig på grunn av den økte plasmakonsentrasjonen av progesteron. Dette fører til en 30-50% forlenget tømmeid for tarminnholdet, og er viktig å ta hensyn til i de tilfellene det er ønskelig med en rask innsatt virkning av legemidler. Det er i tillegg mindre produksjon av syre i magesekken, hele 40 % mindre, og økt produksjon av sekret fra mucosa som bidrar til økt pH og økt bufferkapasitet[2]. Dette er av klinisk interesse for legemidler som er spesielt følsomme og avhengig av en spesiell pH for at opptaket (absorpsjonen) skjer optimalt. Som tidligere nevnt er kvalme og oppkast hyppig forekommende svangerskapsplager og sammen med forlenget tømmeid i tarmene kan også dette være grunnen til lav legemiddelkonsentrasjon i plasma for den gravide.

Det forhøyede tide-volumet og minuttvolumet i den gravide kvinnen resulterer ofte i forhøyet blodstrøm til lungene og fører til et økt opptak av stoffer i alveolene. Dette bør tas hensyn til når det administreres legemidler ved inhalasjon.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (V_d), som er fordelingen av legemiddel mellom den sentrale sirkulasjonen og resten av organismen, endres blant annet, som tidligere nevnt, ved at plasmavolumet øker, renal blodgjennomstrømning øker, minuttvolumet øker[2]. Til sammen øker vann i kroppen rundt 8L totalt. Av den totale økningen av vann distribueres 60% til placenta og barnet, og 40% til mors vev[2]. Det ses en nedgang i C_{max} , som et resultat av volumøkningen, og dette gjelder for en del legemidler, spesielt legemidler som distribueres til vann kamrene grunnet lavt V_d .

Metabolisme

Metabolisering skjer både i lever og tarm, men store deler av metaboliseringen skjer i leveren. Under svangerskapet øker blodstrømmen til leveren og fører til at legemiddelet ikke i like stor grad som før er tilgjengelig i blodet hos den gravide kvinnen. Det er også studier som tyder på at en del CYP-enzymmer i cytochrome P450 familien induseres eller øker enzymkapasiteten sin utover i svangerskapet og at behandling med legemidler som metaboliseres via disse enzymene, og en del andre i tillegg, krever en høyere terapeutisk dose enn normalt regnet for en ikke-gravid kvinne[152]. Eksempler på enzymer som viser økt aktivitet er CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, UGT1A1, CYP2A6. Legemidler som metaboliseres av disse enzymene er blant annet phenytoin, nifedipin, metoprolol, citalopram og lamotrigin[152]. Det er også en del enzymer som reduseres under svangerskapet slik som CYP1A2, CYP2C19 og NAT2[153]. Her kan det være aktuelt å senke dosen slik at den gravide ikke opplever toksiske tilstander. Eksempler på legemidler er blant annet proguanil, theophyllin, olanzapin, ondasetron og koffein[123].

Eliminasjon

Elimineringen skjer via nyrene, og grunnet økt glomerulær filtrasjon utover i svangerskapet (ca 50% økning) få en del legemidler en økt eliminasjonshastighet som følge av dette[2]. Legemidler som primært skilles uforandret ut i urinen, slik som penicillin og digoxin, elimineres i større grad og viser lavere stady-state for serumkonsentrasjoner.

Monitorering

På bakgrunn av endret farmakokinetikk i svangerskapet er det ikke uvanlig at flere legemidler viser lavere serumkonsentrasjoner enn ellers. Det er derfor viktig med tett klinisk oppfølging av gravide kvinner for at behandlingen fungerer optimalt. Før legemiddeldoser monitoreres for den gravide er det viktig å kartlegge at det ikke er lav compliance som er skyld i lave konsentrasjoner i blodet, men de faktiske farmakokinetiske forandringene. Behovet for monitorering av noen legemidler kommer av at legemidler som for eksempel noen antidepressiva og antiepileptika har smale terapeutiske vindu og dersom serumkonsentrasjonen er lav, vil den gravide kunne oppleve suboptimale eller toksiske effekter. Generelt har de fleste legemidler et bredt terapeutisk vindu.

2.2 Fosterutvikling og teratologi

Fosteret har ulike perioder i svangerskapet der organer og ulike systemer i kroppen er spesielt utsatt for teratogen påvirkning. Under beskrives fosterutvikling, hvilke stoffer som kan utøve teratogen virkning samt hva som gjøres for fremtidige forskning på potensielt teratogene stoffer man ikke ennå vet om kan utøve teratogen effekt.

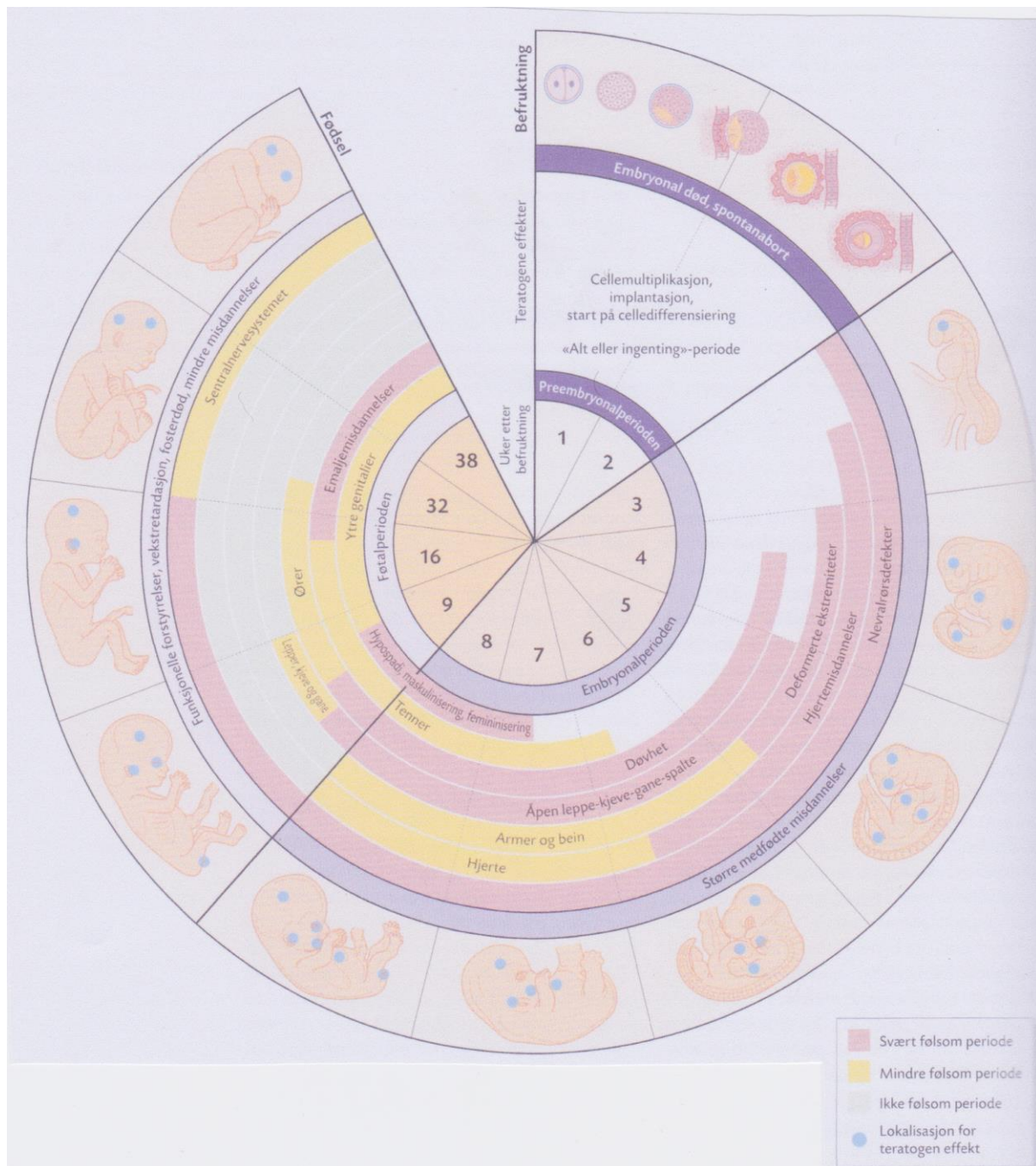
2.2.1 Fosterutvikling

Fosterets utvikling under graviditeten deles, som tidligere nevnt, inn i forskjellige faser som henholdsvis kalles celledelingsperioden, embryonaleperioden (organogenesen) og fosterperioden. Befruktningen av en eggcelle kan finne sted omtrent midt mellom to menstruasjoner dersom en levedyktig sædcelle er til stede. Den mannlige kjønnscellen smelter sammen med den kvinnelige kjønnscellen (oocytten) og danner zygoten som da oftest består av 44 autosome kromosomer og to kjønnskromosomer. Selve befruktningen skjer i den ytterste tredjedelen av egglederen. Videre på vei til uterus utvikler zygoten seg til en celleklump (morula) ved å gjennomgå en rekke vanlige celledelinger. Når morula består av ca 20-30 celler rundt 7-8 dager etter befruktningen har funnet sted, dannes det et væskefylt hulrom i midten, og kalles nå en blastocyst. Når blastocysten har kommet frem til uterus festes den til veggen i endometriet, og ved hjelp av trofoblastenes proteolytiske enzymer graver den seg vei inn i slimhinnen. Etter hvert vokser slimhinnen over blastocysten, og selve implantasjonen er over når endometriet dekker hele blastocysten.

I utviklingen av embryoet, senere omtalt fosteret, vises det kritiske perioder hvor blant annet barnets organer, lemmer og hjerne er spesielt utsatt for teratogen påvirkning. Oversikt over de kritiske fasene i fosterets utvikling ses i figur 2.2.1. Som oftest dersom fosteret blir utsatt for teratogene agens i starten av svangerskapet kan skadene enten rettes opp eller ende med spontan abort[154].

I embryonalperioden (2-6 uke) starter differensieringen av cellene og grunnlaget for blant annet nervesystemet, huden, hår, negler, beinvev, bindevev, muskelvev dannes. De fleste organsystemer dannes i denne perioden før overgangen til fosterperioden som starter etter uke 6. I fosterperioden skjer mye av hjernens utvikling, samt de ytre kjønnsorganer kommer til syne rundt uke 9, da det er mulig å slå fast kjønn på barnet. Ben og armer utformes frem til uke 12, og etter dette tidspunktet er fingre og tær helt adskilt. Tennene utvikles fra uke 6 -16, og emaljedannelsen skjer mot slutten av svangerskapet. Fra uke 13 observeres det at fosteret

utfører pustebevegelser og barnet fødes normalt rundt ukene 37-42. Barnet veier da normalt rundt 3600g[155].



Figur 2.2.1: Viser fosterutviklingen og hvilke stadier som er mest følsomme for påvirkning[156].

2.2.2 Teratologi

Den klassiske definisjonen på et teratogen er en kjemikalie eller en miljøkomponent som i farmakologisk doser kan forstyrre normal utvikling, skade fosteranlegget og dermed medføre en eller flere medfødte misdannelser[157]. I en bredere definisjon tas også agens som utøver prenatal skade slik som patologiske, funksjonelle og atferdsmessige forandringer med.

Årsaker til misdannelser er ofte av ukjent opphav og av multifaktorell karakter[154]. Videre er genetiske årsaker den nest største årsaken til misdannelser (20-25%) og miljøkomponenter står for ca 10% av alle misdannelser[154]. Når det kommer til legemidler, kjemikalier og stråling er dette kun ansvarlig for ca 1 % av alle misdannelser[154]. Det er få av de overnevnte faktorene som kan påvirkes bortsett fra eksponering for kjemikalier, legemidler, stråling og miljøkomponenter. Det er da naturlig å fokusere på de faktorene det er mulig å påvirke i positiv retning.

Fra gammelt av var det bred enighet om at placenta var en ugjennomtrengelig barriere som beskyttet fosteret fra forskjellige eksponeringer fra mors blod[113]. I dag vet vi at dette ikke er tilfelle og at legemidler har i varierende grad mulighet til å passere placenta. For at et teratogent legemiddel skal kunne passere placenta og utøve effekt, avhenger dette av stoffets proteinbindende egenskaper, lipidløselighet, placentas overflateareal og molekylvekt av stoffet[2]. Dersom proteinbindingen er lav vil det si at konsentrasjonen av fritt legemiddel i blodet er større og eksponeringen for fosteret blir større. Det er en betydelig forskjell i pH fra morens blod til fosterets blod som tidligere nevnt i avsnittet om blodet, og dette kan resultere i at stoffer som ikke er ionisert i morens blod kan ionisere i fosterets sure blod og akkumulere der (ion-trapping)[158].

Tabellen 2.2.2.1 viser et utvalg legemidler og sannsynlighet for teratogen effekt[159].

Legemidler som med stor sannsynlighet kan antas å ikke være skadelig eller ha andre uheldige effekter under graviditet:

Antacida
Cefalosporiner
Folat
Førstegenerasjons antihistaminer
Jernpreparater
Kromoglikat
Lokalanestetika
Penicilliner

Legemidler som det ut i fra tilgjengelige opplysninger ikke kan trekkes sikre konklusjoner om:

Antipsykotika
Adrenerge Beta2-antagonister
Benzodiazepiner
Fenylpropanolamin
Flyktige anestesimidler
Klorokin
Nitrofurantoin
P-piller
Trimetoprim

Legemidler som med sikkerhet eller stor sannsynlighet er teratogene:

ACE-hemmere
Aminoglykosider
Androgene/anabole steroider
Antiepileptika
Diverse cytostatika
Perorale antikoagulantia
Retinoider
Tetracykliner

Legemidler som kan skade det nyfødte barnet om det gis i siste halvdel av svangerskapet eller under fødsel:

Antipsykotika
Antityreoide midler
Glukokortikoider
Hypnotika
Kloramfenikol
Narkosemidler
NASIDs
Opioidanalgetika
Sedativa
Sulfonamider

Kjente teratogene stoffer og deres teratogene mekanismer

Thalidomid

Thalidomid ble utviklet i 1945 først og fremst som et sedativa, og ble brukt av gravide kvinner mot morgenkvalme. Legemiddelet skapte en verdensomspennende tragedie fra 1945 til 1962 da det viste seg at det var svært teratogent for gravide i ukene 3-8 etter konsepsjon. Thalidomid har etter tragedien vært et mye studert legemiddel, og mange teorier om dens teratogene virkningsmekanisme er foreslått i en rekke studier[160-162]. I en studie fra 2012 akkumulerte de flere studier med ulike funn og fant frem til at talidomid-signalering involverer både anti-angiogenese og oksidativt stress[163]. CRBN som er en subenhet av E3 ubiquitin ligase er et direkte target for talidomid, og er viktig for utviklingen av armer og ben[163]. Tidligere har det også vært foreslått at talidomid hemmer fibroblast vekstfaktor 2 (Fgf2) og bidrar til misdannelsene pga av manglende blodtilførsel til lemmer under utvikling[162]. Studien på CRBN tar også opp at dyremodeller i dette tilfellet ikke er optimale da det viser seg at gnagere har mutante CRBN som viser resistens mot talidomid[163].

Folsyreantagonister

Folsyreantagonister er stoffer som har strukturlikhet med folsyre og binder på samme måte som folsyre, men innehar ikke de samme biologiske effektene. Trofoblastene er veldig følsomme for stoffer som interferer med folsyresyklusen og med dette hemmer DNA-syntese[164]. Hemming av folsyre og eller mangel på folsyre er assosiert med nevrallrørsdefekter i fosteret og spontanabort, og i en dansk studie fremkommer det en økt risiko for slike utfall dersom kvinner bruker legemiddelet trimetoprim (antibiotikum) i 1.trimester[165]. Metotreksat (cytostatika) er også en folsyreantagonist som ikke må brukes ved graviditet[166].

Isotretinoin

Isotretinoin er en vitamin-A analog som brukes ved alvorlig akne[167]. Bruk under svangerskapet er kontraindisert da flere studier har vist økt risiko for misdannelser og spontanabort[168-170]. Vitamin-A analoger utøver sin virkning på RARs (retinoic acid receptors), som også er å finne i fosterets vev som viktige faktorer for gen ekspresjon. Typiske kjennetegn på retionoid-indusert fosterskade er hjerneskode, usymmetrisk ansikt,

små, misdannede, eller helt fravær av ytre øre, stenose i ytre øregang, hjertemisdannelser og thymus hypoplasi. Forstyrrelser av RARs innebærer at retinoin syre ikke opprettholder en normalfunksjon, som på sin side igjen indikerer at toksisitet ikke bare kommer av retioniders toksiske effekt i seg selv ved å være kjemisk aktive, men at mangel på sin side kan være like skadelig[171].

Antiepileptika

Valproat, fenytoin, fenobarbital og karbamazepin er alle kjent som teratogene stoffer[172-175]. Valproat forårsaker misdannelser via histon deacetylase inhibitor som resulterer i forstyrret transkripsjon av gener (økt eller hemmet). Det er sett nevrالرørdefekter i humane embryoer ved bruk av valproinsyre[171]. Relativ risiko for valproinsyre sammenlignet med lamotrigin (som viser ingen forhøyet risiko for misdannelser) er 5,1% (95% CI 3,0-8,5)[172]. Andre legemidler (fenytoin, fenobarbital og karbamazepin) er sett å hemme vekst av fosteret og gi strukturelle misdannelser som leppe-gane spalte, nevrالرørdefekter og hjertemisdannelser[176]. Den teratogene mekanismen her er omdiskutert og flere mulige teorier er foreslått. Den relative risikoen for misdannelser for fenobarbital sammenlignet med lamotrigin er 2,9 (95% CI 1,4-5,8)[172].

Alkohol

Alkoholbruk i svangerskapet er mye studert[177, 178], men det er ikke funnet noen sikre grenser for trygt alkoholinntak for gravide[179, 180]. Føtalt alkoholsyndrom (FAS) kan inntreffe ved både små og store mengder alkohol under svangerskapet[181, 182].

Alkoholbruk tidlig i svangerskapet kan gi organmisdannelser[183].

Hva er status quo for paracetamol bruk under svangerskapet?

Ved smerter i svangerskapet er det per i dag anbefalt at gravide benytter seg av paracetamol, men nyere studier har satt spørsmålstejn ved sikkerheten for bruken av paracetamol under svangerskapet[184]. Ulike studier har funnet blant annet sammenheng mellom bruk av paracetamol og økt fødselsvekt, og paracetamol og astma[185, 186]. Foreslåtte mekanismer for effekter på barnet krever videre forskning, og er nødvendig for å kunne fastsette en reell risiko ved bruk av paracetamol i følge studie av Thiele, et.al[184]. Andre alternativer er likevel ikke å anbefale fremfor paracetamol, og det ses fortsatt på som det beste alternativet

for behandling av smerte i svangerskapet. Det bør anbefales en nøktern bruk der det er nødvendig med behandling.

Metoder for å avdekke teratogen effekt av legemidler i svangerskapet

Retningslinjer for klinisk utprøving av legemidler på dyr med hensikt på å oppdage teratogen virkning av nye legemidler krever i mange tilfeller at legemiddelet testes ut på flere dyrearter (gnager, ikke gnager). Ulike dyrearter har ulike fordeler og ulemper ved testing av nye substanser, som tidligere nevnt så vidt i avsnittet om talidomid, og det er ofte begrenset studier på gravide kvinner. I mange tilfeller er det ikke mulig å konvertere resultater fra dyrestudier direkte og ukritisk som gjeldene verdier for den humane placenta. Det optimale er utprøving på den humane placenta. Ved sykehuset for syke barn i Toronto (sickkids) har de videreutviklet en metode for utprøving av terapeutiske legemidler over placenta[187]. De benytter seg av placentaen rett etter fødsel og isolerer den for istandgjøring av modellen før testing. Modellen heter ”The Human Placental Perfusion Model”, og åpner for studier av terapeutiske legemidler over den humane placenta. Forfatterne av studien anbefaler videre standardisering av forsøk med placenta perfusjon.

Inklusjonskriterier for gravide kvinner i forskning

I USA utviklet NIH (National Institutes of health), i 1994, retningslinjer for inklusjon av gravide kvinner i forskning, da det ble gjort klart at det var manglende kunnskap om legemidler til gravide[188]. NEM (Nasjonale forskningsetiske komité for medisin) utviklet på oppfordring fra Sosial- og helsedepartementet også slike retningslinjer for å ta større hensyn til kjønnsvariabler innen medisinsk forskning[188]. Her legges det vekt på at sikkerheten til den gravide og hennes barn alltid skal være første prioritet, og at den gravide når som helst kan velge å trekke seg fra studien. Studien skal være av potensiell terapeutisk nytte for gravide. Det vektlegges også at det skal utvikles protokoller for krisehåndtering dersom forskningen tar en uønsket retning for den gravide og hennes barn, eller den fertile kvinnen skulle bli gravid under forsøkene.

3 Hensikt

Hovedhensikten med denne oppgaven er å studere medisinbruk og risikooppfattelse under graviditet for nord-amerikanske kvinner og norske kvinner. Studien har til hensikt å undersøke om mental helse, risikooppfatning, sosial-demografiske faktorer, etterlevelse av medisiner og holdninger har en sammenheng med spesifikke trender for bruk av medisiner under svangerskapet. I denne oppgaven sammenlignes gravide kvinner i Nord Amerika med gravide kvinner i Norge med hensyn på likheter og forskjeller i legemiddelbruk, holdninger, psykisk helse og risikooppfattelse.

Problemstillinger:

1. I hvilken grad behandles akutt- og kroniske sykdommer i løpet av svangerskapet?
2. Hvilke faktorer er relatert til bruk av medisiner og urtemidler under svangerskapet?
3. Er det sammenhengen mellom risikooppfattelse, psykisk helse og bruk av bestemte medisiner under svangerskapet?
4. Hva er gjennomsnitt risikooppfatningen for de 13 legemidlene og substansene i studien?
5. I hvilken grad er gravide kvinner adherent til farmakologisk behandling i svangerskapet?
6. I hvilken grad har gravide kvinners holdninger til legemidler og andre stoffer innvirkning på legemiddelbruken under svangerskapet?
7. Hvilke kilder til informasjon benytter kvinner under svangerskapet, og hvor stort er informasjonsbehovet for gravide kvinner?

4 Metode og materiale

4.1 Studiedesign

Denne studien er en del av et multinasjonalt samarbeid i til sammen 19 land. Det er en tverrsnittstudie basert på en strukturert spørreundersøkelse distribuert på norske og nord-amerikanske nettsider for gravide kvinner. Samarbeidet inkluderte blant annet Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) i Nord-Amerika og Farmasøytisk Institutt i Norge. Gravide kvinner i hvilken som helst tid i svangerskapet eller hadde et barn mindre enn et år gammelt ble tatt med i studien. Kvinnene ble sortert etter hvilket land de tilhørte på tidspunktet de svarte på undersøkelsen.

4.2 Materiale

Gjennom et anonymt spørreskjema på internett administrert av Questback (<http://www.questback.com>), har gravide kvinner kunne svare på en rekke spørsmål om deres personlighet, psykiske helse, og legemiddelbruk i svangerskapet o.l. Spørreundersøkelsen ble utgitt på norsk, fransk og engelsk. Skjemaet lå ute via lenker på hyppig brukte nettsider for gravide, for å få et mest mulig representativt utvalg. Kvinnene ”klikket” seg inn på linken angående spørreundersøkelsen og måtte derfra klikke ”ja” på ”Do you want to participate?” for å starte spørreundersøkelsen. Nettsider som ble brukt i Norge og Nord-Amerika er beskrevet i en annen studie tilknyttet denne studien[189].

Spørreskjemaet var tilgjengelig på de nevnte nettsidene i denne perioden.

Godkjente psykometriske skalaer har blitt brukt for å måle psykisk helse (EPDS), holdninger til legemiddelbruk (BMQ), og risikooppfattelse (10-item numeric rating scale).

4.3 Metode. ATC-systemet

ATC-systemet

Legemidlene som blir beskrevet i undersøkelsen deles inn Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) koder, og urtene er kodet i et eget urtekodesystem, slik at man lett kan sammenlikne legemiddelbruken i de ulike landene.

4.4 Variabler

Under er variablene brukt i studien forklart:

EPDS

Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) er et effektivt, mye brukt instrument for å detektere/screene depressive symptomer hos gravide kvinner i forbindelse med svangerskapet[190]. EPDS er et spørreskjema med 10 spørsmål angående den gravides psykisk helse. Instruksene for bruk av skalaen er:

1. Moren/den gravide blir bedt om å huke av for svaret som kommer nærmest hvordan hun har følt seg i de siste 7 dagene.
2. Alle elementene må fylles ut.
3. Unngå muligheten for at mor diskuterer sine svar med andre. (Svarene må komme fra mor eller gravid kvinne.)
4. Moren skal fullføre skalaen selv, med mindre hun har begrenset engelskkunnskaper eller har problemer med lesing.

Resultatene fra EPDS er i utgangspunktet sterkere hvis testen tas på to tidspunkter i graviditeten, for å unngå bias ved at kvinnene svarte en dag de følte seg bedre enn vanlig eller hadde en såkalt ”dårlig dag”.

BMQ

Belief's about Medicines Questionnaire (BMQ) er utviklet som et hjelpemiddel for å tolke holdninger til og oppfatninger av legemidler[191], og pasienters etterlevelse av foreskrevne medisiner[192]. Utvikling av BMQ skjedde etter at man ble klar over at mange pasienter ikke var adherent til den legemiddelbehandlingen som ble rekvirert dem[193]. BMQ-generelle skåre holder seg stabil over tid, og ingen statistisk signifikante forskjeller har blitt observert over lengere perioder[194].

13-item numeric rating scale

Å bruke numerisk skala som instrument for å finne kvinnenes risikooppfattelse har vist seg å være både effektiv og presist. Det er vist at en skala fra for eksempel 1-10 er et godt sammenligningsgrunnlag for folk når de blir bedt om å rangere ulike produkter/elementer i forhold til hverandre. Ulike kommunikasjons-formater kan gi ulike risikooppfatninger, men effekten er kvalifisert av pasientenes evne til tallforståelse[195].

4.5 Etisk godkjenning

I Norge har Regional Etisk Komite (REK), Region Sør-øst og Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste vurdert og godkjent studien. Alle data er oppbevart og behandlet strengt konfidensielt og anonymisert.

4.6 Databearbeidelse og statistikk

Deskriptiv statistikk ble brukt for å beregne utbredelsen av bruk av medisiner og urter under svangerskapet, samt frekvens av holdninger, sosial-demografiske data, psykisk helse, grunner til non-adherence og forekomst av sykdom og benyttede kilder til informasjon oftest brukt av kvinnene i studien. Kji-kvadrats-test og regresjonsanalyse ble brukt for å finne odds ratio (OR) og konfidensintervall for sammenligning av holdninger for kvinner som brukte medisiner mot kroniske sykdommer og kvinner som ikke brukte medisiner mot kroniske sykdommer. Univariabel og multivariabel logistisk regresjonsanalyse ble brukt for å beregne effekten av mors livsstils- og sosialdemografiske egenskaper/faktorer for de to konkrete resultatmål definert som kategoriske variabler (ja / nei):

1. Medisiner brukt for akutt og / eller kortsiktige sykdommer under graviditet; og
2. Medisiner brukt for kroniske og / eller langvarig lidelser under svangerskapet.

Logistisk regresjonsanalyse ble brukt til å undersøke sammenhenger mellom mors sosio-demografiske faktorer og medisin bruk under graviditet. Student t-test ble brukt for å vurdere forskjeller for gjennomsnittlig risikooppfattelse blant gravide kvinner og mødre og assosiasjoner mellom risikooppfattelse og medisin bruk under graviditet. Oneway ANOVA-test ble utført for risikooppfattelse i forhold til alder og utdanning. En p-verdi på $<0,05$ ble ansett som statistisk signifikant. Data er presentert som odds ratio (OR) med 95% konfidensintervall (CI).

Alle statistiske analyser ble utført ved hjelp av Statistisk Package for Social Sciences (SPSS) versjon 20 (IBM ® SPSS ® Statistics).

5 Resultater

5.1 Beskrivelse av kvinnene som har vært med i studien (studiepopulasjonen)

Kvinnene hadde mulighet til å besvare undersøkelsen fra oktober 2011 til februar 2012. For å delta på undersøkelsen måtte kvinnene være gravide eller nylig ha født (maks 1 år). Totalt 532 kvinner fra Nord-Amerika og 1288 kvinner fra Norge utførte spørreundersøkelsen på de nevnte nettsidene. Studiepopulasjonen består av kvinner fra alle stater og områder i både Nord-Amerika og i Norge. Responsraten var 98,6% for Norge, Canada og USA. De sosio-demografiske dataene og livsstilsfaktorene fra denne studien er sammenlignet med sosio-demografiske data fra eksisterende statistikk for den gravide delen av befolkningen i Norge, Canada og USA. Kvinnene i studien var generelt høyere utdannet enn den generelle fødende befolkningen. Sammenligningen viser at resultatene fra denne studien er representative for den gravide delen av befolkningen i både Norge og Nord-Amerika.

5.2 Presentasjon av funnene

5.2.1 Sosialdemokratiske data

Alle fylkene i Norge var representert i studien, og de 4 mest representerte var Oslo (15,2%), Hordaland (10,8%), Akershus (9,7%) og Rogaland (9,7%).

I Nord-Amerika var alle statene og områdene representert, og de 4 mest representerte var Quebec (25,0%), Ontario (11,3%), California (5,8%) og Wisconsin (4,5%). Full oversikt er presentert i vedlegg 1.

Tabell 5.1: Sosialdemokratiske data for studie populasjonen (n=1820).

