

Konsekvenser ved bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet

*En populasjonsbasert kohortstudie om bruk av urtemedisiner
mot øvre luftveisinfeksjoner i svangerskapet.*

Ingebjørg Sandøy Rødahl



Masteroppgave i samfunnsfarmasi
Farmasøytisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

Vår 2011



Konsekvenser ved bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet

*En populasjonsbasert kohortstudie om bruk av urtemedisiner
mot øvre luftveisinfeksjoner i svangerskapet.*

Ingebjørg Sandøy Rødahl

Oppgaven er utført ved Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt, Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo.

Oppgaven er et delprosjekt i Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa).

Veiledere:

Førsteamanuensis **Hedvig Nordeng**, Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt
Cand.pharm. **Gro Cecilie Havnen**, Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt

Universitet i Oslo

Vår 2011

Forord

Denne masteroppgaven ble utført ved Farmasøytisk institutt, Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo i perioden 2009-2011. Veiledere for oppgaven har vært førsteamanuensis Hedvig Nordeng og Cand.pharm. Gro Cecilie Havnen.

Jeg vil først rette en stor takk til min veileder Hedvig Nordeng for god oppfølging gjennom hele masterstudiet. Jeg er svært takknemlig for at du gjorde det mulig for meg å ta masteroppgaven desentralisert. Takk for din tålmodighet, samarbeidsvilje og god faglig veiledning.

Takk til Gro C. Havnen for koselige telefonsamtaler og gode innspill underveis.

Til slutt vil jeg takke mamma for timene du har passet Emma og Ulrik slik at jeg har fått tid til å gjøre dette arbeidet ferdig. Takk til pappa for god støtte og oppmuntrende ord underveis. Og en kjempestor takk til min aller kjæreste Ronny. Takk for din tilstedeværelse, gode humor og for at du har gjort dette mulig for meg. Og takk for alle faglige diskusjoner og innspill. Ikke minst takk til Emma og Ulrik for at dere tålmodig har ventet på at mamma skal bli ferdig med studiet sitt.

Takk til hele min gode familie for at dere har trodd på meg og støttet meg gjennom studiet, det hadde ikke vært mulig uten dere. Det har vært et langt lerret å bleke.

Ingebjørg Sandøy Rødahl

Frei, våren 2011

Innholdsfortegnelse

FORORD	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	4
ORDFORKLARINGER OG DEFINISJONER	6
FORKORTELSER	7
LISTE OVER URTER INKLUDERT I STUDIEN.	8
SAMMENDRAG PÅ NORSK	9
SUMMARY	10
1 BAKGRUNN	11
1.1 GRAVIDITET	11
1.1.1 Fosterutvikling/Det normale svangerskapet	11
1.1.2 Fosterskadelige (teratogene) effekter/ Fødsel og svangerskapsutfall.	13
1.1.3 Luftveissykdommer i svangerskapet	15
1.2 REGELVERK	18
1.2.1 Plantebaserte legemidler	18
1.2.2 Naturlegemidler	19
1.2.3 Urtebaserte kosttilskudd/Naturmidler	21
1.2.4 Nytt regelverk	22
1.2.5 Legemiddelovervåkning	23
1.3 BRUK AV URTEMEDISIN	24
1.3.1 Studier på bruk av urtemedisin i befolkningen	24
1.3.2 Studier på bruk av urtemedisin i svangerskapet	26
1.3.3 Studier på konsekvenser av bruk av urtemedisiner i svangerskapet	28
1.3.4 Kilder til informasjon om urtemedisin	30
1.4 SOLHATT (<i>ECHINACEA SP.</i>)	32
1.4.1 Innledning/beskrivelse	32
1.4.2 Antatte virkestoffer i <i>Echinacea sp.</i>	33
1.4.3 Biologisk aktivitet og klinisk dokumentasjon	33
1.4.4 Bivirkninger, interaksjoner og toksisitet	35
1.4.5 Sikkerhet (Advarsler / kontraindikasjoner)	36
1.4.6 Graviditet	36
1.5 SVARTHILL (<i>SAMBUCUS NIGRA</i>)	37
1.5.1 Innledning/beskrivelse	37
1.5.2 Antatte virkestoffer i <i>Sambucus nigra</i>	38
1.5.3 Biologisk aktivitet og klinisk dokumentasjon	38
1.5.4 Bivirkninger, interaksjoner og toksisitet	39
1.5.5 Sikkerhet (Advarsler/kontraindikasjoner)	40
1.5.6 Graviditet	40
1.6 HVITLØK OG ANDRE URTER MOT LUFTVEISPLAGER	41
1.6.1 Hvitløk (<i>Allium sativum</i>)	41
1.6.2 Andre urter mot øvre luftveisplager	43
2 HENSIKT	45
3 MATERIALE OG METODE	46
3.1 STUDIEDESIGN: DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN	46

3.2	STUDIEPOPULASJON	46
3.2.1	<i>Utvalg</i>	46
3.2.2	<i>Datainnsamling</i>	47
3.3	VARIABLER	48
3.3.1	<i>Eksponeringsvariable</i>	48
3.3.2	<i>Utfallsvariable</i>	48
3.3.3	<i>Andre mulige konfunderende faktorer</i>	48
3.4	DATABEARBEIDELSE OG STATISTIKK.....	50
3.4.1	<i>Beskrivelse av kodeverket</i>	50
3.4.2	<i>Anvendte statistiske analysemetoder</i>	51
4	ETIKK	52
4.1	INFORMERT SAMTYKKE	52
4.2	BESKYTTELSE AV PERSONLIGE OPPLYSNINGER	52
5	RESULTAT	53
5.1	ANALYSEFILEN.....	53
5.2	STUDIEPOPULASJONEN	54
5.3	PRESENTASJON AV FUNNENE.....	56
5.3.1	<i>Bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk ved øvre luftveisplager</i>	56
5.3.2	<i>Bruk av andre urter ved øvre luftveisplager</i>	57
5.3.3	<i>Tidspunkt for kvinners bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk</i>	58
5.3.4	<i>Svangerskapet og fødselen</i>	59
5.3.5	<i>Fødsel - og svangerskapsutfall</i>	60
6	DISKUSJON	62
6.1	OPPSUMMERING AV STUDIENS HOVEDRESULTATER	62
6.1.1	<i>Bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk ved øvre luftveisplager</i>	63
6.1.2	<i>Brukeren av solhatt, svarthyll og hvitløk</i>	64
6.1.3	<i>Svangerskapsutfall ved bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk</i>	65
6.2	METODOLOGISKE STYRKER OG BEGRENSNINGER	66
6.2.1	<i>Studiens styrker</i>	66
6.2.2	<i>Svakheter ved studien</i>	67
6.3	FORSLAG TIL FREMTIDIG FORSKNING OG TILTAK.....	68
7	KONKLUSJON	69
	LITTERATURLISTE	70
	VEDLEGG	75
	VEDLEGG 1: KODEBOK.....	75
	VEDLEGG 2: VARIABLE AV INTERESSE I MOBA.....	87
	VEDLEGG 3: VARIABLE FRA MFR	90

Ordforklaringer og definisjoner

Følgende terminologi og betegnelser blir brukt i oppgaven:

Apgar score:	<p>Å beregne en Apgar score er en metode for å fastslå et nyfødt barns tilstand direkte etter fødselen. De fem funksjonene som evalueres er respirasjon, hjerterefrekvens, muskeltonus, reflekser og hudfarge. Barnet testes første gang før 1 minutt er gått, deretter etter 5 minutter. Barnet kan få en totalscore mellom 0 og 10, hvor en samlet score på 3 eller under angir en kritisk tilstand for barnet, mens 7 eller høyere verdi er normaltilstand.</p>
Negativt svangerskapsutfall:	<p>Negativt svangerskapsutfall er i denne oppgaven definert som:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medfødte misdannelser • lav fødselsvekt • prematuritet • lav Apgar score etter 5 min < 7 • barnets tilstand; dødfødsel, selvbestemt abort eller levende født, men død senere.
Prematuritet:	<p>Barn som fødes for tidlig, dvs. før utgangen av 37. svangerskapsuke, kalles premature barn.</p>
Urtemedisiner:	<p>Urtemedisin defineres i dette arbeidet som alle typer preparater som er produsert fra urter og som blir brukt for å oppnå en bedre helse. I studien brukes urtemedisin som et samlebegrep og inkluderer både kosttilskudd og tidligere naturlegemidler og plantebaserte legemidler.</p>
Øvre luftveisplager:	<p>Øvre luftveisplager er i denne sammenhengen definert som en eller flere av følgende tilstander; feber med utslett, feber over 38,5 °C, forkjølelse, halsbetennelse, bihule-/ørebetennelse, influensa, lungebetennelse/bronkitt og annen hoste.</p>

Forkortelser

Følgende forkortelser blir brukt i oppgaven:

AUC	Areal under konsentrasjon-tid kurve
BMI	Body mass index
BT	Blodtrykk
EMA	European Medicines Agency
EU	Europeisk Union
EØS	Det europeiske økonomiske samarbeidsområde
HMPC	Herbal Medicinal Products Committee/ Den vitenskapelige komiteen for plantebaserte legemidler i EU.
HSV-1	Herpes simplex virus
ICD	International Classification of Diseases
KI	Konfidensintervall
MLWP	Working Party on Community monographs and Community list
MoBa	Den norske mor og barn undersøkelsen
MFR	Medisinsk fødselsregister
n	Antall deltakere
NAFKAM	Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin
NIFAB	Nasjonalt informasjonscenter for alternativ behandling
NMD	Norsk Medisinaldepot AS
NOK	Norske kroner
OR	Odds ratio
Q1	MoBa spørreskjema 1
Q3	MoBa spørreskjema 3
Q4	MoBa spørreskjema 4
RELIS	Regionale legemiddelinformasjonsentre
RS virus	Respiratorisk-syncytialt virus
SPC	Summary of product characteristics/Preparatomtaler
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TPL	Tradisjonelle plantebaserte legemidler
WHO	Verdens helseorganisasjon
ØLP	Øvre luftveisplager

Liste over urter inkludert i studien.

Latin	Engelsk	Norsk
<i>Ocimum basilicum</i> ¹	Basil	Basilikum
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L. ²	Fenugreek	Bukkehornkløver + frø
<i>Hedera helix</i> L. ²	Ivy leaf	Eføy
<i>Eucalyptus globulus</i> ²	Eucalyptus	Eukalyptus
<i>Citrus sp. semen</i> ²	Grapefruitseed extract	Grapefruktkjerneekstrakt
<i>Allium sativum</i> ²	Garlic	Hvitløk
<i>Chamomilla recutita</i> <i>Chamaemelum nobile</i> ²	German chamomile Roman chamomile	Kamille (tysk og romersk)
<i>Cinnamomum veri</i> ²	Cinnamon	Kanel
<i>Elettaria cardamomum</i> ¹	Cardamom	Kardemomme
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. ²	Liquorice	Lakrisrot
<i>Olea europaea</i> L. ²	Olive leaf	Olivenblad
<i>Mentha x piperita</i> L. ²	Peppermint	Peppermytte
<i>Eleutherococcus senticosus</i> ²	Siberian ginseng Eleutherococcus	Russisk rot
<i>Echinacea sp.</i> <i>Echinacea purpurea</i> <i>Echinacea pallida</i> <i>Echinacea angustifolia</i> ²	Echinacea Coneflower	Solhatt
<i>Sambucus sp.</i> , <i>Sambucus nigra</i> ²	Elderberry, Elder Flower	Svarthyll
<i>Thymus vulgaris</i> L. ²	Thyme	Timian

Sammendrag på norsk

Bakgrunn

Tidligere studier har vist at bruk av solhatt og svarthyll mot forkjølelse, ingefær mot kvalme og tranebær mot urinveisinfeksjon er blant de mest brukte urtemedisinene hos gravide. Vi vet imidlertid lite om effekt og sikkerhet ved bruk av urtemedisiner i svangerskapet. Hensikten med denne studien er tredelt. Vi ønsket å studere forekomsten av bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk samt andre urter mot øvre luftveisinfeksjoner i svangerskapet, hva som kjennetegner brukeren av disse urtemedisinene og hvilke konsekvenser bruk av disse urtene kan ha for barnet.

Metode

Studien er et delprosjekt i Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa). Studieutvalget omfattet i alt 68033 kvinner og deres barn. Opplysninger ble hentet fra spørreskjema som kvinnen fylte ut selv underveis i svangerskapet og i etterkant av fødselen, samt data fra Medisinsk fødselsregister.

Resultater

Av totalt 68033 kvinner var det 365 (0,5 %) som hadde brukt solhatt i svangerskapet, 90 (0,1%) hadde brukt svarthyll i løpet av svangerskapet og 334 (0,5 %) hadde brukt hvitløk. Over halvparten av kvinnene 58,3 % oppgav at de hadde hatt øvre luftveisplager i svangerskapet. I alt hadde 37,5 % brukt konvensjonelle medisiner i forbindelse med dette. Kun 0,7 % oppgav at de hadde brukt urter mot øvre luftveisplager. Det ble ikke påvist signifikante forskjeller i svangerskapsutfall hos de kvinnene som hadde brukt solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet sammenliknet med de kvinnene som ikke hadde brukt henholdsvis solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet.

Konklusjon

Det var en lav forekomst av urtemedisinbruk mot øvre luftveisinfeksjoner i studien. Det ble ikke funnet noen økt risiko for negative svangerskapsutfall etter bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet.

Summary

Background

Previous studies have shown that the use of black elderberry and Echinacea against colds, ginger against nausea and cranberry against urinary tract infections are among the most widely used herbal medicines during pregnancy. However, we know little about the efficacy and safety of herbal medicines during pregnancy. The purpose of this study is threefold. We wanted to study the prevalence of the use of Echinacea, black elderberry, garlic and other herbs used against upper respiratory tract infections in pregnancy, the characteristics of the user of these herbal medicines and the consequences of the use of these herbs may have on the child.

Method

This study is a subproject in The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). The study selection included 68,033 women and their children. Information was retrieved from questionnaire during pregnancy and after birth and from MBRN.

Results

Among 68,033 women, 365 (0.5%) reported use of Echinacea during pregnancy, 90 (0.1%) had used black elderberry during pregnancy and 334 (0.5%) had used garlic. Over half of the women 58.3% stated that they had had upper respiratory symptoms in pregnancy. In all, 37,5% had used conventional medicines in connection with this. Only 0,7% of the mothers reported use of any herbal product against upper respiratory tract infections during pregnancy. There were no significant differences in pregnancy outcomes among women who had used Echinacea, black elderberry, and garlic compared with women who had not used, respectively, echinacea, black elderberry, and garlic in pregnancy

Conclusion

The prevalence of reported herbal use against upper respiratory symptoms during pregnancy was low. There was no increased risk of adverse pregnancy outcomes after the use of Echinacea, black elderberry, and garlic in pregnancy.

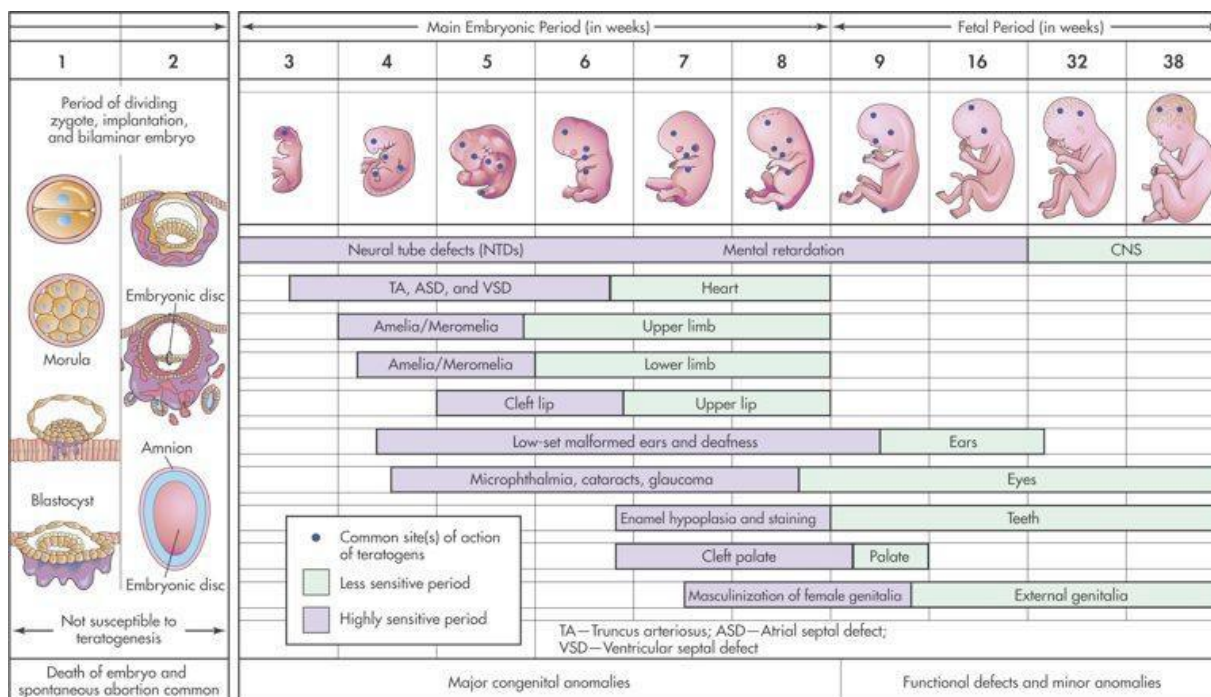
1 Bakgrunn

1.1 Graviditet

1.1.1 Fosterutvikling/Det normale svangerskapet

Utviklingen av mennesket starter i det øyeblikket eggcellen blir befruktet. Det er vanlig å regne svangerskapets lengde fra første dag av siste menstruasjon som starten på et svangerskap. Et normalt svangerskap varer gjennomsnittlig 270 dager fra unnfangelse til fødsel³.

Svangerskapet inndeles i tre like lange perioder: første, andre og tredje trimester, der hvert trimester varer i tre måneder. De 12 første ukene kalles første trimester. I dette trimesteret utvikles anleggene til alle organene og kalles derfor den organogenetiske perioden³. Videre kan dette trimesteret deles inn i preembryonal og embryonalperiode⁴. Celledelingen starter så snart egget blir befruktet, og dette varer helt frem til uke åtte. Preembryonal periode er de første 14 dagene etter befruktning. Det befruktete egget reiser gjennom egglederen før det graver seg inn i livmorveggen. Egget fester seg til livmorveggen ca. 7 dager etter befruktning. Den andre uken skjer det en videre celledeling. Embryonalperioden omfatter tiden fra 2. til og med 8. uke etter befruktningen og markerer begynnelsen på cellenes differensiering. Cellene preges til ulike tidspunkt, og utvikling og modning av forskjellige organer skjer til ulik tid⁴.



Figur 1.1. Fosterutvikling. Kritiske tidspunkt for utvikling av organsystemer⁵.

Tiden etter uke 8 og fram til fødsel kalles føtalperioden og består først og fremst av vekst og modning av fosteret. Andre trimester omfatter uke 13 til utgangen av uke 28. De ulike organene og organsystemene avslutter sin utvikling i denne perioden. Tredje trimester starter i uke 29 og avsluttes ved fødsel⁴.

Tabell 1.1. Oversikt over preemryonalperiode, organogenetiskperiode og føtalperiode.

	<i>Celledelingsperioden (Preembryogenese)</i>	<i>Organogenetisk periode</i>	<i>Føtal periode</i>
Svangerskapslengde:	1.-2. uke etter befruktning	3.-8. uke etter befruktning (5.-10. svangerskapsuke)	9. uke etter befruktning frem mot fødsel
Fosterutvikling:	«Alt eller ingenting»	Organene dannes	Funksjonell modning og vekst
Misdannelser:	Lite utsatt	Utsatt (fleste alvorlige misdannelser)	Mindre utsatt

1.1.1.1 Fysiologiske endringer hos kvinnen i svangerskapet

Svangerskapet medfører forandringer i de fleste organsystemene. De fleste av disse forandringene er gunstige for fosterutviklingen. Enkelte forandringer påvirker imidlertid distribusjonen og eliminasjonen av bl.a. legemidler. Lavere konsentrasjon av plasmaproteiner, økt metabolsk aktivitet i leveren, økt væskevolum og økt nyregjennomblødning under graviditet er en del av disse forandringene⁶.

Morens og fosterets blod er avskilt med placentabarrieren. Denne anatomiske og fysiologiske barrieren fungerer som et filter som begrenser overgangen av stoffer mellom moren og fosteret, men er ingen direkte barriere. Dette gjør at blodet sirkulerer i to adskilte systemer og reduserer muligheten for skade⁷. Transporten over placenta skjer ved hjelp av tre hovedmekanismer, passiv diffusjon, fasilitert diffusjon og aktiv transport⁸. Legemidler overføres hovedsakelig ved hjelp av passiv diffusjon. Konsentrasjonen av legemidler i morens blod er derfor avgjørende for denne transporten som skjer langs en konsentrasjonsgradient. Lipidløselige, uioniserte og lavmolekylære substanser passerer raskest. Men noen ganger kan andre substanser også passere fordi placentabarrieren bare delvis hemmer diffusjonen, og da er tiden legemidlet er i morens sirkulasjon av betydning for mengden som diffunderer over til fosteret⁹.

1.1.2 Fosterskadelige (teratogene) effekter/ Fødsel og svangerskapsutfall.

Fosterskadelig effekt kalles ofte for teratogen effekt (av det greske ordet teratos som betyr monster) og innebærer utvikling av en misdannelse¹⁰. Medfødte misdannelser vil si defekter som er til stede ved fødselen. Avvikene kan oppstå i alle store organer eller deler av kroppen. Dette kan skyldes arvelige forhold eller påvirkning i første del av svangerskapet. Skader på det befruktede egg eller embryoet inntil ca. tre uker etter befruktning (preembryogenesen) fører oftest til abort, mens senere skader enten kan gi abort eller teratogen effekt⁸. De aller fleste misdannelsene oppstår i den såkalte embryonalperioden, dvs. i løpet av de første åtte ukene etter befruktningen. Dette er den mest følsomme perioden for teratogene stoffer, og resultatet kan enten bli abort eller strukturelle misdannelser. I føtalperioden, hvor det skjer en vekst og funksjonell modning, kan teratogen påvirkning resultere i veksthemming og mental retardasjon⁸.

Større misdannelser er strukturelle feil som påvirker hvordan personen ser ut og som krever medisinsk og/ eller kirurgisk behandling⁹. Mindre misdannelser er feil som ikke skaper alvorlige helse- eller sosiale problemer. Man regner med at rundt 4- 5 % av alle nyfødte har en alvorlig medfødt misdannelse. For de fleste misdannelser (ca. 60 %) er årsaken ukjent. Sannsynligvis er eksogene stoffer, inkludert legemidler og urtemedisin, kun ansvarlig for under 1 % av fosterskadene⁹. Hjertefeil forekommer hyppigst, etterfulgt av urogenitale misdannelser¹¹.

Det finnes flere kjente risikofaktorer for medfødte misdannelser. Medikamentet thalidomid forårsaket på 1960-tallet en epidemi av misdannelser i blant annet armer og ben. Valproat, Isotretinoin og Fenytoin er legemidler som fortsatt brukes, og som øker risikoen for ulike medfødte misdannelser ved bruk tidlig i svangerskapet. Stort forbruk av alkohol og tobakk under svangerskapet har sikre skadevirkninger på fosterets utvikling. Det er også kjent at smitte med fosterskadelige virus og bakterier kan føre til spontanabort, medfødte misdannelser, hjernesker og dødfødsel⁵.

Hvilke misdannelser som kan oppstå, og graden av disse, avhenger av dosen til det teratogene stoffet og når påvirkningene skjer i forhold til fosterets utvikling⁹. Et illustrerende eksempel på dette kan man se ved eksponering for det kjente teratogene legemidlet thalidomid. I uke 26 gir 50 mg thalidomid en stor sjans for medfødte misdannelser, mens samme dose i uke 10 gir svært liten eller ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Eksponering for 1 mg thalidomid gjennom hele svangerskapet gir heller ingen økt risiko for misdannelser¹².

Medisinsk fødselsregister (MFR) registrerer alle barn med medfødte misdannelser i Norge. Detaljert beskrivelse av medfødte misdannelser forutsetter omfattende informasjon om misdannelsenes morfologi og eventuell medisinsk genetisk informasjon. I MFR reduseres denne informasjonen til diagnosekoder som i hovedsak følger ICD-systemet.

Diagnosekodene i ICD-systemet baserer seg på at misdannelser i et organ eller en anatomisk struktur samles i en kategori. Forekomst av slike kategorier har dannet grunnlag for overvåkning og forskning på medfødte misdannelser i MFR¹³. Tall fra MFR viser at forekomsten av medfødte misdannelser var på 4,5 % i 2008. Foruten misdannelser overvåker MFR også andre uheldige svangerskapsutfall som for eksempel prematuritet og lav fødselsvekt. Tabell 1.2. gir en oversikt over forekomsten av noen av disse basert på data fra MFR i 2008¹¹.

Tabell 1.2. *Oversikt over forekomsten av noen negative svangerskapsutfall.*

Fødselstids- punkt	2008				
	Måltall	Totalt antall fødte	Totalt antall dødfødt	Apgar score < 7 etter 5 minutter	Prematuritet; svangerskapsvarighet 22-36 uker
Alle fødeinstitusjoner	61634	6,5 %	1,8 %	6,9 %	5,3 %

1.1.3 Luftveissykdommer i svangerskapet

Dette kapittelet inneholder en kort oversikt over øvre luftveisplager og hvordan man behandler øvre luftveisplager i svangerskapet.

1.1.3.1 Øvre luftveisplager

Infeksjoner i luftveiene deles i to hovedgrupper, øvre - og nedre luftveisinfectionsjoner. Øvre luftveisinfectionsjoner er den hyppigst forekommende infeksjonsgruppen og svært ofte forårsaket av virus. De øvre luftveiene vil si nesen, bihulene, svelget og strupen¹⁴. Øvre luftveissykdommer er en bred sykdomsgruppe som inneholder mange ulike sykdomsbilder og inkluderer bl.a. forkjølelse, influensa, bihulebetennelse, ørebetennelse og halsbetennelse¹⁵. Tilstandene vil her bli omtalt under ett.

Forkjølelse er den mest vanlige infeksjonssykdommen hos mennesker, med gjennomsnittlig litt over en infeksjon per år per person. Forkjølelse forårsakes av flere forskjellige virus som infiserer de øvre luftveiene. Rhinovirus er vanligst. Andre virus er RS-virus, influensavirus og adenovirus, totalt over 200 ulike typer. Det store antallet serologiske typer gjør at man vil være utsatt for infeksjon hele livet. Flere hundre forkjølelsesvirus har blitt identifisert, og virusene kan mutere for å overleve. Dette medfører at det er svært vanskelig eller umulig å utvikle medisiner eller vaksiner mot forkjølelse¹⁵.

