

Validiteten av selv-rapporterte opplysninger om hypertensjon og proteinuri i svangerskap hos kvinner i Tromsøundersøkelsen 4

MED-3950 5.-årsoppgave - Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

av Marit Falkegård MK-08

Hovedveileder: Ganesh Acharya, overlege/professor UNN/UiT
Biveileder: Henrik Schirmer, overlege/førstemanuensis UNN/UiT

03.06.2013

Innhold

1.0	Resymé	2
2.0	Introduksjon	3
2.1	Hypertensive svangerskapslidelser – definisjoner og epidemiologi	3
2.2	Svangerskapsforgiftningens patofysiologi.....	6
2.3	Komplikasjoner for mor og foster ved svangerskapsforgiftning	8
2.4	Tromsøundersøkelsen som utgangspunkt for studier av folkehelse	9
2.5	Database for koronar angiografi ved UNN	10
2.6	Utfordringer ved epidemiologiske studier	11
3.0	Materiale og metoder	13
3.1	Studiepopulasjon.....	13
3.2	Datainnsamling.....	14
4.0	Resultater	15
5.0	Diskusjon	19
5.1	Resultatene av valideringsarbeidet – samsvar mellom selvrapporterte opplysninger og faktiske funn	19
5.2	Andre funn.....	24
5.3	Konklusjon	25
6.0	Referanser	26

1.0 Resymé

Formål: Validering av selv-rapporterte svangerskapsopplysninger fra Tromsø 4.

Bakgrunn: Oppgaven er en del av forskningsprosjektet «Forskjeller i risikofaktorer for koronar hjertesykdom hos kvinner med tidligere svangerskapsforgiftning som har ulikt utfall ved koronar angiografi» ved Kvinneklinikken, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

Hypertensive svangerskapslidelser affiserer årlig 8-10 % av alle svangerskap i Norge og gir økt risiko for komplikasjoner hos både mor og barn. Kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning har blant annet økt risiko for å utvikle hjerte-karsykdom. Bakgrunnen for prosjektet er å finne ut hva som skiller kvinnene som utvikler slik sykdom fra de som ikke gjør det. I den fjerde Tromsøundersøkelsen (Tromsø 4) anga 2884 kvinner å ha hatt hypertensjon og/eller proteinuri i minst ett svangerskap. Ved å koble data fra Tromsø 4 opp mot koronar angiografidatabasen ved UNN, vil vi kunne se på forskjeller i risikofaktorer mellom de som har utviklet hjerte-karsykdom og de som ikke har det. For å kunne bruke data fra Tromsø 4 som grunnlag for en slik kobling, måtte vi kontrollere validiteten.

Metode: Gjennomgang av pasientjournaler til 400 kvinner, hvorav 200 med angitt hypertensjon og/eller proteinuri i svangerskapet og 200 aldersmatchede kontroller, og registrering av blodtrykk, proteinuri, svangerskapslengde, fødselsvekt og forløsningsmetode for hvert av svangerskapene.

Resultat: Ved gjennomgang av journalene var det 91 kvinner som manglet papirjournal eller svangerskapsopplysninger i journalen. Av de resterende 309 hadde 157 svart negativt og 152 positivt på spørsmål om hypertensjon og/eller proteinuri i svangerskapet. Hypertensjon og/eller proteinuri ble bekreftet hos **80,3 %** av kvinnene som hadde angitt dette.

Konklusjon: Det er rimelig godt samsvar mellom selvrapporterte opplysninger og faktiske funn hos kvinnene som i Tromsøundersøkelsen 4 har angitt å ha hatt hypertensjon og/eller proteinuri i svangerskapet.

2.0 Introduksjon

2.1 Hypertensive svangerskapslidelser - definisjoner og epidemiologi

Hypertensive svangerskapslidelser er en samlebetegnelse for flere tilstander i svangerskapet som alle inkluderer hypertensjon. Det foreligger ikke total enighet om klassifisering og diagnostiske kriterier for hypertensive svangerskapslidelser, hverken innad i Norge eller på verdensbasis, men hypertensjon i svangerskap blir per i dag vanligvis definert som et systolisk blodtrykk på ≥ 140 mm Hg og/eller et diastolisk blodtrykk på ≥ 90 mm Hg, målt ved to separate målinger med minimum 4-6 timers mellomrom. Signifikant proteinuri i svangerskap er definert som et utslag på protein på minimum +1 på urinstiks, dette tilsvarer et proteintap på 300 mg/døgn (1-3). Dette er en definisjon som er vanlig å bruke i Norge, og det er også den definisjonen som er anbefalt i retningslinjene fra The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) fra 2001. Jeg har derfor valgt å benytte meg av deres definisjoner for klassifisering og diagnostisering av hypertensive svangerskapslidelser.