	Totalt (n=1820) n(%)	Norge (n=1288) n(%)	Nord Amerika (n=532) n(%)
Status			
Gravid	1083 (59.5)	740 (57.5)	343 (64.5)
Nylig mor	737 (40.5)	548 (42.5)	189 (35.5)
Alder (år)			
Gjennomsnitt	29 ± 4.97	29 ± 4.62	29 ± 5.74
Spekter	15-54	18-48	15-54
Sivil status			
Gift/samboer	1665 (91,5)	1224 (95.0)	441 (82,9)
Annet	155 (8,5)	64 (5.0)	91 (17,1)
Paritet			
Førstegangs fødende	768 (42,2)	533 (41.4)	235 (44,2)
1 eller flere barn	1052 (57,8)	755 (58.6)	297 (55,8)
Bruk av folsyre			
Ja, før graviditet	46 (2,5)	20 (1.6)	26 (4,9)
Ja, før og etter graviditet	900 (49,5)	636 (49.4)	264 (49,6)
Ja, bare etter graviditet	750 (41,2)	562 (43.6)	188 (35,3)
Nei	108 (5,9)	67 (5.2)	41 (7,7)
Husker ikke	15 (0,8)	2 (0.2)	13 (2,4)
Utdannelse			
<Videregående	69 (3,8)	58 (4.5)	11 (2,1)
Videregående	493 (27,1)	360 (28.0)	133 (25,0)
>Videregående	947 (52,0)	604 (46.9)	343 (64,5)
Annen utdanning	311 (17,1)	266 (20.7)	45 (8,5)
Jobb situasjon			
Student	201 (11,0)	142 (11.0)	59 (11,1)
Husmor	119 (6,5)	37 (2.9)	82 (15,4)
Helsepersonell, eks. lege, sykepleier eller farmasøyt	323 (17,7)	242 (18.8)	81 (15.2)
Ansatt i en annen sektor	1051 (57,7)	798 (62.0)	253 (47,6)
Jobbsøker	66 (3,6)	33 (2.6)	33 (6,2)
Ingen av de overnevnte	60 (3,0)	36 (2.8)	24 (4,5)
Røyking i svangerskapet			
Nei	1667 (91,6)	1198 (93.0)	469 (88,2)
Ja, men mindre	133 (7,3)	83 (6.4)	50 (9,4)
Ja, omtrent det samme	16 (0,9)	4 (0.3)	12 (2,3)
Ja, mer enn tidligere	1 (0,1)	1 (0.1)	-
Alkohol konsum etter kjent graviditet			
Ja	143 (7,9)	53 (4.1)	90 (16,9)
Nei	1668 (91,6)	1230 (95.5)	438 (82,3)
Husker ikke	9 (0,5)	5 (0.4)	4 (0,8)
Depresjon*			
Ja	230 (12,6)	140 (10.9)	90 (16,9)
Nei	1520 (83,5)	1100 (85.4)	420 (78,9)

* Resultat lik eller mer enn 13 i EPDS skalaen.

5.2.2 Bruk av legemidler i svangerskapet

”Måtte ta penicillin etter en stund selv om dette ikke var ønskelig.” Norsk kvinner fra Sør-Trøndelag, 31 år.

Den totale bruken av legemidler

Den totale legemiddelbruken er relativt lik i Norge (79.0%) og i Nord-Amerika (85.2%), selv om nordamerikanske kvinner bruker jevnt over noe mer legemidler enn norske kvinner.

Norske kvinner bruker mer OTC-preparater enn nordamerikanske kvinner.

Tabell 5.2.2.1: Bruk av legemidler under svangerskapet (n=1820)

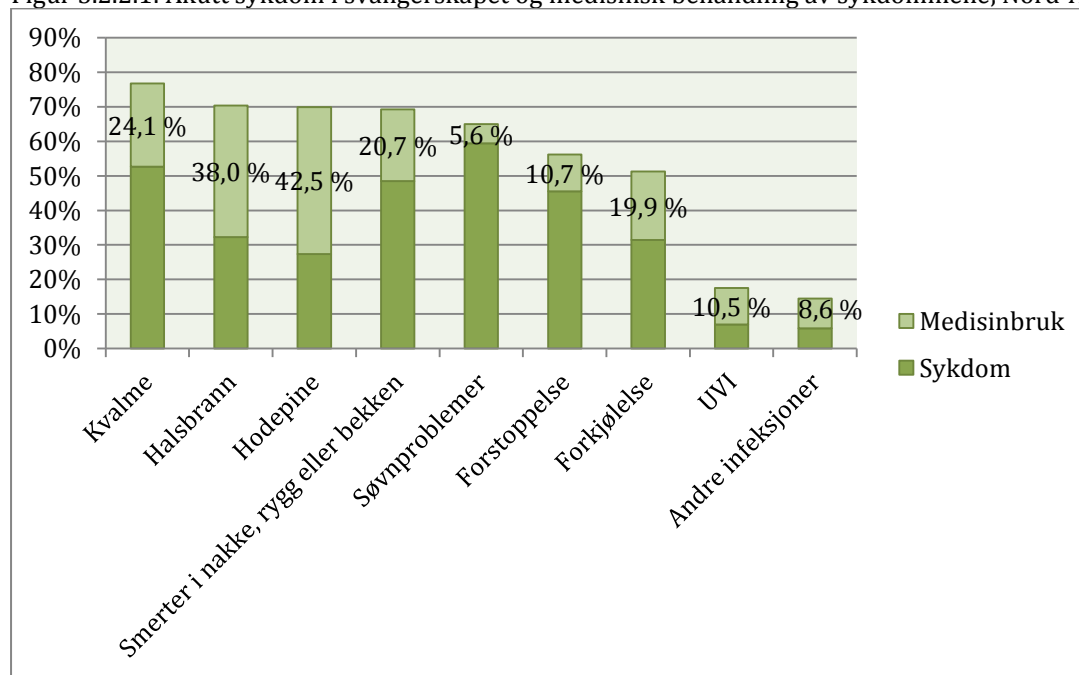
Legemiddel	Totalt (n=1820) n(%)	Norge (n=1288) n(%)	Nord-Amerika (n=532) n(%)
Total legemiddelbruk	1471 (80.8)	1018 (79.0)	453 (85.2)
OTC	1253 (68.8)	909 (70.6)	344 (64.7)
Legemidler mot akutt sykdom	1168 (64.2)	760 (59.0)	408 (76.7)
Legemidler mot kronisk sykdom	311 (17.1)	192 (14.9)	119 (22.4)
Paracetamol	1015 (55.8)	690 (53.6)	325 (61.1)
Legemidler mot halsbrann	504 (27.7)	302 (23.4)	202 (38.0)
Penicilliner	112 (6.2)	84 (6.5)	28 (5.3)
Urtepreparater	354 (19.5)	213 (16.5)	141 (26.5)
Legemidler mot kvalme	233 (12.8)	105 (8.2)	128 (24.1)
NSAIDs	121 (6.6)	75 (5.8)	46 (8.6)
Sedativa/angstiolytika	18 (1.0)	6 (0.5)	12 (2.3)
Antidepressiva	51 (2.8)	75 (5.8)	34 (6.4)

OTC: Over-the-counter-medications; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Prevalens av akutt sykdom og medisinsk behandling

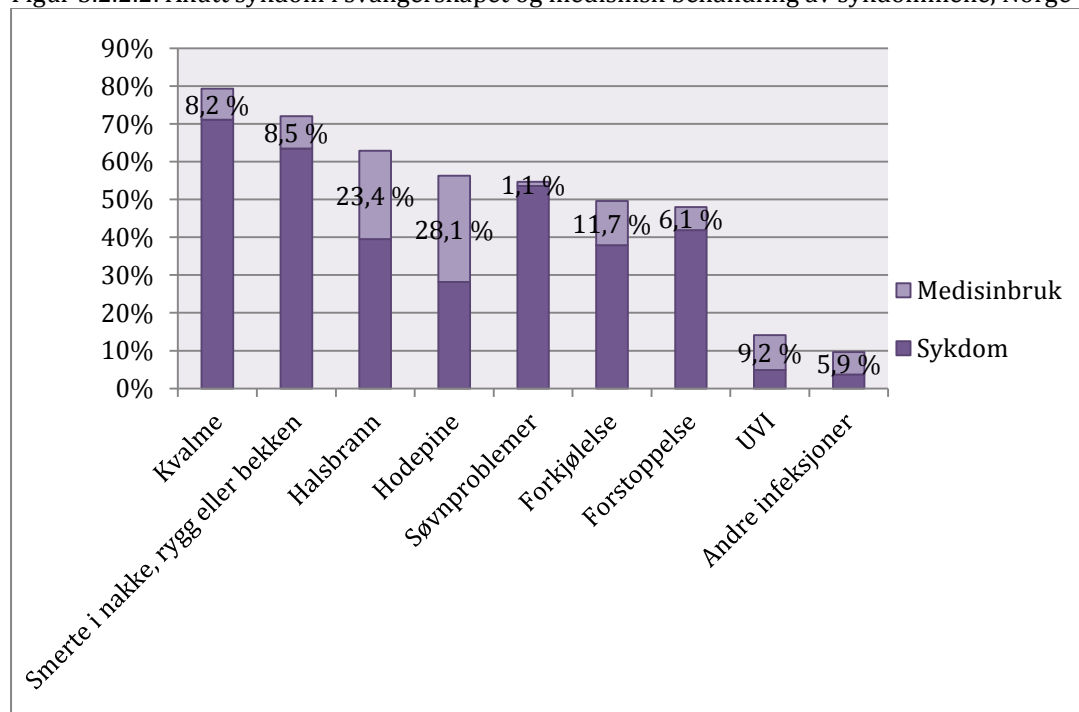
Norske kvinner er generelt mindre farmakologisk behandlet mot akutte sykdommer enn de nordamerikanske kvinnene som vist i figur 5.2.2.1 og figur 5.2.2.2. De mest farmakologisk behandlede akutte sykdommene i både Norge og Nord-Amerika er hodepine, henholdsvis 28.1% og 42.5% og halsbrann (23.4% og 38.0%). Prevalensen av kvalme er høyest for norske kvinner sammenlignet med nordamerikanske kvinner, men nordamerikanske kvinner er likevel mer frekvent farmakologisk behandlet for dette. UVI er relativt godt behandlet i forhold til prevalensen av sykdommen, men ingen av de akutte sykdommene i verken Norge eller Nord-Amerika er fullt ut farmakologisk behandlet.

Figur 5.2.2.1: Akutt sykdom i svangerskapet og medisinsk behandling av sykdommene, Nord-Amerika*.



*selv-rapportert av kvinnene i studien.

Figur 5.2.2.2: Akutt sykdom i svangerskapet og medisinsk behandling av sykdommene, Norge*.

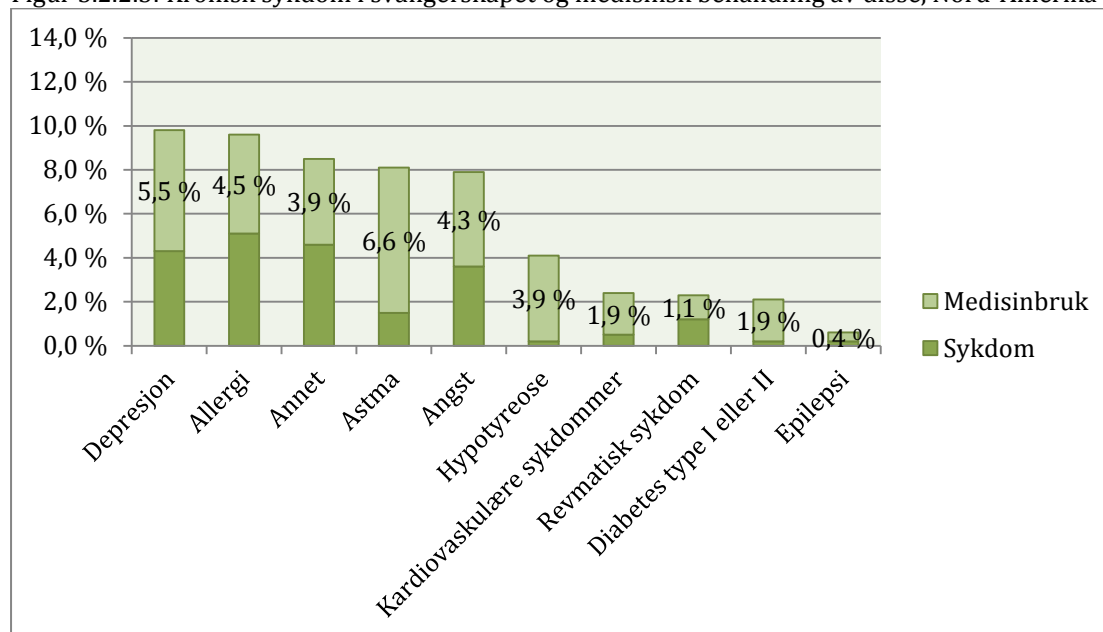


*selv-rapportert av kvinnene i studien.

Prevalens av kronisk sykdom og behandling

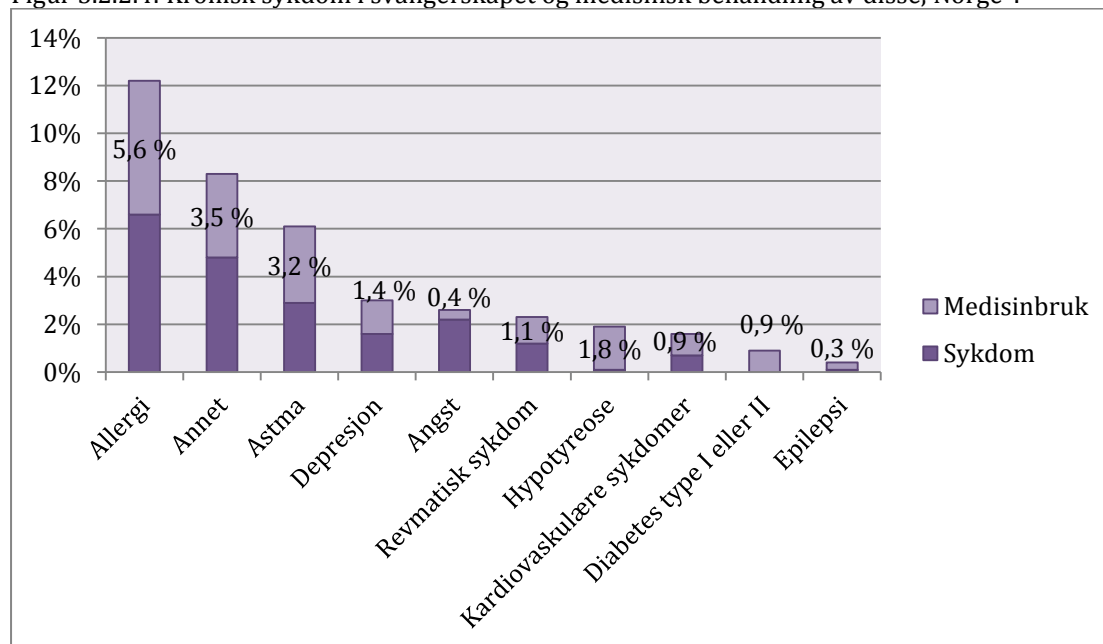
De nordamerikanske kvinnene i studien viser en større frekvens av kroniske sykdommer og medisinsk behandling av disse enn de norske kvinnene, med unntak av allergi, der de norske kvinnene har en prevalens på 12,2% mot 9,6% blant nordamerikanske kvinner. Amerikanske kvinner er i tillegg relativt ofte behandlet med legemidler for angst og depresjon sammenlignet med norske kvinner.

Figur 5.2.2.3: Kronisk sykdom i svangerskapet og medisinsk behandling av disse, Nord-Amerika*.



*selv-rapportert av kvinnene i studien.

Figur 5.2.2.4: Kronisk sykdom i svangerskapet og medisinsk behandling av disse, Norge*.



*selv-rapportert av kvinnene i studien.

Legemiddelbruk i de tre trimestrene

Bruken av legemidler over de tre trimestrene viser at både norske og nordamerikanske kvinner oftest benytter legemidler i 2.trimester, både for legemidler mot akutt og kronisk sykdom, vist i tabell 5.2.2.2. Videre viser resultatene at legemiddelbruken er lavest i 3.trimester.

Tabell 5.2.2.2: Legemiddelbruk fordelt over 1, 2 og 3 trimester.

	Norge n (%)	Nord-Amerika n (%)
Legemidler mot akutt sykdom		
1. trimester	467 (36.3)	316 (59.4)
2. trimester	549 (42.6)	322 (60.5)
3. trimester	461 (35.8)	251 (47.2)
Legemidler mot kronisk sykdom		
1. trimester	125 (9.7)	100 (18.8)
2. trimester	132 (10.2)	96 (18.0)
3. trimester	101 (7.8)	74 (13.9)

Mest brukte legemidlene mot akutt sykdom

Paracetamol var relativt hyppig brukt ved akutt sykdom, blant annet ved hodepine, smerter i nakken, ryggen og bekken og i forbindelse med forkjølelse, som vist i tabell 5.2.2.3. Dette var gjeldene i både Norge og Nord-Amerika. Paracetamol er imidlertid oftere brukt blant nordamerikanske kvinner sammenlignet med norske kvinner. Nordamerikanske kvinner bruker også oftere kalsiumforbindelser (syrenøytraliserende) i forbindelse med halsbrann fremfor midler mot mavesår og sure oppstøt, i motsetning til norske kvinner som oftere bruker midler mot mavesår og sure oppstøt fremfor syrenøytraliserende. I situasjoner med kvalme bruker norske kvinner oftest allergi medisiner (piperazinderivater) og kvalmestillende medisiner. I Nord-Amerika benyttet de også disse type legemidlene, men majoriteten benyttet seg av en annen type allergi medisin som ikke finnes på det norske markedet i dag. De nordamerikanske kvinnene benyttet også denne allergimedisinen mot søvnproblemer. Ved forstoppelse valgte de fleste kvinner i Norge å bruke osmotisk virkende midler til sammenligning med de nordamerikanske kvinnene som oftest benyttet bløtgjørende midler.

Tabell 5.2.2.3: Mest brukte legemidler mot akutt sykdom.

ATC (Legemidler)*	Norge n(%)	Nord-Amerika n(%)
Hodepine		
N02BE01 (paracetamol)	345 (26,8)	205 (38,5)
Halsbrann		
A02AC (Kalsiumforbindelser)	12 (0,9)	123 (23,1)
A02B (Midler mot ulcus og gastroøsofageal reflukssykdom)	205 (15,9)	58 (10,9)
Forkjølelse		
N02BE01 (Paracetamol)	50 (3,9)	67 (12,6)
UVI		
J01C (Beta-laktamantibakterielle midler, Penicillins)	65 (5,0)	16 (3,0)
Smerter i nakke, rygg eller bekken		
N02BE01 (paracetamol)	99 (7,7)	99 (18,6)
Kvalme		
R06AA (Aminoalkyl eter)1	-	67 (12,6)
R06AE (Piperazinderivater)	42 (3,3)	5 (0,9)
A03FA01 (metoklopramid)	37 (2,9)	10 (1,9)
Forstoppelse		
A06AA (Bløtgjørende midler)	-	40 (7,5)
A06AD (Osmotisk virkende midler)	55 (4,3)	4 (0,8)
Andre infeksjoner		
G01A (Antiinfektiva og antiseptika, ekskl. kombinasjoner med kortikosterioder)	29 (2,3)	16 (3,0)
Søvnproblemer		
R06AA (Aminoalkyl eter)1	-	19 (3,6)
R06AD (Fenotiazinderivater)	4 (0,3)	1 (0,2)

*Selv-rapportert av kvinnene, ¹Ikke på det norske markedet.

Mest brukte legemidler mot kronisk sykdom

Bruk av legemidler mot kronisk sykdom er relativt likt mellom norske og nordamerikanske kvinner, med unntak av legemidler mot depresjon, revmatiske lidelser, kardiovaskulære lidelser og epilepsi, som vist av tabell 5.2.2.4. Nordamerikanske kvinner bruker flere forskjellige typer antidepressiva, i tillegg er det registrert bruk av benzodiazepiner. I Norge er det ikke registrert bruk av benzodiazepiner mot depresjon for de gravide kvinnene. Mens det i Nord-Amerika ses bruk av glukokortikoider mot revmatiske lidelser, er det ikke registrert bruk av dette i Norge. Likeledes er det heller ikke registrert bruk av metyldopa for norske kvinner, men for nordamerikanske kvinner er dette det mest brukte legemiddelet for kardiovaskulære lidelser. Epilepsi behandles med antiepileptika i begge nasjoner, men med ulike legemidler innen denne gruppen med legemidler.

Tabell 5.2.2.4: Mest brukte legemidler mot kroniske sykdommer.

ATC (Legemidler)*	Norge n(%)	Nord-Amerika n(%)
Allergi		
R06AE (Piperazinderivater, for systemisk bruk)	33 (2,6)	10 (1,9)
R06AB (Substituerte alkylaminer)	13 (1,0)	1 (0,2)
Andre sykdommer		
N02CC (selektive serotonin 5HT1 agonister)	2 (0,2)	2 (0,4)
Astma		
R03AC (selektive beta2-agonister)	24 (1,9)	32 (6,0)
Hypotyreose		
H03AA (tyroid hormoner)	23 (1,8)	21 (3,9)
Depresjon		
N06AB (selektive serotonin reopptaks hemmere)	14 (1,1)	14 (1,7)
N06AX (andre antidepressiva)	3 (0,2)	15 (2,8)
N03AE (benzodiazepiner derivatives)	-	2 (0,4)
Revmatisk sykdom		
H02AB (Glukokortikoider)	-	4 (0,8)
L04AB (tumor nekrose faktor alfa)	1 (0,1)	3 (0,6)
P01BA (Aminoquinoloner)	1 (0,1)	3 (0,6)
Kardiovaskulær sykdommer		
C02AB (Metyldopa)	-	5 (0,9)
B01AB (heparingruppen)	3 (0,2)	1 (0,2)
C07AG (Alfa- og betablokkere)	3 (0,2)	1 (0,2)
Diabetes I eller II		
A10A (insulin og analoger)	10 (0,8)	5 (0,9)
A10BA (biguanider)	1 (0,1)	5 (0,9)
Angst		
N06AB (selektive serotonin reopptaks hemmere)	2 (0,2)	9 (1,7)
Epilepsi		
N03AB (hydantoin derivater)	-	3 (0,6)
N03AF (karboksamide derivater)	-	1 (0,2)
N03AX (andre antiepileptika)	2 (0,2)	-

*Selv-rapportert av kvinnene.

Mest brukte OTC-preparater etter indikasjon

Halvparten av alle gravide bruker reseptfritt paracetamol mot smerter i svangerskapet. I tillegg bruker 25,2% av kvinnene i Norge nesenspray i svangerskapet i motsetning til kvinner i Nord-Amerika hvor bare 3,4% bruker nesenspray under svangerskapet.

Tabell 5.2.2.5: Mest brukte OTC-preparater etter indikasjon.

OTC-preparater	Norge	Nord-Amerika
	(n=909) n(%)	(n=344) n(%)
Smertestillende		
N02BE01 (paracetamol)	663 (51.5)	262 (49.2)
M01AE (propionsyrederivater)	65 (5.0)	38 (7.1)
Nesespray		
R01AA (Adrenergika, usammensatte preparater)	325 (25.2)	18 (3.4)
Halsbrann		
A02BX (Andre midler mot ulcus og gastroøsofageal reflukssykdom)	249 (19.3)	4 (0.8)
A02AC (Kalsiumforbindelser)	10 (0.8)	69 (13.0)
Kvalme		
R06AA (Aminoalkyleter)*	-	49 (9.2)
R06AE (piperazinderivater)	62 (4.8)	3 (0.6)
Forstoppelse		
A06AD (Osmotisk virkende midler)	65 (5.0)	2 (0.4)
A06AA (bløtgjørende midler)	-	38 (7.1)

*Ikke på det norske markedet.

Faktorer assosiert med legemiddelbruk

Som det fremkommer av tabell 5.2.2.6 under er paritet en faktor som har innvirkning både på bruk av akutt og kronisk medisinerer for norske og nordamerikansk kvinner. I tillegg har alder, utdanning og risikooppfattelse assosiasjon med bruk av legemidler for kronisk sykdom blant nordamerikanske kvinner. Videre er bruk av folsyre og alkoholkonsum assosiert med bruk av legemidler mot akutt sykdom i Nord-Amerika. Blant norske kvinner var også utdanning en faktor med innvirkning på bruk av legemidler mot kronisk sykdom.

Table 5.2.2.6: Faktorer assosiert med medisinbruk.

Faktorer	Legemidler mot akutt sykdom		Legemidler mot kronisk sykdom	
	Norge OR (95% CI)	Nord-Amerika OR (95% CI)	Norge OR (95% CI)	Nord-Amerika OR (95% CI)
Alder				
<20	1.33 (0.53-3.29)	0,53 (0,24-1,20)	0.92 (0.25-3.31)	0,42 (0,13-1,31)
21-30	Referanse	Referanse	Referanse	Referanse
31-40	0.89 (0.67-1.19)	1,19 (0,68-2,07)	0.93 (0.63-1.38)	2,06 (1,10-3,86)
41-54	2.54 (0.32-20.49)	0,35 (0,06-2,14)	1.37 (0.09-22.15)	1,66 (0,29-9,50)
Sivil status				
Gift/ Samboer	0.74 (0.36-1.49)	1,76 (0,98-3,16)	0.53 (0.23-1.23)	2,03 (0,99-4,19)
Parietet				
>1 barn	1.32 (1.00-1.73)	1,86 (1,13-3,06)	1.61 (1.10-2.35)	2,21 (1,24-3,95)
Utdannelse				
<Videregående	2.10 (0.85-5.14)	1,27 (0,25-6,35)	2.86 (1.02-8.00)	0,64 (0,06-7,58)
Videregående	Referanse	Referanse	Referanse	Referanse
>Videregående	0.89 (0.64-1.23)	1,45 (0,85-2,48)	0.86 (0.55-1.33)	2,43 (1,24-4,77)
Annen utdanning	1.09 (0.73-1.63)	2,46 (0,80-7,60)	0.85 (0.49-1.47)	3,21 (0,88-11,70)
Bruk av folsyre i svangerskapet	1.13 (0.62-2.07)	2,28 (1,11-4,66)	0.67 (0.43-2.15)	24,14 (3,09-188,83)
Røyking i svangerskapet	2.15 (1.09-4.26)	1,18 (0,53-2,63)	2.20 (0.97-5.02)	1,28 (0,52-3,18)
Alkohol konsum i svangerskapet	3.47 (1.23-9.78)	2,28 (1,00-5,21)	2.91 (0.86-9.81)	2,32 (0,94-5,74)
Depresjon*	1.56 (0.95-2.56)	1,02 (0,50-2,06)	1.72 (0.93-3.20)	1,78 (0,82-3,84)
Risikooppfattelse¹				
<2	1.33 (0.98-1.84)	1,52 (0,76-3,01)	1.72 (1.10-2.68)	0,99 (0,46-2,12)
3-5	Referanse	Referanse	Referanse	Referanse
6-10	1.05 (0.62-1.80)	1,19 (0,51-2,81)	1.30 (0.62-2.75)	0,81 (0,31-2,13)
>10	1.02 (0.52-2.02)	0,69 (0,34-1,38)	0.62 (0.19-2.00)	0,32 (0,14-0,75)

* Resultat lik eller mer enn 13 i EPDS skalaen, ¹Baseline risiko.

5.2.3 Bruk av urter i Svangerskapet

Totalt antall kvinner i Nord-Amerika som benyttet seg av urte preparater var 141 (26,5%), og 213 (16,3%) for Norge.

"I used marijuana which was a huge relief and helped with nausea, sleeping, mood etc. A lifesaver." Kvinne fra Wisconsin, USA, 27 år.

Faktorer assosiert med urtebruk i Norge

Faktorer som var assosiert med urtebruk blant norske kvinner var bruk av medisiner mot kronisk sykdom og depresjon, der kvinner med depresjon hadde nesten dobbelt så stor sannsynlighet for bruk av urter sammenlignet med kvinner som ikke var deprimerte (OR: 1.7, 95% CI: 1.11-2.59) og kvinner som brukte medisiner mot kronisk sykdom hadde nesten

dobbelt så stor sannsynlighet for urtebruk i forhold til kvinner som ikke brukte medisiner mot kronisk sykdom (OR:1.5, 95% CI: 1.00-2.14).

Faktorer assosiert med urtebruk i Nord-Amerika

Bruk av urter i svangerskapet i Nord-Amerika var assosiert blant annet med alkoholbruk i svangerskapet. Kvinnene som drakk alkohol under svangerskapet hadde over to ganger så høy sannsynlighet for bruk av urter sammenlignet med kvinner som ikke drakk alkohol under svangerskapet. (OR: 2.4, 95% CI: 1.48-3.81). Assosiasjon mellom grad av utdanning og bruk av urter kunne også ses av resultatene. Kvinner som hadde mer enn videregående utdanning var nært opp til tre ganger så sannsynlig til å rapportere bruk av urter sammenlignet med kvinner som kun hadde videregående utdanning (OR: 2.8, 95% CI: 1.66-4.84). I både Norge og Nord-Amerika er det ingefær (8.4% og 10.9%) som brukes mest under svangerskapet.

Tabell 5.2.3.1: De mest brukte urteremediene under svangerskapet

Urter*	Norge n=1288 n(%)	Nord-Amerika n=532 n(%)
Ingefær	108 (8,4)	58 (10,9)
Tranebær	55 (4,3)	9 (1,7)
Europeisk bringebær	31 (2,4)	23 (4,3)
Ukjent urtepreparat	7 (0,5)	6 (1,1)
Andre urtepreparater	6 (0,5)	24 (4,5)
Tysk kammomille	2 (0,2)	8 (1,5)
Peppermynthe/menthe balsamea	1 (0,1)	16 (3,0)
Loppefrø	1 (0,1)	28 (5,3)

*Selv-rapportert av kvinnene i studien.