Ordene forkjølelse og influensa brukes ofte om hverandre. Forkjølelse er en virusinfeksjon i slimhinnene i nese og hals. Tilstanden er karakterisert med oppstart av sår hals, slapphet og lavgradig feber. Disse symptomene forsvinner i løpet av få dager og etterfølges av nesetetthet, snue og hoste som kommer i løpet av ett til to døgn etter symptomstart. Omtrent halvparten vil være friske etter seks dager, og opptil 90 % etter dag åtte¹⁶.

Influensa er derimot en virusinfeksjon som også kan infisere deler av nedre luftveier, dette er en mer alvorlig luftveisinfectionsjon som i tillegg til forkjølelsessymptomene også følges av høy feber, frysninger og muskelsmerter. Ved influensa kommer symptomene brått og varer oftest i sju til ti dager¹⁶.

Forkjølelse og influensa i seg selv er sjelden livstruende, men i tillegg til virussykdommen kan det oppstå komplikasjoner i form av bakterieinfeksjoner i lunger, bihuler eller mellomøre¹⁶.

Gravide blir også forkjølet og normalt er ikke dette mer problematisk for gravide enn andre. De aller fleste gravide som får influensa, blir friske uten komplikasjoner for mor og barn¹⁷.

Infeksjon med influensavirus kan imidlertid øke risikoen for alvorlig sykdom hos gravide. De har større risiko for komplikasjoner, som lungebetennelse og pustevansker. Alvorlige komplikasjoner kan føre til abort eller for tidlig fødsel. Under pandemien i 2009/10 ble en større andel gravide rammet av alvorlige komplikasjoner av sykdommen enn ikke-gravide¹⁷.

1.1.3.2 Behandling av øvre luftveisinfeksjoner hos gravide.

Forkjølelse er en selvhelbredende tilstand som går over av seg selv. Målet for behandlingen er symptomlindring. Ved farmakologisk behandling under graviditet er det et generelt prinsipp å anvende godt kjente og godt dokumenterte legemidler, i lavest mulig effektive dose, og bare når den positive effekten for kvinnen er større enn risikoen for fosteret¹⁸. De mest brukte reseptfrie legemidlene er avsvellende nesedråper, hoste- og slimløsende preparater samt smertestillende og febernedsettende midler¹⁹.

Avsvellende nesedråper kan brukes av gravide tilsvarende som hos ikke-gravide. Det er ingen holdepunkter for at bruk av slimhinneavsvellende nesedråper eller nes spray (Rinox®, Otrivin® og Zymelin®) er skadelig for barnet. Det finnes lite dokumentasjon på at hostestillende legemidler (Noskapin®) virker godt. Samtidig er det lite data på om legemiddelet kan påvirke barnet i magen. Dette gjør at fagfolk er generelt tilbakeholdne med å anbefale disse midlene til gravide. Slimløsende medisiner (Bisolvon®, Solvipect® og Tussin®) kan brukes av gravide da det er ingen kjent risiko for fosterskadelighet¹⁹.

Ved behov for smertestillende og febernedsettende er paracetamol førstevalg for friske gravide¹⁹.

Noen infeksjoner utgjør en større risiko for det ufødte barnet enn behandling med antibiotika. Antibiotika er blant de mest brukte legemidlene blant gravide og ammende²⁰. Data fra det norske reseptregisteret og medisinsk fødselsregister viste at i 2004 og 2005 hadde 44 % av alle gravide brukt antibiotika. De vanligste årsakene til bruk av antibiotika er urinveisinfeksjoner og øvre luftveisinfeksjoner²¹. utfordringen ligger i å behandle kvinnen adekvat samtidig som legemidlet ikke er skadelig for fosteret.

Siden infeksjon med influensavirus kan øke risikoen for alvorlig sykdom hos gravide opprettholder Folkehelseinstituttet anbefalingen om at alle gravide i 2. og 3. trimester (etter 3. svangerskapsmåned) bør ta influensavaksine. For gravide i 1. trimester bør det utvises generelt forsiktighet med bruk av medisiner/vaksiner. Derfor omfatter ikke anbefalingen om

influenzavaksine gravide i denne perioden. Imidlertid kan vaksine vurderes der den gravide i tillegg har annen risiko for komplikasjoner av influensa¹⁷.

Til forebyggende behandling av gravide dersom andre i husstanden (eller tilsvarende nærkontakter) har fått sykdommen er både Relenza® (zanamivir) og Tamiflu® (oseltamivir) vurdert, og kan brukes, men Relenza® er det foretrukne legemiddelet ut fra helsemyndighetenes vurdering. Behandling med antiviruseddelene zanamivir eller oseltamivir kan forkorte sykdomsforløpet med 1 til 2,5 dager. Det finnes ingen data som tyder på skadelig effekt på barnet. Det europeiske legemiddelverket EMA har derfor konkludert med at fordelen med å gi Tamiflu® eller Relenza® til gravide og ammende er større enn de teoretiske usikkerhetene²².

Mange velger også å behandle øvre luftveisinfeksjoner med kjerringråd og naturmedisiner. Figur 1.2. gir en oversikt over Bransjerådet for Naturmidlers generelle råd ved øvre luftveisinfeksjoner.

Bransjerådet for Naturmidler har flg. generelle råd ved øvre luftveisinfeksjoner:
«I helsekostbutikken finnes mange produkter som kan forebygge infeksjoner og lindre luftveisplager. Mange mener det hjelper å ta store doser C-vitamin og rød solhatt flere ganger daglig med en gang man føler symptomer på forkjølelse. Avkok av hvitløk og ingefær er et annet remedium. Nypete, varm solbær-, blåbær- og svartsurbærssaft er rike på antioksidanter og kan lette bakterie- og virusinfeksjoner. Svarthyll (Sambucus nigra) kan forebygge og lindre luftveisplager, og Prikkperikum (Hypericum perforatum) har en sterk hemmende virkning på innkapslede virus. Pastiller med propolis og honning kan lindre sår hals. Urtete av lakrisrot, kamille og lin virker beroligende og betennelseshemmende, mens timian er bakteriedrepende og god ved hoste. Peppermynete er god for både luftveiene og fordøyelsen. Honning har en lindrende og antiseptisk virkning, men skal ikke gis til barn under ett år. Ved tett eller rennende nese kan man med et håndkle over hodet inhalere dampen fra kokende vann tilsatt 3-4 dråper eucalyptus- eller peppermyneteolje. Ved sårhet i brystet, øre- og bihuleplager kan disse eteriske oljene fortynnes i matolje og påsmøres utvortes. Ved mellomørebetennelse kan fortynnet olje påføres bak øret.»

Figur 1.2. Bransjerådet for Naturmidlers generelle råd ved øvre luftveisinfeksjoner.

1.2 Regelverk

Stoffer, urter eller preparater klassifiseres som legemidler hvis de forebygger, leger eller lindrer sykdom, sykdomssymptomer, smerter eller påvirker fysiologiske funksjoner hos mennesker eller dyr. Det samme gjelder stoffer, urter eller preparater som markedsføres med denne typen egenskaper. De klassifiseres da som legemiddel og reguleres av legemiddellovgivningen. Et preparat klassifiseres som legemiddel på grunnlag av både innhold og bruksområde²³.

En del legemidler inneholder stoffer som kommer fra naturen eller har vært brukt i folkemedisinen. Ifølge Legemiddelforskriften, § 3-8 «Spesielle definisjoner» dreier det seg om tre ulike kategorier: 1) plantebaserte legemidler, 2) tradisjonelle plantebaserte legemidler og 3) naturlegemidler. De tre kategoriene omfattes av ulikt regelverk²⁴.

Urter kan omsettes som enten kosttilskudd eller som plantelegemidler. «Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten)» klassifiserer urten som handelsvare, legemiddel eller reseptbelagt legemiddel²⁵. I Norge vil handelsvarer være regulert av «Lov om matproduksjon og mattrygghet mv.»

1.2.1 Plantebaserte legemidler

Plantebaserte legemidler har ett eller flere virkestoffer som består av plantemateriale. Legemiddelverket skiller mellom to ulike typer plantebaserte legemidler: plantebaserte legemidler med veletablert bruk og tradisjonelle plantebaserte legemidler²⁶. Kravene til dokumentasjon for et plantebasert legemiddel tilsvarer kravene for andre farmasøytiske spesialpreparater både når det gjelder farmasøytisk og kjemisk kvalitet²⁷. Det finnes ingen plantebaserte legemidler på markedet i dag. Et nytt regelverk trådte i kraft 30.04.2011 og i løpet av sommeren 2011 vil de naturlegemidler som er godkjent og merket med «Naturlegemiddel godkjent av Statens legemiddelverk» gå ut av markedet. Produsentene av disse naturlegemidlene har søkt om å få disse produktene godkjent som plantebaserte legemidler²⁸.

1.2.1.1 Plantebasert legemiddel med veletablert bruk

Et plantebasert legemiddel er et legemiddel hvor virkestoffet eller virkestoffene utelukkende består av en eller flere plantedroger eller en eller flere plantebaserte tilberedninger eller en sammensetning av en eller flere plantedroger og en eller flere plantebaserte tilberedninger²⁴. For at et plantebasert produkt skal falle inn under denne kategorien må det foreligge kliniske

studier av produktet (eller av lignende produkter som har vært på markedet minst ti år). Denne typen legemidler oppfyller alle de samme kravene som gjelder for andre legemidler, og har lenge vært underlagt et felles europeisk regelverk²⁶.

1.2.1.2 Tradisjonelle plantebaserte legemidler (TPL)

Tradisjonelle plantebaserte legemidler skal ha et bruksområde og en utforming som ikke krever tilsyn av lege for å diagnostisere, forskrive og overvåke behandlingen. Med andre ord må det tradisjonelle plantebaserte legemidlet være egnet til egenbehandling. Det er også et krav at det skal kun administreres gjennom munnen, brukes utvortes eller lokalt på slimhinner²⁶. Likeledes er det et krav at bestanddelene i legemidlet ikke er bearbeidet i noe større grad. TLP skal heller ikke være tilsatt rene kjemisk definerte, virksomme stoffer eller blandinger av slike stoffer²⁶.

Kategorien «tradisjonelle plantebaserte legemidler» ble innført i legemiddelforskriften 15.mai 2010. Legemiddelmyndighetene innen EU, EØS og Statens legemiddelverk i Norge samarbeider og stiller felles krav til sikkerhet, kvalitet og effekt for produkter i denne kategorien. I tillegg er det krav til produktinformasjon rettet mot helsepersonell (preparatomtaler) og forbrukere (pakningsvedleggene)²⁶.

TLP må ha vært anvendt medisinsk i minst 30 år forut for søknad, herunder minst 15 år i EØS-området for å falle inn under denne kategorien.

1.2.2 Naturlegemidler

Naturlegemiddel er en type legemiddel hvor virkestoffet eller virkestoffene har et naturlig utspring. Virkestoffene kan utgjøre en plantedel, dyredel, bakteriekultur, et mineral eller et salt som ikke omfattes av definisjonen av plantebasert legemiddel²⁴. Det kreves markedsføringstillatelse for naturlegemidler. Naturlegemidler er godkjent og merket med «Naturlegemiddel godkjent av Statens legemiddelverk»²³. Dette er som beskrevet i punkt 1.2.1 en overgangsordning og disse preparatene vil ikke eksistere som naturlegemidler etter sommeren 2011²⁸. I Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) inngår plantedel som en del av definisjonen av et naturlegemiddel. Det er i følge Per Thomas Thomassen ved Helse- og omsorgsdepartementet en juridisk formulering som gjør det regelteknisk enklere. I realiteten vil det sannsynligvis ikke eksistere produkter med plantedeler som ikke omfattes av definisjonen plantebaserte legemidler. Naturlegemidler vil i framtiden bestå av for eksempel produkter med melkesyrebakterier, propolis, og fiskeolje²⁹.

For naturlegemidlene gjelder også de samme kravene som til TPL. Det vil si at produktet skal være egnet til egenbehandling, det skal kun administreres gjennom munnen, brukes utvortes eller lokalt på slimhinner. Det er også et krav at bestanddelene ikke er bearbeidet i noe større grad²⁷.

Per 16.februar 2011 har 28 naturlegemidler markedsføringstillatelse i Norge. Av disse har fire bruksområde øvre luftveisinfeksjoner³⁰.

Tabell 1.3. *Oversikt over godkjente naturlegemidler med bruksområde øvre luftveisinfeksjoner i Norge.*

Preparat:	Produsent:	Virkestoff:	Bruksområde:
Bronchosan dråper	Bioforce	Eføy, timian, lakris	Naturlegemiddel tradisjonelt brukt i folkemedisinen ved forbigående hoste og katarr i øvre luftveier
Chania olje	Bio-Diät Berlin	Peppermynsteolje	Naturlegemiddel tradisjonelt brukt i folkemedisinen ved milde forkjølelessymptomer, som nysing og hoste, tett nese og sår hals (irritasjon i luftveiene), oppblåst mage, og som slimløsende middel.
Prospan mikstur	Engelhard arzneimittel	Tørkede eføy/bergflette blad	Naturlegemiddel tradisjonelt brukt i folkemedisinen som slimløsende og lindrende middel ved forbigående hoste
Revitonil	Pharbio	Solhatt	Naturlegemiddel tradisjonelt brukt i folkemedisinen for å lindre symptomer ved forkjølelse

1.2.3 Urtebaserte kosttilskudd/Naturmidler

Definisjonen av kosttilskudd styres av «Forskrift om kosttilskudd». Kosttilskudd er næringsmidler med innhold av vitaminer og mineraler eller andre stoffer med en ernæringsmessig eller fysiologisk effekt som er beregnet til å supplere kosten. Med stoffer med ernæringsmessig eller fysiologisk effekt menes blant annet urter, fiber og fettsyrer³¹. Naturmiddel er et begrep som brukes i helsekostbransjen om kosttilskudd som inneholder urter og andre ingredienser fra naturen. I motsetning til naturlegemidler kreves det ikke markedsføringstillatelse for urtebaserte kosttilskudd³².

Legemidler fra naturen og kosttilskudd er forskjellige produkttyper og reguleres av forskjellige regelverk. Legemidler fra naturen er legemidler og som beskrevet over faller de inn under legemiddelverkets ansvarsområde. Kosttilskudd regnes som næringsmidler på linje med mat- og drikkevarer, og reguleres derfor av «Lov om matproduksjon og mattrygghet mv. (matloven)». Kosttilskudd omfattes også av «Forskrift om kosttilskudd»³².

Det er også regler for merking og annonsering. Det er ulovlig å hevde at et kosttilskudd kan forebygge, lege eller lindre sykdom, sykdomssymptomer eller smerter³¹. «Syse-utvalget» nedsatt av Helse- og omsorgsdepartementet, vurderte i 2003 grenseoppgangen mellom medisinske påstander og helsepåstander. Det vil si å vurdere hvilke påstander knyttet til legemiddellignende produkter som kan eller vil føre til at produktet blir et legemiddel³³. Fra 1. mars 2010 må imidlertid alle nye og eksisterende ernærings- og helsepåstander vurderes og godkjennes av EUs vitenskapskomitè (EFSA) før de kan brukes i markedsføring av matvarer og kosttilskudd. Reglene medfører at produsenter som ikke får godkjent sine helsepåstander, må trekke tilbake produktet fra markedet senest seks måneder etter at avgjørelsen foreligger. Kommer det frem ny informasjon som kan dokumentere påstanden, kan produsenten søke på nytt på dette grunnlaget³².

I motsetning til legemidler, er ikke kosttilskudd forhåndskontrollerte og godkjente. Det er ikke meldeplikt for kosttilskudd i Norge, og det er virksomhetene (produsenter, importører og forhandlere) sitt ansvar å sørge for at kosttilskuddene er produsert, merket, markedsført og omsatt i tråd med gjeldende regelverk og at de kun inneholder lovlige ingredienser.

Selv om kosttilskudd ikke forhåndsgodkjennes, må regelverket for kosttilskudd følges for å være et lovlig kosttilskudd. Dersom det ikke gjøres kan det innebære at forbrukeren ikke alltid vet hva produktet inneholder og enkelte slike produkter har vist seg å inneholde stoffer som ikke har vært oppgitt i deklarasjonen. En undersøkelse utført av Mattilsynet i 2008 viste at en

av fire godkjente kosttilskudd inneholdt ulovlige legemidler og helsefarlige stoffer³⁴. En amerikansk undersøkelse av produkter med solhatt viste at kun 31 av 59 produkter inneholdt den deklarererte mengden solhatt og seks av de 59 undersøkte produktene inneholdt ikke målbar mengde solhatt³⁵. Bruken av urtebaserte kosttilskudd er stadig økende og man ser også en økning i uheldig bruk. I februar 2010 gikk derfor Mattilsynet, Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) og Giftinformasjonen samlet ut for å advare mot ukritisk bruk av urtebaserte kosttilskudd og uforsvarlig oppbevaring av disse³⁶.

1.2.4 Nytt regelverk

Med EØS-avtalen har Statens legemiddelverk siden februar 1994 hatt en godkjenningsordning for naturlegemidler. I Norge og de andre nordiske landene har naturlegemidler vært kategorisert som legemidler. Den nye ordningen med tradisjonelle plantelegemidler har mange fellestrekk med den tidligere ordningen for naturlegemidler²⁷. Hensikten med direktivet er å harmonisere markedet for tradisjonelle plantelegemidler i Europa. Det har vært store forskjeller mellom lovgivningen i de ulike medlemslandene og intensjonen med det nye direktivet er å gi forbrukerne økt sikkerhet ved å øke tilgangen til tradisjonelle plantelegemidler med forhåndsgodkjent kvalitet. Sikkerhet og bruksområdet vil være basert på erfaringer fra anvendelse over lang tid. Produktene vil som ordinære legemidler og naturlegemidler, ha en fullstendig innholdsfortegnelse med mengdeangivelser, pakningsvedlegg og en fullstendig preparatomtale (SPC) på internett³⁷.

Det er opprettet en egen komité for plantebaserte legemidler (Herbal Medicinal Products Committee, HMPC) innen det europeiske legemiddelkontoret (EMA) hvor Norge også deltar. Avdeling for Farmakognosi ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo samarbeider med Statens legemiddelverk om å utarbeide monografier i Working Party on Community monographs and Community list (MLWP) ved European Medicines Agency (EMA). Den vitenskapelige komiteen for plantebaserte legemidler i EU (HMPC) godkjenner deretter monografiene³⁸. Monografiene ligger fritt tilgjengelig på nettsidene til de europeiske legemiddelmyndighetene og intensjonen er at monografiene skal bli en viktig informasjonskilde for forbrukere, helsepersonell og bransje²⁷. Den 04. mai 2011 var 157 monografier tilgjengelig.

1.2.5 Legemiddelovervåkning

Legemiddelovervåkning (eng: pharmacovigilance) er et vitenskapelig arbeid med sikte på å påvise, utrede, få forståelse for og forhindre bivirkninger eller legemiddelrelaterte problemer¹⁰.

En viktig del i arbeidet med legemiddelovervåkning er bivirkningsrapportering. Regionale Legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er en gratis offentlig tjeneste for helsepersonell i alle helseregionene. RELIS mottar bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, men får kun et lite antall meldinger relatert til urtebaserte kosttilskudd/naturlegemidler per år. RELIS melder likevel om en økning i antall bivirkningsmeldinger på natur(lege)midler. I 2009 var det 52 bivirkningsmeldinger vedrørende naturmidler og naturlegemidler, mot 31 meldinger i 2008. RELIS får flest henvendelser om bivirkninger og legemiddelbruk under graviditet og amming³⁹. Bivirkningsrapportering fra produkter som har vært brukt uten legetilsyn er mer mangelfull enn for legemidler som har vært forskrevet av lege⁴⁰. Det betyr at vi vet mindre om bivirkninger av naturlegemidler enn andre konvensjonelle legemidler³⁹.

Statens legemiddelverk er en etat under Helse- og omsorgsdepartementet. Statens legemiddelverk skal sikre at alle legemiddel som blir brukt i Norge, har god kvalitet, er trygge å bruke og har den ønsket effekt. Statens legemiddelverk har ansvar for godkjente plantebaserte legemidler og har ansvar for informasjon om sikker bruk av tradisjonelle plantebaserte legemidler/naturlegemidler og plantebaserte legemidler. Dette arbeidet skjer både gjennom generell informasjon, ved å formidle informasjon om monografier og ved å følge opp at firmaene oppdaterer sine preparatomtaler. Legemiddelverket deltar videre i arbeidet med kvalitetsstandarder i den Europeiske farmakopé, klassifiseringssamarbeidet i Skandinavia, bivirkningsarbeidet i Europa og det europeiske samarbeidet for tradisjonelle plantelegemidler⁴⁰. Statens legemiddelverk opererer også med en overvåkingsliste. Denne listen omfatter legemidler som Statens legemiddelverk har under spesiell overvåkning på grunn av bivirkningssignaler eller fordi man ønsker bedre data om bivirkninger, uønskede reaksjoner og behandlingseffekter. Naturmidler og naturlegemidler står på Legemiddelverkets overvåkingsliste. I forbindelse med overvåkning av naturmidler og naturlegemidler er man særlig opptatt av allergiske og anafylaktiske reaksjoner, interaksjoner med andre legemidler og lever- og nyrepåvirkning⁴⁰.

1.3 Bruk av urtemedisin

1.3.1 Studier på bruk av urtemedisin i befolkningen.

I følge Verdens helseorganisasjon er bruken av alternativ behandling, herunder urtemedisin, økende i vestlige land inkludert Norge⁴¹. En studie fra USA viser at det i perioden fra 1990-

«Verdens helseorganisasjon anslår at 70 – 80 % av befolkningen i mange industriland har brukt en eller annen form for tradisjonell medisin.»

1997 nesten var en femdobling i bruken av urtemedisin, fra 3 % til 12 %. Det ble også vist at en av fem bruker urtemedisin, høydose vitaminer eller begge deler, i tillegg til reseptmedisin⁴².

En studie gjort i Australia i 1996 viste at 48 % av befolkningen har brukt alternativ medisin minst en gang⁴³.

I 1999 estimerte svenske forskere at 19 % av den voksne svenske befolkningen hadde brukt urtemedisin i løpet av de siste 2 ukene⁴⁴. En lignende studie ble gjort i Storbritannia hvor 19,8% svarte at de hadde brukt urtemedisin de siste 12 månedene fra 1997 til 1998⁴⁵.

Forekomsten er imidlertid fortsatt størst i afrikanske og asiatiske land, hvor bruken av tradisjonell medisin er en del av primærhelsetjenesten. I Kina står for eksempel tradisjonell medisin for 40 % av helsetjenestene⁴⁶. I følge Verdens helseorganisasjon skyldes noe av denne forskjellen i bruk, at i u-land er konvensjonelle legemidler dyre og vanskelig å få tak i. Dessuten er bruk av urter dypt rotfestet i lokal kultur, og den medisinske bruken administreres stort sett av lokale medisinmenn. Behandling innenfor den vestlige, offentlige helsetjenesten baseres på konvensjonelle terapier⁴⁶.

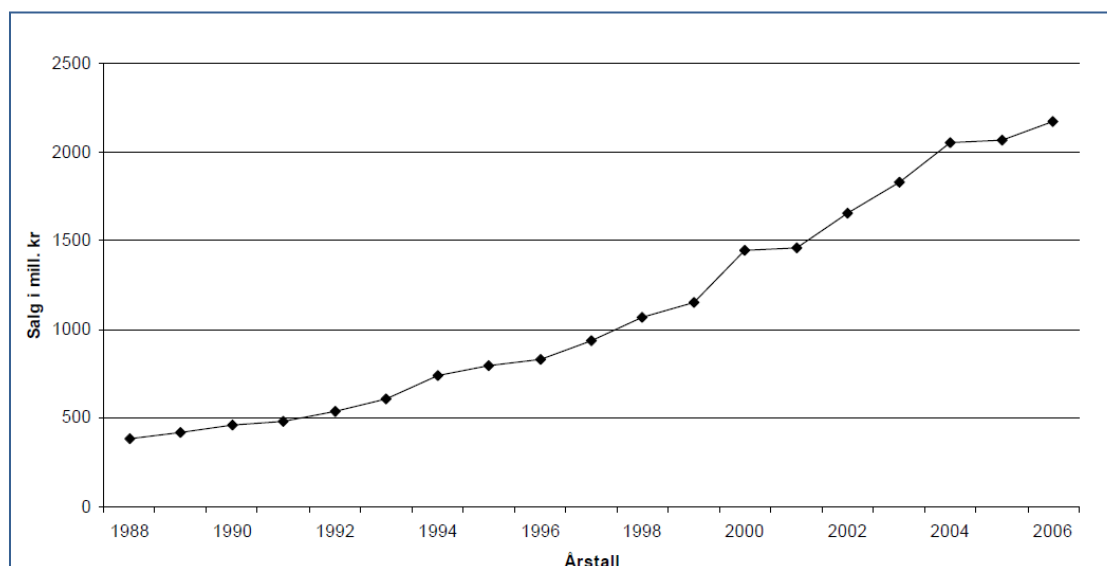
Mange sykehus tilbyr i dag alternativ behandling. Dette viser en norsk-dansk undersøkelse, utført av en forskergruppe ved NAFKAM⁴⁷. Forskerne har undersøkt tilbudet om alternativ behandling ved sykehus i Norge og Danmark. De fikk svar fra i alt 225 norske og danske sykehus, og totalt oppga 40 % av sykehusene at de tilbød slik behandling.

I Norge har omsetningen av urter gjennom Norsk medisinaldepot (NMD) sunket de siste årene samtidig har det vært en økning i omsetningen av urter gjennom helsekostbransjen og dagligvare⁴⁸. Markedet har i følge markedsdata fra Bransjerådet for Naturmidler vært i vekst gjennom mange år. I 1988 ble kosttilskudd omsatt for 382 millioner norske kroner, i 2006 hadde omsetningstallet økt til 2174 millioner kroner (Figur 1.3.). Statistikken inkluderer ikke

postordre salg, hjemmesalg eller salg via internett. Disse tallene er seks år gamle og tallene i dag vil nok se annerledes ut, men dette er de siste tallene som er offentliggjort⁴⁸.

Tabell 1.4. *Mest omsatte helsekostprodukter i Norge i 2005⁴⁸:*

<i>Kosttilskudd:</i>	<i>Forbrukerverdi i mill NOK:</i>
Omega 3/fiskeolje	229
Tran	213
Urteblandinger	108
Rosenrot	86
Multikosttilskudd	62
Tranebær	50
Soyaekstrakt	46
GLA	38
Q10	37
Hvitløk	35
Epleeddik	32
Ginseng	26
Blåbær	23
Grønnleppemusling	22
Antioksidanter	20
Valerianarot	11



Figur 1.3. *Anslag totalmarked av kosttilskudd i Norge fra 1988 til 2006 angitt i millioner kroner⁴⁸:*

1.3.2 Studier på bruk av urtemedisin i svangerskapet.

Tre norske studier i tidsrommet 2002 til 2010 viste at 36 - 53 % hadde brukt minst en urtemedisin under svangerskapet⁴⁹⁻⁵¹. Vi har lite kunnskap om hvilke konsekvenser det kan få for svangerskapsutfallet. Bruken av urtemedisiner står i skarp kontrast til mengden og kvaliteten på tilgjengelig klinisk dokumentasjon. Vi vet svært lite om effekter og sikkerhet for mor, foster eller diende barn.