Hypertensive svangerskapslidelser deles ofte inn i 4 hovedkategorier:

Svangerskapsforgiftning, svangerskapsbetinget hypertensjon, kronisk hypertensjon og kronisk hypertensjon komplisert av svangerskapsforgiftning (såkalt superimposed svangerskapsforgiftning) (2). I tillegg kommer underkategorier som HELLP-syndrom og eklampsi som regnes som komplikasjoner til alvorlig svangerskapsforgiftning.

1. Svangerskapsforgiftning / preeklampsi

Definert som nyoppstått hypertensjon og proteinuri som inntreffer etter 20. svangerskapsuke og som opphører senest 6 uker etter fødselen (2, 3).

Tall fra Medisinsk Fødselsregister for 2011 viser at svangerskapsforgiftning oppstår i om lag 3 % av alle svangerskap i Norge, og svangerskapsforgiftning er med unntak av kronisk hypertensjon den vanligste hypertensive svangerskapslidelsen i Norge (4). Om lag 65-75 % av kvinner med svangerskapsforgiftning er førstegangsfødende og 70% av tilfellene av svangerskapsforgiftning oppstår etter uke 37 av svangerskapet. Det kalles tidlig svangerskapsforgiftning dersom den oppstår før uke 34 av svangerskapet (5).

I Norge har man tidligere gradert svangerskapsforgiftning som mild, moderat eller alvorlig. Begrepet «moderat svangerskapsforgiftning» er uklart, og er ikke brukt internasjonalt. ISSHP anbefaler å gradere svangerskapsforgiftning som mild eller alvorlig (2, 5), der kriteriene for alvorlig svangerskapsforgiftning er

- Systolisk blodtrykk ≥ 160 mm Hg og/eller
- Diastolisk blodtrykk ≥ 110 mm Hg og/eller
- Proteintap ≥ 3 gram per døgn

Man sier altså at det foreligger en alvorlig svangerskapsforgiftning dersom blodtrykket overskrider de ovennevnte verdier, selv om det ikke foreligger alvorlig proteinuri, og likeledes foreligger det også en alvorlig svangerskapsforgiftning dersom en påviser et proteintap i urin på > 3 gram per døgn, selv om blodtrykket ikke tilfredsstillende kravet til alvorlig svangerskapsforgiftning (1, 5).

Svangerskapsforgiftningen vil som regel gå over innen én uke post partum, men i noen tilfeller kan hypertensjonen vedvare og være behandlingskrevende.

En fryktet og potensielt livstruende komplikasjon til alvorlig svangerskapsforgiftning er utvikling av HELLP-syndrom. HELLP-syndrom (H = Hemolyse, EL = Elevated liver enzymes, LP = Low platelets) er en atypisk form for svangerskapsforgiftning som også involverer leveren (6). Dette syndromet rammer 10-20 % av kvinner med alvorlig svangerskapsforgiftning. I sjeldne tilfeller kan HELLP-syndrom oppstå uten at det foreligger hypertensjon eller proteinuri, og det er derfor ikke generell enighet om hvorvidt HELLP kun er en komplikasjon til en eksisterende alvorlig svangerskapsforgiftning eller om det bør regnes som en egen type svangerskapsforgiftning. Klinisk sett manifesterer HELLP-syndromet seg typisk med magesmerter, hypertensjon og proteinuri. Blodprøver vil kunne påvise forhøyede leverenzymmer (ASAT, ALAT og LD) og trombocytopeni.

Medisinsk Fødselsregister viser at det ble registrert 73 tilfeller av HELLP-syndrom i 2011 (4). Man antar at det reelle tallet trolig er noe høyere da ikke alle tilfeller blir fanget opp og diagnostisert.