5.2.4 Risikooppfattelse i svangerskapet

"Ville brukt mer smertestillende medisiner hvis jeg var sikker på at dette ikke kunne være skadelig for barnet. Terskelen min for å ta medisiner er meget høy i svangerskapet for å være sikker på å unngå noe som kan være farlig for baby." Norsk kvinne fra Troms, 34 år.

Relativ risikooppfattelse

Relativ risiko for å få et barn med misdannelser er som tidligere nevnt rundt 3-5%, og 29.5% av kvinnene i Nord-Amerika og 27.6% i Norge estimerte dette. 4.0% og 17.5% av kvinnene i henholdsvis Norge og Nord-Amerika overestimerte baseline-risikoen til å være mer enn 10%.

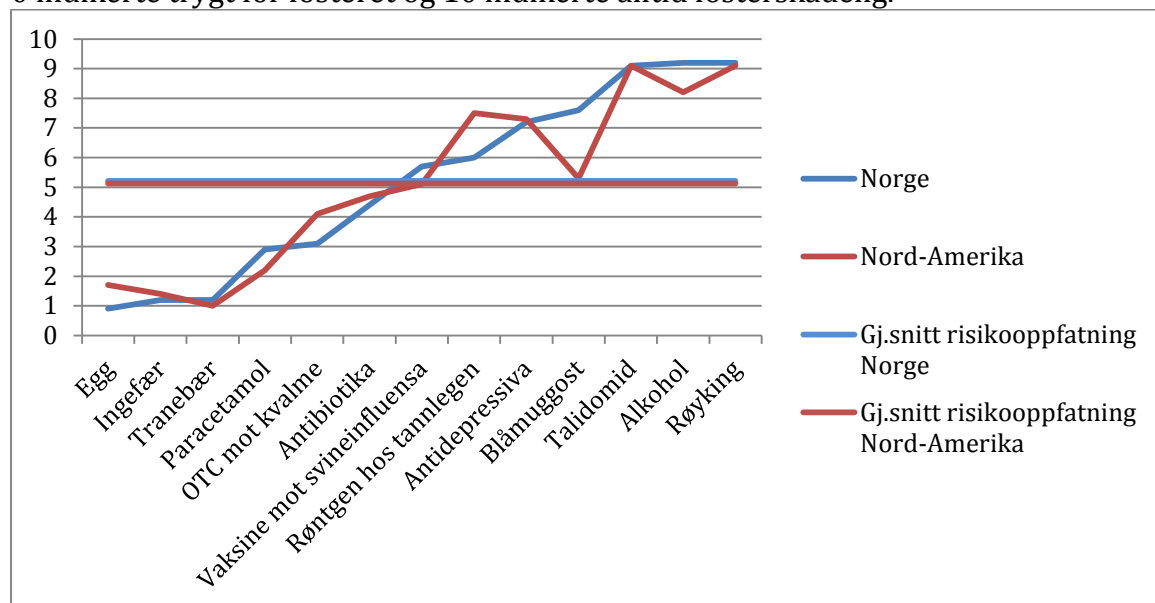
I tillegg estimerte 53.2% og 32.7% av kvinnene fra henholdsvis Norge og Nord-Amerika at baseline-risikoen lå under 2%.

Gjennomsnitt av risikooppfattelse for de 13 studerte stoffene, matvarene og kjemikaliene

Resultatene vist i figur 5.2.4.1 viser en generell overestimering av risiko for de 13 substansene listet opp, og at gjennomsnittrisikoppfattelsen er relativ lik for Norge og Nord-Amerika med noen unntak. Kvinnene i både Norge og Nord-Amerika estimerte at røyking under svangerskapet er mer skadelig for barnet enn thalidomid. Thalidomid, alkohol og røyking var estimert som de skadeligste substansene i både Norge og Nord-Amerika. Kvinnene i både Norge og Nord-Amerika oppfatter naturmidler som relativt trygge. Svineinfluensavaksinen oppfattes som skadelig for fosteret med en gjennomsnittsskår på rundt 5 for begge nasjoner.

Figur 5.2.4.1: Gjennomsnittlig risikoskår for hver av de 13 studerte stoffene, matvarene og kjemikaliene.

0 indikerte trygt for fosteret og 10 indikerte alltid fosterskadelig.



Sammenheng mellom gjennomsnittrisikoppfattelse og bruk av legemidler

Videre viser resultatene fra både Norge og Nord-Amerika at risikoppfattelsen for utvalgte legemidler/nyttelsesmidler er høyere blant kvinner som ikke benytter seg av legemidlene/nyttelsesmidlene listet opp i tabell 5.2.4.1 sammenlignet med kvinner som

benytter seg av disse. I begge land/kontinenter er paracetamol den substansen som viser størst sprik i risikooppfattelsen mellom bruker og ikke-bruker av substansen.

Tabell5.2.3.2: Sammenhenger mellom risikooppfattelse og bruk av legemidler under svangerskapet.

Legemidler/nyttelsesmidler	Gjennomsnittlig risikooppfattelse^a		P-verdi	Forholdstallet for risikoskår for ikke-brukere/brukere
	Ikke-bruker av indikert substans	Bruker av indikert substans		
Nord-Amerika				
Antidepressiva	7.5	5.0	<0.000	1.5
Paracetamol	3.3	1.6	<0.000	2.2
Legemidler mot kvalme	4.4	2.3	<0.000	1.9
Antibiotika	5.1	2.8	<0.000	1.8
Alkohol	8.6	6.7	<0.000	1.3
Røyking	9.3	7.9	<0.000	1.2
Ingefær	1.6	0.3	<0.000	5.3
Norge				
Antidepressiva	7.1	4.4	<0.000	1.6
Paracetamol	3.7	2.2	<0.000	1.7
Legemidler mot kvalme	3.2	2.1	<0.000	1.5
Antibiotika	4.5	3.5	<0.000	1.3
Alkohol	9.3	7.6	<0.000	1.2
Røyking	9.3	7.6	<0.000	1.2
Ingefær	1.2	0.6	<0.000	2.0

Faktorer assosiert med risikooppfattelse i Norge

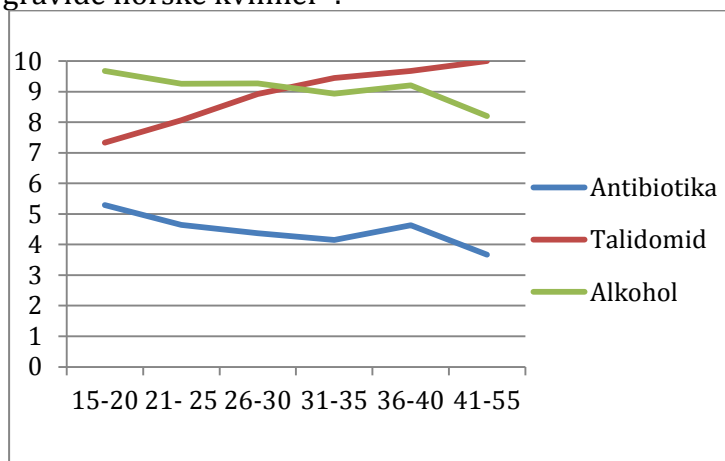
De norske kvinnene i studien som ikke var gravide eller ikke brukte medisiner for akutt eller kronisk sykdom, hadde en høyere risikooppfattelse for paracetamol enn kvinnene som henholdsvis var gravide eller brukte legemidler mot akutt eller kronisk sykdom (p-verdi <0.05)

Videre var risikooppfattelsen for antibiotika høyere for førstegangsfødende, single/skilte/annet, kvinner som brukte urter og kvinner som ikke brukte medisiner mot akutt eller kronisk sykdom sammenlignet med kvinner som ikke var førstegangsfødende, gifte/samboer, ikke brukte urter eller brukte legemidler mot akutt eller kronisk sykdom (p-verdi<0.05). Videre hadde norske kvinner som var gravide da de svarte på undersøkelsen en gjennomsnittlig lavere risikooppfattelse for antidepressiva enn kvinner som akkurat hadde født. I tillegg hadde kvinner som benyttet medisiner mot akutt sykdom en lavere risikooppfatting for svineinfluensavaksinen enn kvinnene som ikke brukte medisiner mot akutt sykdom (p-verdi<0.05).

Faktorer assosiert med risikooppfattelse i Nord-Amerika

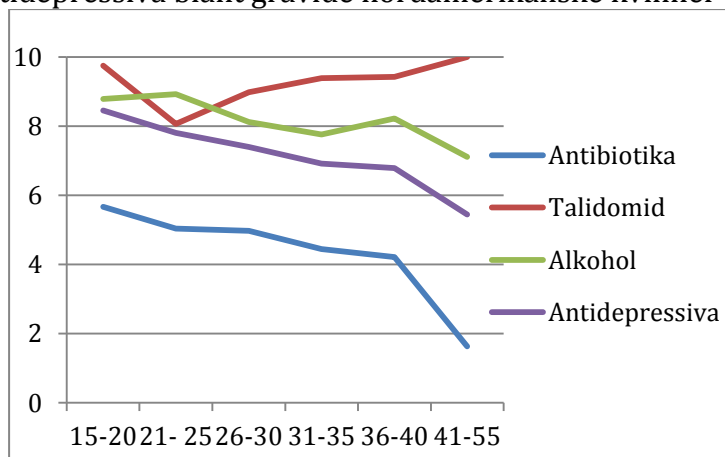
Nordamerikanske kvinner som enten ikke røyket, var single/gifte/annet eller ikke brukte legemidler mot akutt eller kronisk sykdom hadde en høyere risikooppfattelse av paracetamol enn kvinnene som røyket, var gifte/samboere eller benyttet medisiner mot akutt eller kronisk sykdom (p-verdi<0.05). Videre hadde nordamerikanske kvinner som enten var førstegangsfødende eller ikke brukte legemidler mot akutt eller kronisk sykdom en høyere risikooppfattelse av antibiotika enn kvinnene som enten ikke var førstegangsfødende eller benyttet legemidler mot akutt eller kronisk sykdom (p-verdi<0.05). Utfyllende tabell i vedlegg 4.

Figur 5.2.4.2: Assosiasjon mellom alder og risikooppfattelse for antibiotika, talidomid og alkohol blant gravide norske kvinner*.



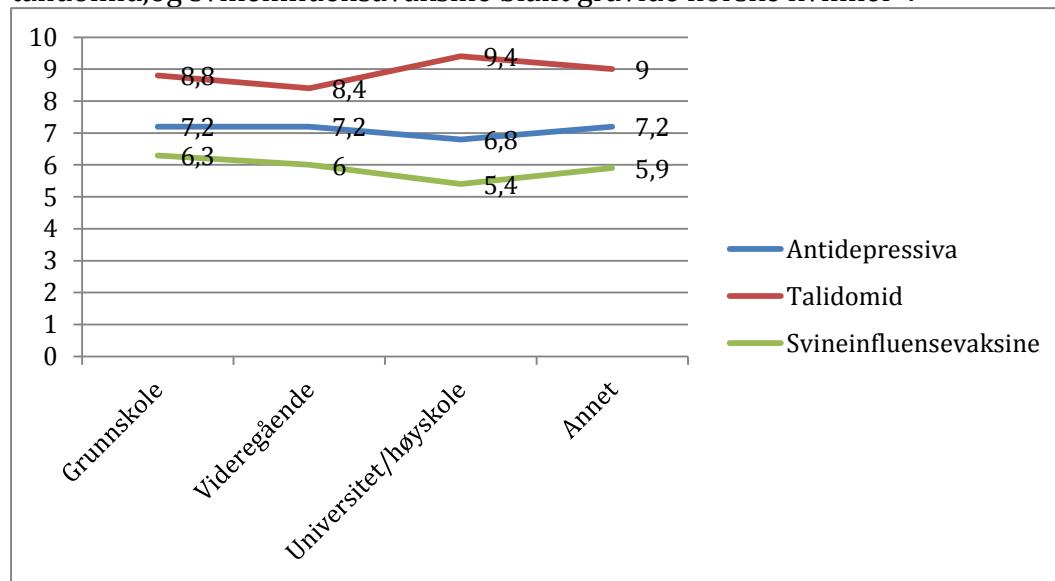
*P-verdi<0.05

Figur 5.2.4.2: Assosiasjon mellom alder og risikooppfattelse for antibiotika, talidomid, alkohol og antidepressiva blant gravide nordamerikanske kvinner*.



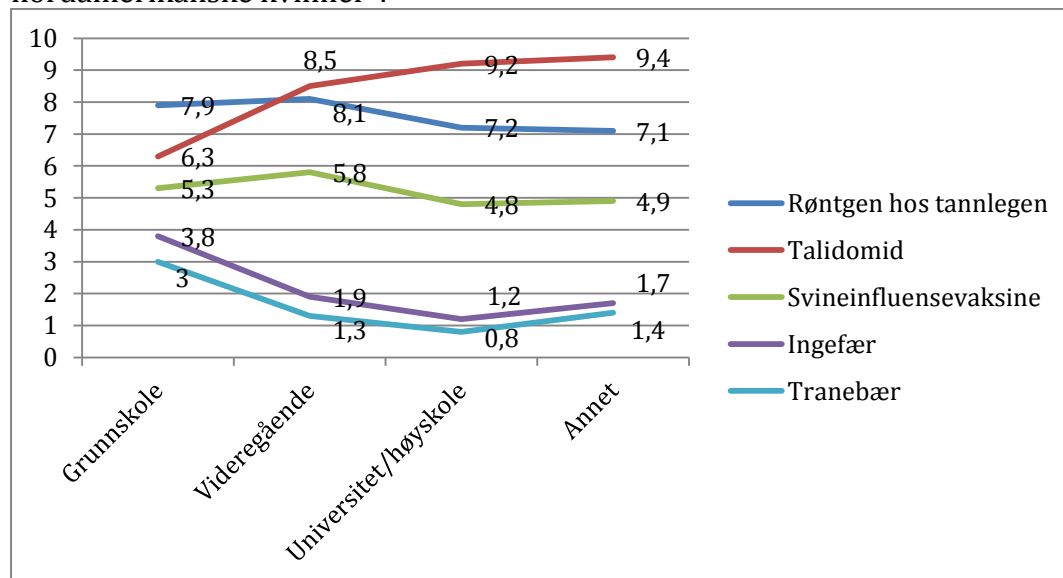
*P-verdi<0.05

Figur 5.2.4.4: Assosiasjon mellom utdanning og risikooppfattelse for antidepressiva, talidomid, og svineinfluensavaksine blant gravide norske kvinner*.



*P-verdi<0.05

Figur 5.2.4.3: Assosiasjon mellom utdanning og risikooppfattelse for røntgen hos tannlegen, talidomid, svineinfluensavaksine, ingefær og tranebær blant gravide nordamerikanske kvinner*.



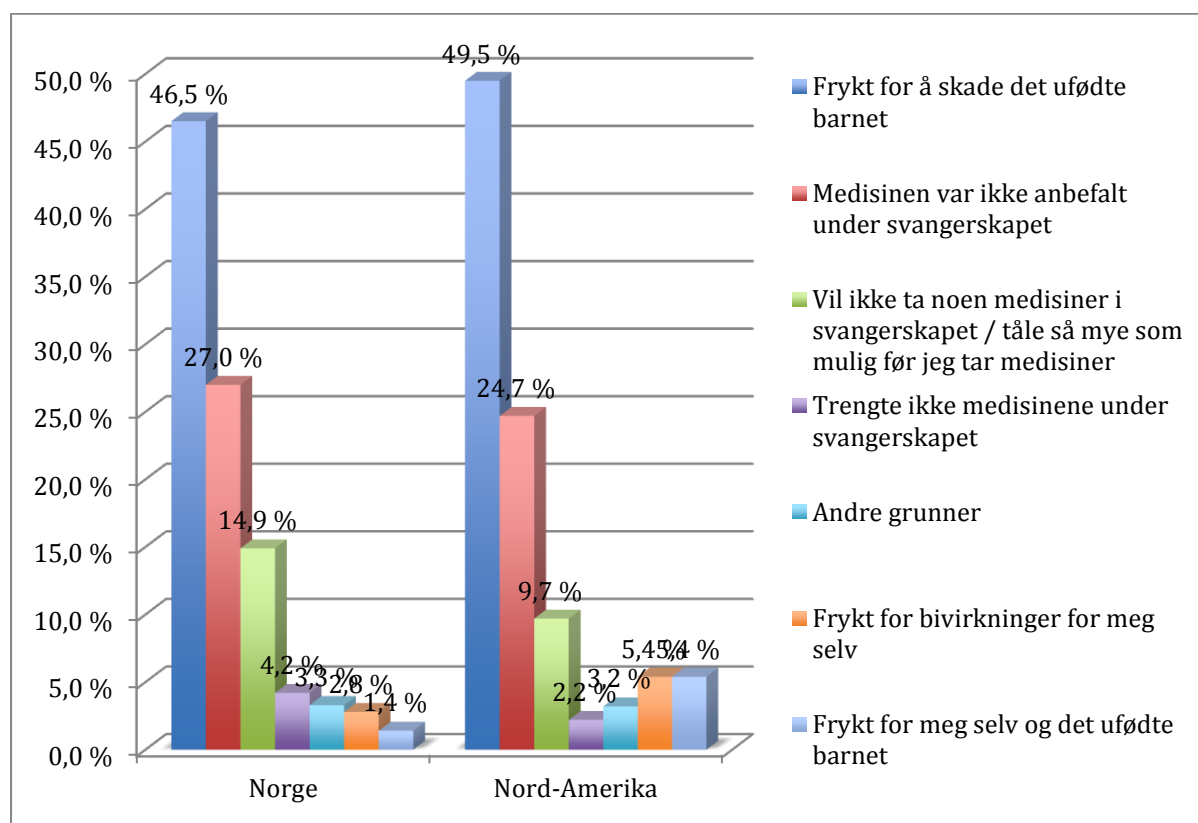
*P-verdi<0.05

5.2.5 Etterlevelse i svangerskapet

Etterlevelse av anbefalt medisinsk behandling

I Nord-Amerika, 22,2% av de deltagende kvinnene selv-rapportert at de ikke var adherent til sine foreskrevne medisiner. Legemidlene kvinner unngikk mest var antidepressiva (3,6%), antibakterielle midler til systemisk bruk (2,8%), analgetika (2,4%), psykoanaleptika (2,1%), og antihistaminer for systemisk bruk (1,7%). I Norge var det registret 22,0% kvinner som ikke fulgte sin medisinske behandling. Av disse var det analgetika (4,1%), antihistaminer til systemisk bruk (3,6%), antimikrobielle midler til systemisk bruk (1,6%), psykoanaleptika (1,4%) og antiinflammatoriske- og antirevmatiske midler som var unngått mest frekvent.

Figur 5.2.5.1: Årsaker til non-adherence.



5.2.6 Holdninger (BMQ)

Holdninger til legemidler

I tabell 5.2.6.1 fremkommer det at bruk av legemidler mot kroniske sykdommer har en innvirkning på kvinnenes generelle holdninger til legemidler både i Norge og i Nord-Amerika. Kvinnene som bruker legemidler mot kronisk sykdom er mer frekvent enig i at legemidler er fordelaktig, og mer frekvent uenig i at legemidler er generelt skadelig enn kvinnene som ikke bruker legemidler mot kronisk sykdom. Detaljerte tabeller og figurer angående fordeling av befolkningen mellom grad av enighet til de ulike utsagnene er listet opp i vedlegg 2 og 3.

Holdninger til utsagn

Videre viser resultater fra tabell 5.2.6.2 at de samme faktorene gjelder for holdninger til utsagn angående avholdenhet til legemidler i størst mulig grad og at bruk av urtepreparater er mer fordelaktig å bruke fremfor konvensjonelle legemidler. Norske kvinner som bruker legemidler mot kronisk sykdom er likevel mer frekvent enig til utsagn 1 enn kvinner som ikke bruker legemidler mot kronisk sykdom.

Tabell 5.2.6.1: Holdninger til legemidler.

	Enig (skår 13-20)			Usikker (skår 9-12)			Uenig (skår 4-8)		
	Totalt	Kronisk medisin- bruk	Ingen Kronisk medisin- bruk	Totalt	Kronisk medisin- bruk	Ingen Kronisk medisin- bruk	Totalt	Kronisk medisin- bruk	Ingen Kronisk medisin- bruk
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nord-Amerika	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)	(n=119)	(n=413)
BMQ	287 (53.9)	60 (50.4)	227 (55.0)	187 (35.2)	50 (42.0)	137 (33.2)	49 (9.2)	9 (7.6)	40 (9.7)
Overforbruk									
BMQ	146 (27.4)	17 (14.3)	129 (31.2)	218 (41.0)	40 (33.6)	178 (43.1)	159 (29.9)	60 (50.4)*	99 (24.0)
Skadelig									
BMQ Fordel	345 (64.8)	87 (73.1)	258 (62.5)	126 (23.7)	20 (16.8)	106 (25.7)	51 (9.6)	11 (9.2)	40 (9.7)
Norge	(n=1288)	(n=192)	(n=1096)	(n=1288)	(n=192)	(n=1096)	(n=1288)	(n=192)	(n=1096)
BMQ	720 (55.9)	103 (53.6)	617 (56.3)	493 (38.3)	76 (39.6)	417 (38.0)	51 (4.0)	9 (4.7)	42 (3.8)
Overforbruk									
BMQ	231 (17.9)	22 (11.5)	209 (19.1)	719 (55.8)	9 (4.7)	625 (57.0)	316 (24.5)	76 (39.6)*	240 (21.9)
Skadelig									
BMQ Fordel	1189 (92.3)	181 (94.3)	1008 (92.0)	78 (6.1)	10 (5.2)	68 (6.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

P-verdi <0,000 for sammenligning av medisinbruk for kronisk sykdom med ingen bruk av medisiner for kronisk sykdom, (referanse gruppe Enig).

Tabell 5.2.6.2: Holdninger til utsagn om legemidler.

Utsagn	Enig (skår 13-20)				Usikker (skår 9-12)				Uenig (skår 4-8)			
	Totalt	Kronisk medisin- bruk	Ingen Kronisk medisin- bruk	n (%)	Totalt	Kronisk medisin- bruk	Ingen Kronisk medisin- bruk	n (%)	Totalt	Kronisk medisin- bruk	Ingen Kronisk medisin- bruk	n (%)
Nord-Amerika												
	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)	(n=119)	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)
1^a	159 (29.9)	28 (23.5)	131 (31.7)	114 (21.4)	30 (25.2)	84 (20.3)	251 (47.2)	60 (50.4)	191 (46.2)	191 (46.2)	191 (46.2)	191 (46.2)
2^b	295 (55.5)	60 (50.4)	235 (56.9)	101 (19.0)	28 (23.5)	73 (17.7)	130 (24.4)	31 (26.1)	99 (24.0)	99 (24.0)	99 (24.0)	99 (24.0)
3^c	140 (26.3)	21 (17.6)	119 (28.8)	203 (38.2)	38 (31.9)	165 (40.0)	181 (34.0)	60 (50.4)*	121 (29.3)	121 (29.3)	121 (29.3)	121 (29.3)
Norge												
	(n=1288)	(n=192)	(n=1096)	(n=1288)	(n=192)	(n=1096)	(n=1288)	(n=192)	(n=1288)	(n=192)	(n=1096)	(n=1288)
1^a	1042 (80.9)	157 (81.8)	885 (80.7)	41 (3.2)	5 (2.6)	36 (3.3)	200 (15.5)	30 (15.8)	170 (15.5)	170 (15.5)	170 (15.5)	170 (15.5)
2^b	861 (66.8)	108 (56.3)	753 (68.7)*	305 (23.7)	55 (28.6)	250 (22.8)	116 (9.0)	29 (15.1)	87 (7.9)	87 (7.9)	87 (7.9)	87 (7.9)
3^c	181 (14.1)	16 (8.3)	165 (15.1)	579 (45.0)	81 (42.2)	498 (45.4)	524 (40.7)	95 (49.5)*	429 (39.1)	429 (39.1)	429 (39.1)	429 (39.1)

^a Jeg har en høyere terskel for å bruke medisiner når jeg er gravid i forhold til når jeg ikke er gravid.

^b Selv om jeg er syk og kunne benyttet meg av medisiner, er det bedre for fosteret at jeg avstår fra å bruke de.

^c Gravide kvinner burde fortrinnsvis bruke urte-preparater fremfor konvensjonelle medisiner.

* P-verdi <0,05 for sammenligning av medisinbruk for kronisk sykdom med ingen bruk av medisiner for kronisk sykdom, (referanse grupper Enig-Uenig).

5.2.7 Psykisk helse i svangerskapet

Depresjon før og etter svangerskapet

Majoriteten av kvinner med depressive symptomer i både Norge og Nord-Amerika var gravide da de svarte på undersøkelsen, listet i tabell 5.2.7.1. Det samme gjaldt for kvinner uten symptomer for depresjon.

Tabell 5.2.7.1: Kvinner med depressive symptomer i og etter svangerskapet.

	Norge n=1288		Nord-Amerika n=532	
	Gravid n=740*	Ikke gravid n=548*	Gravid	Ikke gravid
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Deprimert	89 (63.6)	51 (36.4)	60 (66.7)	30 (33.3)
Ikke deprimert	627 (57.0)	473 (43.0)	267 (63.6)	153 (36.4)

*24 kvinner fylte ikke ut EPDS spørsmålene.

Faktorer assosiert med depresjon i forbindelse med svangerskapet i Norge

I Norge var faktorer som viste assosiasjon med depressive symptomer alkoholbruk under svangerskapet, mangel på bruk av folsyre, røyking og utdanning. Både kvinner som hadde høyere grad av utdanning eller annet type utdanning enn videregående hadde mindre sannsynlighet for depressive symptomer enn kvinner med kun videregående utdanning (OR: 0.5, 95% CI: 0.31-0.69) og (OR: 0.4, 95% CI: 0.21-0.64). Både kvinner som røyket og kvinner som drakk alkohol under svangerskapet hadde dobbelt så stor sannsynlighet for depressive symptomer sammenlignet med kvinner som ikke røyket (OR: 2.1, 95% CI: 1.19-3.68) eller kvinner som ikke drakk alkohol (OR: 2.1, 95% CI: 1.00-4.23). Kvinnene som brukte folsyre i forbindelse med svangerskapet viste en lavere tendens til depressive symptomer sammenlignet med kvinner som ikke tok folsyre i forbindelse med svangerskapet (OR:0.3, 95% CI: 0.19-0.62).

Faktorer assosiert med depresjon i svangerskapet i Nord-Amerika

De nordamerikanske kvinnene i alderen under 20 år viste tre ganger så stor sannsynlighet for depressive symptomer sammenlignet med kvinner i alderen 21-30 år (OR:3.4, 95% CI: 1.56-7.22). Kvinner som var skilt/single/annet hadde dobbelt så stor sannsynlighet for depresjon i sammenligning med kvinner som var gift eller hadde samboer (OR: 1.9, 95% CI: 1.08-3.24). Videre, kvinner som viste økt sannsynlighet for depressive symptomer var kvinner som ikke brukte folsyre i svangerskapet (OR: 2.9, 95% CI: 1.40-5.91) eller var husmødre eller jobbsøkere sammenlignet med kvinner som hadde jobb som helsepersonell (OR: 3.4, 95%

CI: 1.35-8.72) og (OR: 5.9, 95% CI: 2.05-16.82). Kvinner med høyere grad av utdanning enn videregående sammenlignet med kvinner som kun hadde videregående utdanning hadde lavere sannsynlighet for depressive symptomer (OR:0.6, 95% CI: 0.36-1.00).

Bruk av antidepressiva ved depresjon

Av kvinnene som selv rapporterte at de hadde depresjon var omtrent halvparten av de nordamerikanske kvinnene medisinsk behandlet til sammenligning med norske kvinner der majoriteten ikke var behandlet (59.0%). Kvinner som ifølge EPDS viste tegn på depressive symptomer var i mindre grad medisinsk behandlet i både Norge og Nord-Amerika som det fremkommer av tabell 5.2.7.2. Kvinnene som både hadde selv-rapportert depresjon og registrert av EPDS med depressive symptomer var sjeldnere medisinsk behandlet for depresjon i Norge sammenlignet med kvinner i Nord-Amerika.

Tabell 5.2.7.2: Bruk av antidepressiva ved depresjon og symptomer på depresjon.

	Bruk av antidepressiva			
	Norge (n=1288)		Nord-Amerika (n=532)	
	Ja	Nei	Ja	Nei
Selv-rapportert depresjon (n=39)	16 (41.0%)	23 (59.0%)	Selv-rapportert depresjon (n=52)	27 (51.9%) 25 (48.1)
Deprimert ifølge EPDS (n=140)	3 (2.1%)	137 (97.9%)	Deprimert ifølge EPDS (n=90)	12 (13.3%) 78 (86.7%)
EPDS + Selv-rapportert (n=17)	3 (17.6%)	14 (82.4%)	EPDS + Selv-rapportert (n=24)	12 (50.0%) 12 (50.0%)

5.2.8 Bruk av internett og informasjonsbehov i svangerskapet

”Det burde vært klare retningslinjer på hva som kan og ikke kan brukes under graviditet- og dette bør gjøres lett tilgjengelig for gravide. Har selv opplevd å få forskjellige svar fra lege, apotek og jordmor, noe som gjør meg usikker engstelig og bekymret.” Norsk kvinne fra Rogaland, 24 år.

Hvilken kilder til informasjon bruker gravide kvinner mest?