I en undersøkelse utført blant gravide kvinner ved Norwich University Hospital (>20 uker gravid), rapporterte 334 av 578 kvinner (57,8 %) at de hadde brukte urtemedisiner under svangerskapet⁵². De mest brukte urtemedisinene var ingefær, tranebær, og bringebærblad. Den typiske brukeren hadde vært gravid før og hadde en universitetsgrad. Studien viste også at de som bruker urtemedisin gjorde dette fordi de oppfattet slike produkter som «naturlige» og altså ufarlige, i motsetning til legemidler, som var syntetiske og derfor «farlige». Hele 75 % av brukerne fortalte ikke sin lege eller jordmor om bruken av urtebaserte kosttilskudd. Studien viste at gravide kvinner hadde et tydelig ønske om at det offentlige helsevesen skulle vise større forståelse for deres ønske om å bruke urtemedisiner og at helsepersonell burde ha større kompetanse på dette området.

Tall fra nasjonale og internasjonale studier på prevalens viser varierende, men jevnt høye tall. Tabell 1.5. viser data fra utvalgte vestlige studier som har sett på bruk av urtemedisin i svangerskapet. Tabellen viser at andel brukere varierer fra 1 til 45 %.

Tabell 1.5. Oversikt over utvalgte vestlige studier med data om bruk av urtemedisin i svangerskapet.

Referanse	Størrelse på studien (n)	Studieland	Datainnsamling	Andel brukere av urtemedisin	Mest brukte urter
Heitmann <i>et al.</i> 2010 ⁵⁰	142	Norge	Spørreskjema	53 %	Bringebærblad, ingefær, kamille og solhatt 6,7 %
Holst <i>et al.</i> 2009 ⁵²	578	England	Spørreskjema	58 %	Ingefær, tranebær, bringebærblad og solhatt 4,3%
Moussally <i>et al.</i> 2009 ⁵³	3354	Canada	Spørreskjema	9 %	Kamille, grønn te og peppermynte
Holst <i>et al.</i> 2008 ⁵⁴	860	Sverige	Fødselsregister	1 %	Ginseng, valerianerot og Floradix®
Foster <i>et al.</i> 2006 ⁵⁵	588	Australia	Spørreskjema	36 %	Bringebærblad, ingefær og kamille
Nordeng <i>et al.</i> 2010 ⁵⁶	600	Norge	Intervju	40 %	Ingefær, jernholdige urter, solhatt 18,9 % og tranebær.
Glover <i>et al.</i> 2003 ⁵⁷	578	USA	Intervju	45 %	Peppermynte, tranebær, aloe vera og solhatt 3,1 %
Maats <i>et al.</i> 2002 ⁵⁸	211	Australia	Intervju	1./2. /3. trimester: 34%/20%/23%	Ingefær, kamille, bringebærblad og solhatt 2,8%/9,3%/6,1%
Pinn & Pallett 2002 ⁵⁹	305	Australia	Spørreskjema	12 %	Bringebærblad, kinesiske urter, ingefær og solhatt 5,4 %
Nordeng <i>et al.</i> 2002 ⁶⁰	400	Norge	Intervju	36 %	Solhatt 22,9 % , ingefær og kamille
Hepner <i>et al.</i> 2002 ⁶¹	734	USA	Spørreskjema	7 %	Solhatt 36,5 % , johannesurt og ephedra
Tsui <i>et al.</i> 2001 ⁶²	150	USA	Spørreskjema	13 %	Solhatt 8,9 % , ingefær og graviditets te
Gibson <i>et al.</i> 2001 ⁶³	242	USA	Spørreskjema	9 %	Hvitløk, aloe vera, kamille, peppermynte, ingefær og solhatt
Lacroix <i>et al.</i> 2000 ⁶⁴	1000	Frankrike	Resepter	10 %	Valerianerot

1.3.3 Studier på konsekvenser av bruk av urtemedisiner i svangerskapet.

Tallene i tabell 1.5. viser at bruk av urtemedisiner under svangerskapet er vanlig til tross for mangel på dokumentasjon når det gjelder sikkerhet og effekt. Informasjon om risiko ved bruk av urtemedisiner i løpet av graviditeten har stort sett vært hentet fra mindre studier, og de sikkerhetsdataene vi har baserer seg stort sett på erfaringer fra tradisjonell bruk, dyrestudier og kunnskap om farmakologisk aktive innholdsstoffer i urten. I de siste årene har det vært et økende fokus på problemstillingen om bruk av urter under graviditet, men det er fremdeles få studier som ser på konsekvenser som følge av urtemedisin bruk under graviditet.

I 2006 ble det utført en studie ved Rogaland Universitetssykehus i Stavanger der man undersøkte bruken av urtemedisiner og samtidig legemiddelbruk, fødsel og svangerskapsutfall⁵⁶. Studien ble utført ved å intervjuer 600 kvinner innen fem dager etter fødselen. Medisinsk journal ble gjennomgått mht til fødsel og svangerskapsutfall. Totalt rapporterte 39,7 % av kvinnene å ha brukt urtemedisiner under svangerskapet, de mest brukte urtene var ingefær, jernrike urter, solhatt og tranebær. Selv om 86,3 % av kvinnene rapporterte å ha brukt konvensjonelle legemidler under svangerskapet var det få potensielle interaksjoner mellom de brukte urtemedisinene og de konvensjonelle legemidlene. I studien ble det funnet en signifikant sammenheng mellom bruk av jernrike urter under svangerskap og høy fødselsvekt, samt bruk av bringebærblader og keisersnitt (23,5 % vs. 9.1 % blant kvinner uten bruk av urtemedisiner, odds ratio = 3,18; 95 % KI 1.37 -7.38).

En annen nordisk studie hadde som formål å studere kvinnene som brukte urtemedisiner og mulige konsekvenser av bruk i svangerskapet⁵⁴. Dataene ble hentet fra det svenske Medisinske fødselsregisteret i perioden 1. juli 1995 til utgangen av 2004. Kvinner som rapporterte bruk av urtemedisiner ble sammenlignet med alle fødende kvinner i samme periode. Utfallsvariablene var prematuritet, fødselsvekt, Apgar score, antall barn og medfødte misdannelser. Blant de 860 215 kvinnene i registeret hadde 787 kvinner (0,9 %) brukt urtemedisiner tidlig i svangerskapet. De mest brukte urtepreparatene var Floradix, jernrike urter, ginseng og valerianerot. Bruk av urtemedisiner var assosiert med høy alder hos mor, normalvekt og 14-15 års utdanning. Det ble ikke funnet noen tegn til skadelige eller ugunstige effekter på svangerskapsutfallet i studien.

Faculty of Pharmacy, University of Montreal utførte i 2010 en case-kontroll studie for å vurdere risikoen for prematur fødsel knyttet til eksponering av urtemedisinene lin, kamille, peppermynte og grønn te⁶⁵. Data ble hentet fra Quebec Graviditet Registry (n= 109 344 kvinner med > 15. uker gestasjonsalder) og fra et spørreskjema som ble postet til 8505 kvinner i alderen 15-45 år i registeret. Det ble identifisert 623 (19,5 %) tilfeller av prematuritet og 10,0 % (n = 62) av disse hadde brukt urtebaserte kosttilskudd i løpet av svangerskapet. Blant disse brukte henholdsvis 3,1 % kamille, 2,7 % grønn te, 2,1 % peppermynte og 1,9 % lin. Etter justering for potensielle konfunderende faktorer, fant man ingen sammenheng mellom bruk av kamille, peppermynte, eller grønn te i de siste to trimesterne og for tidlig fødsel. Men man kunne imidlertid se at eksponering av lind i løpet av de to siste trimesterne økte risikoen for tidlig fødsel (OR = 3,91; 95 % KI 1,16 til 13,14).

Samme år ble det publisert en italiensk studie som så på bruk av urtemedisiner blant et utvalg av italiensk gravide kvinner og mulige påvirkninger på svangerskapsutfallet⁶⁶. Data ble samlet inn ved intervju av kvinnene på fødeavdelinger i Padova og Rovereto Hospital. I alt ble 392 kvinner intervjuet hvor 109 av 392 kvinner (27,8 %) rapporterte å ha tatt ett eller flere urteprodukter under svangerskapet. De hyppigst brukte urtene var kamille, lakris, fennikel, aloe, vendelrot, solhatt, mandelolje og tranebær. Fire av 109 kvinner (3,7 %) rapporterte bivirkninger. Avgjørelsen om å bruke urteprodukter var i hovedsak basert på personlig skjønn og på en overbevisning om at disse naturlige stoffene ville være tryggere enn konvensjonelle legemidler. Brukerne av urtemedisiner hadde hyppigere graviditetsrelaterte plager, og de nyfødte var oftere små for sin gestasjonsalder. En høyere forekomst av truende aborter og for tidlig fødsel ble også observert blant regelmessige brukere av kamille og lakris. Studien konkluderer med at bruk av urtemedisiner under svangerskapet er vanlig blant italienske kvinner, men ikke alltid hensiktsmessig og i noen tilfeller potensielt skadelige.

De publiserte studiene er generelt for små til å kunne si noe sikkert om risikoen ved bruk av urtebaserte kosttilskudd i svangerskapet. Den utbredte bruken viser at det er helt nødvendig med flere studier som evaluerer sikkerheten ved bruk av urtemedisiner i svangerskapet.

1.3.4 Kilder til informasjon om urtemedisin

Mengden og kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon om sikkerheten ved bruk av urtemedisiner under svangerskapet er mangelfull. Vi vet svært lite angående effekt og sikkerhet ved bruk av urtemedisin i svangerskapet, og det foreligger sjelden klare retningslinjer for bruk hos gravide og ammende. Gravide og ammende kvinner benytter seg ofte av internett for å finne informasjon og svar på spørsmål i forbindelse med svangerskap og ammeperiode. Det finnes en rekke norske nettsider for gravide og ammende, men en stor andel av disse nettsidene er ikke kvalitetssikret av helsepersonell/fagfolk. Kvaliteten er derfor varierende. Dessverre er det også vanskelig å avgjøre om den aktuelle informasjonen er basert på faglige data og vurderinger.

EMAs egen komité for plantebaserte legemidler (Herbal Medicinal Products Committee, HMPC) arbeider med å utarbeide monografier for plantebaserte legemidler for å gjøre informasjon lettere tilgjengelig for helsepersonell og folk flest. I følge EMAs retningslinjer for risikovurdering av legemidler til gravide, baseres risikovurderingen på en helhetlig vurdering av ikke-kliniske og kliniske data². Dette innebærer en vurdering av farmakologiske og farmakokinetiske egenskaper hos legemidlet, samt resultater fra toksisitetsstudier og klinisk erfaring. Mye av denne informasjonen mangler imidlertid for urtemedisiner, og derfor ser man ofte at følgende standardformulering blir brukt i plantemonografiene:

«Safety during pregnancy and lactation has not been established. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.»

Dette innebærer at lite informasjon er tilgjengelig for helsepersonell som skal veilede gravide om bruk. Løsningen blir derfor ofte at man råder kvinnen til ikke å bruke urtemedisiner på grunn av manglende dokumentasjon i svangerskapet.

Gideon Koren og medarbeidere har skrevet boken ”Herbal medicines in Pregnancy and lactation.” Dette er et oppslagsverk som inneholder 60 systematiske plantemonografier med vekt på bruk under graviditet og amming⁶⁷. For hver plante omtales indikasjon, sikkerhet ved bruk under graviditet og amming, kontraindikasjoner, forsiktighetsregler, toksisitet, virksomme innholdstoffer, farmakologi, legemiddelinteraksjoner og hvilke deler av urten som brukes. Planteomtalen er basert på en systematisk og kritisk gjennomgang av tilgjengelig

litteratur. Tabell 1.6. er hentet fra boken og viser en oversikt over hvordan forfatterne har vurdert bruken av hver enkelt plante under svangerskapet.

Tabell 1.6. *En oversikt over sikkerheten ved bruk av urter under graviditet hentet fra "Herbal medicines in Pregnancy and lactation"⁶⁷:*

Trygg	Brukes med forsiktighet	Utrygg	Ukjent
Hvitløk	Alfalfa	Agurkurt	Kinesisk mjelt
Solhatt	Aloe Vera	Belladonna	Løvetann
Tranebær	Blazing Star	Berberis	
Ingefær	Bukkehornkløver	Blå cohosh	
Hestekastanje	Damiana	Digitalis	
Koreansk ginseng	Dong Quai	Ephedra planter	
Mariatistel	Falsk unicorn rot	Kalmusrot	
Peppermynte	Fenikkel	Hydrastinurt	
Bringebær	Indisk ginseng	Juniper	
Senna	Kaffe	Vanlig mahonia	
Sibirsk ginseng	Klaseormedrue	Persille	
Prikkperikum	Kyskhetstre	Poleimynte	
Gurkemeie	Lin		
	Matrem		
	Munkelue		
	Nattlysolje		
	Ringblomst		
	Kinesisk søterot		
	Ginkgo Biloba		
	Grønn te		
	Guggul		
	Hagtorn		
	Kava kava		
	Sitronmelisse		
	Lakris		
	Nesle		
	Pasjonsblomst		
	Rød kløver		
	Meldrøye		
	Krypberglyng		
	Valerianerot		
	Yamsrot		
	Ryllik		

1.4 Solhatt (*Echinacea sp.*)



1.4.1 Innledning/beskrivelse

Planter i solhattfamilien kommer opprinnelig fra Nord-Amerika og ble tidlig oppdaget av Siouxindianerne. Indianerne brukte planten mot alt fra infeksjoner til slangebitt og sår. Både den overjordiske delen av planten og roten ble brukt⁶⁸.

Det var den tyskfødte naturlegen H.C.F. Meyer fra Nebraska i 1885 som gjorde solhatt til en handelsvare, og produktet ble produsert under navnet «Mayer`s Blood Purifier».

Bruksområdet var vidt og inkluderte alt fra infeksjoner, byller, febersykdommer til slangebitt. I begynnelsen av det 19. århundre og frem til de første sulfapreparatene ble fremstilt, var solhatt den mest solgte urten i USA⁶⁹. I 2006 ble solhattmarkedet i USA anslått til en verdi av 300 millioner amerikanske dollar årlig⁷⁰. Det er vanskelig å vite hvor stort forbruket er fordi mye av omsetningen skjer via internett og postordre. Det er imidlertid anslått at vi kjøper solhatt for nesten 50 millioner kroner i året⁷¹.

Echinacea sp. er en slekt innen kurvplantefamilien. Totalt finnes det ni ulike arter av *Echinacea*, men bare tre av artene brukes som urtemedisin. De tre artene er *E.purpurea*, *E.angustifolia* og *E.pallida*. Den medisinske virkningen er imidlertid omdiskutert. I preparatene benyttes ulike deler av planten slik som blomst, stilk og/eller rot.

Solhattpreparater er tilgjengelig i ulike administrasjonsformer. Studier har vist at preparatene har ulik kvalitet⁷². Innholdet i et ferdigpreparat vil variere avhengig av hvilken *Echinacea*-art som er brukt, om det er rot eller overjordisk del som er utgangsmaterialet, og hvordan plantematerialet er ekstrahert og viderebehandlet. Dette gjør det vanskelig å sammenlikne klinisk og farmakologisk effekt til *Echinacea* - preparater.

1.4.2 Antatte virkestoffer i *Echinacea sp.*

Det er isolert et stort antall forbindelser fra *Echinacea purpurea*, og de antatt virksomme stoffene ansees å være høymolekylære glykoproteiner og polysakkarider, lavmolekylære alkylamider og kaffesyrederivater. Andre innholdsstoffer er polyacetylen, flavonoider og essensielle oljer⁷²

Echinacea purpurea, *Echinacea angustifolia* og *Echinacea pallida* er inkludert i EMAs monografier for utvalgte medisinske planter. Solhatt er i følge Urtelisten i Forskrift om legemiddelklassifisering klassifisert som *handelsvare*, og kan omsettes fritt.

1.4.3 Biologisk aktivitet og klinisk dokumentasjon.

Det vanligste bruksområdet til solhatt er behandling og forebygging av forkjølelse, influensa og øvre luftveisinfeksjoner.

Til tross for omfattende forskning *in vitro* og *in vivo* på plantene er virkningsmekanismen ikke klarlagt. Det er foreslått at de påståtte effektene kan skyldes en kombinasjon av flere av innholdstoffene⁷⁰. *In vitro* og *in vivo* forsøk på dyr har vist at alkylamider, polysakkarider og sikorisyre i *Echinacea purpurea* stimulerer fagocytose ved å øke mengden nøytrofile granulocytter og naturlige drepeceller. Effekten til polysakkaridene er best dokumentert. Det er også sett at sikorisyre beskytter kollagen mot fri radikalindusert nedbrytning og at sikorisyre hemmer aktiviteten av enzymet hyaluronidase som bakterier bruker til å lage kapsel. Enkelte studier har også vist økt makrofagaktivitet. Det er også vist at solhatt hemmer herpes simplex viruset og øker den antivirale motstanden mot influensa. Det er sett antibakteriell effekt i forskjellige *in vivo* studier og en reduksjon i intensiteten av *Streptococcus* infeksjoner⁷³.

De fleste kliniske studiene med solhatt har sett på plantens evne til å styrke det uspesifikke immunforsvaret og særlig med hensyn til øvre luftveisinfeksjoner. Tolkning av data fra de ulike studiene byr på flere utfordringer fordi de er av variabel vitenskapelig kvalitet med hensyn til randomisering, bruk av placebo og kontrollgruppe samt om preparatet har blitt brukt som profylakse eller terapi.

I en systematisk gjennomgang av 322 artikler fra perioden 1966-2003 om *Echinacea* og behandling av vanlig forkjølelse, ble ni placebokontrollerte kliniske forsøk evaluert ut i fra elleve kriterier for god forsøksdesign og metodologisk kvalitet⁷¹. Sju av studiene hadde ikke dokumentert blinding og halvparten manglet en klart definert hypotese. Kun to av studiene tilfredsstilte alle elleve kriteriene for god forsøksdesign. Studiene konkluderte med at *Echinacea* ikke har noen merkbar effekt på forkjølelse.

Cochrane Collaboration publiserte i 2006 en metaanalyse om bruk av utgav *Echinacea* til forebygging eller behandling av forkjølelse⁷³. Totalt inkluderte vurderingen 16 randomiserte studier som ble ansett å ha akseptabel vitenskapelig kvalitet. To av studiene så på bruk hos barn, mens 14 studerte bruk hos voksne. Preparatene inneholdt hovedsakelig presset saft, alkohol tinktur eller tablett fra tørket ekstrakt. I ni av studiene i Cochranerapporten ble *Echinacea* brukt terapeutisk. Flesteparten av disse studiene rapporterte om positive resultater, og dette tyder på at enkelte preparater basert på stilk, blader, og blomst kan være bedre enn placebo ved tidlige symptomer på forkjølelse. Ingen av studiene viser imidlertid godt nok grunnlag til å anbefale et spesifikt produkt. Rapporten fra 2006 inkluderte kun to profylaktiske studier, og ingen av disse viste noen signifikant forskjell. En forebyggende effekt av solhatt ble derfor ikke dokumentert.

Sachin Shah *et al.* fra University of Connecticut og hans kollegaer analyserte 14 randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier⁷⁴. En samlet vurdering viste at *Echinacea* har positiv effekt mot forkjølelse. Totalt reduserte *Echinacea* risikoen for å få en forkjølelse med 58 % (OR 0,42). Ved samtidig inntak av C-vitaminer ble risikoen for forkjølelse redusert med hele 86 %. Varigheten av forkjølelsen var halvannen dag kortere hos dem som fikk preparatet sammenlignet med dem som ikke fikk.

1.4.4 Bivirkninger, interaksjoner og toksisitet

1.4.4.1 Bivirkninger:

Kliniske forsøk har prioritert å studere effekt av solhatt, mens dokumentasjon på bivirkninger er begrenset. I de fleste tilfeller er bivirkningene ved kort tids bruk milde, sjeldne og forbigående. Data for langtidsbruk er ikke tilgjengelig⁷⁰.

I oktober 2006 gikk imidlertid det Svenske legemiddeltilsynet, Läkemedelsverket, ut med en advarsel om at urtemedisiner som inneholder *Echinacea* kunne gi alvorlige bivirkninger. Rapporterte bivirkninger var oppsvulmet ansikt, ører, lepper og hevelse i munn og svelg. Disse bivirkningene kan være alvorlige⁶⁹. Det er mest vanlig med allergiske reaksjoner hos personer som også har en annen blomsterallergi⁶⁹. Andre rapporterte bivirkninger er kvalme, abdominale smerter, svimmelhet, dyspnè og angioødem. Trolig foreligger det en underreportering av bivirkninger etter bruk av urtemedisiner.

1.4.4.2 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Professor Karl Egil Malterud har gjennomgått 400 artikler fra 1900-tallet og fant ikke noen studier som viste til skadelige interaksjoner mellom *Echinacea* og andre legemidler⁷⁵. Det er imidlertid kjent at virkestoffene i solhatt brytes ned i lever. Enkelte bruker store doser paracetamol ved influensa og forkjølelse, og det kan antas at en kombinasjon med solhatt kan være ugunstig⁷⁵.

De siste årene har man blitt mer oppmerksom på CYP-enzymenes rolle ved interaksjoner. En *in-vivo* studie med 12 friske personer ble gjennomført for å se på *Echinacea purpurea radix* interaksjon med henholdsvis koffein (CYP1A2), tolbutamide (CYP2C9), dextromethorphan (CYP2D6) og midazolam (CYP3A4)⁷⁶. Studien fant at *Echinacea purpurea radix* hemmet CYP1A2 og CYP2C9, men ikke CYP2D6. Interaksjonen med CYP3A4 var avhengig av om metabolismen skjedde i tarm eller lever, men forskerne fant økt biotilgjengelighet ved peroral bruk av medikamenter som metaboliseres av dette cyp-enzymet. Det bør derfor utvises forsiktighet med samtidig bruk av legemidler som metaboliserer via CYP3A4, CYP2C9 og CYP1A2.

1.4.4.3 Toksisitet:

I forsøk med rotter og mus har presset saft av *Echinaceae purpurea* vist å være praktisk talt ikke-toksisk. Intravenøse doser med inntil 10 ml/kg samt orale doser opp til 30 ml/kg ble tolerert uten

bivirkninger hos mus⁷⁷. Ved tradisjonell bruk er det ikke vist tegn på at preparatene er toksiske^{78, 79}.

1.4.5 Sikkerhet (Advarsler / kontraindikasjoner)

Foreløpig ser det ut til at *Echinacea*-produkter har en akseptabel sikkerhetsprofil. Statens legemiddelverk foretar kontinuerlig toksikologiske og farmakologiske vurderinger av planter, stoffer og produkter og avgjør om disse skal omfattes av Legemiddeloven. Nye vitenskapelige studier og informasjon fra norske eller europeiske myndigheter danner grunnlag for en eventuell omklassifisering. Dette betyr at produkter kan endre status fra handelsvare til legemiddel eller omvendt⁸⁰.

Undersøkelser viser at daglig bruk av solhatt over tid kan ha immundempende effekt i stedet for immunmodulerende effekt. Det anbefales derfor at man legger inn pauser i bruken etter tre til fire uker^{78, 79}.

1.4.6 Graviditet

Vi vet svært lite om effekter ved bruk av urtemedisiner for mor, foster og diende barn⁵¹.

Solhatt er en av de få plantene der det finnes en kontrollert prospektiv studie som ser på bruk under graviditet. Studien ble gjennomført ved Motherrisk i Canada⁸¹. Undersøkelsen omfattet 206 gravide canadiere som hadde brukt solhatt under graviditeten. Kontrollgruppen bestod av 206 kvinner som ikke hadde brukt solhatt, men hadde spørsmål om risiko forbundet med dette. I studien fant man ingen holdepunkter for at *Echinacea* under graviditet var forbundet med noen økt risiko for negative svangerskapsutfall.

Boken ”Herbal medicines in Pregnancy and lactation” oppgir solhatt som trygg å bruke under graviditet⁶⁷.

En systematisk litteraturgjennomgang om konsekvenser av bruk av solhatt under 1. trimester i svangerskapet konkluderte også med at solhatt ikke medfører noen økt risiko for negative svangerskapsutfall. Forskerne gjennomgikk syv elektroniske databaser og samlet data etter graden av bevis for effekt og konsekvens⁸².

De til nå publiserte studiene er generelt for små til å kunne si noe sikkert om risikoen ved bruk av solhatt, og det er derfor en generell anbefaling at gravide utviser forsiktighet ved bruk av solhatt under graviditet^{78, 79}.

1.5 Svarthyll (*Sambucus nigra*)



1.5.1 Innledning/beskrivelse

Sambucus nigra, svarthyll, eller europeisk eldst, er en høy trelignende busk som hører hjemme i Europa, Asia og Nord-Afrika. Svarthyll er en utbredt og mye anvendt plante med lang tradisjon innen folkemedisin. Den har blitt brukt i mange hundre år for å kurere ulike plager fra influensa og feber til forkjølelse og kolikk⁸³.

Alle deler av svarthylltreet (blad, bark, blomster og bær) har gjennom tidene vært brukt medisinsk. I dag er det primært blomstene og saft fra bærene som anvendes. Blomstene (*Sambuci flos*) samles ved at hele blomsterklaser klippes av treet og tørkes raskt ved temperatur opptil 35 °C. Bærene (*Sambucus fructus*) høstes når de er modne⁸⁴.

Bruk av svarthyll har lange tradisjoner i Norge. Svarthyll er opprinnelig ikke viltvoksende i Norge, men treet anses nå som naturlig forekommende. Planten har sannsynligvis blitt dyrket fra omkring middelalderen, da svarthyll kom til Skandinavia som kulturplante. Treet er blant annet nevnt i Norges eldste hagebok, Gartners, fra 1694. Man mente bærene kunne hjelpe mot mange forskjellige problemer, men i dag er planten mest brukt mot forkjølelse og influensa⁸⁴.

Svarthyll er i følge Lids flora plassert i moskusurtfamilien (*Adoxaceae*). Det finnes to slags hyll, svarthyll og rødhyll.

1.5.2 Antatte virkestoffer i *Sambucus nigra*

De kjemiske innholdsstoffer i bærene er hovedsakelig flavonoider og antocyaniner, men det finnes også noen vitaminer (vitamin B2, Vitamin C og folsyre) og litt eterisk olje.

Det finnes lite data om svarthylls virkestoffer, men det er foreslått at antocyaniner og flavonoider er de virkesomme stoffene⁸⁵. Det antas ofte at antocyaninene er ansvarlig for svarthyllbærenes immunmodulerende effekt, og muligens også den anti-inflammatoriske effekten.