Hodepine, uro, magesmerter og livlige senerereflekser hos en kvinne med preeklampsi betegnes som truende eklampsi (1). Mindre enn 1 % av kvinner med alvorlig svangerskapsforgiftning utvikler eklampsi (3). Eklampsi er en livstruende tilstand kjennetegnet ved toniske eller kloniske kramper med bevisstløshet i graviditeten

eller inntil ti dager etter fødselen, ofte ledsaget av tegn på preeklampsi (7). Det ble registrert 23 tilfeller av eklampsi i Norge i 2011 (4).

2. Svangerskapsbetinget hypertensjon

Dersom det oppstår hypertensjon etter 20. svangerskapsuke uten at det påvises proteinuri, kaller man det svangerskapsbetinget hypertensjon. Dette forutsetter at det påvises hypertensjon i to blodtrykksmålinger med minimum 4-6 timers mellomrom, samt at blodtrykket normaliseres innen 6 uker post partum (3). Vedvarer hypertensjonen utover dette, regnes den ikke som svangerskapsbetinget, men kronisk.

Svangerskapsbetinget hypertensjon oppstår i om lag 2 % av alle svangerskap i Norge (4).

3. Kronisk hypertensjon

1-2 % av alle gravide har kronisk hypertensjon, det vil si at de var hypertensive før svangerskapet (8). Deres hypertensjon kan være uoppgadet fram til de blir gravide og får utført jevnlig blodtrykksmåling på svangerskapskontroll, eller den kan være kjent forut for svangerskapet. Hypertensjon som oppstår før uke 20 i svangerskapet regnes som kronisk, også selv om kvinnen var normotensiv forut for graviditeten. Under denne kategorien kommer også alle kvinner som bruker antihypertensive medikamenter forut for graviditeten.

Flergangsfødende med kronisk hypertensjon har 25 % risiko for å utvikle en såkalt superimposed preeklampsi (1).

4. Kronisk hypertensjon komplisert av svangerskapsforgiftning (superimposed preeklampsi)

Dersom en kvinne med kronisk hypertensjon utvikler proteinuri etter 20. svangerskapsuke, sier man at det foreligger en superimposed svangerskapsforgiftning («tilskudds-preeklampsi») i tillegg (1, 2).

I tillegg til disse 4 hovedkategoriene har man også de kvinnene som har normotensiv proteinuri, det vil si at de har et normalt blodtrykk men har ett eller flere positive utslag på minimum +1 på protein i urinen på urinstiks. De to vanligste årsakene til proteinuri hos gravide er svangerskapsforgiftning eller urinveisinfeksjon, og en normotensiv proteinuri kan være et tegn på en begynnende svangerskapsforgiftning, men kan også skyldes en forurenset urinprøve eller en urinveisinfeksjon. Det er viktig å utelukke urinveisinfeksjoner når man oppdager proteinuri hos gravide.

En sikker diagnose krever en nøyaktig blodtrykksmåling. Blodtrykksmålinger har mange mulige feilkilder, og for å minimere disse er det viktig at man prøver å standardisere blodtrykksmålingen mest mulig fra gang til gang. Den gravide bør sitte eller ligge minimum 5 minutter før målingen og under målingen, og det er viktig at man benytter samme posisjon og helst samme arm hver gang. Mansjettens størrelse må være av en passende størrelse i forhold til kvinnens overarmsomkrets da både for liten og for stor mansjett vil kunne gi feilaktige målinger, og kvinnens arm bør være plassert slik at mansjettens er i hjertenivå. Benyttes et manuelt blodtryksapparat, registrerer man det systoliske trykket som det trykknivået der man først kan høre tydelige, repeterte slag (Korotkoffs fase I) og det diastoliske trykket registreres som det trykknivået der lyden forsvinner (Korotkoffs fase V).

2.2 Svangerskapsforgiftningens patofysiologi

Til tross for omfattende forskning på området har man per i dag ikke kunnet fastslå en sikker årsak til at svangerskapsforgiftning oppstår. Det verserer i dag flere ulike teorier, og det eneste man er sikre på er at svangerskapsforgiftningen skyldes en immunreaksjon hos den gravide som en respons på placentadannelsen (3).

Faktorer hos både mor, far og foster er med på å predisponere for en hemming av trofoblastinvasjonen under dannelsen av placenta, og dette resulterer i en overfladisk placentadannelse med påfølgende inadekvat utvikling av spiralarteriene i endometriet som igjen leder til ischemi og hypoksi i placenta. Denne ischmien med påfølgende celledøde og apoptose induserer en frigjøring av pro-inflammatoriske cytokiner som blant annet gir en upassende aktivering av blodårenes endotelceller som leder til økt permeabilitet av endotelet og trombocyttaggregering (= endotel-dysfunksjon). Det antas at det er denne feilaktige endotelaktiveringen som er årsaken til de vaskulære forandringene og den

påfølgende hypertensjonen som man observerer hos kvinner med svangerskapsforgiftning (3, 9).