Av 1288 kvinner i Norge oppgav 45,3% at de søkte informasjon angående medisiner under svangerskapet. Av 532 kvinner i Nord-Amerika oppgav 51,1% at de søkte informasjon angående medisiner under svangerskapet. Av disse var det legen, internett og personellet på

apoteket som var de hyppigst brukte kildene til informasjon i både Norge og Nord-Amerika (tabell 5.2.8.1).

Tabell 5.2.8.1: Informasjonskilder for medisiner.

Informasjonskilde*	Norge n=1288 n(%)	Nord-Amerika n=532 n(%)
Legen	454 (35.5)	213 (40.0)
Internett	289 (22.4)	168 (31.6)
Personell på apoteket	224 (17.4)	121 (22.8)
Jordmor	212 (16.5)	77 (14.5)
Pakningsvedlegget	209 (16.2)	67 (12.6)
Familie og venner	144 (11.2)	78 (14.7)
Personell i helsekostbutikk	13 (1.0)	10 (1.9)
Magasiner, media, etc.	12 (0.9)	7 (1.3)
Annet	9 (0.7)	4 (0.8)
Giftinformasjonssentre	3 (0.2)	3 (0.6)
Teratologi Informasjonssentre	1 (0.1)	60 (11.3)

*kvinnene hadde mulighet for å velge flere alternativer.

Konsekvens av motstridende kilder

Hele 48,9% av kvinnene i Nord-Amerika og 41.0% i Norge oppgav at de hadde innhentet informasjon fra flere kilder og at henholdsvis 23,1% og 25.0% av disse kildene igjen var motstridene. Videre viser resultatene at 46.7% av disse situasjonene i Nord-Amerika resulterte i at kvinnene ikke tok legemidlene sine og 47.0% i Norge.

Faktorer assosiert med internettbruk i Norge

De norske kvinnene som estimerte baseline risikoen til <2% hadde lavere sannsynlighet for bruk av internett som informasjonskilde enn kvinnene som estimerte baseline risikoen til 3-5% (OR:0.6, 95% CI: 0.44-0.95). I tillegg hadde kvinnene i aldersgruppen <20 år over fire ganger så stor sannsynlighet for å benytte internett som informasjonskilde sammenlignet med kvinner i aldersgruppen 21-30 (OR:4.5, 95% CI: 1.25-16.16).

Faktorer assosiert med internettbruk i Nord-Amerika

Nordamerikanske kvinner i alderen 31-40 år hadde dobbelt så stor sannsynlighet for å bruke internett som informasjonskilde når de innhentet informasjon angående sine legemidler sammenlignet med kvinner i aldersgruppen 21-30 år (OR:2.0, 95% CI: 1.16-3.28). Videre hadde kvinner som estimerte baseline risikoen til 6-10% lavere sannsynlighet for å ha benyttet internett som informasjonskilde enn kvinnene som estimerte den mer korrekte baseline risikoen på 3-5% (OR:0.5, 95% CI: 0.21-1.02). Kvinner som hadde unngått forskrevne legemidler hadde fire ganger så stor sannsynlighet for å ha benyttet internett som

informasjonskilde sammenlignet med kvinner som ikke brukte internett som informasjonskilde (OR:4.6, 95% CI: 2.37-8.86).

6 Diskusjon

6.1 Oppsummering av hovedresultater

De viktigste resultatene fra denne studien er som følger:

1. Medisinbruk i svangerskapet er vanlig i både Norge og Nord-Amerika.
2. Trender ved bruk av legemidler er i mange tilfeller forskjellig i Norge og Nord-Amerika.
3. Kvinner overestimerer ofte risikoen for teratogen effekt for en rekke substanser under svangerskapet.
4. Kvinner anser urtepreparater/naturmidler som tryggere i svangerskapet sammenlignet med legemidler.
5. Kvinner som benytter legemidler mot kroniske lidelser under svangerskapet har mer liberale holdninger til legemidler enn andre gravide kvinner.
6. Det forekommer en underdiagnostisering av depresjon for gravide kvinner som er en av flere mulige årsaker til at mange kvinner med depressive symptomer ikke er medisinsk behandlet.
7. Halvparten av alle gravide kvinner som opplever å få motstridene informasjon angående bruk av legemidler velger å ikke benytte de aktuelle legemidlene.

6.2 Legemiddelbruk i svangerskapet (i Norge og Nord Amerika)

Legemiddelbruk er mer frekvent blant nordamerikanske kvinner enn hos kvinner i Norge med unntak av OTC-preparater. Dette kan forklares ved at det advares mot bruk av OTC-preparater i retningslinjene for svangerskapsomsorgen i USA[17]. Jevnt over bruker flere nordamerikanske kvinner legemidler sammenlignet med norske kvinner. Dette gjelder også de tilfellene der prevalensen av sykdommen er høyere for norske kvinner. Eksempel på dette er bruk av medisiner mot kvalme, der prevalens av kvalme er størst i Norge, men likevel mer frekvent farmakologisk behandlet i Nord-Amerika. Interessant nok er ingen av de akutte sykdommene i verken Norge eller Nord-Amerika fullstendig farmakologisk behandlet. De akutte sykdommene som er farmakologisk behandlet i størst grad i begge nasjoner er

hodepine og infeksjonssykdommer deriblant UVI. Paracetamol er et legemiddel med lang klinisk erfaring på sikkerhet for gravide og er det legemiddelet som anbefales til gravide dersom de behøver smertelindrende behandling. Videre er paracetamol det mest brukte OTC-preparatet for både norske og nordamerikanske kvinner under graviditeten. Dette samsvarer med tidligere studier[44][1].

I forhold til norske kvinner er et større antall nordamerikanske kvinner behandlet for kroniske sykdommer. Til tross for at flere norske kvinner lider av allergi og dermed bruker legemidler mot allergi i større grad enn nordamerikanske kvinner, er likevel antall medisinsk behandlet i Nord-Amerika større sett i lys av prevalens til sykdommen. Årsaken til at flere nordamerikanske kvinner benytter legemidler sammenlignet med norske kan forklares ved økt prevalens av både kronisk og akutt sykdom (med de unntak som er nevnt for Norge). I tillegg kan dette forklares med at flere nordamerikanske kvinner har en lavere terskel for bruk av legemidler enn norske kvinner, hvilket underbygger at flere nordamerikanske kvinner er uenig i utsagnet ”Selv om jeg er syk og kunne benyttet meg av medisiner, er det bedre for fosteret at jeg avstår fra å bruke de”. Valg av preparater for behandling av akutt og kronisk sykdom er i Norge og Nord-Amerika i mange tilfeller ulikt. I noen tilfeller der valg av legemiddel for den aktuelle sykdommen er ulik mellom nasjonene kan det skyldes at preparatet ikke er tilgjengelig på markedet for de norske kvinnene, men i mange tilfeller kan dette også begrunnes med at anbefalinger og retningslinjer for behandling av de aktuelle sykdommene er varierer. I både Norge og Nord-Amerika er antihistaminer (allergimedisin) anbefalt til den gravide dersom andre ikke-farmakologiske metoder ikke gir optimal effekt[5, 17]. Ulikt valg av preparater over landegrensene skyldes at aminoalkyl eter, mest brukte preparatet mot kvalme i Nord-Amerika, ikke er tilgjengelig på det norske markedet.

Flere norske kvinner enn nordamerikanske kvinner benytter nesenspray under svangerskapet. Vasokonstriktive farmakodynamiske effekter indikerer at både xylometazolin og oksymetazolin er skadelig under graviditeten, men at det absorberes i lav grad når det administreres intranasalt, og dermed gir lav sannsynlighet for fosterskader. Det er et velkjent norsk problem/fenomen at nordmenn benytter nesenspray i utstrakt grad[196].

I Norge benyttes hovedsakelig romoppfyllende og volumøkende midler, i tråd med norske retningslinjene, mot forstoppelse[5][17]. Til sammenligning benytter nordamerikanske kvinner i størst grad bløtgjørende midler. Retningslinjene *Antenatal care-routine care for the*

healthy pregnant woman anbefaler kun ikke-farmakologisk behandling mot forstoppelse. Retningslinjene i Nord-Amerika for behandling av halsbrann er kun syrenøytraliserende[17], men i Norge er det i tillegg anbefalt alginsyrepreparater (ATC-kode A02B). Resultatene fra Norge og Nord-Amerika viser at kvinnene bruker dette, direkte i tråd med retningslinjene. Ved kroniske lidelser som depresjon og epilepsi viser nordamerikanske kvinner større grad av variasjon ved valg av preparat, enn norske kvinner. De nevnte sykdommene er mer frekvent hos nordamerikanske kvinner enn for norske, og resultatene tyder på mer konservativ og forsiktig bruk hos norske kvinner. Dette kan ses i lys av at 87,0% av kvinnene i en tidligere norsk studie overestimerte risikoen for antidepressive legemidler[1]. SSRI'er har ikke vist forhøyet sannsynlighet for hypertensive effekter på fosteret. Legemiddelet er derfor anbefalt ved depresjon da det forekommer lite bivirkninger for den gravide[5, 197]. I Nord-Amerika behandles gravide oftest med metyldopa ved kardiovaskulære lidelser. Blant de norske kvinnene rapporterte ingen bruk av metyldopa mot kardiovaskulære lidelser. Dette kan tilskrives at dette legemiddelet er utgått fra det norske markedet. Videre viser den gjennomførte studien at førstegangsfødende i begge nasjoner har en mer konservativ tilnærming til legemidler mot både akutt og kronisk sykdom sammenlignet med kvinner som har flere barn. Dette kan komme av at disse kvinnene ikke innehar den samme erfaringen med legemidler i svangerskapet som kvinner som har vært igjennom dette tidligere.

6.3 Bruk av urter i svangerskapet

Ingefær var det mest brukte urtepreparatet blant de gravide både i Norge og Nord-Amerika. Kvalme er utbredt i begge kontinenter og behandling med ingefær er godt dokumentert på effekt og sikkerhet for bruk under svangerskapet. Dette kan være mulig årsak til at ingefær er urtepreparatet som er mest benyttet av kvinnene i studien. Videre, bruker kvinner som er deprimerte oftere urter i svangerskapet enn kvinner som ikke er deprimerte. Dette kan relateres til frykt for skadelige effekter på barnet med legemidlene de bruker for sin sykdom, eller at kvinnene ikke har optimal effekt av legemidlene sine og ønsker å erstatte eller supplere disse med urtepreparater. Behandling med antidepressiva gir ofte ikke utslag før etter noen uker og kan ha uønskede bivirkninger, hvilket kan resultere i at kvinner med depresjon søker andre behandlingsalternativer, eksempelvis urtepreparater. Bruk av medisiner mot kroniske sykdommer er også assosiert med økt bruk av urter i svangerskapet for norske kvinner. Dette kan komme av et ønske om å supplere med urtepreparater som

undersøkelsen tyder på at gravide kvinner vurderer som relativt trygt å bruke under svangerskapet. Størsteparten av kvinnene i studien som brukte legemidler mot kronisk sykdom var uenig i at urtepreparater burde brukes istedenfor konvensjonelle legemidler. Dette kan tilsa at disse kvinnene ikke ønsker å bytte ut legemidlene sine med urtepreparater, men heller supplere allerede eksisterende medisinsk behandling med urtepreparater. For nordamerikanske kvinner var inntak av alkohol samt høyere utdanning assosiert med bruk av urter under svangerskapet. Kvinner som drakk alkohol under svangerskapet hadde en lavere risikooppfatning av ingefær enn kvinner som ikke drakk alkohol under svangerskapet, og kan om mulig ha en lavere risikooppfatning av urter. Dette kan være en mulig årsak til at disse kvinnene konsumerer mer urter under svangerskapet sammenlignet med kvinner som avstår fra alkohol under graviditeten. I tillegg hadde nordamerikanske kvinner med høyere utdanning lavere risikooppfatning av ingefær og tranebær sammenlignet med kvinner med kun videregående utdanning.

6.4 Kvinnenes risikooppfatning

Majoriteten av kvinnene i undersøkelsen anså den relative risikoen ved fødsel som lav. I Norge estimerte kun 4,0% at grunnrisikoen var over 10%, hvilket samsvarer med tidligere studier utført i Norge[1]. Blant nordamerikanske kvinner var det et større antall (17,5%) som estimerte risikoen til over 10%, men likevel representerer disse minoriteten av kvinnene i undersøkelsen. Som synliggjort i tidligere studier, overestimerer gravide kvinner risiko for teratogen effekt ved en rekke legemidler og substanser[1, 30]. I både Norge og Nord-Amerika hadde kvinnene en forhøyet risikooppfattelse for alle de 13 vurderte substanser i studien. Kvinnene rangerer røyking, talidomid og alkohol som de mest risikofylte substansene for fosteret i svangerskapet og vurderer naturmidler/urtepreparater som de minst risikofylte substansene. Røyking ble vurdert som mer skadelig enn talidomid i både Norge og Nord-Amerika. Økt risikooppfattelse for talidomid hadde sammenheng med økende alder, og kan være et mindre kjent legemiddel for yngre. Riktignok hadde kvinnene mulighet til å svare ”ukjent substans” der de ble bedt om å rangere de ulike substansenes risiko for teratogen effekt i spørreundersøkelsen. I Norge estimerte kvinnene i tillegg at alkohol var mer skadelig for fosteret enn talidomid. Stor mediendeckning og Helsedirektoratets kampanje for alkoholfritt svangerskap kan være medvirkende årsak til dette resultatet[9]. I hvilken grad kvinner rangerer risiko, bestemmes i stor grad hvorvidt de er brukere eller ikke-brukere av de aktuelle substansene/legemidlene. Førstegangsfødende, ikke-brukere av medisiner mot akutt eller

kronisk sykdom oppfattet antibiotika som mer risikabelt i begge nasjoner. Dette kan komme av at disse kvinnene ikke besitter tilsvarende erfaring med legemidler som kvinnene med flere fødsler bak seg som muligvis har fått relevant informasjon i de tilfellene de har fått forskrevet legemidler eller skaffet seg legemidler på apoteket. Risikooppfattelsen for antibiotika er også synkende etter alder, noe som kan tyde på at eldre kvinner om mulig har mer erfaring med antibiotika enn yngre kvinner. Kvinner i både Norge og Nord-Amerika hadde høy risikooppfattelse av vaksine mot svineinfluensa til tross for at nyere studier utført i flere land, deriblant Norge, har vist at denne ikke er forbundet med høyere risiko [99, 198, 199]. I 2010 var det stor mediedekning av narkolepsi som ny mulig bivirkning etter vaksinasjon mot svineinfluensaen med pandemrix[200]. Selv om dette har ført til en høy opplevelse av risiko ved vaksiner mot svineinfluensa konkluderer likevel en nyere studie med at det vil være uklokt å overføre den samme frykten til andre vaksiner som ikke har vist bivirkningen narkolepsi[201].

6.5 Etterlevelse i svangerskapet

Etterlevelsen av behandling med forskrevne legemidler i svangerskapet var tilsvarende for nordamerikanske kvinner som for norske. Tidligere studier har vist en lavere etterlevelse av legemidler sammenlignet med denne undersøkelsen[58, 59]. Dette kan være resultat av de tidligere studiene som påpeker dette har hatt positiv innvirkning på helsepersonell som dermed i større grad kan vektlegge relevant legemiddelinformering i møte med de gravide kvinnene. De vanligste årsakene til at kvinnene ikke etterlever medisinsk behandling, er frykt for barnets helse og at legemiddelet ikke er anbefalt under svangerskapet. Dette er i samsvar med tidligere studier som nevnt i innledningen. I de situasjonene der det ikke finnes studier på bruk av legemidler for gravide anbefaler ofte produsentene at legemiddelet ikke benyttes under graviditet. Dette kan gi kvinner som ikke besitter medisinske fagkunnskaper inntrykk av at legemidlet er farlig, og dersom de får motstridende informasjon fra en annen kilde viser resultater fra denne studien at nesten halvparten unngår å ta legemidlene sine.

6.6 Holdninger til legemidler

Holdninger til legemidler styres i stor grad av om kvinnene bruker legemidler mot kroniske sykdommer eller ikke. Kvinner som har kroniske sykdommer og er avhengig av medisinsk behandling for å kunne fungere optimalt har oftere en mer positiv holdning til legemidler generelt, og er oftere uenig i utsagn som foreslår at legemidler totalt sett er skadelige. Til

tross for at majoriteten av kvinner mener at legemidler generelt er nyttige og ikke generelt skadelige, er en betydelig andel kvinner som ikke bruker medisiner mot kroniske lidelser usikre på disse utsagnene. I tillegg er mange kvinner usikre på om hvorvidt gravide kvinner fortrinnsvis burde bruke urtepreparater fremfor konvensjonelle legemidler. Denne usikkerheten blant de gravide kan komme av at de ikke har mottatt god nok tilpasset informasjon. Interessant nok er mange kvinner usikre på bruk av urtepreparater under svangerskapet, hvilket samsvarer med tidligere studier fra Norge[3]. Kvinner i Nord-Amerika er i mindre grad enn norske kvinner enig i at de unngår legemidler selv i situasjoner der de kunne hatt nytte av medisinsk behandling sammenlignet med norske kvinner. Dette gjenspeiler seg også i at legemiddelbruken er høyere for nordamerikanske kvinner enn for norske kvinner.

6.7 Legemiddelbruk og psykiske plager i svangerskapet

Kvinner med selv-rapportert psykiske plager i svangerskapet, eksempelvis depresjon, var i lav grad medisinsk behandlet for dette. I tillegg var det flere som viste tegn til depressive symptomer ifølge EPDS enn det som ble rapportert inn av kvinnene selv. En av grunnene til den lave graden av medisinske behandlingen kan være ønske om å benytte andre ikke-medisinske behandlingsmetoder, men også at mange gravide kvinner kan ha udiagnostisert depresjon. I tillegg rangerer kvinner i både Norge og Nord-Amerika bruk av antidepressiva som relativt risikofylt med tanke på skader på fosteret. Angst og depresjon var i mindre grad medisinsk behandlet i Norge sammenlignet med Nord-Amerika.

6.8 Kvinnenes informasjonsbehov og bruk av internett

Omtrent halvparten av alle gravide oppgir at de søkte informasjon angående legemidler i løpet av svangerskapet (noe lavere for Norge enn Nord-Amerika). Dette er lavere enn hva som rapporteres i tidligere studier[1, 72]. Dette kan komme av at kvinnene i denne studien hadde noe høyere utdanning enn den generelle befolkningen, og mellom 15-20% var helsepersonell. Dette kan være en mulig forklaring på at informasjonsbehovet var lavere. Lege, internett og apotekpersonale var de hyppigst benyttede kildene til informasjon. Dette står i samsvar med tidligere funn, med unntak av at internett oftere oppgis som kilde til informasjon enn pakningsvedlegget[1]. Faktorer som alder og relativ risikooppfattelse er

assosiert med bruk av internett i begge nasjoner. Kvinner som bruker internett har enten en for høy eller for lav grunnlinjerisikooppfattelse. Og i tillegg er det funnet assosiasjon mellom bruk av internett og lav etterlevelse av forskrevne legemidler i Nord-Amerika. Medias plass på internett og medias tidvis manglende kildegrunnlag kan bidra til å forvirre og/eller skremme kvinner som søker informasjon på flere steder deriblant internett[2, 76]. Det at majoriteten av kvinnene som mottok motstridende informasjon fra flere kilder ikke tok legemidlene sine kan være uheldig. Det kan være til mer skade enn nytte hvis de unngår legemidler de i utgangspunktet har behov for[2, 202].

6.9 Fordeler og begrensninger med studien

Studien har flere sterke sider. For det første er spørreskjema distribuert på internett en effektiv metode for å samle befolkningsbaserte data, og dermed redusere risikoen for prøvetaking bias[203-205]. Ifølge Statistics Canada, United States Census Bureau og Eurostat Statistics bruker nesten 94,0%, 80,2% og 99%, med tilgang til internett hjemme, internett daglig [206-208]. Derneft kan kvinner være mer komfortable med å svare på spørsmål sannferdig, for eksempel når det gjelder bruk av alkohol og røyking under svangerskapet i en anonym spørreundersøkelse.

Studien innehar noen begrensninger. For det første var utdanningsnivået på kvinnene i studien relativt høyt, og kvinnene kan dermed representere en mer ressurssterke gruppe enn den generelle gravide befolkningen i Norge og Nord-Amerika. Derneft hadde 14,3% av kvinnene i studien vært i kontakt med OTIS innen de deltok i studien. I og med at mange kvinner henvender seg til OTIS angående bruk av medisiner under graviditet, kan det være en bias ved at flere kvinner med flere sykdommer og medisin-relaterte problemer under svangerskapet deltok i studien. De nevnte begrensningene bør inngå i tolkningen av resultatene.

6.10 Fremtidig forskning

Det bør utføres flere studier på internasjonalt plan for at ulikheter og likheter ved legemiddelbruk kan belyses, og for videre å dra nytte av kunnskap i andre land og kontinenter. Ved å sammenligne på internasjonalt plan blir det lettere å avdekke hvilke likheter og ulikheter som eksisterer, samt å se muligheter og utfordringer med eksisterende praksis ved legemiddelbruk i svangerskapet. Videre forskning bør også rettes mot det psykologiske aspektet ved gravide kvinners overestimering av risiko for legemidler, og

hvordan tilpasse informasjonen på en hensiktsmessig måte. Det er i tillegg økt behov for informasjon om sikkerhet vedrørende bruk av legemidler og ved ikke-optimal behandling i svangerskapet generelt, slik at gravide kvinner som har behov for behandling kan få et godt tilpasset og sikkert tilbud for seg selv og sitt barn.

7 Konklusjon

Bruk av legemidler for akutt og kroniske sykdommer er vanlig under svangerskapet. Det forekom variasjon nasjonene i mellom med tanke på utstrekning og hvilke medikamenter kvinnene benytter, spesielt med hensyn på indikasjon for den medisinske behandlingen. Kvinnene i både Norge og Nord-Amerika overestimerer legemidlers teratogene effekt ved bruk. Naturpreparater er likevel ikke i samme grad oppfattet som tilsvarende teratogent. Kvinnenes bosted var karakteristisk for trendene for bruk av medisiner, risikooppfattelse, holdninger og psykisk helse under svangerskapet. En betydelig andel kvinner kan være ikke-optimalt behandlet under svangerskapet til tross for at potensielt alvorlige forhold er tilstede, og det er nærliggende å konkludere med at dette skyldes frykt for teratogen effekt på barnet.

Vedlegg 1

Tabell 5.2.1: Representanter fra fylkene.

Fylker	Norge (n=1288) n (%)
Akershus	125 (9.7)
Aust-Agder	32 (2.5)
Buskerud	72 (5.6)
Finnmark	20 (1.6)
Hedmark	43 (3.3)
Hordaland	139 (10.8)
Nordland	43 (3.3)
Nord-Trøndelag	24 (1.9)
Oppland	43 (3.3)
Oslo	196 (15.2)
Rogaland	125 (9.7)
Sogn og Fjordane	38 (3.0)
Sør-Trøndelag	99 (7.7)
Telemark	33 (2.6)
Troms	57 (4.4)
Vestfold	47 (3.6)
Vest-Agder	46 (3.6)
Østfold	59 (4.6)
Missing	47 (3.6)

Tabell 5.2.2: Representanter fra provinsene/statene.

Provins/stat	Canada og USA (n=532) n(%)
Alberta	8 (1.5)
British Columbia	8 (1.5)
Manitoba	9 (1.7)
Newfoundland and Labrador	1 (0.2)
New Brunswick	3 (0.6)
Nova Scotia	3 (0.6)
Ontario	60 (11.3)
Quebec	133 (25.0)
Saskatchewan	1 (0.2)
Arizona	5 (0.9)
Arkansas	1 (0.2)
California	31 (5.8)
Colorado	4 (0.8)
Connecticut	5 (0.9)
Florida	12 (2.3)
Georgia	10 (1.9)
Hawaii	1 (0.2)
Idaho	2 (0.4)
Illinois	13 (2.4)
Indiana	7 (1.3)
Iowa	2 (0.4)

Kansas	2 (0.4)
Kentucky	2 (0.4)
Louisiana	1 (0.2)
Maine	2 (0.4)
Maryland	6 (1.1)
Massachusetts	4 (0.8)
Michigan	5 (0.9)
Minnesota	2 (0.4)
Mississippi	1 (0.2)
Missouri	3 (0.6)
Nebraska	1 (0.2)
Nevada	2 (0.4)
New Jersey	6 (1.1)
New York	11 (2.1)
North Carolina	8 (1.5)
Ohio	9 (1.7)
Oklahoma	4 (0.8)
Oregon	5 (0.9)
Pennsylvania	6 (1.1)
Rhode Island	2 (0.4)
South Carolina	3 (0.6)
South Dakota	2 (0.4)
Tennessee	7 (1.3)
Texas	8 (1.5)
Utah	3 (0.6)
Vermont	1 (0.2)
Virginia	8 (1.5)
Washington	7 (1.3)
West Virginia	1 (0.2)
Wisconsin	24 (4.5)

Vedlegg 2

SUB-Analyse: Grad av enighet til BMQ generell-overforbruk general-skade og generell-nytte etter alder, utdanning og arbeidssituasjon blant gravide kvinner.

	BMQ generell-overforbruk		BMQ generell-skade		BMQ generell-nytte	
	Nord-	Norge	Nord-	Norge	Nord-	Norge
	Amerika		Amerika		Amerika	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Alder						
Enig						
15-20	21 (4,0)	29 (2.3)	14 (2,7)	11 (0.9)	22 (4,2)	31 (2.4)
21-30	161 (30,8)	467 (36.9)	99 (18,9)	153 (12.1)	173 (33,1)	736 (58.0)
31-40	101 (19,3)	223 (17.6)	33 (6,3)	64 (5.1)	143 (27,4)	413 (32.6)
41-54	4 (0,8)	1 (0.1)	0 (0,0)	3 (0.2)	7 (1,3)	9 (0.7)
Total	n=287 (54,9)	n=720 (57.0)	n=146 (27,9)	n=231 (18.2)	n=345 (66,1)	n=1189 (93.8)
Usikker						
15-20	11 (2,1)	5 (0.4)	18 (3,4)	21 (1.7)	11 (2,1)	2 (0.2)
21-30	94 (18,0)	294 (23.3)	115 (22,0)	457 (36.1)	80 (15,3)	57 (4.5)
31-40	77 (14,7)	186 (14.7)	79 (15,1)	236 (18.6)	34 (6,5)	18 (1.4)
41-54	5 (1,0)	8 (0.6)	6 (1,1)	5 (0.4)	1 (0,2)	1 (0.1)
Total	n=187 (35,8)	n=493 (39.0)	n=218 (41,7)	n=719 (56.8)	n=126 (24,1)	n=78 (6.2)
Uenig						
15-20	4 (0,8)	0 (0.0)	4 (0,8)	1 (0.1)	3 (0,6)	0 (0.0)
21-30	27 (5,2)	33 (2.6)	68 (13,0)	182 (14.4)	29 (5,6)	1 (0.1)
31-40	18 (3,4)	18 (1.4)	84 (16,1)	131 (10.3)	19 (3,6)	0 (0.0)
41-54	0 (0,0)	0 (0.0)	3 (0,6)	2 (0.2)	0 (0,0)	0 (0.0)
Total	n=49 (9,4)	n=51 (4.0)	n=159 (30,4)	n=316 (25.0)	n=51 (9,8)	n=1 (0.1)
Totalt	n=523	n=1264	n=523	n=1266	n=522	n=1268
Utdannelse						
Enig						
<Videregående	7 (1,3)	39 (3.1)	3 (0,6)	14 (1.1)	7 (1,3)	54 (4.3)
Videregående	68 (13,0)	239 (18.9)	42 (8,0)	96 (7.6)	80 (15,3)	321 (25.3)
> Videregående	190 (36,3)	288 (22.8)	86 (16,4)	73 (5.8)	234 (44,8)	578 (45.6)
Annen utdanning	22 (4,2)	154 (12.2)	15 (2,9)	48 (3.8)	24 (4,6)	236 (18.6)
Total	n=287 (54,9)	n=720 (57.0)	n=146 (27,9)	n=231 (18.2)	n=345 (66,1)	n=1189 (93.8)
Usikker						
<Videregående	3 (0,6)	17 (1.3)	6 (1,1)	37 (2.9)	2 (0,4)	3 (0.2)
Videregående	45 (8,6)	107 (8.5)	68 (13,0)	200 (15.8)	36 (6,9)	29 (2.3)
> Videregående	122 (23,3)	274 (21.7)	130 (24,9)	330 (26.1)	74 (14,2)	20 (1.6)
Annen utdanning	17 (3,3)	95 (7.5)	14 (2,7)	152 (12.0)	14 (2,7)	26 (2.1)
Total	n=187 (35,8)	n=493 (39.0)	n=218 (41,7)	n=719 (56.8)	n=126 (24,1)	n=78 (6.2)
Uenig						
<Videregående	0 (0,0)	1 (0.1)	1 (0,2)	5 (0.4)	1 (0,2)	0 (0.0)
Videregående	15 (2,9)	5 (0.4)	20 (3,8)	57 (4.5)	14 (2,7)	1 (0.1)
> Videregående	28 (5,4)	36 (2.8)	123 (23,5)	193 (15.2)	29 (5,6)	0 (0.0)
Annen utdanning	6 (1,1)	9 (0.7)	15 (2,9)	61 (4.8)	7 (1,3)	0 (0.0)
Total	n=49 (9,4)	n=51 (4.0)	n=159 (30,4)	n=316 (25.0)	n=51 (9,8)	n=1 (0.1)
Total	n=523	n=1264	n=523	n=1266	n=522	n=1268

Jobbsituasjon

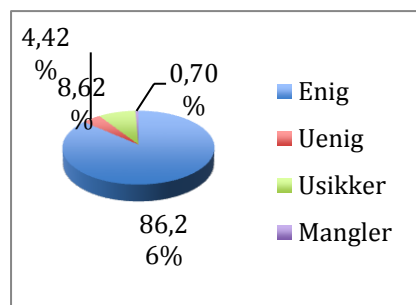
Enig						
Student	35 (6,7)	99 (7.8)	16 (3,1)	33 (2.6)	38 (7,3)	129 (10.2)
Husmor	51 (9,8)	23 (1.8)	19 (3,6)	10 (0.8)	55 (10,5)	30 (2.4)
Helsepersonell, eks. Lege, sykepleier eller farmasøyt	34 (6,5)	104 (8.2)	19 (3,6)	17 (1.3)	57 (10,9)	231 (18.2)
Ansatt i annen sektor	135 (25,8)	453 (35.8)	69 (13,2)	156 (12.3)	164 (31,4)	737 (58.1)
Jobbsøker	20 (3,8)	22 (1.7)	11 (2,1)	8 (0.6)	20 (3,8)	30 (2.4)
Ingen av de overnevnte	12 (2,3)	19 (1.5)	12 (2,3)	7 (0.6)	11 (2,1)	32 (2.5)
Totalt	n=287 (54,9)	n=720 (57.0)	n=146 (27,9)	n=231 (18.2)	n=345 (66,1)	n=1189 (93.8)
Usikker						
Student	15 (2,9)	37 (2.9)	24 (4,6)	78 (6.2)	15 (2,9)	12 (0.9)
Husmor	22 (4,2)	10 (0.8)	41 (7,8)	21 (1.7)	18 (3,4)	6 (0.5)
Helsepersonell, eks. Lege, sykepleier eller farmasøyt	35 (6,7)	122 (9.7)	19 (3,6)	106 (8.4)	17 (3,3)	9 (0.7)
Ansatt i annen sektor	99 (18,9)	301 (23.8)	109 (20,8)	474 (37.4)	59 (11,3)	47 (3.7)
Jobbsøker	10 (1,9)	8 (0.6)	18 (3,4)	20 (1.6)	7 (1,3)	2 (0.2)
Ingen av de overnevnte	6 (1,1)	15 (1.2)	7 (1,3)	20 (1.6)	10 (1,9)	2 (0.2)
Totalt	n=187 (35,8)	n=493 (39.0)	n=218 (41,7)	n=719 (56.8)	n=126 (24,1)	n=78 (6.2)
Uenig						
Student	6 (1,1)	4 (0.3)	16 (3,1)	27 (2.1)	4 (0,8)	0 (0.0)
Husmor	7 (1,3)	2 (0.2)	21 (4,0)	5 (0.4)	7 (1,3)	0 (0.0)
Helsepersonell, eks. Lege, sykepleier eller farmasøyt	11 (2,1)	13 (1.0)	42 (8,0)	114 (9.0)	6 (1,1)	0 (0.0)
Ansatt i annen sektor	17 (3,3)	30 (2.4)	72 (13,8)	158 (12.5)	26 (5,0)	1 (0.1)
Jobbsøker	3 (0,6)	1 (0.1)	4 (0,8)	4 (0.3)	6 (1,1)	0 (0.0)
Ingen av de overnevnte	5 (1,0)	1 (0.1)	4 (0,8)	8 (0.6)	2 (0,4)	0 (0.0)
Totalt	n=49 (9,4)	n=51 (4.0)	n=159 (30,4)	n=316 (25.0)	n=51 (9,8)	n=1 (0.1)
Totalt	n=523	n=1264	n=523	n=1266	n=522	n=1268

Vedlegg 3

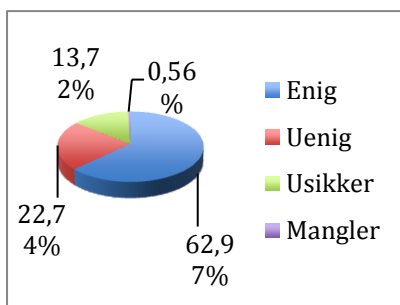
Spørsmål til kvinnene:

Dine synspunkter om: Uten medisiner ville leger i mindre grad være i stand til å kurere folk.