På grunn av begrenset forskning er farmakokinetikken til mange av bestanddelene til svarthyll ikke fullstendig kjent. Forskning har fokusert på absorpsjon og urinutskillelsen av antocyanine bestandeler. Lav AUC og høy uforandret fraksjon i urinen av oralt administrert antocyaniner indikerer en lav biotilgjengelighet⁸⁶.

Sambucus nigra er inkludert i EMAs monografier for utvalgte medisinske planter. Svarthyll er i følge Urtelisten i «Forskrift om legemiddelklassifisering» klassifisert som *handelsvare*, og kan omsettes fritt²⁵.

1.5.3 Biologisk aktivitet og klinisk dokumentasjon

På grunn av sitt innhold av antocyaniner er svarthyllbær interessant med hensyn til antikarsinogen og antioksidierende effekt⁸⁷. Svarthyllbær skal ha større antioksidierende kapasitet enn vitamin C og E. Det finnes også en antioksidant relatert til flavonoidene. Dette gir økt produksjon av cytokiner, som gir anti-inflammatoriske egenskaper⁸⁷.

En randomisert, dobbelt-blindet og placebokontrollert studie inkluderte 60 pasienter med influensasymptomer. Pasientene fikk svarthyllekstrakt fire ganger daglig i fem dager. Studien viste at pasientene som fikk svarthyll ble symptomfrie fire dager før placebogruppen. Studien konkluderer med at svarthyll kan være en trygg og kostnadseffektiv behandling mot influensa, men det trenges likevel mer forskning på området⁸⁸.

Det er foretatt en systematisk gjennomgang av de farmakologiske og kliniske effektene av svarthyll⁸⁹. Flere databaser og andre kilder ble gjennomgått. Gjennomgangen konkluderte med at svarthyll frukten kan se ut til å ha en antioksidant, antiviral og antiproliferativ effekt *in vitro*. Det ser også ut til at frukten kan ha en svak antibakteriell og antiinflammatorisk effekt, men også her trengs det mer forskning. I den samme artikkelen har en gjennomgang av flere *in vitro* studier, to studier i mennesker og en åpen studie i sjimpanser vist en indikasjon på at vandig svarthyllekstrakt Sambucol® kan ha en effekt på behandling av influensa⁸⁹.

Svarthyllbær er også testet *in vitro* mot herpes simplex virus (HSV-1)⁸⁷. I studien ble viral replikasjon hemmet i fire ulike stammer. En signifikant reduksjon i smitte ble også observert. Flere kliniske studier er for øvrig nødvendig før det kan trekkes konklusjoner om svarthyllbærenes antivirale effekt.

På den andre siden har en annen gjennomgang av studier med urtemedisin deriblant svarthyll, ikke vist effekt⁹⁰. Formålet med denne gjennomgangen var å vurdere om det var grunnlag for å hevde at alternativ terapi er effektivt til å forebygge eller behandle influensa eller influensaliknende sykdom. Flere urtebaserte kosttilskudd deriblant svarthyll, ble evaluert, Systematisk litteratursøk ble gjennomført i fem databaser. Fjorten randomiserte og kontrollerte studier ble inkludert. Gjennomgangen konkluderer med at det er lite sannsynlig at alternativ terapi har effekt mot sesong influensa. Aktuell dokumentasjon fra randomiserte kontrollerte studier er sparsom og begrenset av små utvalgsstørrelser, lav metodisk kvalitet eller at klinisk effekt har irrelevante størrelser. Disse resultatene styrker grunnlaget for å behandle sesonginfluensa med konvensjonelle metoder.

Tilsvarende som for solhatt er det høyst sannsynlig at ulike droger, ekstrakter eller preparater fremstilt av én bestemt plante vil være forskjellige med hensyn til biologiske effekter. Mengden av innholdsstoffer vil også variere mellom ulike produksjonsserier (batcher) av et preparat⁹¹.

1.5.4 Bivirkninger, interaksjoner og toksisitet

1.5.4.1 Bivirkninger

Det er ikke kjent at bruk av svarthyll i korte perioder er assosiert med bivirkninger, og det ser derfor ut til at svarthyll er godt tolerert⁹¹.

Det er imidlertid rapportert om bivirkninger ved inntak av bær, og dette skyldes trolig at umodne bær inneholder et giftig alkaloid og cyanogeniske glykosider som kan forårsake kvalme, oppkast og diaré. De samme bivirkningene er rapportert etter inntak av store doser svarthyll⁸⁷.

Chibanguza et al. utførte et toksisitetsforsøk på kaniner i 1984⁹². Preparatet var et preparat med 0,6 g svarthyll i etanol. Kaninene fikk tilført en dose av preparatet tre ganger daglig i tre dager. Deretter målte de parametrene puls, respirasjon, antall røde blodceller, protrombin og serumnivået av kalsium, fosfat og natrium. Ingen signifikant toksisitet ble observert.

Imidlertid bør en være klar over at blad av hyll inneholder små mengder av sambunigrin, som er et blåsyreglykosid og inntak bør for sikkerhetskyld unngås⁹³.

1.5.4.2 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ingen kjent interaksjonsproblematikk mellom svarhyll og andre legemidler^{78, 79}.

Teoretisk sett kan likevel høye doser eller langtidsbruk gi en potensiell interaksjonsproblematikk med litium og digitoksin⁹⁴.

1.5.4.3 Toksisitet

Det eksisterer ingen data på verken gentoksisitet eller reproduksjonstoksisitet⁸⁷.

1.5.5 Sikkerhet (Advarsler/kontraindikasjoner)

I frisk tilstand kan alle deler av svarhyllplanten fremkalle allergiske reaksjoner og man bør derfor utvise forsiktighet ved kjent allergi mot planten⁸⁷.

Bruk av svarhyll er ikke anbefalt for barn under 12 år på grunn av manglende dokumentasjon⁸⁷.

1.5.6 Graviditet

Natural Health Products / Health Canada 2006 har listet svarhyll som sikker i bruk under graviditet og amming. Det foreligger imidlertid ingen studier på konsekvenser ved bruk av svarhyll under graviditet og amming. Det oppfordres derfor til forsiktighet⁸⁷.

1.6 Hvitløk og andre urter mot luftveisplager

Det er mange planter utover solhatt og svarthyll som brukes mot øvre luftveisinfeksjoner. Nedenfor følger en kort gjennomgang av hvitløk og en del andre urter brukt mot øvre luftveisinfeksjon.

1.6.1 Hvitløk (*Allium sativum*)



Hvitløk har vært brukt både som mat og som medisinplante i uminnelige tider. Hvitløk er en flerårig løkvekst som er nært beslektet med kepaløk (vanlig løk), sjalottløk og purreløk. Den vokser ikke vilt og antas å ha oppstått ved kultivering⁹⁵. Hvitløk er i følge Urtelisten i «Forskrift om legemiddelklassifisering» klassifisert som handelsvare og kan omsettes fritt²⁵.

Hvitløk inneholder flere eterisk oljer som inneholder svovelholdige forbindelser, en av de viktigste er allicin¹. Disse eteriske forbindelsene anses å være ansvarlige for det meste av hvitløkens medisinske virkning. Andre innholdsstoffer er allii, proteiner, spormineraler og enzymer.

Det finnes svært mange vitenskapelige studier på hvitløk i litteraturen, og et søk i Pubmed gav 3477 treff. Det er publisert studier på innholdsstoffer, studier på aktivitet på celledsystemer, og kliniske studier. Blant annet er det foretatt flere studier på hvitløks effekter på det kardiovaskulære systemet.

Det er hevdet at hvitløk har antimikrobielle, soppdrepende og antivirale egenskaper. Løken skal også senke kolesterol - og triglyseridnivåer, redusere blodtrykket, redusere utvikling av

aterosklerose og fungere som en antikoagulant⁹⁶. Andre studier har rapportert om anti-carsinogen og immunmodulerende effekter⁹⁷.

Bruken av hvitløk ved forkjølelser er utbredt, og i 2009 publiserte The Cochrane Collaboration en gjennomgang av ulike studier fra 1950 til 2009⁹⁸. Utvalgsriterier var randomiserte kontrollerte studier om forebygging og behandling av forkjølelse med hvitløk sammenliknet med placebo, ingen behandling eller standard konvensjonell behandling. The Cochrane Collaboration konkluderte med at det ikke finnes bevis for å kunne anbefale hvitløk som et forebyggende - eller behandlingsalternativ mot forkjølelse. I kun en liten studie kunne resultatene tyde på at hvitløk kunne redusere frekvens av forkjølelsesymptomer dersom hvitløk ble tatt daglig. Resultatene krever imidlertid validering. Per tid er det derfor ingen sterke holdepunkter for at hvitløk vil redusere symptomer, alvorlighetsgrad eller sykdomslengde ved vanlig forkjølelse.

Konsekvenser ved bruk av hvitløk i svangerskapet er lite dokumentert. I en studie fra USA hvor 4 % hadde brukt urter var hvitløk en av de mest brukte urtene i svangerskapet⁹⁹. I følge en intervjuundersøkelse blant 142 barselkvinner ved Haukeland Universitetssykehus hadde 3 av 75 (4 %) brukt hvitløk i svangerskapet.⁵⁰ Alle tre kvinner oppgav at de hadde brukt hvitløk mot forkjølelse. Boken "Herbal medicines in Pregnancy and lactation"⁶⁷ oppgir hvitløk som trygg å bruke under graviditet.

1.6.2 Andre urter mot øvre luftveisplager

Tabell 1.7. Noen utvalgte urter brukt mot øvre luftveisinfeksjoner:

Urt	Tradisjonell bruk	Antatte virkestoffer	Dokumentasjon på sikkerhet og effekt	Bruk blant gravide	Sikkerhet i svangerskapet
Kamille <i>Chamomilla recutita</i> <i>Chamaemelum nobile</i>	Tradisjonell urtemedisin som brukes betennelseshemmende, beroligende, avslappende og fordøyelsesfremmende. Inhalasjonsmiddel mot inflammasjoner og irritasjoner i luftveiene ¹⁰⁰ .	Eteriske oljer, flavonoider, kumariner, salicylsyre og kamomillaeter ¹ .	En rekke farmakologiske effekter har blitt dokumentert in vitro eller i dyreforsøk, men det mangler store kliniske studier for å fastslå effekt og sikkerhet ved bruk hos mennesker ¹⁰⁰ .	Mange gravide bruker kamille i svangerskapet (Tallene varierer fra 2,7 % - 44,4 %), ^{51, 55, 57, 101, 102}	Bruk under graviditet bør unngås, kamille antas å påvirke menstruasjonssyklusen og ekstrakter av kamille har vist uterotonisk effekt og anbefales derfor ikke til gravide ^{66, 103} .
Peppermynte <i>Mentha x piperita</i>	Tradisjonell urtemedisin som brukes hostedempende og rensende på hud og slimhinner, Symptomatisk lindring av fordøyelseskanal lidelser som dyspepsi og oppblåsthet ¹⁰⁴ .	Peppermynte inneholder eteriske oljer (peppermynteolje) flavonoider, fytol, tokoferoler, karotenoider, betain, rosmarinsyre og garvestoffer ¹ .	Prekliniske sikkerhetsdata er basert på «veletablert bruk», data om kreftfremkallende, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet testing er ikke tilgjengelig ¹⁰⁴ .	Mange gravide bruker peppermynte i svangerskapet. (Tallene varierer fra 23,1 % - 39,8 %) ^{57, 102, 105}	Sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt ¹⁰⁴ . Boken "Herbal medicines in Pregnancy and lactation" oppgir imidlertid peppermynte som trygg å bruke under graviditet ⁶⁷ .
Eføy <i>Hedera helix</i>	Urtemedisin som tradisjonelt brukes ved vanlig forkjølelse ¹⁰⁶ .	Saponiner, flavonoider, alkaloidet emetin ¹⁰⁶ .	Prekliniske sikkerhetsdata er basert på «veletablert bruk», saponiner isolert fra eføyblad viste ikke mutagent potensiale i Ames test med Salmonella typhimurium. Data om kreftfremkallende, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet testing er ikke tilgjengelig ¹⁰⁶ .		Sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt ¹⁰⁶ .

Lakrisrot <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Tradisjonell urtemedisin som brukes betennelseshemmende, krampeløsende, febersenkende, slimløsende, hostelindrende, mildt avførende og smørende på slimhinnene ¹ .	Rot og jordstengler inneholder triterpensaponinet glycyrrhizin, flavonoidglykosidet likviritin og polysakkarider, plantesteroler, garvestoffer og eterisk olje ¹ .	Det eksisterer per dags dato ingen monografi hos EMA for lakrisrot og det er lite dokumentasjon på sikkerhet og effekt.	En del gravide bruker lakrisrot i svangerskapet. (6,9 %) ⁵⁷	Lakrisrot skal brukes med forsiktighet ved graviditet pga risiko for hypertensjon ⁶⁶ . Boken ”Herbal medicines in Pregnancy and lactation” oppgir at lakrisrot bør brukes med forsiktighet under graviditet ⁶⁷ .
Timian <i>Thymus vulgaris</i>	Tradisjonell urtemedisin som brukes som slimløsende ved hoste i forbindelse med forkjølelse ¹⁰⁷ .	Eterisk olje (thymol og carvacrol) garvestoffer, bitterstoffer, polysakkarider, kaffesyre ¹ .	Prekliniske sikkerhetsdata er basert på «veietablert bruk», data om kreftfremkallende, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet testing er ikke tilgjengelig ¹⁰⁷ .	Lite data på bruk av timian blant gravide.	Sikkerhet under graviditet og amming er ikke klarlagt ¹⁰⁷ .

2 Hensikt

Den overordnede hensikten med studien er å bidra til økt kunnskap om sikkerhet ved bruk av solhatt, svarthyll, hvitløk og andre urter til bruk mot øvre luftveisinfeksjoner i graviditeten.

For å bidra til økt kunnskap på området ønsket vi å se på følgende spesifikke problemstillinger:

1. Hva er forekomsten av bruk av solhatt, svarthyll, hvitløk og andre urter til bruk mot øvre luftveisinfeksjoner i svangerskapet?
2. Hva kjennetegner brukeren av solhatt, svarthyll og andre urter til bruk mot øvre luftveisinfeksjoner?
3. Er bruk av solhatt, svarthyll og andre urter til bruk mot øvre luftveisinfeksjoner forbundet med økt risiko for:
 - a. Medfødte misdannelser
 - b. Lav fødselsvekt
 - c. Prematuritet
 - d. Lav Apgar score
 - e. Redusert overlevelse

3 Materiale og metode

3.1 Studiedesign: Den norske mor og barn undersøkelsen

Studien er en populasjonsbasert prospektiv kohortstudie.

Studien er et delprosjekt i Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa). Nasjonalt folkehelseinstitutt og Medisinsk fødselsregister er ansvarlig for MoBa.

3.2 Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen består av gravide kvinner og deres barn som deltok i Den norske mor og barn undersøkelsen i perioden 1999-2009. Totalt utgjorde studieutvalget 69033 kvinner og deres barn.

3.2.1 Utvalg

Målpopulasjonen er alle gravide kvinner som deltok i MoBa og som hadde et svangerskapsutfall registrert i Medisinsk fødselsregister innen juni 2009.

Målpopulasjonen består av gravide kvinner som deltok på rutinemessig ultralyd rundt uke 17-20 ved deltakende norske sykehus. Lister over disse kvinnene ble sendt til den sentrale datainnsamlingsenheten i MoBa, og kvinnene mottok en invitasjon til å delta i MoBa i posten. Det endelige utvalget besto av kvinner og deres partnere som ga et skriftlig samtykke til å delta (43,8 % respons)¹⁰⁸.

Rekrutteringen startet i Hordaland fylke i 1999, men ble etter hvert utvidet. Fra 2005 ble MoBa en landsdekkende undersøkelse hvor 50 av 52 sykehus i Norge deltok. Etter 31. mai 2008 sluttet de fleste sykehusene med å rekruttere. De åtte største sykehusene i Norge fortsatte imidlertid rekrutteringen fram til 31. desember 2008. Den siste fødselen i kohorten skjedde i juni 2009¹⁰⁹.

Tabell 3.1. *Antall deltagende i MoBa¹⁰⁸ (2006):*

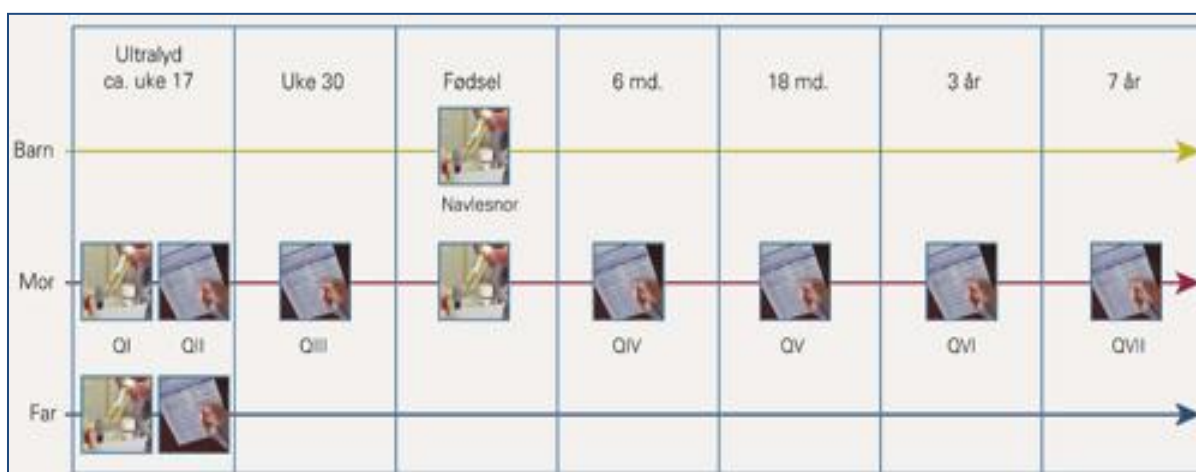
	Responsrate
Q1	94,9 %
Q3	91,8 %
Q4	87,0 %
Deltagende	43,8 %

3.2.2 Datainnsamling

Gravide ble rekruttert til studien tidlig i svangerskapet ved at de fikk tilsendt en invitasjonspakke hjem i posten rundt 17. svangerskapsuke. Under graviditeten fikk mor tilsendt tre spørreskjema; Skjema 1 også kalt Q1, ble sendt til kvinnene i svangerskapsuke 17-19. Skjema 2 (Q2) ble sendt til kvinnene i svangerskapsuke 22 og omhandlet kvinnenes kosthold. Det tredje og siste spørreskjemaet under graviditeten (Q3) fikk kvinnen tilsendt ved uke 30. Far fikk tilsendt ett spørreskjema under graviditeten. Etter fødsel ble et spørreskjema sendt til mor da barnet er henholdsvis et halvt år (skjema 4/Q4), halvannet år (skjema 5), 3 år (skjema 6) og 7 år (skjema 7).

Ved hver utfylling av skjema besvarte den gravide spørsmål om seg selv, sin egen helse og hvilke legemidler/urtebaserte kosttilskudd hun hadde brukt. Melding om fødsel ble sendt fra den aktuelle fødeavdelingen til Medisinsk fødselsregister (MFR). Meldingen inneholder opplysninger om navn og fødselsnummer til barnet og foreldrene. I tillegg inneholder meldingen opplysninger om mors helse før og under svangerskapet, samt eventuelle komplikasjoner under svangerskapet eller ved fødselen.

I denne studien er opplysninger fra MFR og spørreskjema Q1, Q3 og Q4 inkludert. Spørreskjema Q1 inkluderer opplysninger fra 6 mnd. før svangerskapet til uke 13, spørreskjema Q3 inkluderer opplysninger fra uke 13 – 30 og spørreskjema Q4 inkluderer opplysninger fra siste del av svangerskapet/uke 30 til barnet er ca 6 mnd. gammelt.



Figur 3.1. Skjematisk oversikt over datainnsamlingen i Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa).

3.3 Variabler

Variablene er hentet fra MoBa og fra Medisinsk fødselsregister (MFR). Klassifiseringslistene for variablene det henvises til ligger vedlagt (se vedlegg 2 og 3).

3.3.1 Eksponeringsvariable

Disse variablene er de potensielle årsaksfaktorene. I denne studien har vi valgt å se på følgende urter mot øvre luftveisinfeksjoner:

- Solhatt (*Echinacea sp.*)
- Svarthyll (*Sambucus nigra*)
- Hvitløk (*Allium sativum*)
- Andre urter brukt mot øvre luftveisinfeksjoner

3.3.2 Utfallsvariable

Følgende variable ble inkludert for å beskrive svangerskapsutfallet:

- a. Medfødte misdannelser (klassifisert som enhver misdannelse, store misdannelser eller hjertemisdannelser)
- b. Barnets fødselsvekt (klassifisert som >2500 g/ ≤ 2500 g)
- c. Prematuritet (klassifisert som gestasjonsalder < 37 uker)
- d. Apgar score (klassifisert som < 7 etter 5 min)
- e. Barnets tilstand (klassifisert som levende født, dødfødsel, elektiv abort eller levende født, men død senere.)

3.3.3 Andre mulige konfunderende faktorer

Følgende sosiodemografiske variable ble brukt som kontrollvariable for å fjerne effekt som kan tilskrives sosiale årsaker:

- a. Alder (klassifisert som < 24 år, 24 – 29 år, 30 – 34 år, eller ≥ 35 år)
- b. Antall barn fra tidligere graviditeter (klassifisert som ingen, ett eller flere)
- c. Sivil status (klassifisert som gift/samboer, singel eller annet)
- d. Røykestatus under svangerskapet (klassifisert som ingen, av og til eller daglig)
- e. Høyeste fullførte utdanning (klassifisert som grunnskole + 1-2 årig videregående skole, videregående skole, høyskole/universitet lavere grad eller høyskole/universitet høyere grad).

- f. BMI før graviditet. (klassifisert som undervekt ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), normalvekt ($18,5 - 29,9 \text{ kg/m}^2$), overvekt ($25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$), ekstrem overvekt ($\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$)).
- g. Fysisk aktivitet. (klassifisert som aldri > 1 gang per uke, 1-2 ganger per uke, mer enn 3 ganger per uke).

3.3.3.1 Konfunderende variable knyttet til svangerskapet

Følgende konfunderende variable knyttet til svangerskapet ble brukt som kontrollvariable siden disse variablene vil kunne være potensielle konfunderende faktorer.

- Bruk av folsyre før og under svangerskapet (klassifisert som; ikke bruk av folsyre før eller i svangerskapet, bruk av folsyre før eller i svangerskapet eller bruk av folsyre før og i svangerskapet)
- Kroniske sykdommer før svangerskapet (definert som minst en av følgende sykdommer: astma, kronisk nyresykdom, kronisk hypertensjon, thyreoidea, diabetes, hjertesykdom, reumatoid artritt og epilepsi)
- Blødning under svangerskapet (klassifisert som ja/nei)
- Høyt blodtrykk under svangerskapet (klassifisert som BT $> 140/90 \text{ mmHg}$)

3.3.3.2 Konfunderende variable knyttet til fødselen

- Fødselstype (klassifisert som spontan fødsel, indusert fødsel eller keisersnitt)
- Komplikasjoner (klassifisert som ja/nei)

3.4 Databearbeidelse og statistikk

Dataene fra spørreskjemaene i MoBa ble lagt inn i og behandlet med Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versjon 16.0.

3.4.1 Beskrivelse av kodeverket

Kvinnene som deltok i MoBa oppgav selv produktnavn eller urt i spørreskjemaet. Disse spørreskjemaene ble så elektronisk skannet og prosjektet startet med å kode urtevariablene i SPSS filen. Det var på forhånd utarbeidet et kodeverk (vedlegg 1) av veileder Gro C. Havnen hvor 98 ulike urter fikk hver sin kode fra 00 – 98, kode 00 ukjent urt, kode 99 urt ikke klassifisert og kode 100 betyr at urtepreparatet inneholdt mer enn 7 droger (multipreparater).

Kodingen bestod av blant annet hvilke droger urtepreparatene inneholdt, eksponeringsvei og bruksområdet for preparatet.

I tillegg til dette kodeverket ble det underveis laget et produktkartotek hvor preparatnavn, innholdsstoffer og annen relevant informasjon om preparatet eller urten ble systematisert. Internett ble hovedsakelig brukt som kilde til å finne produktnavn og innholdsstoffer. Kartoteket ble hele tiden oppdatert med nye produkter. Etter hvert ble dette kartoteket brukt som et søkesenter i arbeidet med å kode de ulike preparatene.

Legemidlene i filen er kodet etter ATC - systemet.

Fokuset i denne studien er bruk av urter ved øvre luftveisinfeksjoner. Spørreskjemaene til kvinnene ble derfor gjennomgått og spørsmålene som var relatert til bruk av urter og/eller øvre luftveisplager ble derfor plukket ut. Øvre luftveisplager er i denne sammenhengen definert som en eller flere av følgende tilstander; feber med utslett, feber over 38,5 °C, forkjølelse, halsbetennelse, bihule-/ørebetennelse, influensa, lungebetennelse/bronkitt og annen hoste. De utvalgte variablene fra spørreskjemaene i MoBa ligger vedlagt (vedlegg 2). For å kunne lage en statistikk for total bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk ble hele filen kodet for disse urtene.

Arbeidet med kodingen har vært en svært tidkrevende prosess hvor det er snakk om manuell koding av flere tusen variable.

3.4.2 Anvendte statistiske analysemetoder

I den innledende fasen ble det kjørt analyser for å sjekke for manglende verdier og normalitet i dataene. Frekvensanalyser ble utført for å finne fordelingen av bruk av urtemedisin, utfallsvariable og sosiodemografiske variable. Kji-kvadrat test ble brukt til å undersøke sammenhengen mellom to variable. Students tosidig t-test ble brukt for å sammenlikne gjennomsnittet mellom to grupper. Signifikansnivået ble satt til 0,05.

Logistisk multivariat regresjonsanalyse ble brukt for å identifisere assosiasjoner mellom bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk og bestemte svangerskapsutfall (medfødte misdannelser, barnets fødselsvekt, prematuritet, Apgar score, blødning under svangerskapet). Det ble kontrollert for flg. konfunderende faktorer; fysisk aktivitet, mors alder, røyking og BMI. Resultatene er oppgitt som ujusterte/justerte odds ratioer med 95 % konfidensintervall.

4 Etikk

Den norske mor og barn undersøkelsen er godkjent av Den regionale etiske komité for medisinsk forskning og har fått konsesjon av Datatilsynet.

4.1 Informert samtykke

Deltakelse i MoBa er frivillig og basert på informert samtykke¹⁰⁹. Deltakerne skriver under på å donere biologisk materiale, å gi informasjon om seg selv og at de samtykker på at dataene fra spørreundersøkelsen blir koblet sammen med data fra Medisinsk fødselsregister (MFR). Denne koblingen har Datatilsynet gitt tillatelse til. Deltakeren kan når som helst trekke seg fra studien. Data som allerede er inkludert i dataanalysene vil ikke automatisk bli slettet, med mindre tilbaketrekkingen spesifiserer dette. Barn er inkludert etter samtykke fra moren. Barn vil bli informert personlig om studien når de er 15 år. Når personen (barnet) er 18 år gammel, vil MoBa trenge informert samtykke fra vedkommende for videre lagring av data¹⁰⁹.