Kjente risikofaktorer for svangerskapsforgiftning:

- Førstegangsfødende
- Flerlingesvangerskap
- Lav eller høy alder hos mor
- Svangerskapsforgiftning i tidligere svangerskap
- Kronisk hypertensjon eller nyresykdom
- Overvekt og insulinresistens
- Diabetes mellitus
- Familieanamnese med svangerskapsforgiftning
- Trombofili
- Blæremola

Faktorer som reduserer risiko for svangerskapsforgiftning (3):

- Tidligere friskt svangerskap og/eller abort med samme partner
- Røyking
- Kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning i tidligere svangerskap, har lavere risiko dersom de senere blir gravid med en ny partner

Det er verdt å legge merke til at mange av risikofaktorene for svangerskapsforgiftning, blant annet diabetes mellitus, overvekt, insulinresistens og kronisk hypertensjon, også er kjente risikofaktorer for hjerte-karsykdom (10-14). Dette er med på å styrke teorien om at svangerskapsforgiftning er assosiert med endoteldysfunksjon, og stemmer også med de studier som har vist at svangerskapsforgiftning gir økt risiko for å utvikle hjerte-karsykdom.

2.3 Komplikasjoner for mor og foster ved svangerskapsforgiftning

Svangerskapsforgiftning utgjør en risiko for flere komplikasjoner for både mor og barn, både på kort og lang sikt. Risikoen for komplikasjoner avhenger både av alvorlighetsgraden av svangerskapsforgiftningen (mild svangerskapsforgiftning utgjør en lavere risiko enn alvorlig), hvor tidlig svangerskapsforgiftningen inntreer (tidlig sykdomsdebut medfører en større komplikasjonsrisiko) og hvor god medisinsk oppfølging den gravide får (større komplikasjonsrisiko og morbiditet i utviklingsland). I tillegg vil eventuelle andre sykdomstilstander hos mor kunne øke risikoen for komplikasjoner ytterligere (3).

Komplikasjoner som kan oppstå hos gravide med alvorlig svangerskapsforgiftning:

- Utvikling av HELLP-syndrom
- Eklampsi
- Placentaløsning
- Akutt nyresvikt
- Leverskade
- Lungeødem
- Tromboemboli
- Hjerneblødning (som følge av hypertensjon)
- Død (sjelden)
- Økt risiko for hjerte-karsykdom senere i livet

Svangerskapsforgiftning utgjør også en trussel mot fosteret. Ved tidlig svangerskapsforgiftning, det vil si svangerskapsforgiftning som inntreer før uke 34 av svangerskapet, ser man ofte infarkter i placenta og redusert fostervekst (1,3).

Svangerskapsforgiftning er en kjent årsak til intrauterin veksthemming (IUGR) hos fosteret, og denne komplikasjonen ses hos 10-25 % av fostrene der mor har hatt svangerskapsforgiftning (3). Intrauterin veksthemming er igjen assosiert med strukturelle og dynamiske forandringer i arteriene til barnet, og disse forandringene vedvarer til voksen alder og gir økt risiko for kardiovaskulær sykdom senere i livet (16).

Den eneste definitive behandling av svangerskapsforgiftning er forløsning, og alvorlig svangerskapsforgiftning er en av de vanligste årsakene til iatrogen for tidlig fødsel. Dersom tilstanden er stabil vil man foretrekke at kvinnen føder vaginalt framfor keisersnitt (1), men ved alvorlig og/eller tidlig svangerskapsforgiftning vil keisersnitt ofte være eneste utvei, med de komplikasjoner og risikoer det medfører for mor og barn.