Norge

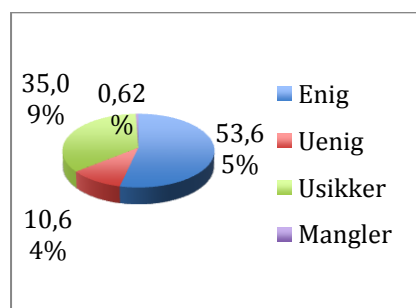


Nord-Amerika

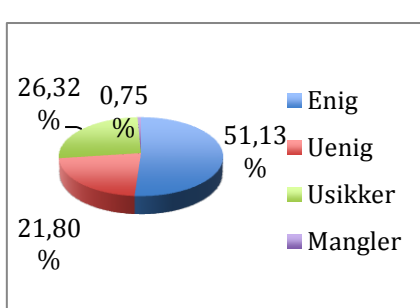


Dine synspunkter om: Leger bruker for mange medisiner.

Norge

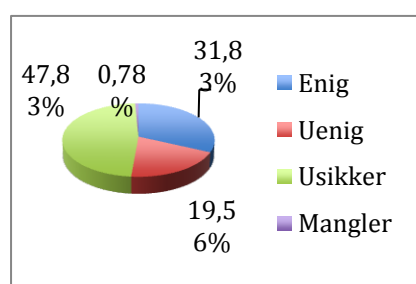


Nord-Amerika

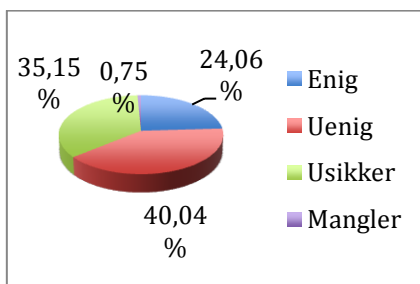


Dine synspunkter om: Folk som tar medisiner bør stoppe sin behandling for en stund nå og da

Norge

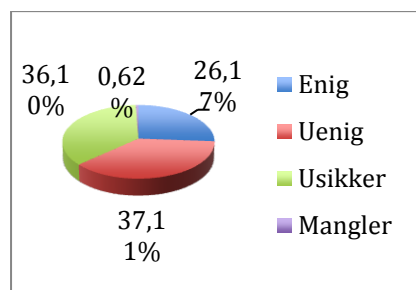


Nord-Amerika

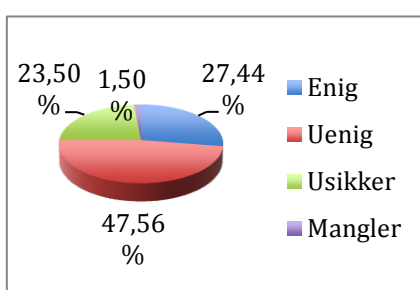


Dine synspunkter om: De fleste medisiner er vanedannende.

Norge

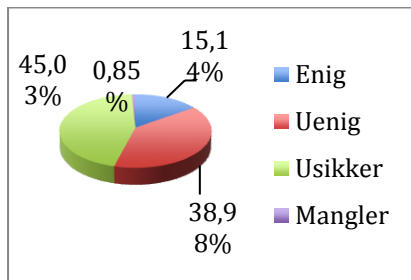


Nord-Amerika

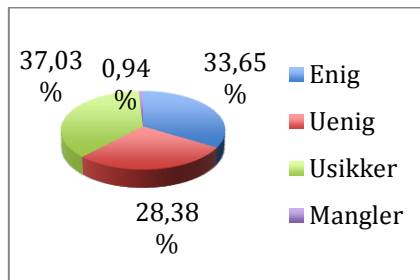


Dine synspunkter om: Naturlige remedier er tryggere enn medisiner.

Norge

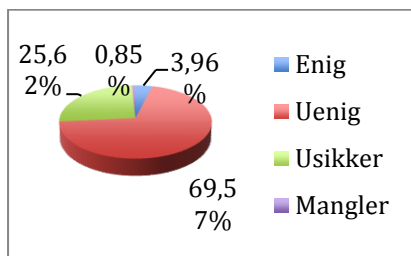


Nord-Amerika

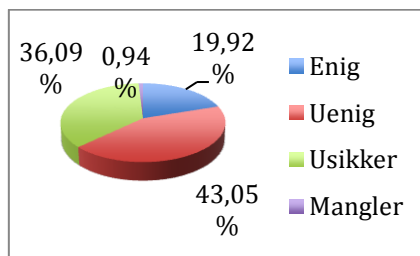


Dine synspunkter om: Medisiner gjør mer skade enn godt.

Norge

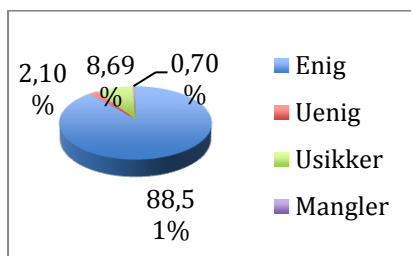


Nord-Amerika

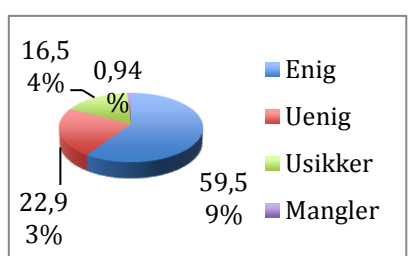


Dine synspunkter om: Medisiner hjelper mange mennesker til å leve et bedre liv.

Norge

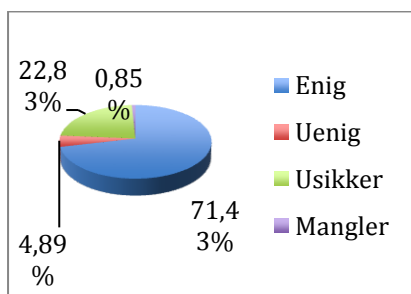


Nord-Amerika

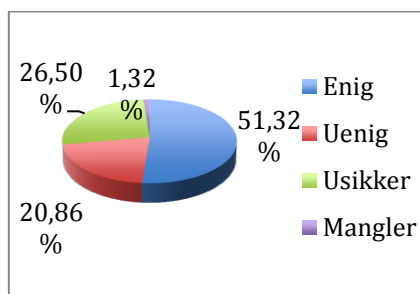


Dine synspunkter om: Medisiner hjelper mange mennesker til å leve lenger.

Norge

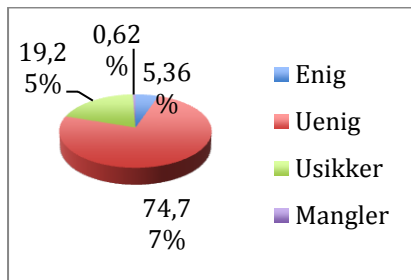


Nord-Amerika

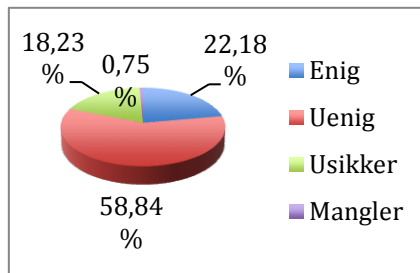


Dine synspunkter om: Alle medisiner er gift.

Norge

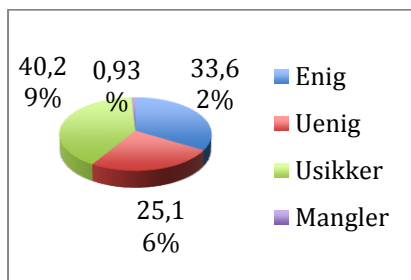


Nord-Amerika

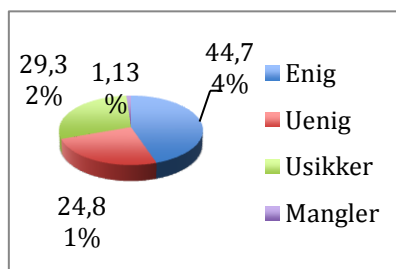


Dine synspunkter om: Leger legge for mye tillit på medisiner

Norge

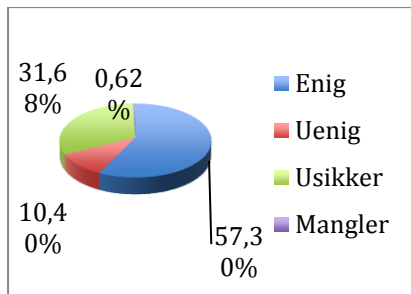


Nord-Amerika

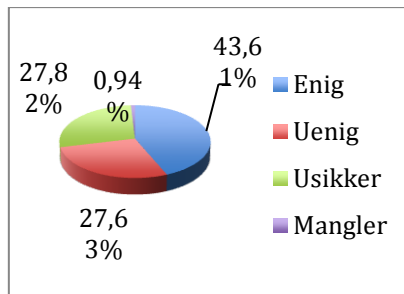


Dine synspunkter om: Hvis legene hadde mer tid med pasientene ville de foreskrive færre medisiner

Norge

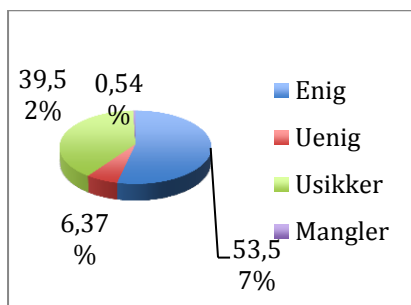


Nord-Amerika

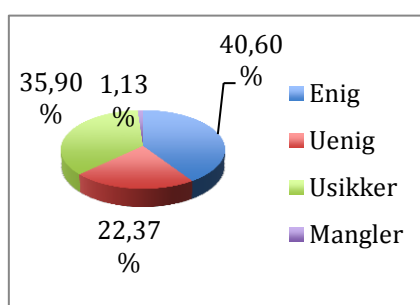


Dine synspunkter om: I de fleste tilfeller veier fordelene av medisiner opp for risikoen.

Norge



Nord-Amerika



Vedlegg 4

Tabell: Faktorer med innvirkning på risikooppfattelse.

Substans + Faktor	Gjennomsnittlig risikooppfattelse*		P-verdi	Forholdstallet for risikoskår 1/2
	1	2		
Norge				
Paracetamol				
-Graviditet, Ikke gravid=1 Gravid=2	3.1	2.8	0.005	1.1
-Medisinbruk for akutt sykdom, Ikke bruker=1 Bruker=2	3.7	2.7	0.000	1.4
-Medisinbruk for kronisk sykdom, Ikke bruker=1 Bruker=2	3.7	2.9	0.001	1.3
Antibiotika				
-Paritet, Ingen barn fra før=1 Barn fra før=2	4.6	4.3	0.016	1.1
-Sivil status, Singel/skilt/annet=1 Gift/samboer=2	5.0	4.4	0.047	1.1
-Bruk av urter, Bruk=1 Ikke bruk=2	4.7	4.3	0.039	1.1
-Medisinbruk for akutt sykdom, Ikke bruker=1 Bruker=2	4.9	4.3	0.001	1.1
-Medisinbruk for kronisk sykdom, Ikke bruker=1 Bruker=2	4.9	4.2	0.005	1.2
Antidepressiva				
Graviditet, Ikke gravid=1 Gravid=2	7.2	6.9	0.004	1.0
Svineinfluensavaksinen				
Medisinbruk for akutt sykdom, Ikke bruker=1 Bruker=2	6.0	5.6	0.036	1.1
OTC-preparater mot kvalme				
Røyking, Ikke røyker=1 Røyker=2	3.2	2.6	0.031	1.2
-Folsyrebruk, Bruker=1 Ikke bruker=2	3.1	2.4	0.004	1.3
Ingefær				
Bruk av urter,	1.3	0.8	0.000	1.6

Ikke bruker=1				
Bruker=2				
Alkoholbruk,				
Ikke bruker=1	1.2	0.8	0.042	1.5
Bruker=2				
Alkohol				
Alkoholbruk,				
Ikke bruker=1	9.3	7.6	0.000	1.5
Bruker=2				
Røyking				
Røyking,				
Ikke røyker=1	9.3	7.6	0.000	1.2
Røyker=2				
Depresjon,				
Ikke deprimert=1	9.3	8.8	0.028	1.1
Deprimert=2				
Medisinbruk for akutt sykdom,				
Ikke bruker=1	9.3	9.1	0.048	1.0
Bruker=2				
Nord-Amerika				
Paracetamol				
-Røyking,				
Ikke røyker=1	2.3	1.7	0.036	1.4
Røyker=2				
-Sivil status				
Singel/skilt/annet=1	2.8	2.1	0.053	1.3
Gift/samboer=2				
-Medisinbruk for akutt sykdom				
Ikke bruker=1	3.6	2.2	0.001	1.6
Bruker=2				
-Medisinbruk for kronisk sykdom				
Ikke bruker=1	3.6	1.4	<0.000	2.6
Bruker=2				
Antibiotika				
-Paritet				
Ingen barn=1	5.3	4.3	<0.000	1.2
Barn fra før=2				
-Medisinbruk for akutt sykdom				
Ikke bruker=1	5.9	4.9	0.015	1.2
Bruker=2				
-Medisinbruk for kronisk sykdom				
Ikke bruker=1	5.9	3.4	<0.000	1.7
Bruker=2				
Antidepressiva				
-Medisinbruk for kronisk sykdom				
Ikke bruker=1	7.9	6.4	<0.000	1.2
Bruker=2				
Svineinfluensavaksinen				
-Røyking,				
Røyker=1	6.2	4.9	0.009	1.3
Ikke røyker=2				

-Sivil status, Singel/skilt/annet=1 Gift/samboer=2	5.9	4.9	0.028	1.2
-Medisinbruk for kronisk sykdom Ikke bruker=1 Bruker=2	5.3	4.2	0.034	1.3
OTC-preparater mot kvalme				
-Infertilitetsbehandling (IFB) Gravid etter IFB=1 Ikke gravid etter IFB=2	4.6	2.9	0.008	1.6
Ingefær				
-Sivil status, Singel/skilt/annet=1 Gift/samboer=2	2.3	1.3	0.009	1.8
-Alkoholbruk, Ikke bruker=1 Bruker=2	1.5	1.1	0.045	1.5
-Bruk av urter, Nei=1 Ja=2	1.7	0.7	<0.000	2.4
Tranebær				
-Sivil status, Singel/skilt/annet=1 Gift/samboer=2	1.6	0.9	0.029	1.8
-Depresjon, Deprimert=1 Ikke-deprimert=2	1.5	0.8	0.026	1.9
-Bruk av urter, Nei=1 Ja=2	1.2	0.5	<0.000	2.4
Alkohol				
-Bruk av urter, Nei=1 Ja=2	8.4	7.8	0.015	1.1
-Alkoholbruk, Ikke bruker=1 Bruker=2	8.6	6.7	<0.000	1.3
-Folsyrebruk, Ikke bruker=1 Bruker=2	9.1	8.2	0.009	1.1
Røyking				
-Røyking, Ikke røyker=1 Røyker=2	9.3	7.9	<0.000	1.2
-Alkoholbruk, Ikke bruker=1 Bruker=2	9.2	8.5	0.002	1.1

Vedlegg 5

***Bruk av medisiner i svangerskapet
med fokus på holdninger,
oppfatning av risiko og psykisk
velvære***

Internett spørreskjema

LITT INFORMASJON OM DEG SELV

1. I hvilket land bor du? Land: _____	I hvilket fylke bor du? Fylke: _____
2. Er du gravid nå? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	
(Hvis ja) I hvilken uke av svangerskapet er du nå? Fra 1 til 44	(Hvis nei) Hvor gammelt er barnet ditt nå (antall uker)? 0-4 / 5-8 / 9-12 / 13-16 / 17-20 / 21-24 / 25-28 / > 29
(Hvis ja) Er du gravid med mer enn ett barn? <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja (dvs med tvillinger, trillinger)	(Hvis nei) Ammer du nå? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei
3. Hvor mange barn har du fra før? <input type="checkbox"/> Ingen <input type="checkbox"/> Ett <input type="checkbox"/> To <input type="checkbox"/> Mer enn to	
4. Hvilken sivilstand har du? <input type="checkbox"/> Gift <input type="checkbox"/> Samboer <input type="checkbox"/> Enslig <input type="checkbox"/> Skilt/separert <input type="checkbox"/> Annet	
5. Hvilken utdanning er den høyeste du har fullført? <input type="checkbox"/> 9-årig grunnskole <input type="checkbox"/> 3-årig videregående skole <input type="checkbox"/> Universitet <input type="checkbox"/> Annen utdanning	
6. Hva var arbeidssituasjonen for deg da du ble gravid? <input type="checkbox"/> Student <input type="checkbox"/> Hjemmeværende <input type="checkbox"/> Helsepersonell, dvs lege, sykepleie, eller farmasøyt <input type="checkbox"/> Annet lønnet arbeid <input type="checkbox"/> Arbeidssøker <input type="checkbox"/> Ingen av de overstående	
7. Er norsk ditt morsmål? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei (Hvis ja) Hva er ditt morsmål? _____	
8. Din alder:	

Fra 15 til 55

LITT INFORMASJON OM DITT SVANGERSKAP

9. (Hvis gravid) Deltar du på svangerskapskurs/fødselsforberedende kurs eller lignende?

- Ja
- Nei, men planlegger å delta
- Nei, jeg kommer ikke til å delta på dette

10. (Hvis gravid) Hvordan tror du at fødselen din kommer til å bli som helhetsopplevelse? Vennligst oppgi dine tanker på en skala hvor 1 er helt forferdelig og 6 er helt fantastisk

Helt forferdelig	1	2	3	4	5	6	Helt fantastisk
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

11. Var graviditeten din planlagt?

- Ja
- Nei, men kom ikke helt uventet
- Nei, graviditeten var ikke planlagt

12. Har du vært i kontakt med helsevesenet på grunn av barnløshet?

- Ja
- Nei

(Hvis ja) Ble du gravid etter behandling for barnløshet i dette svangerskapet?

- Ja
- Nei

13. Har du tatt folsyre/folat? (alene eller som del av multivitaminer)

- Ja, før svangerskapet
- Ja, før og i svangerskapet
- Ja, bare i svangerskapet
- Nei
- Husker ikke

14. Røykte du sigaretter før du ble gravid?

- Ja, jeg røykte fast
- Ja, av og til
- Nei, aldri

(Hvis ja - "røykte fast" + "av og til") Røyker du/røykte du sigaretter i svangerskapet?

- Ja, mer enn før
- Ja, cirka like mye
- Ja, men mindre
- Nei

(Hvis ja - "røykte fast" + "av og til") Hvor mange sigaretter røyker du/røykte du (i gjennomsnitt) per dag under svangerskapet?

- <1
- 1-5
- 6-10
- > 10

15. Etter at du fant ut at du var gravid, har du drukket noe alkohol?

- Ja
- Nei
- Husker ikke

(Hvis ja) Hvor mye alkohol har du drukket (i enheter) under dette svangerskapet?

1 alkoholenhet tilsvarer:

1 flaske/boks (33 cl) øl eller cider

1 glass (12 cl) vin

1 drammeglass (4 cl) sprit eller likør

- mer enn 1-2 enheter med alkohol i uken
- 1-2 enheter med alkohol i uken
- 1-4 enheter med alkohol i måneden
- 1-2 enheter med alkohol i løpet av svangerskapet
- Husker ikke

HELSEPLAGER OG MEDISINER I SVANGERSKAPET

16. Har du opplevd noen av helseplagene oppgitt nedenfor i dette svangerskapet?

Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med X, oppgi navnet på medisinene. I hvilke uker av svangerskapet har du brukt dem?

Helseplage		Medisin	Brukt periode (uker i svangerskapet)
Kvalme	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med kvalme, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Sure oppstøt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med sure oppstøt, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Forstoppelse	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med forstoppelse, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Forkjølelse	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med forkjølelse, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Urinveisinfeksjon	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med urinveisinfeksjon, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Andre infeksjoner	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med andre infeksjoner, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Vondt i rygg/nakke/bekken	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med vondt i rygg/nakke/bekken, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Hodepine	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med hodepine, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Søvnproblemer	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner i forbindelse med søvnproblemer, oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel

17. Har du vært sykemeldt i dette svangerskapet?

Ja

Nei

18. (Hvis ja) Hva var årsaken til det? I hvilke uker i svangerskapet har du vært sykemeldt?

Årsaken for sykemelding	Sykemeldt periode (uker i svangerskapet)
_____	<input type="checkbox"/> uke 0-12
_____	<input type="checkbox"/> uke 13-24

uke 25-fødsel

19. Nedenfor nevnes det noen vanlige reseptfrie medisiner. Vennligst oppgi om du har brukt noen av dem i svangerskapet.

Vennligst oppgi navnet på alle X medisiner du har brukt.

I hvilke uker av svangerskapet har du brukt dem?

		Navn på medisin	Brukt periode (uker i svangerskapet)
Smertestillende (eks. <i>Paracet, Ibux, Pinex</i>)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Vennligst oppgi navnet på alle smertestillende medisiner du har brukt i løpet av svangerskapet.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Nesespray/nesedråper (unntatt saltvannsdråper) (eks. <i>Otrivin, Rhinox, Zymelin</i>)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Vennligst oppgi navnet på alle nesepreyer/nesedråper du har brukt i løpet av svangerskapet.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Syrenøytraliserende (Eks. <i>Link, Gaviscon</i>)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Vennligst oppgi navnet på alle syrenøytraliserende medisiner du har brukt i løpet av svangerskapet.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Midler mot kvalme (Eks. <i>Clarityn, Zyrtec, Postafen</i>)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Vennligst oppgi navnet på alle midler du har brukt mot kvalme i løpet av svangerskapet.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Midler mot forstoppelse (Eks. <i>Lactulose, Dulcolax</i>)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Vennligst oppgi navnet på alle midler du har brukt mot forstoppelse i løpet av svangerskapet.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel

20. Har du brukt noen urtemedisiner i løpet av svangerskapet (for eksempel ingefær, solhatt, valeriane, tranebær)?

Ja

Nei

Husker ikke

(Hvis ja) Vennligst oppgi navnet på alle urtemedisinene du har brukt i løpet av svangerskapet..

(Hvis ja) Hva var årsaken til bruken av urtemedisiner (helseplage, sykdom)?

(Hvis ja) I hvilke uker av svangerskapet har du brukt urtemedisinene?

Navn på urtemedisin/er du brukte	Årsaken for bruk (helseplage, sykdom)	Brukt periode
_____	_____	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
_____	_____	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
_____	_____	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel

21. (Hvis du har brukt noe urtemedisinen i løpet av svangerskapet) Hvem anbefalte deg å bruke urtemedisiner i svangerskapet? (Sett eventuelt flere kryss)

- På eget initiativ
- Familie/venner
- Lege
- Jordmor/sykepleie
- Apotekpersonale
- Helsekostpersonale
- Internett
- magasiner, media, o.l.
- Annet (spesifiser her _____)

22. Har du brukt noen homeopatiske medisiner i løpet av svangerskapet?

- Ja Nei Husker ikke

(Hvis ja) Hva var årsaken til dette? _____

LITT MER OM MEDISINER UNDER SVANGERSKAPET

23. Har du bevisst unngått å bruke en resept fri medisin under svangerskapet?

- Ja
 Nei
 Husker ikke

(Hvis ja) Hvilken medisin var dette? _____

(Hvis ja) Hva var årsaken til dette? _____

24. Har du bevisst valgt å ikke bruke en medisin forskrevet av lege, fordi du var gravid?

- Ja
 Nei
 Husker ikke

(Hvis ja) Hvilken medisin var dette? _____

(Hvis ja) Hva var årsaken til dette? _____

BEHOV FOR INFORMASJON

25. Har du hatt behov for informasjon om medisiner i løpet av din graviditet?

- Ja
- Nei
- Husker ikke

26. (Hvis ja) Hvor henvendte du deg for å få informasjon? (Sett eventuelt flere kryss)

- Familie/venner
- Lege
- Jordmor/sykepleie
- Apotekpersonale
- Helsekostpersonale
- Felleskatalogen/pakningsvedlegg
- Giftinformasjonen
- X
- Internett
- magasiner/media o.l.
- Annet (spesifiser her: _____)

27. (Hvis ja in quest 25) Hvis du fikk informasjon fra flere kilder, var denne informasjonen lik?

- Ja, helt lik (alt samsvarte)
- Ja, i det store og hele (alt samsvarte, men ordlyden eller detaljnivået var ulikt)
- Nei, en del av informasjonen var ulik
- Nei, informasjonen var helt motstridende

28. Hvis det ikke var samsvar, hva medførte dette for deg? (Sett eventuelt flere kryss)

- Ingenting
- Jeg ble engstelig
- Jeg valgte å ikke bruke medisinen
- Jeg oppsøkte en ny kilde (Hvilken kilde oppsøkte du?: _____)
- Jeg valgte å stole på én kilde, og se bort i fra den motstridende kilden (Hvilken kilde valgte du å stole på? _____ Hvilken kilde så du bort i fra? _____)

29. Hvor ofte trenger du hjelp til å forstå skriftlig medisinsk informasjon fra lege/sykehus?

- Alltid
- Ofte
- Noen ganger
- En sjelden gang
- Aldri

30. Hvor fortrolig er du med å fylle ut medisinske skjemaer på egen hånd?

- Svært
- Ganske mye
- Litt
- Lite
- Ikke i det hele tatt

31. Hvor ofte opplever du at du har problemer med å forstå informasjon om din helse tilstand på grunn av vanskeligheter med å forstå skriftlig informasjon?

- Alltid
- Ofte
- Noen ganger
- En sjelden gang
- Aldri

I. MEDISINER MOT KRONISKE SYKDOMMER I SVANGERSKAPET

Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot en kronisk sykdom i løpet av svangerskapet ditt ber vi deg vennligst om å fylle ut denne delen av spørreskjemaet og skrive ned informasjonen om de medisinene du bruker per i dag.