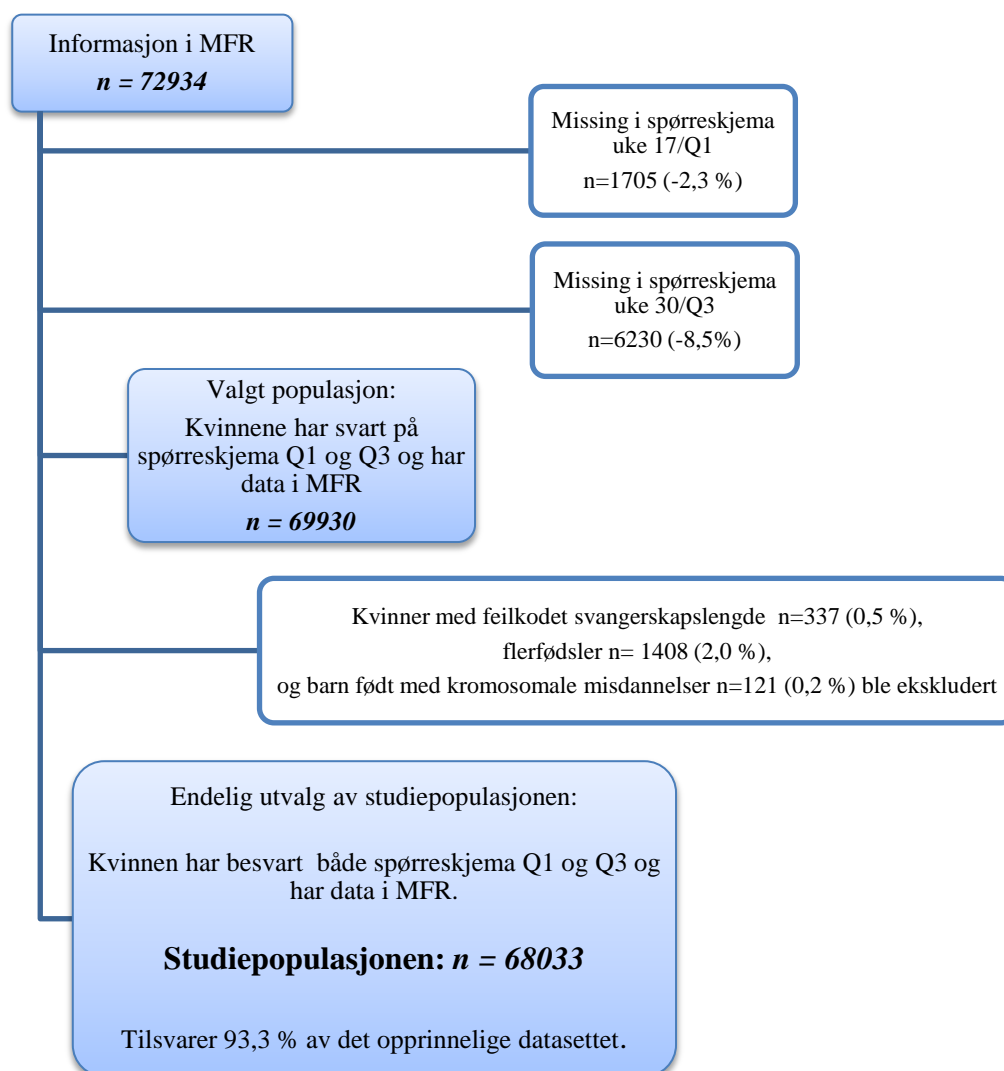
4.2 Beskyttelse av personlige opplysninger

Inkludering i studien er gjennom rekruttering og informert samtykke fra den gravide kvinnen¹⁰⁹. All informasjon om far og barn vil være knyttet til kvinnen, som er indekspersonen i prosjektet. Kvinner som deltok i studien ble registrert i en database som inneholder navn, fødselsnummer og informasjon om når spørreskjemaer eller blod- og urinprøver er sendt og mottatt. Ingen annen informasjon er lagret i personlig identifiserbar database. Alle personlige identifikatorer vil bli fjernet i den viktigste databasen og ingen personlige identifikasjonsdata vil bli sendt til forskere. Personopplysningene i Medisinsk fødselsregister er pseudonyme datafiler. Dette er opplysninger der identiteten er kryptert eller skjult på annet vis. Opplysningene er likevel individualisert, slik at det lar seg gjøre å følge hver person uten at identiteten røpes. Hver person får sin krypterte identitet, og det er samme krypterte identitet som blir benyttet hver gang nye opplysninger om personen skal inn i registret. Dette gjør det mulig å følge en person gjennom helsevesenet over tid, ved at alle opplysninger blir knyttet til samme identifikator. Ved utlevering av data fra et pseudonymt register, vil pseudonymet bli erstattet med et løpenummer slik at individene kan holdes fra hverandre¹⁰⁹.

5 Resultat

5.1 Analysefilen

Dataene fra MoBa ble koblet til Medisinsk fødselsregister (MFR). På den måten ble dataene fra MFR for de deltakende kvinner og barn inkludert i databasen til Den norske mor og barn undersøkelsen. Etter utvelgelsen av den endelige studiepopulasjonen (se figur 5.1.) var det totalt 68033 kvinner med i studien. Det vil si 93,3 % av opprinnelig analysefil.



Figur 5.1. Tillaging av den endelige analysefilenⁱ.

ⁱ Oversikten viser hvilke tilfeller som er ekskludert fra den opprinnelige datafilen (Q1 og MFR). Summen av de ekskluderte tallene vil overstige differansen mellom antallet ved start og slutt på grunn av overlapp.

I utgangspunktet hadde vi datafiler fra 72934 svangerskap som inkluderer skjema Q1 (17. svangerskapsuke) og Q3 (30. svangerskapsuke) og meldeskjemaet fra Medisinsk fødselsregister/MFR. Dette er gravide kvinner og deres barn som deltok i undersøkelsen i perioden 1999-2009. Ved spørreskjema Q1 mangler det opplysninger ved 1705 svangerskap, i Q3 mangler man opplysninger i 6230 svangerskap. Disse respondentene tas ikke med i studien. Videre utelates 1408 svangerskap med flere enn ett barn i magen, fordi disse kvinnene gjennomfører et risikosvangerskap som kan påvirke resultatet. Barn med gestasjonsalder > 308 dager ble ekskludert på grunn av feilkodet svangerskapsvarighet (n=337), i tillegg ble barn født med kromosomale misdannelser også ekskludert fra analysefilen (n = 121). Summen av de ekskluderte tallene vil overstige differansen mellom antallet ved start og slutt på grunn av overlapp. 68033 svangerskap er derfor utgangspunktet for studiepopulasjonen.

5.2 Studiepopulasjonen

Tabell 5.1. viser en oversikt over sosiodemografiske data til hele studiepopulasjonen, og tilsvarende data for den andelen av kvinnene som hadde brukt solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet. Av totalt 68033 kvinner i studiepopulasjonen var det 365 (0,5 %) som hadde brukt solhatt i svangerskapet, 90 (0,1 %) hadde brukt svarthyll i løpet av svangerskapet og 334 (0,5 %) hadde brukt hvitløk.

Av de kvinnene som har brukt solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet var det signifikant flere kvinner med høyere alder. I tillegg var det også signifikant flere av kvinnene som hadde brukt svarthyll som hadde høyere utdanning.

Man kan se en vis prosentvis økning av bruk av svarthyll og hvitløk hos de som bruker folsyre før og under svangerskapet, men dette er ikke signifikant.

Tabell 5.1. Sosiodemografiske data for hele studiepopulasjonen totalt og tilsvarende data for de kvinnene som hadde brukt solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet:

	<i>Total studiepopulasjon</i> <i>n = 68033</i>	<i>Andel av kvinner som har brukt solhatt</i> <i>n = 365</i>	<i>Andel av kvinner som har brukt svarthyll</i> <i>n = 90</i>	<i>Andel av kvinner som har brukt hvitløk</i> <i>n = 334</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
<i>Totalt</i>	68033 (100 %)	365 (0,5 %)	90 (0,1 %)	334 (0,5 %)
<i>Alder:</i>				
24 år eller yngre	7695 (11,3 %)	33 (9,0 %)	3 (3,3 %)	32 (9,6 %)
24 - 29 år	22897 (33,7 %)	105 (28,8 %)	26 (28,9 %)	92 (27,5 %)
30 - 34 år	25971 (38,2 %)	145 (39,7 %)	31 (34,4 %)	125 (37,4 %)
35 år eller eldre	11204 (16,5 %)	82 (22,5 %)*	30 (33,3 %)*	85 (25,4 %)*
<i>Sivilstatus:</i>				
Gift eller samboer	65291 (96,0 %)	351 (96,2 %)	89 (98,9 %)	311 (93,1 %)
Singel eller annet	2414 (3,5 %)	12 (3,3 %)	0 (0 %)	22 (6,6 %)
<i>Røykestatus under svangerskapet:</i>				
Ingen	57070 (83,9 %)	326 (89,3 %)	81 (90,0 %)	286 (85,6 %)
Av og til	1604 (2,4 %)	7 (1,9 %)	2 (2,2 %)	11 (3,3 %)
Daglig	3670 (5,4 %)	13 (3,6 %)	2 (2,2 %)	19 (5,7 %)
<i>Folsyre bruk før og under graviditet:</i>				
Ikke bruk av folsyre før eller i svangerskapet	31847 (46,8 %)	158 (43,3 %)	34 (37,8 %)	160 (47,9 %)
Bruk av folsyre før eller i svangerskapet	21597 (31,7 %)	119 (32,6 %)	30 (33,3 %)	79 (23,7 %)
Bruk av folsyre før og i svangerskapet	14589 (21,4 %)	88 (21,1 %)	27 (30,0 %)	95 (28,4 %)
<i>Høyeste fullførte Utdannelse:</i>				
Grunnskole + 1-2 årig vgs	6073 (8,9 %)	26 (7,1 %)	89 (98,9 %)	34 (10,2 %)
Videregående	20355 (29,9 %)	107 (29,3 %)	29 (32,2 %)	102 (30,5 %)
Universitet/Høyskole lavere grad	27014 (39,7 %)	148 (40,5 %)	34 (37,7 %)	139 (41,6 %)
Universitet/Høyskole master nivå	13034 (19,2 %)	71 (19,5 %)	24 (26,7 %)*	53 (15,9 %)
<i>Antall barn fra tidligere graviditeter:</i>				
Ingen	29553 (43,4 %)	167 (45,8 %)	29 (32,2 %)	155 (46,4 %)
Ett eller flere	38474 (56,6 %)	198 (54,2 %)	61 (67,8 %)	179 (53,6 %)
<i>BMI:</i>				
Undervekt	2044 (3,0 %)	15 (4,1 %)	3 (3,3 %)	10 (3,0 %)
Normalvekt	42794 (62,9 %)	242 (66,3 %)	61 (67,8 %)	226 (67,7 %)
Overvekt	14620 (21,5 %)	68 (18,6 %)	19 (21,1 %)	61 (18,3 %)
Ekstrem overvekt	6465 (9,5 %)	31 (8,5 %)	5 (5,6 %)	24 (7,2 %)
<i>Fysisk aktivitet:</i>				
Aldri	10228 (15,0 %)	50 (13,7 %)	11 (12,2 %)	42 (12,6 %)
Mindre enn 1 gang per uke	16109 (23,7 %)	73 (20,0 %)	19 (21,1 %)	64 (19,2 %)
1-2 ganger per uke	25564 (37,6 %)	134 (36,7 %)	41 (45,6 %)	138 (41,3 %)
3 ganger eller mer per uke	11040 (16,2 %)	74 (20,3 %)	16 (17,8 %)	57 (17,1 %)

* $p < 0.05$ kji-kvadrattest

5.3 Presentasjon av funnene

5.3.1 Bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk ved øvre luftveisplager

Over halvparten av kvinnene 58,3 % (39630/68033) oppgav at de hadde hatt øvre luftveisplager i svangerskapet. Andelen som hadde brukt konvensjonelle legemidler i forbindelse med dette var 37,5 % (14860/39630). Til sammenlikning oppgav 0,7 % (281/39630) at de hadde brukt urter mot øvre luftveisplager. Bruken av både urter og konvensjonelle medisiner mot øvre luftveisplager var størst etter 1. trimester.

Tabell 5.2. *Bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk samt legemidler mot øvre luftveisplagerⁱ (ØLP), n=68033*

	Q1 ⁱⁱ n (%)	Q3 og/eller Q4 ⁱⁱⁱ n (%)	Totalt i svangerskapet ^{iv} n (%)
Totalt kvinner med ØLP:	16992 (25 %)	33065 (48,6 %)	39630 (58,3 %)
Total bruk av urter mot ØLP:	72/16992 (0,4 %)	201/33065 (0,6 %)	281/39630 (0,7 %)
Solhatt	74/16992 (0,4 %)	154/33065 (0,5 %)	211/39630 (0,5 %)
Svarthyll	20/16992 (0,1 %)	40/33065 (0,1 %)	41/39630 (0,1 %)
Hvitløk	5/16992 (0,03 %)	10/33065 (0,03 %)	15/39630 (0,04 %)
Total bruk av legemidler mot ØLP:	229/16992 (1,3 %)	9316/33065 (28,2 %)	14860/39630 (37,5 %)

ⁱ Denne tabellen angir i hvilket spørreskjema (Q1, Q3 og Q4) kvinnen har brukt solhatt, svarthyll og hvitløk. Dette er gjort fordi vi ikke har opplysninger om hvilket trimester kvinnene har brukt solhatt, svarthyll og hvitløk mot ØLP. Dette medfører at tallene inkluderer bruk 6 mnd før og 6 mnd etter svangerskapet.

ⁱⁱ Q1: spørreskjema som inkluderer opplysninger fra 6 mnd før svangerskapet til uke 13.

ⁱⁱⁱ Q3: spørreskjema som inkluderer opplysninger fra uke 13 – 30. Q4: spørreskjema som inkluderer opplysninger fra siste del av svangerskapet/uke 30 til barnet er ca 6 mnd gammel.

^{iv} Inkluderer bruk ved ukjent tidspunkt i svangerskapet.

5.3.2 Bruk av andre urter ved øvre luftveisplager

Tabell 5.3. viser en oversikt over de mest brukte urtene mot øvre luftveisplager. Solhatt er den mest brukte urten i svangerskapet mot øvre luftveisplager, etterfulgt av timian, bukkehorn og svarthyll.

Tabell 5.3. *Oversikt over de mest brukte urtene ved øvre luftveisplagerⁱ:*

<i>Urt</i>	<i>Bruk av ulike urter blant de kvinnene som oppgav bruk av urtemedisin mot ØLP, n=281ⁱⁱ</i>
	<i>n (%)</i>
Solhatt	211 (75,1 %)
Timian	59 (21,0 %)
Bukkehorn	52 (18,5 %)
Svarthyll	41 (14,6 %)
Lakrisrot	35 (12,5 %)
Eukalyptus	27 (9,6 %)
Peppermynte	26 (9,3 %)
Russisk rot	21 (7,5 %)
Basilikum	19 (6,8 %)
Hvitløk	15 (5,3 %)
Grapefruktjerneekstrakt	13 (4,6 %)
Kardemomme	12 (4,3 %)
Kanel	11 (3,9 %)
Kamille	10 (3,6 %)
Olivenblad	7 (2,5 %)

ⁱ Tabell 5.3. inkluderer bruk 6 mnd før svangerskapet, hele svangerskapet og 6 mnd etter svangerskapet.

ⁱⁱ Antallet n=281 kan ikke summeres i tabellen, fordi her vil man få en overlapp. Det vil både være kvinner som har brukt mer enn en urt og produkter som inneholder flere ulike urter.

5.3.3 Tidspunkt for kvinners bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk

Tabell 5.4. viser når solhatt, svarthyll og hvitløk ble brukt under svangerskapet. Av de aktuelle urtene ble 8,7 % (69/789) brukt i første trimester og 62,4 % (492/789) brukte urtene i 2. og 3. trimester.

Tabell 5.4. Tidspunkt for kvinners bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk, $n=68033^i$

	Før svangerskapet (6 mnd. - uke 0)	1. trimester (Uke 0 – 13)	2./3. trimester (Uke 13 – 30)	Etter svangerskapet (Fødsel – 6 mnd.)	Totalt i svangerskapet ⁱⁱ
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Solhatt	25 (0,04 %)	55 (0,08 %)	203 (0,30 %)	104 (0,15 %)	365 (0,54 %)
Svarthyll	24 (0,04 %)	14 (0,02 %)	65 (0,10 %)	24 (0,04 %)	90 (0,13 %)
Hvitløk	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	224 (0,33 %)	41 (0,06 %)	334 (0,49 %)

ⁱ Tabell 5.4. gir en oversikt over total bruk, uavhengig av hva de har brukt det mot.

ⁱⁱ Inkluderer bruk ved ukjent tidspunkt i svangerskapet.

5.3.4 Svangerskapet og fødselen

Tabell 5.5 gir informasjon om komplikasjoner under fødselen, sykdommer i svangerskapet og andre konfunderende faktorer. For de som hadde brukt svarthyll under svangerskapet var den prosentvise andelen med blødning under svangerskapet høy og assosiasjonen var signifikant (kji-kvadrat test $p < 0,05$). Det er en høyere prosentvis andel av de kvinnene med kronisk sykdom som bruker solhatt, svarthyll og hvitløk, men dette er ikke signifikant. Man kan også se en vis prosentvis økning av utført keisersnitt hos de som bruker solhatt og svarthyll, men dette er heller ikke signifikant.

Tabell 5.5. Variable relatert til svangerskap og fødsel hos studiepopulasjonen og kvinnene som er eksponert for solhatt, svarthyll og hvitløk.

	Total studiepopulasjonen	Andel av kvinner som har brukt solhatt	Andel av kvinner som har brukt svarthyll	Andel av kvinner som har brukt hvitløk
	n = 68033	n = 365	n = 90	n = 334
Kroniske sykdommer før svangerskapet	20114 (29,6 %)	115 (31,5 %)	33 (36,7 %)	114 (34,1 %)
Høyt blodtrykk under svangerskapet	3403 (5,0 %)	13 (3,6 %)	1 (1,1 %)	21 (6,3 %)
Fødselstype:				
<i>Spontan fødsel</i>	54755 (80,5 %)	294 (80,5 %)	71 (78,9 %)	273 (81,7 %)
<i>Indusert fødsel</i>	8552 (12,6 %)	37 (10,1 %)	8 (8,9 %)	38 (11,4 %)
<i>Keisersnitt</i>	4703 (6,9 %)	34 (9,3 %)	11 (12,2 %)	23 (6,9 %)
Komplikasjoner:				
<i>Nei</i>	21292 (31,3 %)	114 (31,2 %)	33 (36,7 %)	113 (33,8 %)
<i>Ja</i>	46708 (68,7 %)	251 (68,8 %)	57 (63,3 %)	221 (66,2 %)

*kji-kvadrat test $p < 0,05$

5.3.5 Fødsel - og svangerskapsutfall

Fødsels- og svangerskapsutfall for hele populasjonen og for gruppen som hadde brukt solhatt, svarhyll og hvitløk i svangerskapet er vist i tabell 5.5. Det ble ikke påvist signifikante forskjeller i svangerskapsutfall hos de kvinnene som hadde brukt solhatt, svarhyll og hvitløk i svangerskapet sammenliknet med hele studiepopulasjonen. (*p < 0,05)

Tabell 5.6. Fødsels- og svangerskapsutfall

	<i>Hele studiepopulasjonen</i> <i>n = 68033</i> <i>n (%)</i>	<i>Andel av kvinner eksponert for solhatt</i> <i>n = 365</i> <i>n (%)</i>	<i>Andel av kvinner eksponert for svarhyll</i> <i>n = 90</i> <i>n (%)</i>	<i>Andel av kvinner eksponert for hvitløk</i> <i>n = 334</i> <i>n (%)</i>
<i>Totalt:</i>	68033 (97,3 %)	365/68033 (0,5 %)	90/68033 (0,1 %)	334/68033 (0,5 %)
<i>Misdannelser:</i>				
Enhver	3166 (4,7 %)	21 (5,8 %)	6 (6,7 %)	13 (3,9 %)
Store	1755 (2,6 %)	9 (2,5 %)	4 (4,4 %)	7 (2,1 %)
Hjertemisdannelser	596 (0,9 %)	4 (1,1 %)	1 (1,1 %)	4 (1,2 %)
<i>Fødselsvekt:</i>				
Lav (<2500 g)	2117 (3,1 %)	12 (3,3 %)	1 (1,1 %)	9 (2,7 %)
<i>Svangerskapsvarighet:</i>				
Prematur fødsel (<37 uker)	3535 (5,2 %)	18 (4,9 %)	4 (4,4 %)	21 (6,3 %)
Blødning under svangerskapet	4017 (5,9 %)	20 (5,5 %)	12 (13,3 %)*	23 (6,9 %)
<i>Fosterets tilstand:</i>				
Apgar score < 7 etter 5 min.	874 (1,3 %)	3 (0,8 %)	2 (2,2 %)	1 (0,3 %)
<i>Overlevelse:</i>				
Levende født	67563 (99,3 %)	361 (98,9 %)	89 (98,9 %)	333 (99,7 %)
Levende født, død senere	165 (0,2 %)	2 (0,5 %)	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)
Dødfødt	282 (0,4 %)	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)
Selvbestemt abort	23 (0,03 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

Tabell 5.6. viser variable fødsels- og svangerskapsutfall hos studiepopulasjonen og kvinnene som er eksponert for solhatt, svarthyll og hvitløk. For de som hadde brukt svarthyll under svangerskapet var den prosentvise andelen med blødning under svangerskapet høy og assosiasjonen var signifikant (kji-kvadrat test $p < 0,05$). Tabell 5.7. viser resultater etter multivariat logistisk regresjonsanalyse, hvor det er kontrollert for mulige konfunderende faktorer (fysisk aktivitet, mors alder, røyking og BMI.) Justerte analyser viste at etter å ha kontrollert for de gitte konfunderende faktorene er ikke assosiasjonen mellom blødning under svangerskapet og bruk av svarthyll signifikant.

Tabell 5.7. Svangerskapsutfall blant kvinner eksponert for solhatt, svarthyll og hvitløk med ujusterte og justerte oddsratio*.

Svangerskapsutfall	Andel av kvinner eksponert for solhatt		Andel av kvinner eksponert for svarthyll		Andel av kvinner eksponert for hvitløk	
	<i>n</i> =365		<i>n</i> =90		<i>n</i> =334	
	Ujusterte OR (95 % KI)	Justerte OR (95 % KI)	Ujusterte OR (95 % KI)	Justerte OR (95 % KI)	Ujusterte OR (95 % KI)	Justerte OR (95 % KI)
Misdannelser:						
<i>Enhver</i>	1,12 (0,68-1,85)	1,11 (0,67-1,84)	1,38 (0,56-3,42)	1,38 (0,58-3,41)	0,93 (0,52-1,66)	0,93 (0,52-1,66)
<i>Store</i>	0,50 (0,19-1,34)	0,49 (0,19-1,34)	1,51 (0,48-4,79)	1,51 (0,48-4,79)	0,99 (0,47-2,12)	0,99 (0,47-2,11)
<i>Hjertemisdannelser</i>	1,18 (0,36-3,49)	1,12 (0,36-3,52)	1,47 (0,20-10,52)	1,46 (0,20-10,49)	1,68 (0,63-4,54)	1,66 (0,62-4,49)
Fødselsvekt: <i>Lav (<2500 g)</i>	1,01 (0,49-2,04)	1,02 (0,50-2,05)	-	-	0,85 (0,38-1,90)	0,85 (0,38-1,91)
Svangerskapsvarighet: <i>Prematur fødsel (<37 uker)</i>	0,83 (0,47-1,48)	0,83 (0,47-1,49)	0,54 (0,13-2,18)	0,55 (0,13-2,23)	1,36 (0,83-2,22)	1,38 (0,84-2,26)
Blødning under svangerskapet:	0,86 (0,52-1,42)	0,85 (0,51-1,41)	2,46 (1,34-4,51)	1,97 (0,98-3,96)	1,17 (0,73-1,86)	1,12 (0,73-1,85)
Fosterets tilstand: <i>Apgar score < 7 etter 5 min.</i>	0,56 (0,14-2,24)	0,56 (0,14-2,25)	1,01 (0,15-7,97)	1,11 (0,15-7,97)	0,31 (0,04-2,21)	0,31 (0,04-2,23)

*Det er justert for flg. konfunderende faktorer: fysisk aktivitet, mors alder, røyking og BMI.

6 Diskusjon

6.1 Oppsummering av studiens hovedresultater

De viktigste funnene i studien er:

Bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk ved øvre luftveisplager:

- Prevalensen i hele studiepopulasjonen på bruk av solhatt var 0,5 %, for svarthyll 0,1 % og for hvitløk 0,5 %.
- De mest brukte urtene mot øvre luftveisplager var solhatt (75,1 %), timian (20,1 %), bukkehorn (18,5 %) og svarthyll (14,6 %). Hvitløk var brukt av 5,3 % av kvinnene som hadde brukt urter mot ØLP.
- I denne studien oppgav 58,3 % at de hadde hatt øvre luftveisplager i svangerskapet. Andelen som hadde brukt konvensjonelle legemidler i forbindelse med dette var 37,5 %. Til sammenlikning oppgav kun 0,7 % at de hadde brukt urter mot øvre luftveisplager.

Brukeren av solhatt, svarthyll og hvitløk:

- Kvinnen som bruker solhatt, svarthyll og hvitløk er signifikant eldre enn de som ikke bruker henholdsvis solhatt, svarthyll og hvitløk.
- Brukerne av svarthyll har signifikant høyere utdanning/universitetsgrad enn kvinnene som ikke brukte svarthyll.

Svangerskapsutfall ved bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk:

- Det er ingen økt risiko for negative svangerskapsutfall ved bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk.

6.1.1 Bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk ved øvre luftveisplager.

I studien fant vi at 0,7 % av kvinnene hadde brukt urtemedisiner mot øvre luftveisinfectionsjoner. Av de som hadde brukt urter mot ØLP hadde 75,1 % brukt solhatt, og dette var den klart mest brukte urten. Totalt oppgav 0,5 % av kvinnene at de hadde brukt solhatt. Dette tallet er lavere enn det som er funnet i tidligere studier. Den totale forekomsten av svarthyll - og hvitløksbruk var på henholdsvis 0,1 % og 0,5 % i studien. Forekomsten av solhatt funnet i andre studier ligger på mellom 3,1 – 36,5 %^{57-59, 61-63, 110}. Dersom man sammenlikner studier på bruk av urtemedisiner i Norge, ser det ut til at bruken av solhatt har gått ned de siste årene. I Nordeng og Havnens studie utført i 2001 ble det rapportert at 22,9 % av kvinnene som brukte urtemedisin i svangerskapet hadde brukt solhatt, mens i studien utført av Bayne i 2005, var tallet 18,9 %. Da Heitmann fire år senere utførte en studie ved Haukeland Universitetssjukehus var andelen nede i 6,7 %. I denne studien var bruken av solhatt i hele studiepopulasjonen på 0,5 %. Tall på det totale antall brukere av urtemedisin i MoBa foreligger pr tid ikke. Prosentandelen vil bli høyere når man får et annet utvalg. Det kan være at bruken av solhatt i Norge har sunket. Det synes sannsynlig at urtemedisin følger trender i tiden slik at ulike urter er «populære» ved ulike tidspunkt og påvirket av produsentenes reklame- og promoteringsbudsjett.