De vanligste komplikasjonene som kan oppstå hos barnet som følge av svangerskapsforgiftningen er relatert til for tidlig fødsel, og noen eksempler er

- Perinatal død
- Perinatal hypoksi/asfyksi
- Intrakraniell blødning
- Idiopatisk respiratorisk distress syndrom (IRDS)
- Cerebral parese
- Mental retardasjon

Flere studier har vist at svangerskapsforgiftning er en risikofaktor for utvikling av hjerte-karsykdom senere i livet (10-15). Endotel dysfunksjon og inflammasjon står sentralt i patofysiologien til både svangerskapsforgiftning og hjerte-karsykdom (17, 18, 19) og de deler også flere risikofaktorer, blant annet overvekt, diabetes mellitus, metabolsk syndrom og hypertensjon. Justering for disse risikofaktorene reduserer betydningen av svangerskapsforgiftningen i seg selv for utvikling av hjerte-karsykdom, men den er i følge flere av studiene fortsatt signifikant.

I Norge har dødeligheten av hjerte-karsykdom har siden 1970-årene gått kraftig ned, men hjerte-karsykdom er fortsatt den vanligste dødsårsaken hos både kvinner og menn. Dødsårsaksregisterets tall for 2011 viser at ett av tre dødsfall hos kvinner skyldes hjerte-karsykdom (20). Dette gjør at forebygging av hjerte-karsykdom stadig er et viktig forskningsområde, og forhåpentligvis vil ny kunnskap om sammenhengen mellom svangerskapsforgiftning og senere hjerte-karsykdom kunne bidra til å gi økt kunnskap om hvordan en kan minimalisere påvirkbare risikofaktorer og dermed forebygge hjerte-karsykdom.

2.4 Tromsøundersøkelsen som utgangspunkt for studier av folkehelse

Tromsøundersøkelsen er en helseundersøkelse som ble startet i 1974 på bakgrunn av den høye dødeligheten av hjerte-karsykdommer i Norge. Hovedformålet med undersøkelsen var å finne ut hvilke årsaker som lå til grunn for den observerte høye mortaliteten, samt å finne ut hvordan en kunne forebygge hjerteinfarkt og slag. Siden starten i 1974 har Tromsøundersøkelsen blitt gjennomført seks ganger med 6- års intervaller (referert til som Tromsø 1-6), og har utviklet seg til å inkludere en rekke andre kroniske sykdommer og tilstander (21). Dette, kombinert med en høy andel deltagere blant hele Tromsøs befolkning, gjør den til et godt utgangspunkt for epidemiologiske studier, og det er til

enhver tid et stort antall forskningsprosjekter som benytter data fra en eller flere av de hittil seks Tromsøundersøkelsene som grunnlag for sitt arbeid.

Tromsøundersøkelsen har siden starten vært finansiert av Universitetet i Tromsø, men det har også vært bidrag fra både Statens Helseundersøkelser, Forskningsrådet og flere andre nasjonale og regionale foretak.

Gjennomføringen har generelt tatt utgangspunkt i å invitere alle innbyggere i Tromsø over en viss alder til å delta. Alle deltagerne har fylt ut to spørreskjema, ett forut for undersøkelsen og ett etterpå (med unntak av Tromsø 1 hvor det kun ble benyttet ett spørreskjema), og gjennomført en generell helseundersøkelse med blant annet blodtrykksmåling, registrering av høyde og vekt, etc. I Tromsø 4-6 ble en del av deltagerne også invitert til en mer omfattende helseundersøkelse 2-4 uker etter den første. Kombinasjonen av spørreundersøkelser og helseundersøkelser gir et godt bilde av pasientenes subjektive og objektive helsetilstand, og ved å benytte seg av gjentatte undersøkelser på samme befolkning får man en sjelden mulighet til å kunne studere utvikling av risikofaktorer over tid og observere langtidseffektene av disse.

I den fjerde, og hittil største, Tromsøundersøkelsen i 1994-1995 (Tromsø 4) ble alle Tromsøs kvinner over 25 år invitert til å delta, det vil si 19 078 kvinner. Av disse var det hele 14 293 som takket ja til å delta, og dette gir en deltagelse på hele 74,9 % av alle kvinner i Tromsø på det tidspunktet (22). Det høye deltagerantallet gir et godt utgangspunkt for å kunne studere forekomsten av hypertensive svangerskapskomplikasjoner blant kvinner i Tromsø, og det brede tidsvinduet, fra 1994 og fram til 2013, gjør det sannsynlig at flere av deltagerne har kunnet utvikle hjerte-karsykdom etter undersøkelsen.