Noen kroniske sykdommer er astma, allergi, hypotyreose (lavt stoffskifte), reumatiske sykdommer (inkl. reumatoid artritt, psoriasisartritt), diabetes (type I eller II), epilepsi, depresjon, angst, hjerte/kar-sykdommer (inkl. høyt blodtrykk, høyt kolesterol, hjerte-sykdommer).

Har du noen kroniske sykdommer? Ja Nei

(Hvis Ja) Vennligst kryss av hvis du har noen av følgende kroniske sykdommer.

		Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot X sykdom i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	I hvilke uker av svangerskapet har du brukt dem?
Astma	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot astma i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Allergi	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot astma i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Hypotyreose (lavt stoffskifte)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot hypotyreose i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Reumatiske sykdommer (inkl. reumatoid artritt, psoriasisartritt)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot reumatisk sykdom i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Diabetes (type I eller II)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot diabetes i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Epilepsi	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot epilepsi i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Depresjon	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot depresjon i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel

		Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot X sykdom i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	I hvilke uker av svangerskapet har du brukt dem?
Angst	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot angst i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Hjerte/kar-sykdommer (inkl. høyt blodtrykk, høyt kolesterol, hjerte-sykdommer)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot hjerte/kar-sykdom i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel
Andre (Vennligst spesifiser hvilken annen sykdom eller hvilke andre sykdommer:) _____	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei	Hvis du bruker eller har brukt medisiner mot din kroniske sykdom i løpet av svangerskapet ditt, vennligst oppgi navnet på medisinene.	<input type="checkbox"/> uke 0-12 <input type="checkbox"/> uke 13-24 <input type="checkbox"/> uke 25-fødsel

II. DINE SYNSPUNKTER PÅ FORSKREVET MEDISINER

- Vi vil gjerne spørre deg om dine personlige synspunkter på medisiner forskrevet til deg.
- Dette er utsagn andre personer har gjort om sine medisiner.
- Vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i dem ved å krysse av i den ruten som passer.

Det er ingen riktige eller gale svar.
Vi er interessert i dine personlige synspunkter.

	Svært enig	Enig	Usikk er	Ueni g	Svært ueni g
For tiden er min helse avhengig av mine medisiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Å måtte ta medisiner bekymrer meg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mitt liv hadde vært umulig uten medisinene	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Noen ganger er jeg bekymret over langtidseffekten av mine medisiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uten medisinene mine ville jeg være svært syk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medisinene mine er et mysterium for meg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Min framtidige helse vil avhenge av medisinene	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medisinene mine forstyrrer livet mitt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jeg er noen ganger bekymret over å bli for avhengig av medisinene mine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medisinene mine beskytter meg mot å bli verre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Disse medisinene gir meg ubehagelige bivirkninger	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

DINE SYNSPUNKTER PÅ MEDISINER

**Vi vil gjerne spørre deg om dine personlige synspunkter på medisiner generelt.
Det er ingen riktige eller gale svar. Vi er interessert i dine personlige
synspunkter.**

32. Dette er utsagn andre personer har gjort om sine medisiner generelt. Vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i dem ved å krysse av i den ruten som passer (Sett kun ett kryss for hver linje)

	Svært enig	Enig	Usikker	Uenig	Svært uenig
Uten medisiner vil leger ha færre muligheter til å kurere folk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leger forskriver for mange medisiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Personer som står på medisiner bør ta en pause i behandlingen av og til	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
De fleste medisiner er vanedannende	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Naturpreparater er tryggere enn medisiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medisiner gjør mer skade enn gagn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medisiner gjør at mange mennesker lever bedre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medisiner gjør at mange mennesker lever lenge	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alle medisiner er gifter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leger stoler for mye på medisiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hvis leger hadde mer tid til pasientene, ville de forskrive færre medisiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
I de fleste tilfellene oppveier fordelene med medisiner, risikoen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

33. Nedenfor finner du noen påstander om medisinbruk i svangerskapet. Vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i dem ved å krysse av i den ruten som passer (Sett kun ett kryss for hver linje)

	Svært enig	Enig	Usikker	Uenig	Svært uenig
Jeg har en høyere terskel for å ta medisiner nå når jeg er gravid enn det jeg hadde før	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Selv om jeg er syk og kunne fått legemidler, mener jeg det er bedre for fosteret at jeg ikke behandles med legemidler	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gravide bør heller bruke urtemedisiner enn vanlige medisiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

OM DIN VURDERING AV RISIKO I SVANGERSKAPET

34. Av 100 normalt friske gravide i sunne omgivelser, hvor mange tror du vil føde et barn med en fosterskade?

35. Nå kommer en liste med ulike medisiner, matvarer og andre stoffer.

Angi på en skala fra 0-10, hvor 0 er "ikke skadelig" og 10 er "svært skadelig", om hvor skadelig du mener disse midlene er under svangerskapet.

Hvis du ikke har hørt om stoffet før, kryss av for "ukjent stoff".

	ukjent stoff	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Paracetamol/Paracet/Pinex	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antibiotika (eks. penicillin)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medisiner mot depresjon (eks. antidepressiva)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thalidomid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
H1N1 (svine) influensavaksine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reseptfrie medisiner ved kvalme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ingefær	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tranebær	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muggost (eks. Roquefort, Gorgonzola)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Egg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alkohol i 1. trimester (eks. vin, øl, sprit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Røyking (eks. sigaretter)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Røntgenbilde ved tannlegebesøk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

HVORDAN HAR DU ER DET?

36. De neste 10 spørsmålene handler om hvordan du har hatt det de siste 7 dagene.

Det er ingen riktige eller gale svar. Vi er bare interessert i dine personlige synspunkter.

(Sett kun ett kryss for hver linje)

1. Har du siste 7 dager kunnet le og se det komiske i en situasjon?

- Like mye som vanlig
- Ikke riktig så mye som jeg pleier
- Klart mindre enn jeg pleier
- Ikke i det hele tatt

2. Har du siste 7 dager gledet deg til ting som skulle skje?

- Like mye som vanlig
- Noe mindre enn jeg pleier
- Klart mindre enn jeg pleier
- Nesten ikke i det hele tatt

3. Har du siste 7 dager bebreidet deg selv uten grunn når noe gikk galt?

- Ja, nesten hele tiden
- Ja, av og til
- Ikke særlig ofte
- Nei aldri

4. Har du siste 7 dager vært nervøs eller bekymret uten grunn?

- Nei, slett ikke
- Nesten aldri
- Ja, iblant
- Ja, veldig ofte

5. Har du siste 7 dager vært redd eller fått panikk uten grunn?

- Ja, svært ofte
- Ja, noen ganger
- Sjelden
- Nei, aldri

6. Har du siste 7 dager følt at det har blitt for mye for deg?

- Ja, jeg har stort sett ikke fungert i det hele tatt
- Ja, i blant har jeg ikke klart å fungere som jeg pleier
- Nei, for det meste har jeg klart meg bra
- Nei, jeg har klart meg like bra som vanlig

7. Har du siste 7 dager vært så ulykkelig at du har hatt vanskeligheter med å sove?

- Ja, for det meste
- Ja, i blant
- Ikke særlig ofte
- Nei, ikke i det hele tatt

8. Har du siste 7 dager følt deg nedfor eller ulykkelig?

- Ja, det meste av tiden
- Ja, ganske ofte
- Ikke særlig ofte
- Nei, ikke i det hele tatt

9. Har du siste 7 dager vært så ulykkelig at du har grått?

- Ja, nesten hele tiden
- Ja, veldig ofte
- Ja, det har skjedd iblant
- Nei, aldri

10. Har tanken på å skade deg selv streifet deg, de siste 7 dagene?

- Ja, nokså ofte
- Ja, så vidt
- Ja, av og til
- Aldri

HVORDAN DU SER PÅ DEG SELV

Dette er spørsmål som handler om hvordan du ser på deg selv. Vi ønsker å vite litt mer om personlighetstrekkene til de kvinnene som deltar i studien. Det er ingen riktige eller gale svar.

Ved hjelp av en skala fra 1-5, der 1 er "svært uenig" og 5 er "svært enig", vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i påstandene ved å krysse av det tallet som passer. (Sett kun ett kryss for hver linje)

37. Jeg ser på meg selv som en som.....					
	1	2	3	4	5
1. er pratsom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. har en tendens til å finne feil ved andre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. gjør en grundig jobb	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. er deprimert, nedstemt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. er original, kommer med nye ideer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. er reservert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. er hjelpsom og uegoistisk ovenfor andre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. kan være uforsiktig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. er avslappet, takler stress godt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. er nysgjerrig på mange ting	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. er full av energi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. er en kranglefant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. er pålitelig i arbeidet mitt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. kan være anspent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. er skarpsindig, tenker dypt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. skaper mye entusiasme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. er til givende av natur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. har en tendens til å være ustrukturert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. bekymrer meg mye	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. har livlig fantasi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. har en tendens til å være stillferdig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. er tillitsfull	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. har en tendens til å være lat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. er følelsesmessig stabil	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. er oppfinnsom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. er selvhverdende	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. kan være kald og fjern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. står på til oppgaven er gjennomført	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. kan være humørsyk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30. setter pris på skjønnhet og kunst	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31. kan være sjenert og hemmet	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32. er hensynsfull og vennlig ovenfor de fleste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33. gjør ting effektivt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34. beholder roen i spente situasjoner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35. foretrekker rutinearbeid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36. er utadvendt og sosial	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
37. kan noen ganger være uhøflig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38. legger planer og gjennomfører dem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39. blir lett nervøs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40. liker å tenke, leke med ideer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

41. har få kunstneriske interesser	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
42. liker å samarbeide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43. blir lett distraheret	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44. har kunnskaper om kunst, musikk eller litteratur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Tusen takk for ditt bidrag!

Vedlegg 6



OTIS-report (UTKAST)

Perception of risk regarding use of medications and other exposures during pregnancy in North America and South America

Hanne M. H. Sandberg · Angela Lupatelli · Hedvig Nordeng

Abstract

Aim Women's risk perception, attitudes and mental health may be important determinants for medication use and adherence in pregnancy. The aim of this study is to describe medication use, herbal remedy use, risk perception and adherence amongst pregnant women in North and South America.

Objectives (1) To identify to what extent pregnancy related illness and chronic diseases are treated during pregnancy. (2) To determine factors which are related to use of medication and herbal remedies during pregnancy. (3) To assess the associations between risk perception, mental health and use of specific medications during pregnancy. (4) To evaluate the perception of risk of 13 commonly used drugs and other substances by pregnant women. (5) To investigate pregnant women's adherence during pregnancy. (6) To investigate the impact of pregnant women's belief on their medication use during pregnancy.

Methods An internet-based questionnaire was distributed on the OTIS webpage and Facebook site from October 2011 to February 2012. Women who were in any part of their pregnancy or had a child less than one year old were included in the study.

Results A total of 874 eligible women from North- and South America completed the questionnaire. 85.2% among North American women and 81.5% among South American women had used at least one medication during pregnancy. Women overestimate the teratogenic risk of all the 13 drugs and substances.

Conclusion

Use of medication during pregnancy is common in both continents, and different factors predict use of medicines. Pregnant women overestimate in general the teratogenicity for the selected substances in the study. The use of medication during pregnancy and the belief's about medicines vary, and are dependent upon whether the women lives in South America or in North America and if she uses medicines for chronic illness or not.

INTRODUCTION

Several studies show that medication use is common during pregnancy[1-4]. Studies from USA show that 96.9% of the women had taken at least one medical product during pregnancy [2]. Among Canadian women 63.5% had taken at least one prescribed medical product [4]. A study from South America showed that up to 9 out of 10 pregnant women use at least one medical product during pregnancy, where 40.9% had used antibiotics and 30.8% had used analgesics and antiemetics[5]. In addition, a study conducted by Mitchell, A.A et.al showed that the three most frequent prescribed medicines in the US during first trimester were influenza vaccine (6.07%), antibiotics (5.35%) and albuterol (4.86%). In Canada the most used medicines during pregnancy was antibiotics for systemic use (30.54%) and respiratory medicines (25.70%)[4]. The use of herbal remedies during pregnancy is reported at a varying frequency (7%-55%)[6], with 9.4% for U.S[7], and 9.0% among women in Quebec, Canada[8]. Although medication use during pregnancy is common, studies from Canada shows that pregnant women, on the average, overestimate the teratogenic risk associated with use of medicines during pregnancy[9, 10]. Furthermore, non-adherence to prescribed medications is a problem all over the world[11] and few studies have investigated this issue in pregnancy. Although, fear of harming the infant may lead to poorer adherence among pregnant women than for non-pregnant women.

AIM

- 1) To identify to what extent pregnancy related illness and chronic diseases are treated during pregnancy.
- (2) To determine factors which are related to use of medication and herbal remedies during pregnancy.
- (3) To assess the associations between risk perception, mental health and use of specific medications during pregnancy.
- (4) To evaluate the perception of risk of 13 commonly used drugs and other substances by pregnant women.
- (5) To investigate pregnant women's adherence during pregnancy.
- (6) To investigate the impact of pregnant women's belief on their medication use during pregnancy.

MATERIALS AND METHODS

The study is part of a multinational, cross-sectional, internet-based study simultaneously performed in several countries worldwide[12]. In brief, an internet-based questionnaire was distributed on various webpages from October 2011 to February 2012. The online questionnaire was available in English, French and Spanish. Pregnant women at any gestational week and mothers with a child less than one year old were eligible to participate. Details about recruitment tools and websites utilized in North and South America are described elsewhere[12].

The questionnaire was distributed at webpages like www.otispregnancy.org, www.babyontheway.com.ca, www.justmommies.com and Facebook page of OTIS for women in Canada and USA. It was also available to the women at different pregnancy forums like www.babyandbump.com, www.babycentre.com.ca, www.thecradle.com, www.talk.sheknows.com and www.parenting.com.

In South America the webpages used for distribution of the questionnaire was www.otispregnancy.org and Facebook page of OTIS. The pregnancy forums used was www.semanaasemana.com, www.univision.com and www.elembrazo.net.

Information about socio-demographic factors, drug use, chronic and acute illnesses, risk perception, level of adherence, beliefs about medicines, and mental health was collected. Risk perception was measured for 13 medications, foods and chemical products by numeric rating scale.

Adherence was measured by MMAS-8[13].

Mental health was measured by Edinburgh Postnatal Depression Scale; EPDS[14].

The brief medication questionnaire (BMQ) was used to assess the beliefs about medicines among the pregnant women[15, 16]. And 10-item numeric rating scale was used to assess the risk perception for the 13 substances in the study[17].

Descriptive statistics were used to calculate the prevalence of the use of medication during pregnancy. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to estimate the impact of each maternal characteristic on the two specific outcome measures defined as categorical variables (Yes/No):

1. Medication use for acute and / or short-term illnesses during pregnancy; and
2. Medication use for chronic and/or long-term disorders during pregnancy.

Logistic regression analyses were used to examine associations between maternal socio-demographic factors and drug use during pregnancy. Student's t-test was used to assess differences in risk perception among pregnant women and mothers and associations between risk perception and drug use during pregnancy. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. Data are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). All statistical analyses were performed by using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20 (IBM® SPSS® Statistics).

RESULTS

Study population

The socio-demographic characteristics of the women in the study are presented in Table 1. The socio-demographic characteristics were relatively similar to the general birthing population in North America (Canada and USA) [18, 19]. The percentage of women with education level less than high school was however lower for the study women compared to the general population[20, 21].

All regions/states were represented in the study, and the regions/states represented the most were Quebec (25.0%), Ontario (11.3%), California (5.8%) and Wisconsin (4.5%).

1

1

Table 1 Socio-demographic characteristic for the study population (n=874)

Characteristics	Total	North America	South America
	(n=874) n(%)	(n=532) n(%)	(n=342) n(%)
Status of the women			
Pregnant	491 (56.2)	343 (64.5)	148 (43.3)
New mother	383 (43.8)	189 (35.5)	194 (56.7)
Age (years)			
Median	28 ± 5.74	29 ± 5.74	27 ± 5.65
Range	15-54	15-54	15-46
Marital Status			
Married/cohabiting	710 (81.2)	441 (82.9)	269 (78.7)
Other	164 (18.8)	91 (17.1)	73 (21.3)
Parity			
No previous children	339 (38.8)	235 (44.2)	104 (30.4)
One or more previous children	535 (61.2)	297 (55.8)	238 (69.6)
Use of folic acid			
Yes, before the pregnancy	35 (4.0)	26 (4.9)	9 (2.6)
Yes, before and during pregnancy	352 (40.3)	264 (49.6)	88 (25.7)
Yes, only during pregnancy	401 (45.9)	188 (35.3)	213 (62.3)
No	66 (7.6)	41 (7.7)	25 (7.3)
Cannot remember	19 (2.2)	13 (2.4)	6 (1.8)
Education			
<High school	85 (9.7)	11 (2.1)	74 (21.6)
High-school	271 (31.0)	133 (25.0)	138 (40.4)
>High school	446 (51.0)	343 (64.5)	103 (30.1)
Other education	72 (8.2)	45 (8.5)	27 (7.9)
Occupation			
Student	118 (13.5)	59 (11.1)	59 (17.3)
Housewife	139 (15.9)	82 (15.4)	57 (16.7)
Healthcare personnel, i.e. physician, nurse or pharmacist	99 (11.3)	81 (15.2)	18 (5.3)
Employed in another sector	429 (49.1)	253 (47.6)	176 (51.5)
Job seeker	45 (5.1)	33 (6.2)	12 (3.5)
None of the above	44 (5.0)	24 (4.5)	20 (5.8)
Smoking status in pregnancy			
No	776 (88.8)	469 (88.2)	307 (89.8)
Yes, but less	76 (8.7)	50 (9.4)	26 (7.6)
Yes, approximately the same	16 (1.8)	12 (2.3)	4 (1.2)
Yes, more than before	2 (0.2)	-	2 (0.6)
Alcohol consumption after known pregnancy			
Yes	134 (15.3)	90 (16.9)	44 (12.9)
No	726 (83.1)	438 (82.3)	288 (84.2)
Don't remember	13 (1.5)	4 (0.8)	9 (2.6)
Depressive symptoms*			
Yes	196 (22.4)	90 (16.9)	106 (31.0)
No	636 (72.8)	420 (78.9)	216 (63.2)

*Score equal or more than 13 in the EPDS scale.

Prevalence of medication use and use of herbal remedies

Table 2 shows variations in drug use between North and South America, with examples like the use of OTC-preparations (especially NSAIDs), antidepressants and medications for chronic illness in general, in which there is a higher use of antidepressants among North American women than for the South American women, and a higher use of NSAIDs among South American women compared to North American women. Among North American women, there is a higher prevalence of medication for chronic illness compared to South American women.

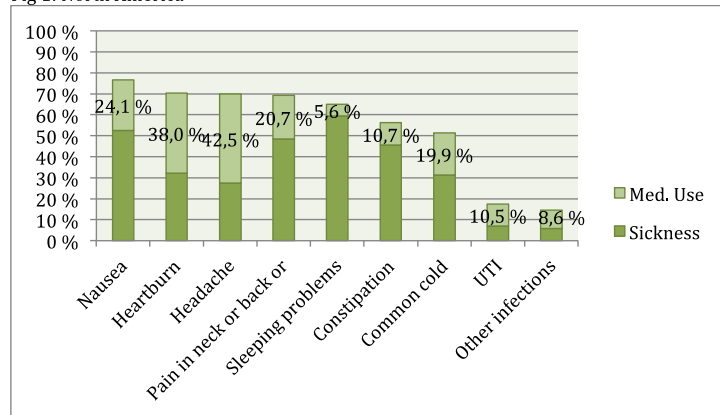
Table 2: Use of medication during pregnancy (n=874)

Drug	Total (n=874) n(%)	North America (n=532) n(%)	South America (n=342) n(%)
Any drug	732 (83.8)	453 (85.2)	279 (81.6)
OTC	500 (57.2)	344 (64.7)	156 (45.6)
Medication for acute illness, short term	658 (75.3)	408 (76.7)	250 (73.1)
Medication for chronic illness, long-term	156 (17.8)	119 (22.4)	37 (10.8)
Paracetamol	491 (56.2)	325 (61.1)	166 (48.5)
Medication against heartburn	290 (33.2)	202 (38.0)	88 (25.7)
Penicillins	60 (6.9)	28 (5.3)	32 (9.4)
Herbal medication	205 (23.5)	141 (26.5)	64 (18.7)
Medication against Nausea	199 (22.8)	128 (24.1)	71 (20.8)
NSAIDs	117 (13.4)	46 (8.6)	71 (20.8)
Sedatives/anxiolytics	18 (2.1)	12 (2.3)	6 (1.8)
Antidepressants	36 (4.1)	34 (6.4)	2 (0.6)

OTC: Over-the-counter-medications; NSAIDs: non-steroidal antiinflammatory drugs.

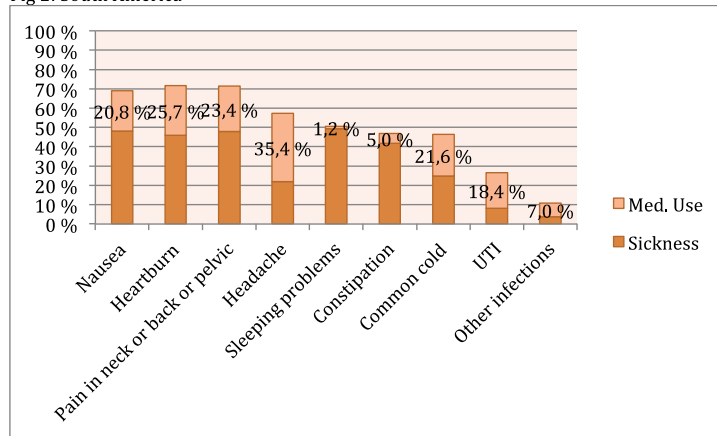
Figure 1 and 2 show that the extent to which an illness is treated with medications varies according to the illness. Among women reporting to be suffering of either UTIs or other infections during pregnancy, over 50% were pharmacologically treated for these indications in North as well South America.

Fig 1: North America*



*Self-reported acute illness and use of medications according to the illness

Fig 2: South America*



*Self-reported acute illness and use of medications according to illness.

Figure 3 and 4 reveal a higher prevalence of chronic illnesses in North America compared to South America, with the exception of epilepsy that show the same prevalence. In particular, self reported depression occurs more frequently among North American women compared to South American women. The women with chronic illnesses are not fully pharmacologically treated as the figure display, and in South America none of the women who reported they had rheumatic disorders were treated for this illness. The illnesses that were less pharmacologically treated (relative to the illness) among the women in South America were depression, diabetes and rheumatic disorders.

Fig3: Self-reported chronic illness and use of medications according to illness, North America

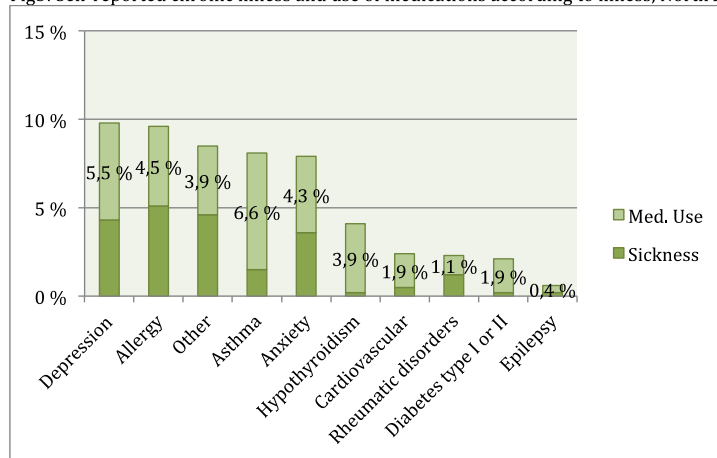
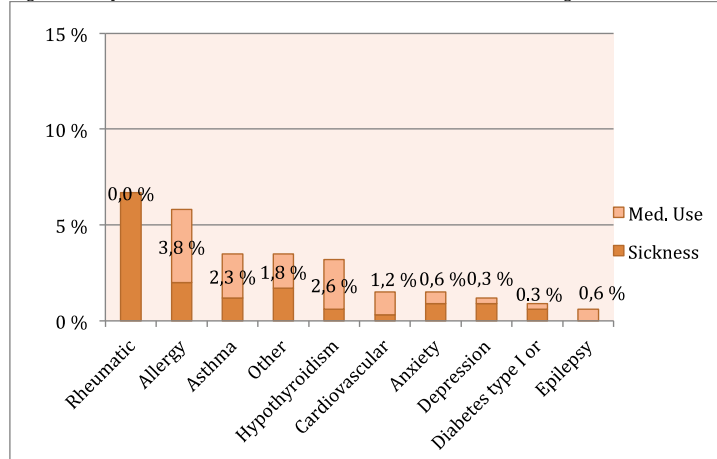


Fig4: Self-reported chronic illness and use of medications according to illness, South America



The most frequently medicated acute illnesses in North America are headache (42.5%), heartburn (38.0%), nausea (24.1%), pain in the neck, back or pelvic (20.7%) and common cold (19.9%). The most frequent pharmacologically treated illnesses among South American women are the same as for North America with some few alterations in order of the illnesses as shown in table 3. The main differences between North- and South American women regarding the pattern for treatment of chronic illnesses are the use of antidepressants. Among North American women SSRI's and other antidepressants were the most common used medications for depression, unlike South American women who did not report any use of these medications, but solely reported use of benzodiazepine derivatives at a low degree. As for herbal remedies, ginger (10.9%) was the most frequently used remedy among North American women and German chamomile (5.0%) among the South American women. For North American women there was an association between consume of alcohol and use of herbal remedies during pregnancy. The women consuming alcohol during pregnancy had a two times higher likelihood of also using herbal remedies compared to women who did not consume alcohol during pregnancy (OR: 2.4, 95% CI: 1.48-3.81). Also, an association between level of education and use of herbal remedies was identified. The women who had more than high school education were over two times more likely to report use of herbal remedies than the women with solely high school education (OR: 2.8, 95% CI: 1.66-4.84).

Table 3: The most commonly used substances according to indication (see also Appendix for further details)

	Use of medications for short term- and long term illness, and herbal remedies	
	Use North America (a)	Use South America (a)
	n=532 n (%)	n=342 n (%)
Acute illness		
Medication group (ATC-code)		
Headache		
paracetamol/ acetaminophen (N02BE01)	205 (38.5)	90 (26.3)
Total	226 (42.5)	121 (35.4)
Heartburn		
Calcium compounds (A02AC)	123 (23.1)	2 (0.6)
Aluminium hydroxide (A02AB01)	-	29 (8.5)
Total	202 (38.0)	88 (25.7)
Nausea		
Aminoalkyl ethers (R06AA)	67 (12.6)	7 (2.0)
Metoclopramide (A03FA01)	10 (1.9)	33 (9.6)
Total	128 (24.1)	71 (20.8)
Pain in the neck, back or pelvic		
Paracetamol/ acetaminophen (N02BE01)	99 (18.6)	44 (12.9)
Total	110 (20.7)	80 (23.4)
Common cold		
N02BE01 (Paracetamol/ acetaminophen)	67 (12.6)	45 (13.2)
Total	106 (19.9)	74 (21.6)
Constipation		
Softeners, emollients (A06AA)	40 (7.5)	4 (1.2)
Psyllii semen (F000080)	17 (3.2)	7 (2.0)
Total	57 (10.7)	17 (5.0)
Urinary tract infections		
Beta-lactam antibacterials. Penicillins (J01C)	16 (3.0)	17 (5.0)
Total	56 (10.5)	63 (18.4)
Other infections		
Antiinfectives and antiseptics. excl. combinations with corticosteroids (G01A)	16 (3.0)	6 (1.8)
Total	46 (8.6)	24 (7.0)
Sleeping problems		
Aminoalkyl ethers (R06AA)	19 (3.6)	-
Sitrus (F000067)	-	2 (0.6)
Total	30 (5.6)	4 (1.2)
Chronic illness		
ATC-code		
Asthma		
Selective beta2-agonists (R03AC)	32 (6.0)	7 (2.0)
Total	35 (6.6)	8 (2.3)
Depression		
Selective serotonin reuptake inhibitors (N06AB)	14 (1.7)	-
Other antidepressants (N06AX)	15 (2.8)	-
Benzodiazepine derivatives (N03AE)	2 (0.4)	1 (0.3)
Total	29 (5.5)	1 (0.3)

Allergy		
Piperazine derivatives, for systemic use (R06AE)	10 (1.9)	-
Substituted alkylamines (R06AB)	1 (0.2)	6 (1.8)
Total	24 (4.5)	13 (3.8)
Anxiety		
Selective serotonin reuptake inhibitors (N06AB)	9 (1.7)	2 (0.6)
Total	23 (4.3)	2 (0.6)
Hypothyroidism		
Thyroid hormones (H03AA)	21 (3.9)	9 (2.6)
Total	21 (3.9)	9 (2.6)
Other disorders		
Selective serotonin 5HT1 agonists (N02CC)	2 (0.4)	-
Total	21 (3.9)	6 (1.8)
Diabetes		
Insulin and analogues (A10A)	5 (0.9)	1 (0.3)
Biguanides (A10BA)	5 (0.9)	-
Total	10 (1.8)	1 (0.3)
Cardiovascular diseases		
Methyldopa (C02AB)	5 (0.9)	3 (0.9)
Total	10 (1.9)	4 (1.2)
Rheumatic disorder		
Glucocorticoids (H02AB)	4 (0.8)	-
Total	6 (1.1)	-
Epilepsy		
Hydantoin derivatives (N03AB)	3 (0.6)	1 (0.3)
Carboxamide derivatives (N03AF)	1 (0.2)	-
Total	2 (0.4)	2 (0.6)
Herbal remedies		
Ginger	58 (10.9)	3 (0.9)
Psyllium	28 (5.3)	8 (2.3)
Other herbal products	24 (4.5)	20 (5.8)
European Raspberry	23 (4.3)	-
Peppermint/menthe balsamea	16 (3.0)	9 (2.6)
Cranberry	9 (1.7)	1 (0.3)
German chamomile	8 (1.5)	17 (5.0)
Unknown herbal product	6 (1.1)	3 (0.9)
Senna alexandrina	3 (0.6)	9 (2.6)
Total	141 (26.5)*	64 (18.7)*

*Total count of women using any herbal remedies.