Det kan være flere årsaker til at prevalensen i denne studien er lavere enn det som er rapportert i tidligere studier (se tabell 1.5.) Prevalensen i denne studien kan imidlertid sammenliknes størrelsesmessig med studien til Holst i 2008⁵⁴. Denne studien baseres på data fra fødselsregister som heller ikke er designet for å studere urtemedisin bruk.

Vår studie ble utført ved hjelp av spørreskjema som kvinnene mottok i posten. Selv om denne studien er prospektiv mottok kvinnene spørreskjemaene i svangerskapet med 5-8 ukers mellomrom; Det kan tenkes at noen kvinner ikke husket all bruk av urtemedisin og at forekomsten reelt sett er høyere. I spørreskjemaene er spørsmålene om bruk av urtemedisin uspesifikke, det vil si at det er designet slik at kvinnen selv må huske navnet på urten eller preparatet hun har brukt og føre dette opp i skjemaet. Dersom urtene hadde vært oppført i for eksempel en liste ville det nok både vært enklere å huske preparatet eller urten. Dette kan ha ført til at ikke all bruk av urtemedisin har blitt fanget opp. Siden spørsmålene er uspesifikke kan det være at kvinnene bruker urtemedisiner som de selv ikke anser for å være klassifisert som urtemedisin. Kvinnene ble i spørreskjemaene bedt om å rapportere i detalj hvilke naturmedisiner de hadde brukt, mot hvilke plager, i hvilken svangerskapsuke og antall dager

de hadde brukt naturmedisiner. I sin helhet er spørreskjemaene tidkrevende og komplekse og dette kan bidra til en underrapportering i bruken av naturmedisiner.

Hvitløk var den tiende mest brukte urten mot ØLP i studien med en forekomst på kun 5,3 % (n=15). Ikke uventet er de urtene med klareste indikasjon mot øvre luftveisplager som er hyppigst brukt. Hvitløk har derimot flere andre tradisjonelle bruksområder noe som gjenspeiler seg i det totale forbruket 0,5 % (n=334).

Over halvparten av kvinnene 58,3 % oppgav at de hadde hatt øvre luftveisplager i svangerskapet. Dette stemmer overens med at øvre luftveisinfectionsjoner er den hyppigst forekommende infeksjonsgruppen. Andelen som hadde brukt konvensjonelle legemidler i forbindelse med dette var 37,5 %. Det er grunn til å anta at mange av disse kvinnene har brukt antibiotika. En norsk studie viste at antibiotika er blant de mest brukte legemidlene blant gravide²⁰. Til sammenlikning oppgav 0,7 % (n=281) at de hadde brukt urter mot øvre luftveisplager.

Flest kvinner hadde brukt både urter og konvensjonelle medisiner mot øvre luftveisplager etter 1. trimester. Siden det er kjent at risikoen for påvirkning av fosterets utvikling er størst i første trimester, kan det være et resultat av at gravide ofte rådes til å være spesielt forsiktige med bruk av legemidler i svangerskapet i denne perioden. Det kan også forklares med at svangerskapsrelaterte plager gjerne øker i antall og/eller intensitet utover i svangerskapet. Selv om denne studien har fokus på øvre luftveisplager og ikke generelle svangerskapsplager kan summen av plager gi et behov for å lindre symptomene.

6.1.2 Brukeren av solhatt, svarthyll og hvitløk.

Kvinnen som bruker solhatt, svarthyll og hvitløk i denne studien er signifikant eldre enn de som ikke bruker henholdsvis solhatt, svarthyll og hvitløk. Dette er i samsvar med tidligere undersøkelser^{52, 54, 104}.

Svarthyllbrukeren har signifikant høyere utdanning/universitetsgrad enn kvinnen som ikke bruker svarthyll. Ulike studier viser imidlertid forskjellige resultat angående sammenheng mellom utdanningsnivå og bruk av urtemedisin^{54, 66, 111, 112}. Deltakere i slike undersøkelser kan være forskjellige fra den generelle befolkningen, som for eksempel i utdanningsnivå. I denne studien er det høyere utdannede mennesker som benytter seg av naturmedisin og de er derfor å anse som mer «alternative». Det kan også innvirke på resultatene at de fleste kvinnene som

ble rekruttert i MoBa ble rekruttert ved de åtte største sykehusene i Norge. Disse sykehusene ligger i de store byene hvor utdanningsnivået gjerne er høyere enn i desentraliserte strøk.

Noen studier har forsøkt å beskrive «den typiske urtebrukeren», men disse studiene rapporterer om noe motstridende resultater^{49-51, 113}. Det kan være vanskelig å beskrive en typisk urtebruker ut fra demografiske data og det hadde vært lettere å få et bilde av urtebrukeren ved hjelp av for eksempel metoder som fokusgruppe eller et ustrukturert intervju. Det hadde da vært enklere å få svar på hvorfor kvinnene velger urtemedisin, om de bevisst velger urtemedisin framfor konvensjonell medisin eller om dette er et ubevisst valg?

6.1.3 Svangerskapsutfall ved bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk.

Det ble ikke påvist signifikante forskjeller i fødsels- og svangerskapsutfall for gruppen som hadde brukt solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet mot de som ikke hadde brukt solhatt, svarthyll og hvitløk.

Dette funnet er betryggende for de som har brukt disse urtene.

Det er gjort svært lite forskning på konsekvenser av bruk av svarthyll og hvitløk i svangerskapet, men det er utført en prospektiv studie og en systematisk litteratur gjennomgang på solhatt som begge konkluderte med at bruk av solhatt under svangerskapet ikke er forbundet med negative svangerskapsutfall^{81, 82}.

For brukerne av svarthyll var det en høy prosentvis andel med blødning under svangerskapet og assosiasjonen var signifikant. Etter multivariat logistisk regresjonsanalyse, hvor det ble kontrollert for mulige konfunderende faktorer viste de justerte analysene ingen assosiasjon mellom blødning under svangerskapet og bruk av svarthyll. Det er derfor sannsynlig at en eller flere av faktorene slik som fysisk aktivitet, mors alder, røyking og høy BMI og medfører økt risiko for blødning under svangerskapet. Det kan selvfølgelig også være andre årsaker til at det ble funnet en økt risiko for blødning ved bruk av svarthyll. Det kan være en annen underliggende sykdom eller andre faktorer vi ikke har hatt mulighet til å justere for.

I studien ble det rapportert om bruk av potensielt skadelig urter eller urter med manglende dokumentasjon om sikkerhet og effekt i svangerskapet. Totalt oppgav 35 kvinner at de hadde brukt lakrisrot mot øvre luftveisplager, og 10 kvinner hadde brukt kamille. Begge disse urtene er frarådet å bruke under graviditet (se tabell 1.6.). Bruk av disse urtene kan skyldes følge av en utbredt holdning om at disse produktene er naturlige og derfor trygge. En slik holdning kan

være spesielt tiltalende ovenfor gravide kvinner som gjerne er svært opptatt av fosterets velvære. Vitenskapelige studier om sikkerhet for urtemedisiner er ofte lite tilgjengelige. Kvinner får ofte sin informasjon gjennom lite vitenskapelige nettsteder og magasiner. Denne mangelen på kvalitetsikret informasjon kan representere et alvorlig problem for gravide. Det kan også være et resultat av ubevist bruk. Det vil si at kvinnene fortsetter å bruke urtemedisiner som de brukte før de ble gravide uten at de tenker over dette.

6.2 Metodologiske styrker og begrensninger

Denne studien ble utført på bakgrunn av eksisterende data i MoBa og MFR. Ved tolkning av resultatene må man ha kjennskap til både metodiske styrker og begrensninger som følge av dette.

6.2.1 Studiens styrker

Studien er spesiell som følge av det høye antallet kvinner inkludert i Mor og barn undersøkelsen. Det høye antall deltagere sikrer statistisk pålitelige data. Fordi MoBa har en lang rekrutteringsperiode og dekker mange geografisk forskjellige områder oppnås det stor variasjon i eksponeringene. En svært viktig styrke med studien er at det er mulig å studere mange endepunkter og eksponeringer samtidig. Så selv om studien ikke kan brukes til å studere prevalens kan den gi oss informasjon om konsekvenser om urtemedisinbruk under svangerskapet. Det er for eksempel mulig å beskrive alle de ulike svangerskapsutfallene som kan knyttes til solhatteksponering.

En annen styrke ved studien er at den har et prospektivt design der bruk av urtemedisin er målt før utfallet. Dette studiedesignet er generelt robust for systematiske feil. Muligheten for systematiske feil som seleksjonsbias er imidlertid til stede. (se punkt 6.2.2.)

Fordelen ved å bruke helseregisteret MFR er at alle levende fødte og dødfødsler i Norge blir registrert i dette registeret. Det gir full dekning av fødsler noe som igjen gir høy validitet. Ved å bruke uavhengige datakilder for eksponeringer og utfall samt et prospektiv design er det sannsynligvis ingen grunn til å mistenke feilklassifisering av de ulike eksponeringsvariablene og svangerskapsutfallene i studien.

6.2.2 Svakheter ved studien

Initiativtakerne til Mor og barn undersøkelsen har hatt en rekke spesifikke problemstillinger i tankene da studien ble planlagt. Dette har påvirket måten datainnsamlingen har blitt gjennomført på, ikke minst valget av temaer i spørreskjemaene. Spørreskjemaet er ikke designet for kun å avdekke bruk av urtemedisiner. Spørsmålene er uspesifikke, og dette er med på å gjøre det vanskelig for kvinnen å huske urtemedisin bruk. MoBa kan derfor ikke brukes til å si noe om prevalensen av urtemedisinbruk i studiepopulasjonen.

I enkelte deler av spørreskjemaet har det også vært vanskelig å tidfeste når og hvor lenge naturmedisinene ble brukt. Under databearbeidelsen ble det laget syntakser i SPSS for å tidfeste når urtemedisinene ble brukt, men dette var ikke mulig for alle variablene. Antall dager brukt og tidfesting av urteeksponering kan være viktig i undersøkelser av svangerskapsutfall. Dersom informasjon om eksponering samles på et irrelevant tidspunkt i graviditeten, kan ikke noen sammenheng finnes.

Kodingen av urtene i MoBa filene har også noen metodologiske svakheter. I en del tilfeller hadde kvinnen skrevet opp produsentnavnet til preparatet. Det har også vært utfordrende å finne innholdsstoffene i de ulike produktene. Urtemedisinbransjen er stor og uoversiktlig og internett ble brukt som søkemotor for å finne innholdsstoffene i de ulike produktene. Mange produkter har samme navn selv om de har ulike produsenter. Dette kan ha ført til at innholdsstoffene i noen produkter har blitt tolket feil. Det er derfor mulig at samme urtebaserte kosttilskudd har fått ulike koder, og at noen har havnet som ukjente preparater i «ukjent»-kategorien. Det er også en svakhet at internett ble brukt som kilde til å finne informasjon om preparatene. Internettssidene endres hyppig og det er opp til nettredaktøren hvilken informasjon om urten som skal presenteres.

En undersøkelse har sett på muligheten for seleksjonsskjevheter i Den norske mor og barn undersøkelsen. Studien antyder at MoBa er et selektert datamateriale, og ikke representativ for den totale gravide befolkningen. En sammenligning av 23 variabler viste at kun 3 variabler (epilepsi, kronisk hypertensjon og preeklampsi) hadde den samme fordeling blant MoBa deltagere som blant alle kvinner registrert i MFR. I MoBa var det størst underrepresentasjon av de yngste kvinnene og røykere, samt mødre som opplevde et dødfødt barn, mens vitaminbrukere var sterkt overrepresentert. Dette kan påvirke den eksterne validiteten av studiens resultater. Men til tross for forskjeller i ulike eksponering og utfallsvariabler, ble det

ikke funnet noen statistisk signifikante avvik i eksponeringsresultatet når man sammenliknet deltakerne i MoBa og den totale befolkningen¹¹⁴.

6.3 Forslag til fremtidig forskning og tiltak

Få naturmedisiner er fastslått å være trygge for gravide. Et generelt prinsipp er at gravide bør begrense bruken av disse så mye som mulig. Mange kvinner er spesielt motivert til å bedre vanene sine når de er gravide, men likevel kan svangerskapet gi mange plager. Mange tror at urtemedisinske preparater er naturlige og dermed ufarlige og bruker naturmedisiner for å lindre symptomer. Det er ikke sannsynlig at gravide vil unngå all bruk av urtemedisin i framtiden. Dette er nok heller ikke nødvendig. Den utbredte bruken tyder på at kvinner har god nytte av og ønsker å bruke urtemedisin. Det er derfor nødvendig med mer kunnskap på området for at man skal kunne konkludere med hvilke urter som er trygge å bruke og hvilke som er kontraindisert under graviditet. Man skal ha respekt for kvinners ønske om å bruke urtemedisiner og derfor bør man fortsette arbeidet med å samle informasjon om mulige konsekvenser ved bruk av ulike urtemedisiner. Kvinnene får da muligheten til å ta et informert valg om hvilke urtemedisiner som bør unngås og hvilke som kan brukes.

7 Konklusjon

I denne studien ble det funnet en lav forekomst av bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk under svangerskapet. Prevalensen er lavere enn det som er funnet i tidligere studier.

Denne studien viste ingen økt risiko for medfødte misdannelser etter bruk av solhatt, svarthyll og hvitløk i svangerskapet. For de kvinnene som har brukt disse urtene i svangerskapet kan dette være betryggende.

Det er viktig at helsepersonell gjør kvinner mer bevisst på at vi mangler dokumentasjon om effekten og tryggheten for de fleste urtebaserte kosttilskudd som er tilgjengelige for gravide. Mye av denne informasjonen trenger kvinnen før hun blir gravid og tidlig i svangerskapet. Det er ikke sannsynlig at gravide vil unngå all bruk av urtemedisin i framtiden. Dette er nok heller ikke nødvendig. Den utbredte bruken tyder på at kvinner har god nytte av og ønsker å bruke urtemedisin. Man skal ha respekt for kvinners ønske om å bruke urtemedisiner og derfor bør man fortsette arbeidet med å samle informasjon om mulige konsekvenser ved bruk av ulike urtemedisiner. Kvinnene får da muligheten til å ta et informert valg om hvilke urtemedisiner som bør unngås og hvilke som kan brukes.

Det er viktig at helsepersonell som skal veilede gravide kvinner i bruk av urtemedisiner får tilgang til vitenskapelig litteratur. Med få unntak, mangler det fortsatt godt utførte studier på sikkerhet og bruk av urter under svangerskapet. Bruk av urtemedisiner under graviditet er utbredt og bør derfor være et prioritert område for fremtidig forskning.

Litteraturliste

1. Samuelsson G. Drugs of Natural Origin. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press; 2004.
2. Ema - European Medicines Agency. Herbal medicines for human use. 2011 [cited 03.05.2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d
3. Bjålie JG, Haug E, Sand O., Sjaastad ØV. Menneskekroppen, Fysiologi og anatomi. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2000.
4. Åbyholm T., Matau J. Individets utvikling fra konsepsjon til fødsel: Gyldendal forlag; 1998.
5. Selevan SG., Kimmel CA., Mendola P. Identifying critical windows of exposure for childrens health. Environmental Health Perspectives. 2000;108(3):451-5.
6. Nesheim BI., Bergsjø P., Haug E. Svangerskapets fysiologi og endokrinologi. Oslo: Gyldendal forlag; 1998.
7. Simonsen T., Aarbrekke J., Lysaa R. Illustrert farmakologi. Bergen: Fagbokforlaget AS; 2005.
8. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Graviditet, fødsel og amming. 2009 [cited 19.01.2011]; Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>
9. Ferreira J., Sachs G., Mombard A. Teratogenic drugs. Cherry and Merkatz`s complications of pregnancy. New York, USA; 2000.
10. Wikipedia. Pharmacovigilance. [cited 18.01.2011]; Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacovigilance>
11. Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Statistikk fra medisinsk fødselsregister. 2009 [cited; Available from: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>
12. Brent R. Addressing Environmentally Caused Human Birth Defects. Pediatrics in Review. 2001;22(5):153-65.
13. Lie Rolv T. Studier av årsaker til medfødte misdannelser basert på Medisinsk fødselsregister. Norsk Epidemiologi. 2007;17(2):141-6.
14. Norsk helseinformatikk. Forkjølelse. [cited 15.02.2011]; Available from: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/ungdom/sykdommer/forkjoelse-1741.html>
15. Norsk elektronisk Legehåndbok. Lindbeak M., et al. Forkjølelse. [cited 21.01.2011]; Available from: <http://www.legehandboka.no/>
16. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Influenza - faktaark. 2011 [cited 08.02.2011]; Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=51012>
17. Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Anbefaling om influensavaksine til gravide. 2011 [cited 08.02.2011]; Available from: <http://www.fhi.no/dokumenter/9706ff04c0.pdf>
18. Sosial- og helsedirektoratet. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen. 5/2005.
19. Sosial - og Helsedirektoratet. Reseptfrie medisiner og gravide. 2010 [cited 08.02.2011]; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/gravid/leve_sunt/medisiner/reseptfrie_medisiner_og_gravide_754694
20. Engeland A., Bramness J., Daltveit AK., Rønning M., Skurtveit S., Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004-2006. British Journal of Clinical Pharmacology. 2008;65:653-60.
21. Nordeng H., Juvkam KH. Retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Behandling av gravide og ammende med antibiotika. 2009.
22. Pandemi: helsemyndighetenes nettsted om pandemisk influensa i Norge. Råd til gravide og ammende. 2009 [cited 08.02.2011]; Available from: http://www.pandemi.no/pandemi/risikogrupper/r_d_til_gravide_og_ammende_491174
23. LOV 1992-12-04 nr 132: Lov om legemidler m.v. (legemiddeloven). Helse- og omsorgsdepartementet

24. FOR 2009-12-18 nr 1839: Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) Helse- og omsorgsdepartementet, Folkehelseavd.
25. FOR 1999-12-27 nr 1565: Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten). HOD (Helse- og omsorgsdepartementet)
26. Statens legemiddelverk. Plantebaserte legemidler. 2010.
27. Harby S. Naturlegemidler/tradisjonelle plantebaserte legemidler. Norsk legemiddelhandbok. 2010.
28. Fossum Gro. Statens legemiddelverk. Personlig meddelelse per telefon 04.05.2011.
29. Thomassen Per Thomas. Helse og omsorgsdepartementet. Personlig meddelelse per telefon 04.05.2011.
30. Statens legemiddelverk. Godkjente naturlegemidler. 20.10.2010.
31. FOR 2004-05-20 nr 755: Forskrift om kosttilskudd.: HOD (Helse- og omsorgsdepartementet)
32. Nasjonalt infomasjonssenter for alternativ behandling NAFKAM. Universitetet i Tromsø. [cited 19.11.2009]; Available from: <http://www.nifab.no/>
33. Syse A. Syseutredningen. Helsedepartementet. 2003 16.12.2003.
34. Mattilsynet. Kosttilskudd. [cited 20.11.2009]; Available from: http://www.mattilsynet.no/mat/ernaering/kosttilskudd/kosttilskudd_kan_inneholde_ulovlige_og_helsefarlige_stoffer_60044
35. Gilroy CM., Steiner J., Byers T., Shapiro H., Georgian W. Echinacea and Truth in Labeling. Archives of Internal Medicine. 2003;163:699-704.
36. Helsedirektoratet. Naturlig er ikke alltid ufarlig. Pressemelding; 2010.
37. European Medicines Agency. Herbal medicinal products. [cited 16.02.2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf
38. Fossum G. Plantebaserte legemidler. Norsk Farmasøytisk Tidsskrift. 2009;12:27.
39. Relis. Bivirkningsstatistikk. [cited 10.05.2011]; Available from: <http://www.relis.no/Bivirkninger/Arsrapporter/~media/RELIS/Innhold/Bivirkninger/Arsrapporter%20bivirkninger/Bivirkninger%202009.ashx>
40. Statens legemiddelverk. Om Statens Legemiddelverk. [cited 18.11.2009]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_28455.aspx
41. World Health Organization. The World Medicines Situation 2011. Traditional Medicines: global situation, issues and challenges. [cited 15.04.2011]; Available from: http://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch18_wTraditionalMed.pdf
42. Eisenberg D., Davis R., Ettner S. Trends in alternative medicine use in the United States. The Journal of the American Medical Association. 1998;280:1569 - 75.
43. MacLennan A., Wilson D., Taylor A. Prevalence and cost of alternative health in Australia. The Lancet. 1996;2:569 - 73.
44. Nilsson M., Trehn G., Asplund K. Use of complementary and alternative medicine remedies in Sweden. A population-based longitudinal study within the northern Sweden MONICA Project. Journal of Internal Medicine. 2001;250:225-33.
45. Thomas KJ., Nicholl J., Coleman P. Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. Complementary Therapis in Medicine. 2001;9(2-11).
46. WHO. WHO/EDM/TRM/2002.1. World Health Organization, 2002. Traditional medicine strategy 2002-2005.
47. Salomonsen LJ., Skovgaard L., la Cour S., Nyborg L., Launsø L., Fønnebø V. Use of complementary and alternative medicine at Norwegian and Danish hospitals. BMC. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2011;18(11):4.
48. Bransjerådet for Naturmidler. Markedsdata. [cited 23.02.2011]; Available from: <http://www.brn.no/wsp/brn/webon.cgi?session=24gSIWdYhkwfkc9uJxF14qMewMi4mO&func=index>
49. Bayne Karen E. Masteroppgave: Bruk av urtemedisin hos gravide. Oslo: Universitet i Oslo. 2005.

50. Heitmann K., Holst L., Nordeng H., Haavik S. Holdninger til og bruk av urtemedisin i svangerskapet – en undersøkelse ved Haukeland universitetssjukehus. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift*. 2010;10:16-9.
51. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004 Jun;13(6):371-80.
52. Holst L., Wright D., Haavik S., et al. The use and the user of herbal remedies during pregnancy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2009;15:787-92.
53. Moussally K., Orachi D., Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009;18:454-61.
54. Holst L., Nordeng H., Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008;17(151-9).
55. Forster DA., Denning A., Wills G., Bolger M., McCarthy E. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006;6(21).
56. Nordeng H., Bayne K., Havnen GC., Paulsen BS. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2010;In Press.
57. Glover DD., Rybeck B., Tracy TS. Medication use in a rural gynecologic population: prescription, over-the-counter, and herbal medicines. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190:351-7.
58. Maats FH., Crowther C. Patterns of vitamin, mineral and herbal supplement use prior to and during pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2002;42:494-6.
59. Pinn G., Pallett L. Herbal medicine in pregnancy. *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*. 2002;8:77-80.
60. Nordeng H., Eskild A., Nesheim BI, Jacobsen G. Drug use in pregnancy among parous Scandinavian women. *Norsk epidemiologi* 2001;11:97-103.
61. Hepner DL., Harnett M., Segal S., et al. Herbal medicine use in parturients. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;94:690-3.
62. Tsui B., Dennehy C., Tsourounis CA. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185:433-7.
63. Gibson PS., Powrie R., Star J. Herbal and Alternative Medicine use during Pregnancy: A cross-sectional survey. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185:44-5.
64. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *The Lancet*. 2000;356:1735-6.
65. Moussally K., Berard A. Exposure to herbal products during pregnancy and the risk of preterm birth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;150:102-8.
66. Cuzzolin Francini-Pesnti, Verlatto G., Joppi M., Baldelli P., Benoni G. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19:1151-8.
67. Mills E., Dugoua J., Perri D., Koren G. *Herbal Medicines in Pregnancy and Lactation An Evidence-Based Approach*. London and New York: Taylor&Francis Group; 2006.
68. Bruslet S. Sammenlikning av solhattprodukter. *Mat & Helse*. 2006:22-7.
69. Salomonsen LJ., Østvold K. Virker, virker ikke, virker.... 2007 [cited 15.09.2009]; Available from: http://www.nifab.no/aktuelt/nifab/virker_virker_ikke_virker
70. Raknes G. Småbrekke L. Echinacea spp. (solhatt) og øvre luftveisinfeksjon. *Tidsskrift for Den norske Lægeforening*. 2006;19:2526-7.
71. Caruso TJ., Gwaltney JM. Treatment of the common cold with Echinacea. A structured review. *Clinical Infectious Diseases*. 2005(40):807-10.
72. Barnes J., Anderson LA., Gibbons S., Phillipson JD. Echinacea species (*Echinacea augustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) *Echinacea purpurea* (L.) Moench): A review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and pharmacology*. 2005;57:929-54.

73. Linde K., Barrett B., Wölkart K., Bauer R., Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;1.
74. Shah SA, Sander S., White CM. et al. Evaluation of Echinacea for prevention and treatment of the common cold. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;473-80.
75. Henriksen KA. Solhatt: Fant ingen interaksjoner. 2001 [cited 11.09.09]; Available from: <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/2001/11/08/solhatt--fant-ingen-interak/index.xml>
76. Gorski J., Huang S., Pinto A., Hamman M., Hilligoss J., Zaheer N., Desai M., Miller M., Hall S. The effect of Echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2004;75:89-100.
77. Mengs U., Clare C., Pooley JA. Toxicity of Echinacea purpurea. Acute, subacute and genotoxicity studies. *Arzneimittelforschung*. 1991 Oct;41(10):1076-81.
78. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Echinagard® sugetabletter. 2001 juli.
79. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Echinagard® dråper. 2001 juli.
80. Statens legemiddelverk. Ny vurdering av klassifisering av stoffer, planter og produkter. 2007 [cited 10.09.09]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_60961.aspx
81. Gallo M. Pregnancy outcome following gestational exposure to echinacea. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160:3141-3.
82. Perri D, Mills E., Koren G. Safety and efficacy of Echinacea (*E. augustifolia*, *E. purpurea* and *E. pallida*) during pregnancy and lactation. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;13(3):262-7.
83. Bruun E., Christensen B. *Klassiske legeplanter*. Oslo: Aschehoug; 1998.
84. Helsedirektoratet avd for Giftinformasjon. Giftige planter. 2009 [cited 28.08.2009]; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/giftinfo/planter/giftige_planter/a_oversikt_over_giftige_planter_10504
85. Natural Medicines database. Elderberry. 2008 [cited 28.08.2009]; Available from: <http://www.naturaldatabase.com>
86. Frank T., Janssen M., Netzet G., Christian B., Bitsch J., Netzel M. Absorption and excretion of elderberry (*Sambucus nigra* L.) anthocyanins in healthy humans. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*. 2007;29(8):525-33.
87. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Sambucus nigra*. Flos. 2007.
88. A Zakay-Rones Z., Thom E., Wollan Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *The Journal Of International Medical Research* 2004;32:132-40.
89. Vlachojuannis JE., Cameron M., Chrubasik S. A systematic review on the sambuci fructus effect and efficacy profiles. *Phytotherapy Research*. 2009.
90. Guo R., Pittler M., Ernst E. Complementary medicine for treating or preventing influenza or influenza-like illness. *The American Journal of Medicine*. 2007 Nov;120(11):923-9.
91. Pomp E. Urter med påstått medisinsk effekt. *Tidsskrift for Den norske Lægeforening*. 2002;122(6):624-5.
92. Chibanguza VG., Marz R., Sterner W. Zur Wirksamkeit und Toxizität Eines Pflanzlichen Sekretolytikum und Seiner Einzeldrogen. *Arzneimittelforschung/Drug Research*. 1984;34:32.
93. Duke JA. Bogenschutz-Godwin M., DuCellier J., Duke PAK. *Handbook of Medicinal Herbs*. 2nd edition :CRC Press; 2002.
94. Natural Products Database. Elder (*Sambucus nigra*, *Sambucus Canadensis*) 2009 [cited 04.09.2009]; Available from: <http://online.lexi.com.proxy.helsebiblioteket.no/crlsql/servlet/crlonline?siteid=298>
95. Wikipedia. Hvitløk. [cited 23.02.2011]; Available from: <http://no.wikipedia.org/wiki/Hvitl%C3%B8k>
96. Reinhart KM., Talati R., White CM., Coleman CI. The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research Reviews*. 2009;22(1):39-48.
97. Ngo SN., Williams D., Cobiac L., Head RJ. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *Journal of Nutrition*. 2007;137(10):2264-9.