2.5 Database for koronar angiografi ved UNN

I 2005 ble det opprettet en database ved UNN for pasienter som har gjennomgått koronar angiografi (CAG-databasen). I denne databasen kan en se om kvinnen har gjennomgått koronar angiografi med resultat 1) funn av glatte kar uten patologiske veggforandringer, 2) funn av aterosklerotisk plakk, 3) funn av koronare stenoser eller okklusjoner. I tillegg registreres variabler som bl.a. lipidstatus, HbA1c, kreatinin, BMI, blodtrykk og røykestatus. Ved å koble data fra Tromsø 4 opp mot CAG-databasen får man mulighet til å se hvilke av kvinnene som har angitt å ha hatt svangerskapsforgiftning i Tromsø 4 som senere har vært innlagt til koronar angiografi, og hva utfallet av undersøkelsen har vært. Dermed vil det

danne seg et bilde av hvilke av kvinnene med svangerskapsforgiftning som utvikler hjerte-karsykdom og hvilke som unngår dette.

2.6 utfordringer ved epidemiologiske studier

Alle epidemiologiske studier er følsomme for ulike typer bias og andre faktorer som kan påvirke resultatet og i verste fall lede til feilaktige resultater og konklusjoner.

Bias kan defineres som enhver systematisk feil som kan spille inn på resultatet av vitenskapelige studier slik at dette avviker fra det som egentlig er tilfelle. Bias kan være tilsiktet eller utilsiktet og kan forekomme i alle faser av et forskningsprosjekt, og vil kunne medføre både over- og underestimering av effekter og forskjeller mellom grupper. Det finnes flere ulike typer bias, og jeg vil her vie litt tid til å definere noen av de formene for bias som kan spille inn i en studie av typen som denne oppgaven omhandler:

Seleksjonsbias omhandler alle former for systematiske feil som påvirker valget av studiepopulasjon. For at resultatene av en forskningsstudie skal være generaliserbare, er man avhengig av at studiepopulasjonen har en sammensetning med tanke på kjønn, alder, eksposisjoner, forutliggende sykdommer, etc. som samsvarer med den populasjonen den er ment å representere. Et eksempel kan være at alle deltagerne i en studie har blitt forespurt om å delta i forbindelse med en medisinsk konsultasjon hos sin fastlege eller på sykehus, det vil da kunne være nærliggende å anta at deltagerne i den studien i snitt vil ha dårligere helse enn det som er gjennomsnittet i befolkningen som er utgangspunkt for studien, og dette vil igjen kunne virke inn på resultatet. Ved en tverrsnittsstudie som Tromsøundersøkelsen unngår man en slik selektering da alle beboere i Tromsø i en vid aldersgruppe inviteres, slik at det eneste de har til felles er bosted. Dog vil man kunne få en selv-seleksjonsbias, det vil si at de som frivillig deltar i en slik studie har andre forutsetninger enn de som velger å ikke delta.

I case-kontroll studier, hvor man ser på en gruppe mennesker med en gitt sykdom eller tilstand og sammenlikner denne gruppen med en gruppe mennesker som ikke har den samme sykdommen eller tilstanden med tanke på eksposisjoner o.l., er det viktig at man selekterer kontroller som samsvarer med casene, såkalte «matched kontrollere», for å forhindre at for eksempel ulik kjønns-, alders- og sosioøkonomisk sammensetning mellom casene og kontrollene spiller inn på resultatet.

Hukommelsesbias kan virke inn ved at ulike forsøkspersoner eller studiedeltagere husker ulike fenomener, eksposisjoner og andre opplysninger i ulik grad. Dette kan for eksempel skyldes ulik tid siden eksponeringen (jo lengre tid det har gått siden det man spør om fant sted, jo større risiko for at deltageren ikke husker eller husker uriktig), at casene husker flere detaljer omkring egen helse eller mulige eksposisjoner de har hørt kan ha sammenheng med sykdommen enn kontrollene, eller rett og slett at deltagere med høy alder kan huske dårligere enn yngre deltagere pga. aldersbetingede faktorer som for eksempel demens.

Responsbias er en type bias som ligger hos studiedeltageren og som kan gjøre at vedkommende svarer feilaktig på spørsmål under intervju. Det kan være mange årsaker til dette, for eksempel at intervjueren stiller ledende spørsmål, at spørsmålet omhandler et ømtålig tema (for eksempel tidligere aborter, rusmiddelbruk, tabubelagte sykdommer, etc.) som studiedeltageren ikke føler seg komfortabel med å være åpen om i en slik situasjon, eller at vedkommende overdimensjonerer sine svar på spørsmål om en gitt eksposisjon dersom han eller hun har hørt at den eksposisjonen kan gi en økt sannsynlighet for sykdom.