Factors predicting drug use

Factors that were found to predict medication use were age, parity, education, use of folic acid during pregnancy, alcohol consumption during pregnancy, depressive symptoms and baseline risk perception. North American women in the age range of 31-40 years have a doubled increased likelihood of reporting use of chronic medications during pregnancy compared with the younger counterpart (21-30 years). Furthermore, women who had more than one child were twice as more likely to use medication for acute illness than for the women who were nulliparous in both continents. In North America the same applied for use of medication for chronic illness as well. The women in North America with a higher education (more than high school) were over twice as likely to use medication for chronic illness compared to the women who only had high school education. The South American women who believed the baseline

risk (for having a child with birth defects in healthy pregnant women) to be more than 10% were five times more likely to use medication for chronic illness than for the women who estimated the correct risk between 3-5. North American women who believed the baseline risk to be more than 10% differed from the South American women in their use of chronic medications with having a decreased risk of using medication for chronic illness compared to the women who estimated the risk to be 3-5.

Table 4: Factors associated with drug use.

Factors	Drugs for acute illness		Drugs for chronic illness	
	North America OR (95% CI)	South America OR (95% CI)	North America OR (95% CI)	South America OR (95% CI)
Age				
<20	0.53 (0.24-1.20)	1.11 (0.43-2.87)	0.42 (0.13-1.31)	1.08 (0.24-4.83)
21-30	Reference	Reference	Reference	Reference
31-40	1.19 (0.68-2.07)	0.87 (0.46-1.66)	2.06 (1.10-3.86)	1.91 (0.78-4.66)
41-54	0.35 (0.06-2.14)	1.28 (0.15-11.23)	1.66 (0.29-9.50)	2.17 (0.13-36.62)
Marital status				
Married/ Cohabitant	1.76 (0.98-3.16)	1.20 (0.62-2.32)	2.03 (0.99-4.19)	1.13 (0.43-3.00)
Parity				
>1 child	1.86 (1.13-3.06)	1.83 (1.03-3.27)	2.21 (1.24-3.95)	0.97 (0.42-2.21)
Education				
<High school	1.27 (0.25-6.35)	0.66 (0.32-1.37)	0.64 (0.06-7.58)	0.88 (0.31-2.54)
High school	Reference	Reference	Reference	Reference
>High school	1.45 (0.85-2.48)	0.78 (0.40-1.53)	2.43 (1.24-4.77)	0.86 (0.32-2.34)
Other education	2.46 (0.80-7.60)	0.82 (0.28-2.43)	3.21 (0.88-11.70)	0.94 (0.19-4.58)
Use of folic acid in pregnancy	2.28 (1.11-4.66)	1.48 (0.56-3.93)	24.14 (3.09- 188.83)	1.98 (0.38-10.38)
Smoking in pregnancy	1.18 (0.53-2.63)	1.06 (0.41-2.72)	1.28 (0.52-3.18)	0.54 (0.10-2.84)
Alcohol use in pregnancy	2.28 (1.00-5.21)	1.84 (0.69-4.93)	2.32 (0.94-5.74)	2.17 (0.61-7.68)
Depression*	1.02 (0.50-2.06)	2.62 (1.29-5.30)	1.78 (0.82-3.84)	2.50 (0.94-6.69)
Risk perception[†]				
<2	1.52 (0.76-3.01)	0.87 (0.39-1.93)	0.99 (0.46-2.12)	1.47 (0.31-6.93)
3-5	Reference	Reference	Reference	Reference
6-10	1.19 (0.51-2.81)	1.40 (0.56-3.48)	0.81 (0.31-2.13)	2.80 (0.56-13.95)
>10	0.69 (0.34-1.38)	1.80 (0.77-4.16)	0.32 (0.14-0.75)	5.03 (1.17-21.59)

[†]Baseline risk

* Score equal or more than 13 in the EPDS scale.

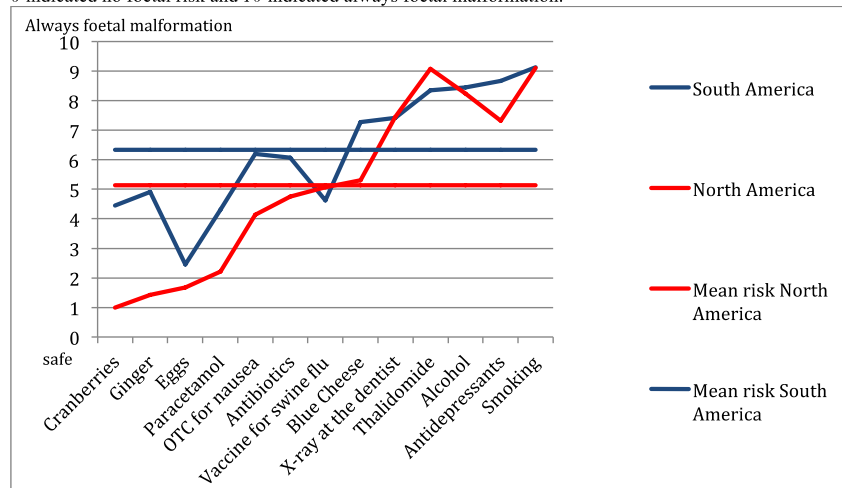
Risk perception

Baseline risk

29.5% and 18.1% of the pregnant women in North- and South America, respectively, estimated the correct baseline risk (3-5%) for having a child with a birth defect. 17.5% among North America women and 29.8% among South American women overestimated the baseline risk (assessed as more than 10%).

Figure 1 shows that the women overestimate the risk for the selected substances in both continents. The women overestimated the risk for taking the vaccine for swine flu to be over 40% in both North America and South America, and in addition women in both continents estimated smoking during pregnancy to be more harmful to the foetus than thalidomide. Furthermore, women in South America also estimated that alcohol and antidepressants were more harmful to the foetus than thalidomide.

Fig. 1: Mean risk score with 95% confidence interval for each of the 13 drugs, foods and chemicals studied. 0 indicated no foetal risk and 10 indicated always foetal malformation.



In both North America and South America there is a significant higher risk perception for a variety of substances among the women who are non-users compared with the users of the substances listed below (with the exception of paracetamol in South America). Over all the non-users have a higher perception of risk than the users of the substances listed below. The greatest differences in mean risk perception in North America is found between non-users and users of antibiotics, OTC against nausea and paracetamol. In South America the greatest difference is between non-users and users of antidepressants.

Table 3: Associations between risk perception and use of specific medications during pregnancy

Medications/other exposures	Mean risk perception ^a		P-value	Ratio of perception scores non-users/users
	Non-users of indicated substance	Users of the indicated substance		
North America				
Antidepressants	7.5	5.0	<0.000	1.5
Paracetamol	3.3	1.6	<0.000	2.2
OTC against Nausea	4.4	2.3	<0.000	1.9
Antibiotics	5.1	2.8	<0.000	1.8
Alcohol	8.6	6.7	<0.000	1.3
Smoking	9.3	7.9	<0.000	1.2
South America				
Antidepressants	8.7	3.5	0.002	2.5
Paracetamol	5.1	3.8	0.092	1.3
OTC against Nausea	6.4	4.3	0.004	1.5
Antibiotics	6.3	5.3	0.027	1.2
Alcohol	8.7	7.0	0.001	1.2
Smoking	9.3	7.2	0.002	1.3

^aAssessed with numeric rating scales ranging from 0 (no risk to the foetus) to 10 (foetal malformation after every exposure)

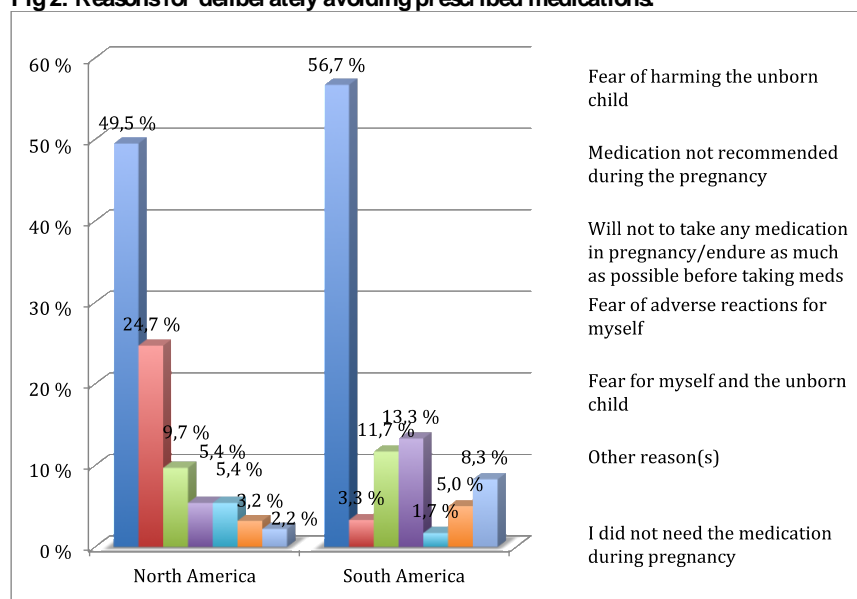
Self-reported Adherence

In North America, 22.2% of the participating women self-reported to be non-adherent to their prescribed medications. The medicines that women avoided the most were antidepressants (3.6%), antibacterials for systemic use (2.8%), analgesic (2.4%), psychoanaleptics (2.1%), and antihistamines for systemic use (1.7%).

In South America, 18.1% of the women reported to be non-adherent. The medications women avoided the most were antibacterial medicines for systemic use (4.1%).

In both continents, the most frequent reported reason for avoiding medicines during pregnancy was the "fear of harming the unborn child".

Fig 2: Reasons for deliberately avoiding prescribed medications.



Belief's about medicines (BMQ)

Both North- and South American women who did not use any medication for chronic illness were more likely to agree with the statement suggesting that medications in general are harmful and that there is an overuse among the general population. Furthermore, women using medications for chronic illness were more likely to agree with the statement that medicines were beneficial. The results show that the use of medicines for chronic illness impacts women's beliefs about medicines.

Table 5: Use of drugs for chronic illness associated with beliefs about medicines

	Agree (scores 13-20)			Uncertain (scores 9-12)			Not agree (scores 4-8)		
	Overall	Chronic medication use	No chronic medication use	Overall	Chronic medication use	No chronic medication use	Overall	Chronic medication use	No chronic medication use
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
North America									
	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)	(n=119)	(n=413)
BMQ Overuse	287 (53.9)	60 (50.4)	227 (55.0)	187 (35.2)	50 (42.0)	137 (33.2)	49 (9.2)	9 (7.6)	40 (9.7)
BMQ Harm	146 (27.4)	17 (14.3)	129 (31.2)	218 (41.0)	40 (33.6)	178 (43.1)	159 (29.9)	60 (50.4)*	99 (24.0)*
BMQ Benefit	345 (64.8)	87 (73.1)*	258 (62.5)*	126 (23.7)	20 (16.8)	106 (25.7)	51 (9.6)	11 (9.2)	40 (9.7)
South America									
	(n=342)	(n=37)	(n=305)	(n=342)	(n=37)	(n=305)	(n=342)	(n=37)	(n=305)
BMQ Overuse	210 (61.4)	22 (59.5)	188 (61.6)	97 (28.4)	9 (24.3)	88 (28.9)	16 (4.7)	3 (8.1)	13 (4.3)
BMQ Harm	90 (26.3)	5 (13.5)	85 (27.9)	167 (48.8)	20 (54.1)	147 (48.2)	69 (20.2)	9 (24.3)	60 (19.7)
BMQ Benefit	264 (77.2)	30 (81.1)	234 (76.7)	62 (18.1)	5 (13.5)	57 (18.7)	6 (1.8)	0 (0.0)	6 (2.0)

*P-value <0,05 for comparing medication use for chronic illness to no use of medication for chronic illness, (reference group Uncertain).

In North America there is a great deal of resemblance between women using medicines for chronic illness and the women not using any medicines for chronic illness regarding the level of agreement for the statements 1,2 and 3 shown in table 7 below. The exception is the level of agreement for statement 3, whereas the women using medication for chronic illness are more frequently disagreeing to this statement than the women who do not use medications for chronic illness.

Table 7: Use of drugs for chronic illness associated with beliefs about medicines

Statements	Agree (scores 13-20)			Uncertain (scores 9-12)			Not agree (scores 4-8)		
	Overall	Chronic medication use	No chronic medication use	Overall	Chronic medication use	No chronic medication use	Overall	Chronic medication use	No chronic medication use
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
North America									
	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)	(n=119)	(n=413)	(n=532)	(n=119)	(n=413)
1^a	159 (29.9)	28 (23.5)	131 (31.7)	114 (21.4)	30 (25.2)	84 (20.3)	251 (47.2)	60 (50.4)	191 (46.2)
2^b	295 (55.5)	60 (50.4)	235 (56.9)	101 (19.0)	28 (23.5)	73 (17.7)	130 (24.4)	31 (26.1)	99 (24.0)
3^c	140 (26.3)	21 (17.6)	119 (28.8)	203 (38.2)	38 (31.9)	165 (40.0)	181 (34.0)	60 (50.4)*	121 (29.3)*
South America									
	(n=342)	(n=37)	(n=305)	(n=342)	(n=37)	(n=305)	(n=342)	(n=37)	(n=305)
1^a	316 (92.4)	35 (94.6)	281 (92.1)	16 (4.7)	1 (2.7)	15 (4.9)	6 (1.8)	0 (0.0)	6 (2.0)
2^b	215 (62.9)	22 (59.5)	193 (63.3)	75 (21.9)	5 (13.5)	70 (23.0)	50 (14.6)	9 (24.3)*	41 (13.4)*
3^c	97 (28.4)	7 (18.9)	90 (29.5)	139 (40.6)	12 (32.4)	127 (41.6)	104 (30.4)	17 (45.9)	87 (28.5)

^a I have a higher threshold for using medicines when I am pregnant than when I'm not pregnant.

^b Even though I am ill and could have taken medicines, it is better for the foetus that I refrain from using them

^c Pregnant women should preferably use herbal remedies than conventional medicines

* P-value <0,05 for comparing medication use for chronic illness to no use of medication for chronic illness, (reference group Uncertain).

Mental health

Table 9 show that the majority of the depressed women detected by EPDS in both North- and South America are not treated for the illness. However, half of the women self-reporting depressions are medically treated for the illness. As for the South American women, none of the women with self-reported depressions are medicinally treated.

Table 9: Degree of medical treatment with antidepressants for the women who self-reported depression, for the women who were detected to be depressed by the EPDS and the women who were both detected by the EPDS and self-reported depression.

	North America (n=532)		South America (n=342)	
	Yes	No	Yes	No
Depression self-reported (n=52)*	27 (51.9%)	25 (48.1)	0 (0.0%)	4 (100.0%)
Depressed according to EPDS (n=90)*	12 (13.3%)	78 (86.7%)	2 (1.9%)	104 (98.1%)
EPDS + Self-reported (n=24)*	12 (50.0%)	12 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (100.0%)

*P-value <0.05

Discussion

Most women (85.2% for North America, and 81.6% for South America) reported that they used medications during pregnancy. These percentages are consistent with previous studies[2, 4]. The drug use varies between North- and South America with examples like use of OTC-preparations (especially NSAIDs), antidepressants and medicines for chronic illness. The lower use of NSAIDs among North American women may be explained by the warning against use of some OTC-medicines by pregnant women expressed in the guidelines for antenatal care in the US[22]. And the low use of antidepressants in South America may be explained by the high perception of risk these women have for antidepressants, and that the results show less accordance between self-reported depression and the actual higher rate of depression detected by EPDS. There are also to a less extent use of medications for chronic illness in South America compared to North America, which are partly explained by less prevalence of chronic illness among South American women compared to North American women. However, the non-existing treatment for rheumatic disorders among South American women may be due to the relatively high price of these medicines. Income is often very unevenly distributed among the population within each country, with large groups of poor people[23]. However, the severity of underlying diseases was not measured, and in addition, some diseases improve during pregnancy, especially those of autoimmune nature, and therefore medications may be of no need during pregnancy[24, 25]. A study from USA found that age, education, state of residence and race/ethnicity were factors associated with use of medicines[1]. The average number of women using medications increased steadily with age, and women having higher education were more likely to use medication during pregnancy. In our study we found that age, parity, education, use of folic acid, alcohol use during pregnancy and low baseline risk perceptions were associated with medicine usage during pregnancy. A study from South America analyzing use of medicine among pregnant women showed increased risk of usage for older women, those having a higher level of education or those having higher socioeconomic status[5]. Compared to our study, the factors associated with drug use were having children from before, depression and high baseline risk perception. The

results on risk perception show that women who are users of specific medications or enjoyment remedies during pregnancy had a decreased risk perception of these substances compared to the women who reported they had not used these medications or enjoyment remedies. These findings are consistent with previously studies[26]. In South America the ratio between non-users and users of antidepressants may be explained by the fact that the women using antidepressants most likely have received information on safety with use of antidepressants during pregnancy from their healthcare provider, and therefore do not rank antidepressants as harmful as the non-using women which haven't received any evidence-based information from their healthcare provider on the subject. In North America the ratio between non-users and users of paracetamol/acetaminophen were 2.2 and may be due to acetaminophen being firsthand preparation for pain during pregnancy, it is off-prescription and frequently discussed in the media. Recent studies have raised a question mark whether pregnant women should be recommended acetaminophen in pregnancy or not[27]. Compared to other options like NSAIDs, acetaminophen is still firsthand preparation recommended for pregnant women when need of treatment. The study shows that women overestimate the teratogenicity of medicines and other exposures during pregnancy, as consistent with previously findings in other studies[26, 28]. The high perception of risk for vaccine against swine flu may be a result of media providing women with confusing information regarding the risk of H1N1 vaccine[29]. The unfortunate high perception of risk for H1N1 vaccine may impede women from taking the vaccine; even though the vaccine is recommended for pregnant women as it decreases the risk of severe outcomes of flu like fetal death[30]. Women in both continents have relatively lower perception of risk for herbal remedies than for alcohol, smoking and thalidomide during pregnancy, which in both continents are ranked as very harmful by the women. Furthermore, 22.2% of the North American women were non-adherent to their prescribed medications in comparison to 37%-57% detected in other studies [31, 32]. In comparison, between South American women 18.1% were non-adherent to medical treatment. The main reason for avoiding medicines during pregnancy were fear of harming the unborn child (49.5%-56.7%), and this fits well with previous studies that report that the majority of women (61.5%) agree with the statement "Even if I'm ill and if not pregnant would have taken a medicine, I believe it's better for the fetus that I refrain from using medicines during pregnancy"[33]. From previously studies 87.4% of pregnant women say they have a higher threshold for using medicines during pregnancy than when they're not pregnant[33]. In comparison to our study where 29.9% of the pregnant women in North America agreed to this, and 92.4% among South American women, the beliefs are to a high degree depended on women's geographical locations. Further on, women using medication for chronic illness do more frequently agree to the benefits of using medicines than women not using medication for chronic illness and more frequently disagree with statements suggesting that medicines are generally harmful. Additionally, women do more frequently (30.4%-34.0%) disagree to the statement "pregnant women should preferably use herbal remedies than conventional medicines" and, almost as frequent, are uncertain about the same statement. This reflects a more conservative view than earlier found in some literature[34]. However, study from Norway show similar conservative views[33].

Strengths and limitations

The study has several strengths. Firstly, using an internet questionnaire is an efficient method of collecting population-based data, thereby reducing the risk for sampling bias[35-37]. According to Statistics Canada and United States Census Bureau respectively 94.0% (individuals aged 16-45 years who used the internet for personal use) and 80.2% (individuals over 18 years old, access from anywhere; household internet for women is equal to 68.1%. Higher percentages are observed for people aged 25-54) had accessed the Internet daily[38,

39]. Secondly, women might be more comfortable answering questions truthfully, such as regarding use of alcohol and cigarette smoking during pregnancy in an anonymous questionnaire.

There are some limitations with this study. Firstly, the study women were slightly more educated and therefore may be more resourceful than the general birthing population in North America. Secondly, 14.3% of the women in the study had been in contact with OTIS before participating in the study. Since many women call to OTIS about medication use during pregnancy, there might be a bias towards women with more illnesses and medication related issues during pregnancy. These results must be interpreted with these limitations in mind.

CONCLUSION

Medication use during pregnancy is common in both North- and South America. Risk perception is highly associated with women using or not using the medicine in question. Overall, women overestimate the teratogenicity of different medicines and other exposures during pregnancy, but have in general lower perception of risk for herbal remedies. Moreover, self-reported non-adherence is overall low. Since most women avoid medication due to fear of harming their unborn child, the challenge for healthcare providers is to provide pregnant women with evidence-based information for reassuring the women who have an unrealistic perception of risk for the needed medications.

References

1. Mitchell, A.A., et al., *Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(1): p. 51 e1-8.
2. Refuerzo, J.S., et al., *Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy*. Am J Perinatol, 2005. **22**(6): p. 321-4.
3. Daw, J.R., et al., *Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011. **20**(9): p. 895-902.
4. Daw, J.R., et al., *Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006)*. Clin Ther, 2012. **34**(1): p. 239-249 e2.
5. Marin, G.H., et al., *[Taking medicine during pregnancy in females living in Buenos Aires, Argentina]*. Rev Salud Publica (Bogota), 2010. **12**(5): p. 722-31.
6. Tiran, D., *The use of herbs by pregnant and childbearing women: a risk-benefit assessment*. Complement Ther Nurs Midwifery, 2003. **9**(4): p. 176-81.
7. Broussard, C.S., et al., *Herbal use before and during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(5): p. 443 e1-6.
8. Moussally, K., D. Oraichi, and A. Berard, *Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009. **18**(6): p. 454-61.
9. Koren, G., et al., *Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **160**(5 Pt 1): p. 1190-4.
10. Koren, G. and A. Pastuszak, *Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester*. Teratology, 1990. **41**(6): p. 657-61.

11. Burkhart, P.V. and E. Sabate, *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. J Nurs Scholarsh, 2003. **35**(3): p. 207.
12. Lupattelli, A., Spigset, O., Twigg, M.J., Zagorodnikova, K., Mårdby, A.C., Moretti, M., Drozd, M., Panchaud, A., Hameen-Anttila, K., Rieutord, A., Gjergia, R., Odalovic, M., Kennedy, D., Rudolf, G., Juch, H., Passier, A., Björnsdóttir, I., Nordeng, H., *Medication use in pregnancy: a multinational perspective*. In press 2013.
13. Morisky, D. *Morisky Medication Adherence Scale*. 2011 [cited 2013 20.03]; Available from: http://dmorisky.bol.ucla.edu/MMA_scale.html.
14. Cox, J.L., J.M. Holden, and R. Sagovsky, *Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale*. Br J Psychiatry, 1987. **150**: p. 782-6.
15. Horne, R., *Patients' beliefs about treatment: the hidden determinant of treatment outcome?* J Psychosom Res, 1999. **47**(6): p. 491-5.
16. Horne, R. and J. Weinman, *Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness*. J Psychosom Res, 1999. **47**(6): p. 555-67.
17. Keller, C. and M. Siegrist, *Effect of risk communication formats on risk perception depending on numeracy*. Med Decis Making, 2009. **29**(4): p. 483-90.
18. Hamilton, B., J. Martin, and S. Ventura, *National Vital Statistics Reports. Births: Preliminary Data for 2010, 2011*, U.S. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System.
19. *Statistics Canada. Births*. 2010 [cited 2012 November 12th]; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/111220/dq111220g-eng.htm>.
20. *The 2012 Statistical Abstract. The National Data Book. Women With Births in the Past 12 Months by Citizenship Status, Educational Attainment, and Poverty Status, by State*. 20009 [cited 2012 November 12th]; Available from: http://www.census.gov/compendia/statab/cats/births_deaths_marriages_divorces/births.html.
21. *Canadian Perinatal Health Report, 2008 Edition*, 2008, Public Health Agency of Canada: Ottawa.
22. Health, N.C.C.f.W.s.a.C.s., *Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman*, N.I.f.H.a.C. Excellence, Editor 2008, RCOG Press, Royal College of Obstetricians and Gynaecologist.
23. Leksikon, S.N. *Sør Amerika*. 2005-2007 [cited 2013 17.03.13]; Available from: <http://snl.no/S%C3%B8r-Amerika>.
24. Ostensen, M., B. Aune, and G. Husby, *Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol, 1983. **12**(2): p. 69-72.
25. Ostensen, M. and G. Husby, *A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1983. **26**(9): p. 1155-9.
26. Nordeng, H., E. Ystrom, and A. Einarson, *Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy*. Eur J Clin Pharmacol, 2010. **66**(2): p. 207-14.
27. Thiele, K., et al., *Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child*. J Reprod Immunol, 2013. **97**(1): p. 128-39.

28. Pole, M., et al., *Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals*. J Clin Pharmacol, 2000. **40**(6): p. 573-7.
29. Sakaguchi, S., et al., *Pregnant women's perception of risk with use of the H1N1 vaccine*. J Obstet Gynaecol Can, 2011. **33**(5): p. 460-7.
30. Haberg, S.E., et al., *Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination*. N Engl J Med, 2013. **368**(4): p. 333-40.
31. van Trigt, A.M., Waardenburg, C.M , Haaijer-Ruskamp, F.M , de Jong-van den Berg, L.T, *Questions about drugs: how do pregnant women solve them?* Pharm World Sci, 1994. **16**(6): p. 254-9.
32. Olesen, C., et al., *Association between social position and congenital anomalies: a population-based study among 19,874 Danish women*. Scand J Public Health, 2009. **37**(3): p. 246-51.
33. Nordeng, H., G. Koren, and A. Einarson, *Pregnant women's beliefs about medications--a study among 866 Norwegian women*. Ann Pharmacother, 2010. **44**(9): p. 1478-84.
34. Lapi, F., et al., *Use, Attitudes and Knowledge of Complementary and Alternative Drugs (CADs) Among Pregnant Women: a Preliminary Survey in Tuscany*. Evid Based Complement Alternat Med, 2010. **7**(4): p. 477-86.
35. van Gelder, M.M., R.W. Bretveld, and N. Roeleveld, *Web-based questionnaires: the future in epidemiology?* Am J Epidemiol, 2010. **172**(11): p. 1292-8.
36. Huybrechts, K.F., et al., *A successful implementation of e-epidemiology: the Danish pregnancy planning study 'Snart-Gravid'*. Eur J Epidemiol, 2010. **25**(5): p. 297-304.
37. Ekman, A., et al., *Feasibility of using web-based questionnaires in large population-based epidemiological studies*. Eur J Epidemiol, 2006. **21**(2): p. 103-11.
38. Bureau, U.S.C., *The 2012 Statistical Abstract. Information & Communications: Internet Publishing and Broadcasting and Internet Usage.*, 2012.
39. Canada, S., *Individual Internet use and E-commerce (2010)*. 2010.

Litteratur liste

1. Nordeng, H., E. Ystrom, and A. Einarson, *Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy*. Eur J Clin Pharmacol, 2010. **66**(2): p. 207-14.
2. Koren, G., Pastuszak, A., *Maternal-fetal toxicology: a clinician's guide*. 2nd ed. ed, ed. G. Koren 1994: New York: Marcel Dekker.
3. Nordeng, H., G. Koren, and A. Einarson, *Pregnant women's beliefs about medications--a study among 866 Norwegian women*. Ann Pharmacother, 2010. **44**(9): p. 1478-84.
4. (AD), A., *Lov om folketrygd*, 1997-05-01: <http://www.lovdata.no>.
5. Klovning, A., Backe, B. , Eide, B.I. , Blix, E. , Aarseth, J. , Mathiesen, M.R. , Holan, S. , Roland, B., *Retningslinjer for svangerskapsomsorgen*, S.-o. helsedirektoratet, Editor 2005, Sosial- og helsedirektoratet: Helsedirektoratet.
6. ernæring, N.r.f., *Helsemessige gevinster av økt folatinntak. Hvordan nå ut til ønsket målgruppe?*, Helsedirektoratet, Editor 2004.
7. Helsedirektoratet. *Fagråd for svangerskaps-, fødsels- og barselomsorg*. 2011 [cited 2013 14.02.]; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/folkehelse/gravid/fagråd-for-svangerskaps-fodsels--og-barselomsorgen/Sider/default.aspx>.
8. Helsedirektoratet, *Utvikling over tid- funn fra befolkningsundersøkelse 2009 og 2012*, S.I. MMI, Editor 2012: Helsedirektoratet.
9. Helsedirektoratet. *Kjenner til anbefalingene om alkoholfritt svangerskap*. 2011 [cited 2011 14.12.]; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/Om/nyheter/Sider/kjenner-til-anbefalingene-om-alkoholfritt-svangerskap.aspx>.
10. Helsedirektoratet, *Økt bevissthet om alkoholfritt svangerskap*, 2012: helsedirektoratet.no.
11. Havnen, G.C., *Eksponeringer hos gravide*, H. Sandberg, Editor 2012, Giftinformasjonen: Giftinformasjonen. p. 22.
12. Giftinformasjonen, *Årsberetning 2010*, Mai 2010, Helsedirektoratet: Helsedirektoratet. p. 7.
13. Ventura, S.J., Curtin, S.C. , Abma, J.C. , Henshaw, S.K., *Estimated Pregnancy Rates and Rates of Pregnancy Outcomes for the United States, 1990-2008*, in *National Vital Statistics Reports*, U.S.D.o.h.a.h. service, Editor 2012, Division of vital statistics; The Guttmacher Institute.
14. Canada, S. *Births, estimates, by province and territory*. 2012 [cited 2012 27.09.]; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/101/cst01/demo04a-eng.htm>.
15. Gynecologists, T.A.C.o.O.a. *Featured Committee Opinion*. Resources & Publications 2013 [cited 2013 21.04.]; Available from: <http://www.acog.org/Resources And Publications>.
16. Likis, F.E., ed. *Journal of Midwifery & Women's Health*. ed. F.E. Likis. Vol. 58. 2011, ISI Journal Citation Reports: www.
17. Health, N.C.C.f.W.s.a.C.s., *Antenatal care, routine care for the healthy pregnant woman*, N.I.f.H.a.C. Excellence, Editor 2008, RCOG Press, Royal College of Obstetricians and Gynaecologist.