98. Lissiman E., Bhasale AL., Cohen M. Garlic for the common cold. The Cochrane Collaboration. 2009(4).
99. Refuerzo JS., Blackwell S., Sokol RJ., et al. Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy. American Journal of Perinatology. 2005;22:321-4.
100. Monograph. Matricaria chamomilla 2008 Alternative Medicine Review.13:58-62.
101. Pinn G., Pallett L. Herbal medicine in pregnancy. Complementary therapies in nursing and midwifery. 2002;8:77 - 80.
102. Byrne M., Semple S., Coulthard K. Complementary medicine use during pregnancy. Australian Pharmacist. 2002;21:954 - 9.
103. Barnes JA., Anderson LA., Phillipson J. Herbal Medicines. London: Pharmaceutical Press;2007.
104. Monograph. Mentha X Piperita folium 2008. [cited 23.02.2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059393.pdf
105. Westfall R. Use of anti-emetic herbs in pregnancy: women's choices, and the question of safety and efficacy. Complementary therapies in nursing and midwifery. 2004;10:30 - 6.
106. Monograph. Hedera helix folium 2010. [cited 23.02.2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/03/WC500075292.pdf
107. Monograph. Thymus Vulgaris and Thymus Zygis 2007. [cited 23.02.2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018081.pdf
108. Magnus P., Irgens LM., Haug K., Nystad W., Skjærven R., Stoltenberg C. and The MoBa Study Group,. Cohort profile: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). International Journal of Epidemiology. 2006;35(5):1146-50.
109. Nasjonalt folkehelseinstitutt. End of inclusion Protocol II The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). Desember 2010.
110. Holst L., Wright D., Haavik S., Nordeng H. The use and the user of herbal remedies during pregnancy. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2009;15(7):787-92.
111. Havnen GC. Hovedfagsoppgave; Bruk av urtemedisin hos gravide og ammende. 2002.
112. Hanssen B., Grimsgaard S., Launsø L., Fønnebø V., Falkenberg T., Rasmussen NK. Use of complementary and alternative medicine in the scandinavian countries. Journal of Primary Health Care. 2005;23(1):57-62.
113. Nordeng H, Havnen GC. Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2005 Jan;84(1):26-33.
114. Nilsen RM., Vollset S., Gjessing HK., Skjærven R., Melve KK., Schreuder P., Alsaker ER., Haug K., Daltveit AK., Magnus P. Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2009 Nov;23(6):597-608.

Vedlegg

Vedlegg 1: Kodebok

Kodesystem (kodebok)

Alternativ medisin preparater MoBa

Sist oppdatert: 01.04.09 GCH

Innhold:

1. Verdier i Excel-ark
2. Koder for ulike hovedkategorier av alternativ medisin
3. Koder for bruksområdet til preparatet/drogen
 - 3.1 Organ/kroppsdel
 - 3.2 Organ/kroppsdel + bruksområde
4. Koder for urter i preparatet
5. Koder for eksponeringsvei for urtemedisin
6. Antall urter i urtemedisinen
7. Særmerkt koding i SPSS-fil

ANMERKNING: Tallkoder rød skrift gjelder koding i SPSS-fil

1. Verdier i Excel-ark

Exel-kollonne

A (Feltverdi)	Mottatt tekst
B (Rettet feltverdi)	Om produktet, innholdsstoffer etc
C (Kode)	Type alternativ medisin – hovedkategori (parameter 1)
D	Eksponeringsvei for urtemedisiner
E	Utskrift (arkiverte løpenummer) om produktet/planten
F	Hovedkategori Urt
G	Terapiområde (parameter 2)

H	Koder for ulike urter i preparatet (parameter 3)
I	Eksponeringsvei for urter (parameter 4)
J	Antall urter i preparatet (parameter 5)

Alle urtepreparatet kodes med terapiområde, urtekoder, eksponeringsvei og antall urter i preparatet i tillegg til hovedkategorien Urt (parameter 1-5).

De andre typer alternativ medisin kodes kun med hovedkategori (parameter 1).

Parameter 1	Parameter 2		Parameter 3	Parameter 4	Parameter 5
Type alternativ medisin dvs hovedkategori	Terapiområde		Urter i preparatet	Eksponeringsvei	Antall urter i prep.
Urt	Organ	Bruksområdet	nr+nr+nr	Eks. po	
Excel-kollonne C og F	Excel-kollonne G		Excel-kollonne H	Excel-kollonne I	Excel-kollonne J

2. Koder for ulike hovedkategorier av alternativ medisin

Parameter 1 - hovedkategori		(kode SPSS)
Urtemedisin	Urt	1-999
Homøopatmedisin	Hom	1000
Vitaminer	Vit	2000
Melkesyrebakterier	Bakt	3000
Aminosyrer kosttilskudd	Amino	4000
Mineraler	Min	5000
Næringsmidler	Nær	6000
Hud- og hårpleie/kosmetikk	Hudpleie	7000
Fettsyrer/Ω-3,6,9, CLA, DHA, EPA, GLA	Fettsyrer	8000
Aromaterapi	Aroma	9000
Blomstermedisin	Blomst	10000

Substanser fra dyreriket	Dyreriket	11000
Legemidler (ikke Vit og Min)	LM	12000
Faller utenom kategoriene	Annet	13000
Ukjent, ikke funnet	Ukjent	99999 (5x9)

Bemerkning Annet

Faller utenom kategoriene

(bl.a antioksidant, betakaroten, Q10,

annen alternativ beh. som ikke er nevnt overfor, eplecidereddik, fruktsalt, sukkerarter, enzymer, pektin, melkesyre, saltvannsoppløsning, natriumkarbonat/-bikarbonat, preparater basert på sopp, cellulose, salver med eteriske oljer slik som mentol, kamfer etc, tigerbalsam o.l)

Ang. koding av fiberprodukter:

Plantebaserte fiberprodukter i legemiddelform kodes som Urt

Andre fibertilskudd som Nær

Sammensatte preparater av flere hovedkategorier

	(Kode SPSS)
Vit + Min	20005000
Vit + Fettsyrer	20008000
Vit + Dyreriket	200011000
Bakt + Nær	30006000
Min + Fettsyrer	50008000
Nær + Dyreriket	600011000
Vit + Min+Fettsyrer	200050008000
Bakt+Fettsyrer	30008000

3.2 Organ/kroppsdeler + bruksområde

Rød skrift = kode i SPSS-fil

A SENTRALNERVESYSTEMET (1)

01	Søvn, beroligende, avstressende	101
02	Energi/adaptogen	102
03	Nedstemthet/depresjon	103

B MAGE/TARM (2)

01	Kvalme	201
02	Forstoppelse, stimulere fordøyelse, fordøyelsesplager	202
03	Diare, kolikksmerter	203
04	Mage/tarmkanal annet	204

C URINVEIER, NYRER (3)

01	Infeksjon	301
02	Væskeansamlinger	302

D HUD (4)

01	Hud-/sårpleie (bl a akne, tørr hud, eksem, sårbehandling)	401
02	Hud annet (svetting, appelsinhud)	402

E LUFTVEIER OG IMMUNFORSVAR (5)

01	Allergi	501
02	Styrkende mot infeksjoner, immunstimulerende	502
03	Luftveisubehag (hoste, slimdannelse, irritasjon, heshet, sårhet etc)	503

F HJERTE/KAR (6)

01	Forbedret blodsirkulasjon	601
02	Kolesterolsenkende	602

G MUSKEL/LEDD/SKJELETT (7)

01	Smerter, ømhet, tretthet	701
02	Betennelsesdempende	702
03	Motvirke benskjørhet	703

H MINERALER/VITAMINTILSKUDD/ANTIOKSIDANTER (8)

01	Jerntilskudd	801
02	Øvrige tilskudd	802

I STOFFSKIFTET/ENDOKRINE ORGANER (9)

01	Stimulere melkeproduksjonen	901
02	Hormontilskudd, hormonproduksjon	902
03	Styrke livmoren, fødselsforberedende, lette fødsel	903
04	Stoffskiftet annet	904

J ØYE (10) 1000

X VARIA (11)

01	Renselseskurer, detoksifiserende	1101
02	Afrodisikum	1102

U UKJENT (ikke funnet eller umulig å klassifisere) (12)

01	Planten (evt plantene) har flere helt ulike bruksområder	1201
02	Produktet har flere helt ulike bruksområder	1202
03	Angitt feltverdi ikke funnet eller ufullstendig angitt (, men det er kjent at innholdsstoffene er urter)	1203

4. Koder for urter i preparatet

Parameter 3 – urter i preparatet

Urter i produktene (nummerisk rekkefølge)

		Latinsk navn	Engelsk navn
0	Ukjent	-	unknown
1	Ingefær	<i>Zingiber officinale</i>	Ginger
2	Svarthyll, hyllarter	<i>Sambucus nigra, Sambucus sp.</i>	Elder, Black elder
3	Solhatt (alle arter)	<i>Echinacea-arter</i>	Echinacea
4	Hestekastanje	<i>Aesculus hippocastanum</i>	Horse Chestnut
5	Kjerringrokk	<i>Equisetum arvense</i>	Horsetail

6	Nesle, brennenesle	<i>Urtica dioica/urens</i>	Nettle, Stinging Nettle
7	Bjørkeblad, bjørk	<i>Betula pubescens</i>	Downy birch, Birch
8	Rosenrot	<i>Rhodiola rosea</i>	Arctic Root
9	Perilla	<i>Perilla frutescens</i>	Perilla
10	Basilikum	<i>Ocimum basilicum</i>	Basil
11	Gurkemeie	<i>Curcuma longa</i>	Turmeric
12	Lakrisrot	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Liquorice
13	Kanel	<i>Cinnamomum verum</i>	Cinnamon
14	Timian	<i>Thymus vulgaris</i>	Thyme
15	Hvitløk	<i>Allium sativum</i>	Garlic
16	Aloe vera	<i>Aloe vera</i>	Aloe vera
17	Sitronmelisse	<i>Melissa officinalis</i>	Lemon Balm
18	Karve	<i>Carum carvi</i>	Caraway
19	Anis	<i>Pimpinella anisum</i>	Anise
20	Fenikkel	<i>Foeniculum vulgare</i>	Fennel
21	Hvetekimekstrakt	<i>Tritici germinis</i>	Wheat germ oil
22	Rosmarin	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Rosemary
23	Indisk stikkelsbær/Amla	<i>Emblica officinalis</i>	Indian gooseberry/Amla
24	Terminala chebula/belerica	<i>Terminala chebula/belerica</i>	<i>Terminala chebula/belerica</i>
25	Ryllik	<i>Achillea millefolium</i>	Common yarrow
26	Løvetann	<i>Taraxacum officinale</i>	Dandelion
27	Bendiktertistel	<i>Cnicus benedictus</i>	St. Benedict's thistle
28	Søterot (gul/purpur)	<i>Gentiana lutea/purpurea</i>	Purple gentian
29	Kvann	<i>Angelica archangelica</i>	Angelica, European Angelica

30	Tusengylden	<i>Centaurium littorale</i>	Gilmour - Seaside Centaury
31	Svartsurbær, aronia	<i>Aronia melanocarpa</i>	Black chokeberry
32	Artisjokk	<i>Cynara scolymus</i>	Artichoke
33	Alger	-	Algae
34	Valerianerot	<i>Valeriana officinalis</i>	Valerian
35	Druekjerner	-	Grape seed
36	Grønn te	<i>Camelliae non fermentatum folium</i>	Green tea
37	Havre	<i>Avena sativa</i>	Oat
38	Humle	<i>Humulus lupulus</i>	Hops, Common Hop
39	Kelp	<i>Ascophyllum nodosum</i>	Norwegian kelp
40	Russisk rot	<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Siberian Ginseng
41	Loppefrø, løppefrøskall	<i>Psyllii semen</i>	Psyllium Seed
42	Rødkløver	<i>Trifolium pratense</i>	Red clover
43	Gullris = gyldenris	<i>Solidago virgaurea</i>	Goldenrod, European goldenrod
44	Mariatistel	<i>Silybum marianum</i>	Milk thistle
45	Ginkgo biloba	<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo leaf
46	Blåbær	<i>Vaccinium myrtillus</i>	Bilberry, Huckleberry
47	Bokhvete	<i>Fagopyrum esculentum</i>	Buckwheat
48	Bringebærblader	<i>Rubus idaeus folicum</i>	Red Raspberry leaf
49	Eføy	<i>Hedera helix</i>	Ivy, Ivy leaf
50	Kamille	<i>Chamomilla recutita/ Matricaria recutita</i>	Camomile/ Matricaria
51	Bukkehornkløver * + frø	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Fenugreek
52	Storborre	<i>Articum lappa</i>	Burdock

53	Ringblomst	<i>Calendula officinalis</i>	Calendula Flower/Marigold
54	Melbærblad	<i>Uvae-ursi folium</i>	Bearberry leaf
55	Kveke (couch grass)	<i>Agropyron repens</i>	Couch grass rhizome
56	Bukko	<i>Agathosma betulina (Bucco folium)</i>	Buchu
57	Schisandra	<i>Schisandra sinensis</i>	Schisandra
58	Grapefruktkjerneekstrakt	-	Grapefruit Seed Extract
59	Tranebær	<i>Vaccinium oxycoccus</i>	Cranberry
60	Ananas	<i>Ananas comosus</i>	Pineapple
61	Persille	<i>Petroselinum crispum</i>	Parsley
62	Jernurt	<i>Verbena officinalis</i>	Vervain, European Vervain
63	Isop	<i>Hyssopus officinale</i>	Hyssop
64	Peppermynte	<i>Mentha x piperita</i>	Peppermint Oil
65	Dong Quei	<i>Angelica polymorpha</i>	Dong Quei
66	Yamsrot	<i>Dioscorea villosa</i>	Wild yam
67	Damiana	<i>Damianae folium</i>	Damiana
68	Tusenfryd	<i>Bellis perennis</i>	Daisy
69	Olivenblad	<i>Oleae folium</i>	Olive leaf
70	Nype	-	Rose hip
71	Matrem	<i>Tanacetum parthenium</i>	Feverfew
72	Ginseng	<i>Panax ginseng/ Ginseng radix</i>	Ginseng
73	Tang/tare	-	Seaweed
74	Eukalyptus	<i>Eucalyptus sp.</i>	Eucalyptus
75	Prikkperikum	<i>Hypericum perforatum</i>	St. John's Wort
76	Lindeblomst	<i>Tilia cordata flos</i>	Lime Flower

77	Kalmeg	<i>Andrographis paniculata</i>	Kalmegh
78	Kardemomme	<i>Elettaria cardamomum</i>	Cardamom
79	Linfrø	<i>Linum semen</i>	Linseed
80	Senna	<i>Senna sp.</i>	Senna
81	Nattlys	<i>Oenotherae biennis oleum</i>	Evening Primrose
82	Sitrus-arter	<i>Citrus sp.</i>	Citrus
83	Noni	<i>Morinda citrifolia</i>	Morinda
84	Gresskarkjerner	<i>Cucurbita pepo semen</i>	Pumpkin
85	Pepper-arter	Piperaceae sp.	Pepper
86	Borremynte	<i>Marrubium vulgare</i>	White Horehound
87	Safran	<i>Crocus sativus</i>	Saffron
88	Frukt/plantefiber (LM-form)	-	Fruit / vegetable fiber
89	Salvie	<i>Salvia officinalis</i>	Sage Leaf/Oil
90	Alfafa (lucern)	<i>Medicago sativa</i>	lucerne
91	Plommer (/svisker)	<i>Prunus domestica</i>	plums
92	Urtebaser	-	herbal bases
93	Primula-arter	<i>Primula sp.</i>	Primula Flower/Root
94	Rumex-arter	<i>Rumex sp.</i>	Docks
95	Capsicum-arter	<i>Capsicum sp.</i>	Chili pepper
96	Kattemynte	<i>Nepeta cataria</i>	Catnip
97	Myrt	<i>Myrtus Communis</i>	Myrtle
98	Tetre olje	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Tea Tree Oil
99	Urt ikke klassifisert	Kommentar: Kan være flere	Herb not classified
100	Multiurtepreparat	Kommentar: ≥ 7 urter	multi-herbal preparation

5. Koder for eksponeringsvei for urtemedisin

Parameter 4 - eksponeringsvei

Peroralt (inntak)	po	1
Dermalt (på huden)	derm	2
Kan ikke avgjøre på bakgrunn av feltverdi om preparatet brukes peroralt eller dermalt	po/derm?	3
Annet	annet	4
Ukjent (minus tomul)	ukjent	5

6. Antall urter i urtemedisinen

Parameter 5 – antall urter

NB. Kode 99 kan være flere ulike urter, men oppgis kun en gang.

Anmerkning: Dette er et felt som ikke kodes i SPSS-fil

7. Særmerkt koding i SPSS-fil

Koder *alternativ medisin*

- Urtemedisin 0-999
- Homopatmedisin 1000
- Aromaterapi 9000
- Blomstermedisin 10000
- Dyreriket 11000

Kun preparater med færre urter enn 7 kodes med innholdsstoff.

Urtepreparater med ≥ 7 urter kodes som 100 (dvs multiurtepreparat)

Spørreskjema Q1

AA 1670 t.o.m. AA 1675 kodes med *bruksområde* (NaturQ1ATC1) og *administrasjonsvei* (NaturQ1adm1)

Spørreskjema Q3

CC 1409 t.o.m. CC 1413 kodes med *bruksområde* (NaturQ3ATC1) og *administrasjonsvei* (NaturQ3adm1)

Med unntak av AA 1670 t.o.m. AA 1675 i Q1 og CC 1409 t.o.m. CC 1413 i Q3 kodes ikke preparatene enkeltvis, men kun inntil 6 urter i preparat/preparatene. Urtepreparater med ≥ 7 urter kodes som 100 (dvs multiurtepreparat)

Vedlegg 2: Variable av interesse i MoBa

Eksposering - definisjon

Bruk av utvalgte urter:

1. Kvinnene har krysset av boks (er) for urtebruk i spesifikke trimester.
2. Kvinnene har ikke kunnet krysse av for tidspunkt for bruk:
 - a. Q1, spørsmål 38: eksposering under graviditet, tidfesting ukjent
 - b. Q1, spørsmål 39:
 - i. Boks avkrysning før svangerskapet: eksposering før svangerskapet
 - ii. Boks avkrysning under graviditeten: eksposering under graviditet, tidfesting ukjent
 - iii. Ingen boks avkrysning: eksponert, men tidfesting helt ukjent
 - c. Q1, spørsmål 44: eksponert, men tidfesting helt ukjent
 - d. Q3: eksponert i 2 eller 3 trimester
 - e. Q4, spørsmål 53, 54, 57:
 - i. Boks krysset av siste del av svangerskapet: eksposering i svangerskapet
 - ii. Boks krysset av etter fødsel: eksposering etter 0-3 mnd etter fødsel og/eller 4-6 mnd etter fødsel

Variable av interesse:

Spørreskjema Q 1:

1. Spørsmål 38:
 - a. 38-02 Magesmerter (AA1587)
 - b. 38-16: Feber med utslett (AA1601)
 - c. 38-17: Feber over 38,5 °C (AA1602)
 - d. 38-18: Forkjølelse (AA1603)
 - e. 38-19: Halsbetennelse (AA1604)
 - f. 38-20: Bihule-/ørebetennelse (AA1605)
 - g. 38-21: Influensa (AA1606)
 - h. 38-22: Lungebetennelse/bronkitt (AA1607)
2. Spørsmål 39:
 - a. 39-01: Astma (AA1610)
 - b. 39-02: Allergi pollen (AA1611)
 - c. 39-03: Allergi dyr (AA1612)
 - d. 39-04: Allergi annet (AA1613)
 - e. 39-09: Munnsår (AA1618)
 - f. 39-53: Annen sykdom eller helseplage (AA1662)

3. Spørsmål 44:
 - a. 44-01: Andre medisiner 1 (AA1665)
 - b. 44-02: Andre medisiner 2 (AA1666)
 - c. 44-03: Andre medisiner 3 (AA1667)
 - d. 44-04: Andre medisiner 4 (AA1668)
 - e. 44-05: Andre medisiner 5 (AA1669)

4. Spørsmål 47:
 - a. 47-01: Natur1 (AA1670)
 - b. 47-02: Natur2 (AA1671)
 - c. 47-03: Natur3 (AA1672)
 - d. 47-04: Natur4 (AA1673)
 - e. 47-05: Natur5 (AA1674)
 - f. 47-06: Natur6 (AA1675)

Spørreskjema Q 3:

1. Spørsmål 55:
 - a. 55-14: Forkjølelse (CC1384)
 - b. 55-15: Halsbetennelse (CC1385)
 - c. 55-16: Bihule-/ørebetennelse (CC1386)
 - d. 55-17: Influensa (CC1387)
 - e. 55-18: Lungebetennelse/bronkitt (CC1388)
 - f. 55-19: Annen hoste (CC1389)
 - g. 55-26: Astma (CC1396)
 - h. 55-27: Allergi annen (CC1397)
 - i. 55-31: Annet (CC1401)

2. Spørsmål 56:
 - a. 56-01: Feber 1 gang (CC1402)
 - b. 56-02: Feber 2 gang (CC1403)
 - c. 56-03: Feber 3 gang (CC1404)

3. Spørsmål 57:
 - a. 57-01: Andre medisiner 1 (CC1405)
 - b. 57-02: Andre medisiner 2 (CC1406)
 - c. 57-03: Andre medisiner 3 (CC1407)
 - d. 57-04: Andre medisiner 4 (CC1408)

4. Spørsmål 62:
 - a. 62-01: Natur1 (CC1409)
 - b. 62-02: Natur2 (CC1410)
 - c. 62-03: Natur3 (CC1411)
 - d. 62-04: Natur4 (CC1412)
 - e. 62-05: Natur5 (CC1413)

Spørreskjema Q 4:

1. Spørsmål 53:
 - a. 53-09 Forkjølese/influensa (DD880)
 - b. 53-10 Hals-/bihule-/ørebetennelse (DD881)
 - c. 53-11 Lungebetennelse/bronkitt (DD882)
 - d. 53-12 Astma (DD883)
 - e. 53-13 Høysnue/annen allergi (DD884)
 - f. 53-18 Feber (DD889)
 - g. 53-19 Annet, beskriv (DD890)

2. Spørsmål 55:
 - a. 55-01: Andre medisiner 1 (DD892)
 - b. 55-02: Andre medisiner 2 (DD893)
 - c. 55-03: Andre medisiner 3 (DD894)

3. Spørsmål 57:
 - a. 57-01: Natur1 (DD895)
 - b. 57-02: Natur2 (DD896)
 - c. 57-03: Natur3 (DD897)

Urteeksponeringer av interesse:

- a. Solhatt (kode 3)
- b. Svarthyll (kode 2)
- c. Hvitløk (kode 15)
- d. Andre urter mot øvre luftveisplager:
Bukkehornkløver (51), eføy (49), kamille (50), kanel (13), lakrisrot (12), olivenblad (69), peppermynte (64), timian (14), eukalyptus (74), russisk rot (40), basilikum (10), grapefruktkjerneekstrakt (58) og kardemomme (78)

Vedlegg 3: Variable fra MFR

MFR-record: Fullstendig beskrivelse

MFR-database versjon	2010Q2
Recordversjon	3.3.0
Antall records	2 520 052
Innhold	<ul style="list-style-type: none"> • Alle meldte fødsler inklusiv dødfødsler • Spontanaborter etter 12 fullgåtte svangerskapsuker • Nemndbehandlede aborter registrert iht. MFR-forskriften § 1-2 pkt.3
Dato	18.06.2010
Sist endret	16.08.2010

Variabelnavn	Format	Beskrivelse	Verdier
Administrasjon			
VERSJON_DATABASE	Char (6)	Garnet database, versjon nr.	2010Q2
VERSJON_RECORD	Char (7)	MFR-record, versjon nr.	3.30Full
KILDE	Number (2)	Primærkilde for dataene	1 = Fødeskjema 1967-1998 2 = Fødeskjema 1998-dd, papir 3 = Fødeskjema 2005-dd, elektronisk 4 = Nemndbeh. aborter § 2.3c, 1999-dd
Prosjektspesifikt løpenummer			
ID_BARN	Varchar2 (8)	Unik personidentifikator, barn	7-sifret nummer
ID_MOR	Varchar2 (8)	Unik personidentifikator, mor	7-sifret nummer
ID_FAR	Varchar2 (8)	Unik personidentifikator, far	7-sifret nummer
A – Sivile opplysninger			
FODESTED_KAT	Number (2)	Fødestedskategori: - Sykehusstørrelse (antall fødte per år) - Hjemmefødsler - Transportfødsler	1 = -49 2 = 50-499 3 = 500-1499 4 = 1500-2999 5 = 3000+ 6 = Hjemme, planlagt 7 = Hjemme, ikke planlagt 8 = Under transport 9 = Utenfor institusjon, uspesifisert 10 = Ukjent fødested
FODESTED_KAT_5	Number (2)	Fødestedskategori: - Sykehusstørrelse (antall fødte per år) - Hjemmefødsler / Transportfødsler / Annet	1 = 1-499 2 = 500-1499 3 = 1500-2999 4 = 3000+ 5 = Utenfor institusjon / Annet
HOVEDINSTNR	Varchar2 (5)	Hovedinstitusjonsnummer	Internt MFR nr
INSTNR	Varchar2 (5)	Institusjonsnummer	Internt MFR nr
Mor			
MFDATO	Date	Mors fødselsdato	Dato
MOR_FAAR	Number (4)	Mors fødselsår	Årstall
MFMND	Varchar2 (2)	Mors fødselsmåned	01-12
GEN_MFNR	Number (1)	Mors fødselsnummer samsvarer med tilsvarende opplysninger i folkeregisteret	1 = Ja 0 = Nei
MORS_ALDER	Number (3)	Mors alder	I hele år ved fødselstidspunktet
MORS_ALDER_DESIMALT	Number (38,35)	Mors alder, med desimaler	I år ved fødselstidspunktet
MORS_ALDER_KAT_K6	Number (1)	Mors alder, gruppert i 5 års intervaller	1 = 19 år og under 2 = 20 - 24 år 3 = 25 - 29 år 4 = 30 - 34 år 5 = 35 - 39 år 6 = 40 år og over
BOKOMM	Varchar2 (4)	Mors bokommune ved barnets fødsel	Kommunennummer
BOFYLKE	Varchar2 (2)	Mors bofylke ved barnets fødsel	Fylkesnummer
BOKOMM_DAGENS	Varchar2 (4)	Mors bokommune justert etter dagens kommunegrenser – gml kommune omregnet til ny ved evt. endringer (sammenstilling)	Kommunennummer

Varabelnavn	Format	Beskrivelse	Verdier
		splitting, flytting etc.)	
BOFYLKE_DAGENS	Varchar2 (2)	Mors bofylke, justert etter dagens kommunegrenser – se BOKOMM_DAGENS	Fylkesnummer
SIVST	Number (1)	Mors sivilstatus	1 = Gift 2 = Samboer 3 = Ugift/enslig 4 = Skilt/separert/venke 5 = Registrert partner 9 = Annet/oppgift
SIVST_2	Number (1)	Mors sivilstatus	1 = Gift / Samboer 2 = Annet
Far			
FFDATO	Date	Fars fødselsdato	Dato
FAR_FAAR	Number (4)	Fars fødselsår	Årstall
FFMND	Varchar2 (2)	Fars fødselsmåned	01-12
GEN_FFNR	Number (1)	Fars fødselsnummer samsvarer med tilsvarende opplysninger i folkeregisteret	1 = Ja 0 = Nei
FARS_ALDER	Number (3)	Fars alder	I hele år
FARS_ALDER_KAT_K8	Number (1)	Fars alder, gruppert i 5 års intervaller	1 = 19 år og under 2 = 20 - 24 år 3 = 25 - 29 år 4 = 30 - 34 år 5 = 35 - 39 år 6 = 40 - 44 år 7 = 45 - 49 år 8 = 50 år og over
B – Om svangerskap og mors helse			
PARITET	Number (2)	Tidligere fødte: Høyeste verdi av feltene 'paritet_mor' og 'paritet_mfr'	Heltall
PARITET_5	Number (1)	Paritet, gruppert: Tidligere fødte: Høyeste verdi av feltene 'paritet_mor' og 'paritet_mfr'	0 = 0 (førstegangsfødende) 1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 eller flere
PARITET_MOR	Number (2)	Tidligere fødte, oppgitt av mor	Heltall
PARITET_MFR	Number (2)	Tidligere fødte registrert i MFR Fra 1967 til 2001 registreres fra og med uke 16. Fra 2002 registreres fra uke 12	Heltall
DODFODTE	Number(2)	Antall tidligere dødfødte (24. uke og over)	Heltall
DODFODTE_5	Number(2)	Antall tidligere dødfødte (24. uke og over)	0 = 0 1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 eller flere
LEVENDEFODTE	Number(2)	Tidligere levendefødte	Heltall
LEVENDEFODTE_5	Number(2)	Tidligere levendefødte	0 = 0 1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 eller flere
SPABORT_12	Number(2)	Tidl. spontanaborter før 12.uke	Heltall
SPABORT_12_5	Number(2)	Tidl. spontanaborter før 12.uke	0 = 0 1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 eller flere
SPABORT_23	Number(2)	Tidl. spontanaborter/dødfødte 12.-23-uke	Heltall
SPABORT_23_5	Number(2)	Tidl. spontanaborter/dødfødte 12.-23-uke	0 = 0 1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 eller flere
KSNITT_TIDLIGERE	Number(1)	Har gjennomgått keisersnitt v/tidl. fødsler	1 = Ja 0 = Nei
SMENS_DATO	Date	Dato for siste menstruasjon 1. blødningsdag	Dato
SMENS_MND	Number(2)	Måned for siste menstruasjon (del av dato)	Heltall
SMENS0_KODE	Number (1)	Angir pålitelighet av oppgitt dato for siste mens.	1 = Sikker 2 = Usikker 3 = Uregelmessig 4 = Ukjent
UL_TERMIN	Date	Ultradetermin	Dato

Varabelnavn	Format	Beskrivelse	Værdier
UL_TERMIN_AAR	Number (4)	Ultradetermin, år	Årstall
UL_TERMIN_MND	Varchar2 (2)	Ultradetermin, måned	01-12
SVLEN	Number (2)	Svangerskapslengde i uker. Beregnet fra UL. Hvis UL mangler: Dato for siste mens	Fulgåtte uker
SVLEN_KAT	Number (2)	Svangerskapslengde i uker, kategorisert. Se SVLEN	1 = -21 uker 2 = 22-27 uker 3 = 28-36 uker 4 = 37 uker 5 = 38 uker 6 = 39 uker 7 = 40 uker 8 = 41 uker 9 = 42 uker 10 = 43+ uker
SVLEN_DG	Number (3)	Svangerskapslengde i dager. Beregningsgrunnlag: Se SVLEN	Dager
SVLEN_UL	Number (2)	Svangerskapslengde i uker basert på ultradetermin	Fulgåtte uker
SVLEN_UL_DG	Number (3)	Svangerskapslengde i dager basert på ultradetermin	Dager
SVLEN_SM	Number (2)	Svangerskapslengde i uker i forhold til siste mens	Fulgåtte uker
SVLEN_SM_DG	Number (3)	Svangerskapslengde i dager i forhold til siste mens	Dager
PRENAT_PAT_KODER	Varchar2 (500)	Prenatal diagnostikk: Patologiske funn	Streng med semikolonseparerte koder. Se Forklaringer og kommentarer. Kodestrenger
Mors helse for svangerskapet			
MORS_HELSE_FOER	Varchar2 (500)	Mors helse før svangerskapet	Streng med semikolonseparerte koder. Se Forklaringer og kommentarer. Kodestrenger
ASTMA	Number (1)	Astma	1 = Ja 0 = Nei
HYPERTENSJON_KRONISK	Number (1)	Kronisk hypertensjon	1 = Ja 0 = Nei
NYRESYKDOM_KRONISK	Number (1)	Kronisk nyresykdom	1 = Ja 0 = Nei
URINVEISINF	Number (1)	Residiverende urinveisinfeksjon	1 = Ja 0 = Nei
REUM_ARTRITT	Number (1)	Reumatoid artritt	1 = Ja 0 = Nei
HJERTE_MOR	Number (1)	Hjertesykdom	1 = Ja 0 = Nei
EPILEPSI	Number (1)	Epilepsi	1 = Ja 0 = Nei
DIABETES_MELLITUS	Number (1)	Diabetes	1 = Diabetes før svangerskapet - Type 1 2 = Diabetes før svangerskapet - Type 2 3 = Diabetes før svangerskapet - Uspesifisert/Annen 4 = Svangerskapsdiabetes 5 = Kun registrert antidiabetika under svangerskapet
THYREOIDEA	Number (1)	Thyreoida	1 = Ja 0 = Nei
FOLATF	Number (1)	Brukte folat før svangerskapet	1 = Ja 0 = Nei
MULTIVITF	Number (1)	Brukte multivitamin før svangerskapet	1 = Ja 0 = Nei
Mors helse under svangerskapet			
MORS_HELSE_UNDER	Varchar2 (500)	Mors helse under svangerskapet	Streng med semikolonseparerte koder. Se Forklaringer og kommentarer. Kodestrenger
BLOOD_SVGGK	Number (1)	Blødning i svangerskapet	1 = Ja 0 = Nei
BLOOD_F13	Number (1)	Blødning i svangerskapet: Før 13. uke	1 = Ja 0 = Nei
BLOOD_13_28	Number (1)	Blødning i svangerskapet: 13-28. uke	1 = Ja 0 = Nei
BLOOD_E28	Number (1)	Blødning i svangerskapet: Etter 28. uke	1 = Ja 0 = Nei
HYPERTENSIV_TILSTAND	Number (1)	Hypertensiv tilstand oppstått under svangerskapet	1 = Ja 0 = Nei
HYPERTENSJON_ALENE	Number (1)	Hypertensjon alene, oppstått under svangerskapet	1 = Ja 0 = Nei
EKLAMPSI	Number (1)	Eklamsi, totalt: i svangerskap, under fødsel og/eller post partum og uspesifisert eklamsi.	1 = Ja 0 = Nei
PREEKL	Number (1)	Preeklamsi	1 = Lett 2 = Alvorlig 3 = Uspesifisert
PREEKLIDL	Number (1)	Tidlig preeklamsi	1 = Ja 0 = Nei
PREEKL_EKLAMPSI	Number (1)	Preeklamsi og/eller eklamsi	1 = Ja 0 = Nei
HELLP	Number (1)	HELLP	1 = Ja 0 = Nei
HB_U9	Number (1)	Hb < 9 g/dl	1 = Ja 0 = Nei
RUBELLA	Number (1)	Rubella	1 = Ja 0 = Nei

Varabelnavn	Format	Beskrivelse	Værdier
VENERISK	Number (1)	Venerisk sykdom	1 = Ja 0 = Nei
MULTIVITU	Number (1)	Multivitaminer under svangerskapet	1 = Ja 0 = Nei
FOLATU	Number (1)	Folat under svangerskapet	1 = Ja 0 = Nei
LEGEMIDLER_UNDER	Varchar2 (500)	Legemidler i svangerskapet	Streng med semikolonseparerte koder. Se Forklaringer og kommentarer. Kodestrenger
Mors røykevaner under svangerskapet			
ROYK_SAMTYKKE	Number (1)	Samtykker ikke for røykeopplysninger	1 hvis ikke samtykke
ROYK_OPPL	Number (1)	Er det røykeopplysninger for mor?	1 = Ja 0 = Nei
ROYK_BEG	Number (1)	Røykte ved svangerskapets begynnelse	1 = Nei 2 = Av og til 3 = Daglig
ROYK_BEG_ANT	Number (2)	Antall sigaretter daglig ved svangerskapets begynnelse	0-99
ROYK_AVSL	Number (1)	Røykte ved svangerskapets avslutning	1 = Nei 2 = Av og til 3 = Daglig
ROYK_AVSL_ANT	Number (2)	Antall sig. daglig ved svangerskapets slutt	0-99
C – Om fødselen			
FSTART	Number (1)	Fødselsstart	1 = Spontan 2 = Indusert 3 = Kelsersnitt
ROBSON_10	Number(2)	Klassifisering av fødsel etter Robson 10 kriterier	Se tabell under Forkortelser og definisjoner
Leie, induksjon, inngrep			
LEIE	Number (1)	Leie	1 = Normal bakhode 2 = Seteleie 3 = Tverleie 4 = Avvikende hodeleie 5 = Annet
INTERVENSJON	Varchar2 (500)	Inngrep og induksjon	Streng med semikolonseparerte koder. Se Forklaringer og kommentarer. Kodestrenger
INDUKSJON_PROSTAGLANDIN	Number (1)	Induksjon av fødsel: Prostaglandin	1 = Ja 0 = Nei
INDUKSJON_OXYTOCIN	Number (1)	Induksjon av fødsel: Oxytocin	1 = Ja 0 = Nei
INDUKSJON_AMNIOTOMI	Number (1)	Induksjon av fødsel: Amniotomi, hinnerivning	1 = Ja 0 = Nei
INDUKSJON_ANNET	Number (1)	Induksjon av fødsel: Annen fremgangsmåte	1 = Ja 0 = Nei
TANG	Number (1)	Bruk av tang	1 = Tang ved seteleie 2 = Utskjæringstang ved hodeleie 3 = Annen tang ved hodeleie
VAKUUM	Number (1)	Bruk av vakuum	1 = Ja 0 = Nei
EPISIOTOMI	Number (1)	Episiotomi	1 = Ja 0 = Nei
FRAMHJELP	Number (1)	Vanlig framhjelp ved seteleie	1 = Ja 0 = Nei
UTTREKKING	Number (1)	Uttrekking ved seteleie	1 = Ja 0 = Nei
KSNITT	Number (1)	Kelsersnitt	1 = Elektivt kelsersnitt 2 = Akutt kelsersnitt 9 = Uspesifisert kelsersnitt
Komplikasjoner under fødselen			
KOMPLIKASJONER	Varchar2 (500)	Komplikasjoner	Streng med semikolonseparerte koder. Se Forklaringer og kommentarer. Kodestrenger
VANNAVANGANG	Number (1)	For tidlig vannavgang for fødsel	1 = 12-24 timer før fødsel 2 = Mer enn 24 timer før fødsel 3 = Uspesifisert tidspunkt før fødsel
ABRUPTIOP	Number (1)	Abruptio placentae	1 = Ja 0 = Nei
PLACENTA_PREVIA	Number (1)	Placenta previa, forliggende morkake	1 = Ja 0 = Nei
RUPTUR34	Number (1)	Ruptura perinei grad 3 og 4	1 = Ja 0 = Nei
BLOODNING_0500	Number (1)	Blodning over 500 ml under fødselen	1 = 500-1500 ml 2 = >1500 ml, transfusjon 3 = >500 ml, uspesifisert mengde
DYSTOCI	Number (1)	Mekaniske misforhold, stimulert risvekkelse, langsom framgang	1 = Ja 0 = Nei

Variabelnavn	Format	Beskrivelse	Verdier
Anestesi/analgesi			
LYSTGASS	Number (1)	Lystgass	1 = Ja 0 = Nei
OPIAT	Number (1)	Opiater (inkl. petidin)	1 = Ja 0 = Nei
EPIDURAL	Number (1)	Epiduralanestesi	1 = Ja 0 = Nei
SPINAL	Number (1)	Spinalanestesi	1 = Ja 0 = Nei
PUDENDAL	Number (1)	Pudendalanestesi	1 = Ja 0 = Nei
INFILTRASJON	Number (1)	Infiltrasjonsanestesi	1 = Ja 0 = Nei
PARACERV	Number (1)	Paracervikalblokkade (PCB)	1 = Ja 0 = Nei
NARKOSE	Number (1)	Narkose	1 = Ja 0 = Nei
ANESTESI_ANNET	Number (1)	Annen anestesi/analgesi	1 = Ja 0 = Nei
Placenta, navlesnor, fostervann			
UTSKRAPING	Number (1)	Placenta: Utskraping	1 = Ja 0 = Nei
PLACENTAVEKT	Number (5)	Placenta: Vekt	gram
MANUELL_PLACENTA	Number (1)	Placenta: Manuell uthenting	1 = Ja 0 = Nei
FOSTERV_POLYHYDRAMNION	Number (1)	Fostervann: Polyhydramnion	1 = Ja 0 = Nei
FOSTERV_OLIGOHYDRAMNION	Number (1)	Fostervann: Oligohydramnion	1 = Ja 0 = Nei
FOSTERV_MISF_STINK_INFI	Number (1)	Fostervann: Misfarget, stinkende, infisert	1 = Ja 0 = Nei
NAVLESNOR_KOMPL	Number (1)	Navlesnor: Komplikasjoner	1 = Ja 0 = Nei
NAVLESNOR_OMSL	Number (1)	Navlesnor: Omslyng	1 = Ja 0 = Nei
NAVLESNOR_KNUTE	Number (1)	Navlesnor: Ekte knute	1 = Ja 0 = Nei
Komplikasjoner hos mor etter fødsel			
KOMPLIKASJONER_ETTER	Varchar2(500)	Komplikasjoner etter fødselen. Inkluderer noen legemidler og behandlinger	Streng med semikolonseparerte koder. Se Forklaringer og kommentarer: Kodestrenger
TROMBOSE_BEH	Number (1)	Trombose, behandlet	1 = Ja 0 = Nei
D – Om barnet			
FDATE	Date	Barnets fødselsdato	Dato
FMND	Varchar2 (2)	Barnets fødselsmåned	01 - 12
FAAR	Number (4)	Barnets fødselsår	Årstall (1967-)
FLERFODSEL	Number (1)	Angir om fødselen er en enkeltfødsel eller del av en flerfødsel (tvilling, trilling osv.)	0 = Enkeltfødsel 1 = Flerfødsel
PLURAL	Number (1)	Pluralitet: Antall fødte ved denne fødselen	Heltall
PLUREK	Number (1)	Barnets rekkefølge ved denne fødselen	Heltall
PLUREK_1	Number (1)	Angir om barnet er enkeltfødt eller første fødte i en flerfødsel (Plurek = 1)	0 = Nei 1 = Ja
KJONN	Number (1)	Barnets kjønn	1 = Gutt 2 = Plike 3 = Usikkert kjønn (dødfødte)
VEKT	Number (4)	Barnets vekt	Hele gram
LENGDE	Number (4)	Barnets lengde. Hel lengde i kilde 2 og 3. Sete - Isse målinger for enkelte fødte i kilde 1	Hele cm
HODE	Number(2)	Barnets hodeomkrets i cm	Hele cm
APGAR1	Number (2)	Apgar-score etter 1 minutt	0 - 10
APGAR5	Number (2)	Apgar-score etter 5 minutter	0 - 10
OVERFL_DATO	Date	Dato for overflytning til barneavdeling	Dato
OVERFLYTET	Number (1)	Barnet er overflyttet til barneavdeling	1 = Nei 2 = Ja
Tilstand og dødelighet			
TILSTAND	Number (1)	Barnets tilstand ved fødsel	1 = Levendefødt, fortsatt i live 2 = Levendefødt, død senere 3 = Dødfødt 4 = Abort 5 = Levendefødt, ukjent levetilstand
DDATO	Date	Barnets dødsdato	Dato
DAAR	Number (4)	Barnets dødsår	Årstall
DMND	Varchar2(2)	Barnets døds måned	01-12
DODKAT	Number(2)	Dødstidskategori	0 = Levendefødt: Fortsatt i live 1 = Levendefødt: Død 0-24 t 2 = Levendefødt: Død 2-7dager 3 = Levendefødt: Død 8-28 dager

Variabelnavn	Format	Beskrivelse	Værdier
			4 = Levendefødt: Død 29 dager-12. mnd 5 = Levendefødt: Død 1-2 år 6 = Levendefødt: Død 3+ år 7 = Dødfødt: Død før fødsel 8 = Dødfødt: Død under fødsel 9 = Dødfødt: Ukjent tidspunkt 10 = Abort, nennndbehandlet etter §2.3c 11 = Levendefødt, ukjent levetilstand
PERINAT_FOOT_28	Number (1)	Tilfredsstiller følgende kriterier for inklusjon i perinatal dødelighetsstatistikk: Levendefødt uansett svangerskapslengde eller dødfødt med sv.skapslengde \geq 28 uker Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DOD_28	Number (1)	Død i perinataperioden eller dødfødt med sv.skapslengde \geq 28 uker Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DOD_TID_28	Number (1)	Død i tidlig perinataperiode eller dødfødt med sv.skapslengde \geq 28 uker Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DODFOOT_28	Number (1)	"Perinatal" dødfødt, dvs. dødfødt med sv.skapslengde \geq 28 uker Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_FOOT_28_FIGO	Number (1)	Tilfredsstiller FIGOs kriterier for inklusjon i perinatal dødelighetsstatistikk: Levendefødt uansett svangerskapslengde eller dødfødt med vekt \geq 1000 gram. Hvis vekt mangler: sv.skapslengde \geq 28 uker. Se og: Forkortelser og definisjoner: FIGO og Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DOD_28_FIGO	Number (1)	Død i perinataperioden eller dødfødt etter FIGOs kriterier: Vekt \geq 1000 gram, evt. sv.skapslengde \geq 28 uker. Se og: Forkortelser og definisjoner: FIGO og Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DOD_TID_28_FIGO	Number (1)	Død i tidlig perinataperiode eller dødfødt etter FIGOs kriterier: Vekt \geq 1000 gram, evt. sv.skapslengde \geq 28 uker. Se og: Forkortelser og definisjoner: FIGO og Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DODFOOT_28_FIGO	Number (1)	"Perinatal" dødfødt, dvs. dødfødt etter FIGOs kriterier: Vekt \geq 1000 gram, evt. sv.skapslengde \geq 28 uker. Se og: Forkortelser og definisjoner: FIGO og Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_FOOT_22	Number (1)	Tilfredsstiller følgende kriterier for inklusjon i perinatal dødelighetsstatistikk: Levendefødt uansett svangerskapslengde eller dødfødt med sv.skapslengde \geq 22 uker Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DOD_22	Number (1)	Død i perinataperioden eller dødfødt med sv.skapslengde \geq 22 uker Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DOD_TID_22	Number (1)	Død i tidlig perinataperiode eller dødfødt med sv.skapslengde \geq 22 uker Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DODFOOT_22	Number (1)	"Perinatal" dødfødt, dvs. dødfødt med sv.skapslengde \geq 22 uker Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_FOOT_22_FIGO	Number (1)	Tilfredsstiller kriterier etter monster av FIGO for inklusjon i perinatal dødelighetsstatistikk: Levendefødt uansett svangerskapslengde eller dødfødt med vekt \geq 425 gram. Hvis vekt mangler: sv.skapslengde \geq 22 uker. Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DOD_22_FIGO	Number (1)	Død i perinataperioden eller dødfødt etter monster fra FIGOs kriterier: Vekt \geq 425 gram, evt. sv.skapslengde \geq 22 uker. Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei

Variabelnavn	Format	Beskrivelse	Verdier
PERINAT_DOD_TID_22_FIGO	Number (1)	Død i tidlig perinatalperiode eller dødfødt etter mønster fra FIGOs kriterier: Vekt \geq 425 gram, evt. sv.skapslengde \geq 22 uker. Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
PERINAT_DODFOOT_22_FIGO	Number (1)	"Perinatal" dødfødt, dvs. dødfødt etter mønster fra FIGOs kriterier: Vekt \geq 425 gram, evt. sv.skapslengde \geq 22 uker. Se og: Forkortelser og definisjoner: Perinatal dødelighet	1 = Ja 0 = Nei
Barnets helse og neonatale diagnoser			
BARNETS_HELSE	Varchar2 (500)	Barnets helse (diagnoser etc.) på føde-, bame- og abortskjema	Streng med semikolonseparerte koder. Se Forklaringer og kommentarer: Kodelstrenger
RESPIRATORISK_DISTR	Number (1)	Respiratorisk distressyndrom	1 = Ja 0 = Nei
INTRAKRANIELL_BLODN	Number (1)	Intrakraniell blødning	1 = Ja 0 = Nei
KONJUNKTIVITT	Number (1)	Konjunktivittbehandling	1 = Ja 0 = Nei
PLEXUSSKADE	Number (1)	Plexusskade	1 = Ja 0 = Nei
RH_ANTISTOFF	Number (1)	RH antistoff	1 = Ja 0 = Nei
SYSTEMISKANTIBIOTIKA	Number (1)	Behandlet med systemisk antibiotika	1 = Ja 0 = Nei
RESPIRATOR	Number (1)	Respiratorbehandlet	1 = Ja 0 = Nei
FRACT_CLAVICULAE	Number (1)	Fractur claviculæ - kragebensbrudd	1 = Ja 0 = Nei
CPAP	Number (1)	CPAP-behandlet	1 = Ja 0 = Nei
HOFTLEDDYSPL_PUTE	Number (1)	Hofteleddsdisplasi, behandlet med pute	1 = Ja 0 = Nei
ANNEN_FRACTUR	Number (1)	Annen fraktur	1 = Ja 0 = Nei
ICTERUS	Number (1)	Icterusbehandlet	1 = Ja 0 = Nei
FACIALISPAESE	Number (1)	Facialispaese	1 = Ja 0 = Nei
Medfødte misdannelser - se og: Neonatale diagnoser (over)			
C00_MALF_ALL	Number (1)	Misdannelse	1 = Ja 0 = Nei
C00_MALF_SERIOUS_MBRN_DEF	Number (1)	Alvorlig misdannelse	1 = Ja 0 = Nei
C01_ANENCEPH	Number (1)	Anencephalus	1 = Ja 0 = Nei
C02_SPINAB	Number (1)	Spina bifida	1 = Ja 0 = Nei
C03_ENCEPH	Number (1)	Encephalocoele	1 = Ja 0 = Nei
C06_HYDROCEPH	Number (1)	Hydrocephalus	1 = Ja 0 = Nei
C11_MICROTIA	Number (1)	Mikroti	1 = Ja 0 = Nei
C13_TRANSPOS_GREAT_VESSELS	Number (1)	Transposisjon store kar	1 = Ja 0 = Nei
C15_HYPOPLASTIC_LEFT_HEART	Number (1)	Hypoplastisk venstre hjerte	1 = Ja 0 = Nei
C18_CLEFT_PALATE_WITHOUT_CL	Number (1)	Ganespalte uten leppespalte	1 = Ja 0 = Nei
C19_CLEFT_LIP_PLUS_MINUS_CP	Number (1)	Leppespalte med eller uten ganespalte	1 = Ja 0 = Nei
C20_OESOPHAGEAL_ATRES_STENOS	Number (1)	Oesofagusatresi	1 = Ja 0 = Nei
C22_ANORECTAL_ATRES_STENOS	Number (1)	Anorektal atresi	1 = Ja 0 = Nei
C24_HYPOSPADIA	Number (1)	Hypospadi	1 = Ja 0 = Nei
C27_RENAL_AGENESIS	Number (1)	Renal agenesi	1 = Ja 0 = Nei
C31_LIMB_REDUCTION_DEFECTS_ALL	Number (1)	Reduksjonsdeformitet	1 = Ja 0 = Nei
C38_DIAFRAGMATIC_HERNIA	Number (1)	Diafragma hernie	1 = Ja 0 = Nei
C39_OMPHALOCLE	Number (1)	Omfalocoele	1 = Ja 0 = Nei
C40_GASTROSCHISIS	Number (1)	Gasbroschise	1 = Ja 0 = Nei
C45_DOWN	Number (1)	Downs syndrom	1 = Ja 0 = Nei
NEVRALRORSDEFEKTER	Number (1)	Neuralrørsdefekter totalt: Anencephalus, Encephalocoele, Spina bifida	1 = Ja 0 = Nei
IVF			
IVF	Number (1)	Kunstig befruktning (IVF-behandling)	1 = Meldt via IVF-melding 2 = Meldt via fødemelding
IVFMETODE	Number (1)	IVF metode	1 = IVF 2 = ICSI 3 = Kombinasjoner/annet 9 = Ikke spesifisert
IVFINSTITUSJON	Varchar2(4)	Institusjonsnummer, IVF-institusjon	Internt MFR nr