18. Gynecologists, A.C.o.O.a. *Healt Reform and Ob-Gyns*. Healt Care Reform 2013 [cited 2013 05.05]; Available from: <http://www.acog.org/~media/Departments/Government%20Relations%20and%20Outreach/healthReformObGyn.pdf?dmc=1&ts=20130508T0527031595>.
19. Kozhimannil, K.B., J.M. Abraham, and B.A. Virnig, *National trends in health insurance coverage of pregnant and reproductive-age women, 2000 to 2009*. *Womens Health Issues*, 2012. **22**(2): p. e135-41.
20. Dzakpasu, S., et al., *The Canadian maternity experiences survey: design and methods*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008. **30**(3): p. 207-16.
21. Kirkham, C., Harris, S., Grzybowski, S. *Evidence-Based Prenatal Care: Part I. General Prenatal Care and Counseling Issues*. 2005 [cited 2012 28.01.2012]; Available from: <http://www.aafp.org/afp/2005/0401/p1307.html#afp20050401p1307-b16>.
22. *Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States*. *Centers for Disease Control and Prevention*. *MMWR Recomm Rep*, 1998. **47**(RR-3): p. 1-29.
23. in *The Guide to Clinical Preventive Services 2012: Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force 2012*: Rockville (MD).
24. Administration, F.F.a.D. *Cigarette Health Warnings*. Tobacco Products 2012 [cited 2013 20.04]; Available from: <http://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/Labeling/CigaretteWarningLabels/>.
25. Administration, H.R.a.S., *Title V Article: Child Development Audience*, U.S.D.o.H.a.H. Service, Editor 2010: Health Resources and Services Administration.
26. Baby, M. *Announcing MotherToBaby*. 2013 [cited 2013 20.04]; Available from: <http://www.mothersbaby.org/#>.
27. Hancock, R.L., et al., *Providing information regarding exposures in pregnancy: a survey of North American Teratology Information Services*. *Reprod Toxicol*, 2008. **25**(3): p. 381-7.
28. Simkins, G. *What is MANA*. 2013 [cited 2013 18.04]; Available from: <http://mana.org/about.html>.
29. Hancock, R.L., et al., *The effectiveness of Teratology Information Services (TIS)*. *Reprod Toxicol*, 2007. **23**(2): p. 125-32.
30. Koren, G., et al., *Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester*. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. **160**(5 Pt 1): p. 1190-4.
31. Bureau, U.S.C. *Births, Deaths, Marriages, & Divorces*. 2012 [cited 2013 20.04]; Available from: http://www.census.gov/compendia/statab/cats/births_deaths_marriages_divorces.html.
32. Hamilton, B., J. Martin, and S. Ventura, *National Vital Statistics Reports. Births: Preliminary Data for 2010, 2011*, U.S. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System.
33. *Statistics Canada. Births*. 2010 [cited 2012 November 12th]; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/111220/dq111220g-eng.htm>.
34. *Norwegian Institue of Public Health. Medisinsk fødselsregistre statistikkbank - statistikk om alle fødsler i Norge*. 2011 [cited 2012 November 6th]; Available from: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>.

35. OECD, *Panorama de la société 2011*: OECD Publishing.
36. *The 2012 Statistical Abstract. The National Data Book. Women With Births in the Past 12 Months by Citizenship Status, Educational Attainment, and Poverty Status, by State*. 20009 [cited 2012 November 12th]; Available from: http://www.census.gov/compendia/statab/cats/births_deaths_marriages_divorces/births.html.
37. *Canadian Perinatal Health Report, 2008 Edition*, 2008, Public Health Agency of Canada: Ottawa.
38. *Public Health Agency of Canada. What Mothers Say: The Canadian Maternity Experiences Survey*, 2009: Ottawa.
39. *Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658*, 2011, Substance Abuse and Mental Health Services Administration: Rockville, MD.
40. *Health, United States, 2011: With Special Feature on Socioeconomic Status and Health*, 2012, National Center for Health Statistics: Hyattsville, MD.
41. Ystrom, E., M.E. Vollrath, and H. Nordeng, *Effects of personality on use of medications, alcohol, and cigarettes during pregnancy*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012. **68**(5): p. 845-51.
42. Daw, J.R., et al., *Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006)*. *Clin Ther*, 2012. **34**(1): p. 239-249 e2.
43. Refuerzo, J.S., et al., *Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy*. *Am J Perinatol*, 2005. **22**(6): p. 321-4.
44. Werler, M.M., et al., *Use of over-the-counter medications during pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. **193**(3 Pt 1): p. 771-7.
45. Mitchell, A.A., et al., *Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008*. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. **205**(1): p. 51 e1-8.
46. Nordeng, H., et al., *Drug use during early pregnancy. The impact of maternal illness, outcome of prior pregnancies and socio-demographic factors*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001. **57**(3): p. 259-63.
47. Dugoua, J.J., *Herbal medicines and pregnancy*. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 2010. **17**(3): p. e370-8.
48. Koren, G., et al., *MotherNature: establishing a Canadian research network for natural health products (NHPs) during pregnancy and lactation*. *J Altern Complement Med*, 2008. **14**(4): p. 369-72.
49. Holst, L., et al., *Use of herbal preparations during pregnancy: focus group discussion among expectant mothers attending a hospital antenatal clinic in Norwich, UK*. *Complement Ther Clin Pract*, 2009. **15**(4): p. 225-9.
50. Lapi, F., et al., *Use, Attitudes and Knowledge of Complementary and Alternative Drugs (CADs) Among Pregnant Women: a Preliminary Survey in Tuscany*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2010. **7**(4): p. 477-86.
51. McFarlin, B.L., et al., *A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labor stimulation. Review of the literature and recommendations for practice*. *J Nurse Midwifery*, 1999. **44**(3): p. 205-16.
52. Hepner, D.L., et al., *Herbal medicine use in parturients*. *Anesth Analg*, 2002. **94**(3): p. 690-3; table of contents.
53. Broussard, C.S., et al., *Herbal use before and during pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. **202**(5): p. 443 e1-6.

54. Nordeng, H., et al., *Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome*. *Complement Ther Clin Pract*, 2011. **17**(3): p. 147-51.
55. Koren, G. and A. Pastuszak, *Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester*. *Teratology*, 1990. **41**(6): p. 657-61.
56. Sanz, E., T. Gomez-Lopez, and M.J. Martinez-Quintas, *Perception of teratogenic risk of common medicines*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001. **95**(1): p. 127-31.
57. Folkehelseinstituttet, *Medisinsk fødselsregister*, 2011: Folkehelseinstituttet.
58. van Trigt, A.M., Waardenburg, C.M , Haaijer-Ruskamp, F.M , de Jong-van den Berg, L.T, *Questions about drugs: how do pregnant women solve them?* *Pharm World Sci*, 1994. **16**(6): p. 254-9.
59. Olesen, C., et al., *Association between social position and congenital anomalies: a population-based study among 19,874 Danish women*. *Scand J Public Health*, 2009. **37**(3): p. 246-51.
60. Gavin, N.I., et al., *Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence*. *Obstet Gynecol*, 2005. **106**(5 Pt 1): p. 1071-83.
61. Dietz, P.M., et al., *Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births*. *Am J Psychiatry*, 2007. **164**(10): p. 1515-20.
62. Dorheim, S.K., B. Bjorvatn, and M. Eberhard-Gran, *Insomnia and depressive symptoms in late pregnancy: a population-based study*. *Behav Sleep Med*, 2012. **10**(3): p. 152-66.
63. Watson, J.P., et al., *Psychiatric disorder in pregnancy and the first postnatal year*. *Br J Psychiatry*, 1984. **144**: p. 453-62.
64. O'Hara, M.W., et al., *Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women*. *J Abnorm Psychol*, 1990. **99**(1): p. 3-15.
65. Richards, J.P., *Postnatal depression: a review of recent literature*. *Br J Gen Pract*, 1990. **40**(340): p. 472-6.
66. O'Hara, M.W., et al., *Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental, and hormonal variables*. *J Abnorm Psychol*, 1991. **100**(1): p. 63-73.
67. Einarson, A., *Publishing statistically significant results with questionable clinical importance: focus on antidepressant use in pregnancy*. *J Clin Psychiatry*, 2012. **73**(11): p. 1443-6.
68. Engeland, A., et al., *Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006*. *Br J Clin Pharmacol*, 2008. **65**(5): p. 653-60.
69. Koren, G. and H.M. Nordeng, *Selective serotonin reuptake inhibitors and malformations: case closed?* *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013. **18**(1): p. 19-22.
70. De Vera, M.A. and A. Berard, *Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension*. *Br J Clin Pharmacol*, 2012. **74**(2): p. 362-9.
71. *Anbefalingen om at gravide tar vaksinen for svineinfluensa*. *Din baby* 2012 [cited 2013 30.04]; Available from: <http://www.klikk.no/forum/dinbaby/index.php/topic/144003672-anbefalingen-om-at-gravide-tar-vaksinen-for-svineinfl/>.
72. Larsson, M., *A descriptive study of the use of the Internet by women seeking pregnancy-related information*. *Midwifery*, 2009. **25**(1): p. 14-20.

73. Khan, M.K. *REPORT 13 OF THE COUNCIL ON SCIENCE AND PUBLIC HEALTH (A-07)*. Use of Serotonin Reuptake Inhibitors in Pregnancy 2007 [cited 2013 18.03]; Available from: <http://www.ama-assn.org/resources/doc/csaph/csaph13a07-fulltext.pdf>.
74. Einarson, A., *Influence of the media on women taking antidepressants during pregnancy*. J Clin Psychiatry, 2009. **70**(9): p. 1313-4.
75. Einarson, A., et al., *SSRI'S and other antidepressant use during pregnancy and potential neonatal adverse effects: impact of a public health advisory and subsequent reports in the news media*. BMC Pregnancy Childbirth, 2005. **5**: p. 11.
76. Gunderson-Warner, S., et al., *Critical review of articles regarding pregnancy exposures in popular magazines*. Teratology, 1990. **42**(5): p. 469-72.
77. Shuchman, M. and M.S. Wilkes, *Medical scientists and health news reporting: a case of miscommunication*. Ann Intern Med, 1997. **126**(12): p. 976-82.
78. Hovdenak, N. and K. Haram, *Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **164**(2): p. 127-32.
79. Collier, S.A., et al., *Prevalence of self-reported infection during pregnancy among control mothers in the National Birth Defects Prevention Study*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009. **85**(3): p. 193-201.
80. Gill, S.K. and A. Einarson, *The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy*. Expert Opin Drug Saf, 2007. **6**(6): p. 685-94.
81. Gadsby, R., A.M. Barnie-Adshead, and C. Jagger, *A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy*. Br J Gen Pract, 1993. **43**(371): p. 245-8.
82. Anderka, M., et al., *Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2012. **94**(1): p. 22-30.
83. Heitmann, K., H. Nordeng, and L. Holst, *Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study*. Eur J Clin Pharmacol, 2012.
84. Vutyavanich, T., T. Kraissarin, and R. Ruangsri, *Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial*. Obstet Gynecol, 2001. **97**(4): p. 577-82.
85. Keating, A. and R.A. Chez, *Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy*. Altern Ther Health Med, 2002. **8**(5): p. 89-91.
86. Willetts, K.E., A. Ekangaki, and J.A. Eden, *Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2003. **43**(2): p. 139-44.
87. Fischer-Rasmussen, W., et al., *Ginger treatment of hyperemesis gravidarum*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1991. **38**(1): p. 19-24.
88. Smith, C., C. Crowther, and J. Beilby, *Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial*. Birth, 2002. **29**(1): p. 1-9.
89. Jewell, D. and G. Young, *Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): p. CD000145.
90. Weigel, R.M. and M.M. Weigel, *Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review*. Br J Obstet Gynaecol, 1989. **96**(11): p. 1312-8.
91. Furneaux, E.C., A.J. Langley-Evans, and S.C. Langley-Evans, *Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome*. Obstet Gynecol Surv, 2001. **56**(12): p. 775-82.
92. Marrero, J.M., et al., *Determinants of pregnancy heartburn*. Br J Obstet Gynaecol, 1992. **99**(9): p. 731-4.

93. Waldum, H. *Norsk legemiddelhåndbok*. Legemidler ved mage- og tarmsykdommer 2010 [cited 2010; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/70627>.
94. Jewell, D.J. and G. Young, *Interventions for treating constipation in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2001(2): p. CD001142.
95. Vandvik, P. *Legemidler ved mage- og tarmsykdommer*. Norsk legemiddelhåndbok 2010 [cited 2010; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/72059>.
96. Nordeng, H., Juvkam, K.H., *Anbefalinger for de mest brukte antibiotika i primærhelsetjenesten til gravide og ammende*, R.f.a.i. primærhelsetjenesten, Editor 2009: www.helsebiblioteket.no.
97. Nardiello, S., T. Pizzella, and R. Ariviello, [*Risks of antibacterial agents in pregnancy*]. Infez Med, 2002. **10**(1): p. 8-15.
98. Christian, L.M., et al., *Inflammatory responses to trivalent influenza virus vaccine among pregnant women*. Vaccine, 2011. **29**(48): p. 8982-7.
99. Haberg, S.E., et al., *Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination*. N Engl J Med, 2013. **368**(4): p. 333-40.
100. Torres, M. and S. Moayed, *Gynecologic and other infections in pregnancy*. Emerg Med Clin North Am, 2012. **30**(4): p. 869-84.
101. McDermott, S., et al., *Perinatal risk for mortality and mental retardation associated with maternal urinary-tract infections*. J Fam Pract, 2001. **50**(5): p. 433-7.
102. Vercaigne, L.M. and G.G. Zhanel, *Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy*. Ann Pharmacother, 1994. **28**(2): p. 248-51.
103. Simonsen, G.S. *Antimikrobielle midler*. Norsk legemiddelhåndbok 2010 [cited 2010; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/32252>.
104. Malmqvist, S., et al., *Prevalence of low back and pelvic pain during pregnancy in a Norwegian population*. J Manipulative Physiol Ther, 2012. **35**(4): p. 272-8.
105. Nezvalova-Henriksen, K., O. Spigset, and H. Nordeng, *Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study*. Headache, 2010. **50**(4): p. 563-75.
106. Lipton, R.B., et al., *Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II*. Headache, 2001. **41**(7): p. 646-57.
107. Sances, G., et al., *Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study*. Cephalalgia, 2003. **23**(3): p. 197-205.
108. Hedman, C., et al., *Effects of pregnancy on mothers' sleep*. Sleep Med, 2002. **3**(1): p. 37-42.
109. Bellantuono, C., et al., *Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview*. Gen Hosp Psychiatry, 2012.
110. Hertz, G., et al., *Sleep in normal late pregnancy*. Sleep, 1992. **15**(3): p. 246-51.
111. Lee, K.A. and C.L. Gay, *Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(6): p. 2041-6.
112. Supakatisant, C. and V. Phupong, *Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial*. Matern Child Nutr, 2012.
113. Einarson, A., *Studying the safety of drugs in pregnancy: and the gold standard is...* Journal of Clinical Pharmacology & Pharmacoeconomics, 2008. **1**: p. 3-8.
114. Kwon, H.L., et al., *The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms*. Immunol Allergy Clin North Am, 2006. **26**(1): p. 29-62.

115. Tegethoff, M., et al., *Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **185**(5): p. 557-63.
116. Sarkar, M., et al., *Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(12): p. 1259-64.
117. Virchow, J.C., *Asthma and pregnancy*. Semin Respir Crit Care Med, 2012. **33**(6): p. 630-44.
118. Incaudo, G.A. and P. Takach, *The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation*. Immunol Allergy Clin North Am, 2006. **26**(1): p. 137-54.
119. Buhimschi, C.S. and C.P. Weiner, *Medications in pregnancy and lactation: Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect*. Obstet Gynecol, 2009. **113**(2 Pt 1): p. 417-32.
120. Gilbert, C., et al., *Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review*. Drug Saf, 2005. **28**(8): p. 707-19.
121. Seto, A., T. Einarson, and G. Koren, *Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis*. Am J Perinatol, 1997. **14**(3): p. 119-24.
122. Einarson, A., et al., *Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997. **78**(2): p. 183-6.
123. Kallen, B., *Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2002. **11**(3): p. 146-52.
124. Diav-Citrin, O., et al., *Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(6): p. 1239-43.
125. Schwarz, E.B., et al., *Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Drug Saf, 2008. **31**(9): p. 775-88.
126. Haddow, J.E., et al., *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child*. N Engl J Med, 1999. **341**(8): p. 549-55.
127. Ramprasad, M., S.S. Bhattacharyya, and A. Bhattacharyya, *Thyroid disorders in pregnancy*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(Suppl 2): p. S167-70.
128. Atkins, P., S.B. Cohen, and B.J. Phillips, *Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus*. Drug Saf, 2000. **23**(3): p. 229-44.
129. Kuriya, B., et al., *Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(5): p. 721-8.
130. Skomsvoll, J.F., et al., *Obstetrical and neonatal outcome in pregnant patients with rheumatic disease*. Scand J Rheumatol Suppl, 1998. **107**: p. 109-12.
131. Bowden, A.P., et al., *Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight*. J Rheumatol, 2001. **28**(2): p. 355-9.
132. Oka, M. and U. Vainio, *Effect of pregnancy on the prognosis and serology of rheumatoid arthritis*. Acta Rheumatol Scand, 1966. **12**(1): p. 47-52.
133. Ostensen, M. and G. Husby, *A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. Arthritis Rheum, 1983. **26**(9): p. 1155-9.
134. de Man, Y.A., et al., *Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(9): p. 1241-8.

135. Benjamin, E., et al., *Diabetes in pregnancy in Zuni Indian women. Prevalence and subsequent development of clinical diabetes after gestational diabetes*. Diabetes Care, 1993. **16**(9): p. 1231-5.
136. Harris, M.I., *Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem*. Diabetes Care, 1998. **21 Suppl 3**: p. C11-4.
137. Sermer, M., et al., *Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(1): p. 146-56.
138. Rosenn, B., et al., *Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus*. Obstet Gynecol, 1994. **84**(4): p. 515-20.
139. Gilbert, C., M. Valois, and G. Koren, *Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis*. Fertil Steril, 2006. **86**(3): p. 658-63.
140. Crowther, C.A., et al., *Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 2005. **352**(24): p. 2477-86.
141. Bobo, W.V., et al., *Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2012. **26**(6): p. 578-88.
142. *Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry*. Neurology, 2006. **66**(3): p. 354-60.
143. Green, M.W., et al., *Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects*. Headache, 2012. **52**(7): p. 1070-84.
144. Simoncelli, M., B.Z. Martin, and A. Berard, *Antidepressant use during pregnancy: a critical systematic review of the literature*. Curr Drug Saf, 2010. **5**(2): p. 153-70.
145. Stuart, S., et al., *Postpartum anxiety and depression: onset and comorbidity in a community sample*. J Nerv Ment Dis, 1998. **186**(7): p. 420-4.
146. Iqbal, M.M., T. Sobhan, and T. Ryals, *Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant*. Psychiatr Serv, 2002. **53**(1): p. 39-49.
147. Bellantuono, C., et al., *Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview*. Gen Hosp Psychiatry, 2013. **35**(1): p. 3-8.
148. Bateman, B.T., et al., *Patterns of outpatient antihypertensive medication use during pregnancy in a Medicaid population*. Hypertension, 2012. **60**(4): p. 913-20.
149. Magee, L.A., M.P. Ornstein, and P. von Dadelszen, *Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy*. BMJ, 1999. **318**(7194): p. 1332-6.
150. Barr, M., Jr., *Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Teratology, 1994. **50**(6): p. 399-409.
151. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
152. Tracy, T.S., et al., *Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(2): p. 633-9.
153. Hodge, L.S. and T.S. Tracy, *Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2007. **3**(4): p. 557-71.
154. Chung, W. *Teratogens and their effects*. 2004 [cited 2013 20.04]; Available from: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/humandev/2004/Chpt23-Teratogens.pdf>.

155. Nesheim, B.I., Bergsjø, P., Hauge, E., *Obstetrikk og Gynekologi 1*. Vol. 1. 2004: Gyldendal Norske Forlag.
156. Nordeng, H., Spigset, O., *Legemidler og bruken av dem*. 2 ed. 37°C, ed. H. Nordeng, Spigset, O. 2013: Oslo : Gyldendal akademisk. 420.
157. Clegg, D.J., *Teratology*. Annu Rev Pharmacol, 1971. **11**: p. 409-24.
158. Simone, C., L.O. Derewlany, and G. Koren, *Drug transfer across the placenta. Considerations in treatment and research*. Clin Perinatol, 1994. **21**(3): p. 463-81.
159. Sandnes, D., Nordeng, H., Stray-Pedersen, B., *III. Klassifisering av de enkelte legemidlene etter antatt risiko*. Gravide og legemidler 2013: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhandbok.
160. Hansen, J.M. and C. Harris, *A novel hypothesis for thalidomide-induced limb teratogenesis: redox misregulation of the NF-kappaB pathway*. Antioxid Redox Signal, 2004. **6**(1): p. 1-14.
161. Stephens, T.D. and B.J. Fillmore, *Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action*. Teratology, 2000. **61**(3): p. 189-95.
162. D'Amato, R.J., et al., *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(9): p. 4082-5.
163. Ito, T. and H. Handa, *Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity*. Congenit Anom (Kyoto), 2012. **52**(1): p. 1-7.
164. Baird, D.T., *Mode of action of medical methods of abortion*. J Am Med Womens Assoc, 2000. **55**(3 Suppl): p. 121-6.
165. Andersen, J.T., et al., *Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study*. Epidemiol Infect, 2012: p. 1-7.
166. Sweden, T. *Preparatomtale, SPC*. 2010; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=3da16a21-760b-4ac6-8ab2-3eb2e10d8e51>.
167. Haider, A. and J.C. Shaw, *Treatment of acne vulgaris*. JAMA, 2004. **292**(6): p. 726-35.
168. Benke, P.J., *The isotretinoin teratogen syndrome*. JAMA, 1984. **251**(24): p. 3267-9.
169. de la Cruz, E., et al., *Multiple congenital malformations associated with maternal isotretinoin therapy*. Pediatrics, 1984. **74**(3): p. 428-30.
170. Rappaport, E.B. and M. Knapp, *Isotretinoin embryopathy--a continuing problem*. J Clin Pharmacol, 1989. **29**(5): p. 463-5.
171. Mulder, G.J., Dencker, L., *Pharmaceutical Toxicology*, ed. G.J. Mulder, Dencker, L. 2006: Pharmaceutical Press.
172. Hernandez-Diaz, S., et al., *Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy*. Neurology, 2012. **78**(21): p. 1692-9.
173. Wlodarczyk, B.J., et al., *Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes*. Am J Med Genet A, 2012. **158A**(8): p. 2071-90.
174. Holmes, L.B., et al., *The teratogenicity of anticonvulsant drugs*. N Engl J Med, 2001. **344**(15): p. 1132-8.
175. Holmes, L.B. and D.F. Wyszynski, *North American antiepileptic drug pregnancy registry*. Epilepsia, 2004. **45**(11): p. 1465.
176. Matalon, S., et al., *The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures*. Reprod Toxicol, 2002. **16**(1): p. 9-17.
177. Jones, K.L. and D.W. Smith, *Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy*. Lancet, 1973. **302**(7836): p. 999-1001.

178. Warren, K.R. and L.L. Foudin, *Alcohol-related birth defects--the past, present, and future*. Alcohol Res Health, 2001. **25**(3): p. 153-8.
179. Henderson, J., R. Gray, and P. Brocklehurst, *Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome*. BJOG, 2007. **114**(3): p. 243-52.
180. Mariscal, M., et al., *Pattern of alcohol consumption during pregnancy and risk for low birth weight*. Ann Epidemiol, 2006. **16**(6): p. 432-8.
181. Stokowski, L.A., *Fetal alcohol syndrome: new guidelines for referral and diagnosis*. Adv Neonatal Care, 2004. **4**(6): p. 324.
182. Sulik, K.K. and M.C. Johnston, *Sequence of developmental alterations following acute ethanol exposure in mice: craniofacial features of the fetal alcohol syndrome*. Am J Anat, 1983. **166**(3): p. 257-69.
183. Astley, S.J., et al., *Fetal alcohol syndrome: changes in craniofacial form with age, cognition, and timing of ethanol exposure in the macaque*. Teratology, 1999. **59**(3): p. 163-72.
184. Thiele, K., et al., *Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child*. J Reprod Immunol, 2013. **97**(1): p. 128-39.
185. Rebordosa, C., et al., *Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(2): p. 178 e1-7.
186. Laub, D.N., et al., *Effects of acetaminophen on preimplantation embryo glutathione concentration and development in vivo and in vitro*. Toxicol Sci, 2000. **56**(1): p. 150-5.
187. Hutson, J.R., et al., *The human placental perfusion model: a systematic review and development of a model to predict in vivo transfer of therapeutic drugs*. Clin Pharmacol Ther, 2011. **90**(1): p. 67-76.
188. komiteene, D.n.f. *Retningslinjer for inklusjon av kvinner i medisinsk forskning*. 2001 [cited 2013 30.04]; Available from: <http://www.etikkom.no/Forskningsetikk/Etiske-retningslinjer/Medisin-og-helse/Inklusjon-av-kvinner/>.
189. Lupattelli, A., Spigset, O. , Twigg, M.J. , Zagorodnikova, K. , Mårdby, A.C. , Moretti, M. , Drozd, M. , Panchaud, A. , Hameen-Anttila, K. , Rieutord, A. , Gjergia, R. , Odalovic, M. , Kennedy, D. , Rudolf, G. , Juch, H. , Passier, A. , Björnsdóttir, I. , Nordeng, H., *Medication use in pregnancy: a multinational perspective*. In press 2013.
190. Cox, J.L., J.M. Holden, and R. Sagovsky, *Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale*. Br J Psychiatry, 1987. **150**: p. 782-6.
191. Horne, R., Weinman, J. , Hankins, M., *The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication*. Psychology and Health, 1999. **14**(1): p. 1-24.
192. Horne, R. and J. Weinman, *Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness*. J Psychosom Res, 1999. **47**(6): p. 555-67.
193. McGavock, H., *A review of the literature on drug adherence*. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London (United Kingdom) ; Merck Sharp and Dohme Ltd., Hoddesdon (United Kingdom) ;, 1996.
194. Porteous, T., et al., *Temporal stability of beliefs about medicines: implications for optimising adherence*. Patient Educ Couns, 2010. **79**(2): p. 225-30.

195. Keller, C. and M. Siegrist, *Effect of risk communication formats on risk perception depending on numeracy*. Med Decis Making, 2009. **29**(4): p. 483-90.
196. Hagen, E., Skaue, L. , Kulagin, I., et al., *Bruk av neseppray- enkelt og greit?* Farmasidagene 2012, 2012.
197. Berle, J.Ø. *Legemidler ved psykiske lidelser, Selektive serotoninreopptakshemmere*. Antidepressiva 2013 [cited 2013 21.04]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/53589>.
198. Rubinstein, F., et al., *Influenza A/H1N1 MF59 adjuvanted vaccine in pregnant women and adverse perinatal outcomes: multicentre study*. BMJ, 2013. **346**: p. f393.
199. Sammon, C.J., et al., *Evaluating the hazard of foetal death following H1N1 influenza vaccination; a population based cohort study in the UK GPRD*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e51734.
200. Dauvilliers, Y., et al., *Post-H1N1 narcolepsy-cataplexy*. Sleep, 2010. **33**(11): p. 1428-30.
201. Kothare, S.V. and M. Wiznitzer, *Association between H1N1 vaccination and narcolepsy-cataplexy: Flu to sleep*. Neurology, 2013. **80**(14): p. 1276-7.
202. Bonari, L., et al., *Perinatal risks of untreated depression during pregnancy*. Can J Psychiatry, 2004. **49**(11): p. 726-35.
203. van Gelder, M.M., R.W. Bretveld, and N. Roeleveld, *Web-based questionnaires: the future in epidemiology?* Am J Epidemiol, 2010. **172**(11): p. 1292-8.
204. Huybrechts, K.F., et al., *A successful implementation of e-epidemiology: the Danish pregnancy planning study 'Snart-Gravid'*. Eur J Epidemiol, 2010. **25**(5): p. 297-304.
205. Ekman, A., et al., *Feasibility of using web-based questionnaires in large population-based epidemiological studies*. Eur J Epidemiol, 2006. **21**(2): p. 103-11.
206. Bureau, U.S.C., *The 2012 Statistical Abstract. Information & Communications: Internet Publishing and Broadcasting and Internet Usage.*, 2012.
207. Canada, S., *Individual Internet use and E-commerce (2010)*. 2010.
208. Seybert, H., *Internet use in households and by individuals in 2011*. Eurostat Statistics in focus, 66/2011, Editor 2011.