Observasjonsbias er en betegnelse for bias som oppstår ved at forskere leter annerledes, oftest hardere, etter resultater i grupper hvor de forventer å finne de observasjonene de ønsker sammenliknet med grupper hvor de ikke forventer å finne slike observasjoner. En måte å unngå observasjonsbias er ved å gjennomføre dobbeltblindede studier hvor observatøren ikke får vite hvilken gruppe den/de han observerer tilhører.

Konfunderende faktorer kan også spille inn og være en kilde til feiltolkninger i epidemiologiske studier. En konfunderende faktor er en variabel som er assosiert både med påvirkningen/eksposisjonen og utfallet i en studie. Et eksempel kan være at en studie viser at høyt inntak av lettbrus er assosiert med økt risiko for hjerte-kar-sykdom, men at det ved nærmere ettersyn viser seg at de som har høyt inntak av lettbrus er diabetikere og/eller personer med høy kroppsmasseindeks (BMI), og at den økte risikoen for hjerte-kar-sykdom bør tilskrives det og ikke inntaket av lettbrus. Svangerskapsforgiftning og hjerte-kar-sykdom deler som nevnt mange risikofaktorer, som for eksempel overvekt, insulinresistens, diabetes og hypertensjon. Dette kan være en potensiell feilkilde i en studie som vår der svangerskapsforgiftning kan ses på som en eksposisjon som vi vet gir økt risiko for hjerte-kar-sykdom.

Validitet kan defineres som i hvilken grad de data eller resultater som man får fra en studie faktisk er sanne. Validiteten av informasjon fra spørreundersøkelser blir det ofte

satt spørsmålstegn ved da det ved slike undersøkelser er pasientens subjektive opplevelser som framstilles, og disse trenger ikke nødvendigvis å samsvare med de objektive funn som har blitt gjort. Når man skal validere opplysninger og funn fra medisinske studier regnes data verifisert fra helseregistre eller pasientjournaler som gullstandard (23, 24).

3.0 Materiale og metoder

3.1 Studiepopulasjon

I Tromsøundersøkelsen 4 deltok 14 293 kvinner, og alle disse ble stilt spørsmål om hvorvidt de hadde født barn. Kvinner som ikke hadde svart på dette spørsmålet (n = 1749) og kvinner som ikke hadde født barn (n=1964) ble ekskludert. Det samme gjaldt kvinnene som hadde født barn, men som ikke hadde svart på spørsmålet om hvorvidt de hadde hatt hypertensjon og/eller proteinuri i mist ett av sine svangerskap (n=434). 2884 kvinner svarte positivt på dette spørsmålet, og av disse hadde 2787 svart på mer detaljerte spørsmål om hvorvidt de hadde hatt hypertensjon, proteinuri eller begge deler. 901 kvinner anga at de hadde hatt preeklampsi (dvs. positivt svar på både hypertensjon og proteinuri), 607 svarte at de hadde hatt svangerskapsbetinget hypertensjon og 1279 hadde hatt normotensiv proteinuri.

Prosjektet ble søkt inn til og godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (godkjent 14.06.2012, referanse 2011/2167) og av personvernombudet ved UNN, Per Bruvold (godkjent 20.12.2012, referanse 2012/4786). Alle deltagere i Tromsøundersøkelsen blir bedt om å gi informert skriftlig samtykke til at deres opplysninger fra spørreskjema og helseundersøkelse kan benyttes til medisinsk forskning. Deltagere som ønsket å reservere seg spesifikt mot deltagelse i vårt prosjekt fikk anledning til dette ved at det ble lagt ut en melding om dette på Tromsøundersøkelsens hjemmesider i februar 2012.

Forut for valideringen fikk jeg hjelp fra en tekniker på institutt for samfunnsmedisin (ISM), UiT som benyttet programmet SAS til å foreta et randomisert uttrekk av 200 av de 2787 kvinnene som i Tromsø 4 hadde angitt hypertensjon og/eller proteinuri samt deres alder. Deretter ble det i samme program foretatt et nytt uttrekk av 200 aldersmatchede kontroller, dvs. kvinner som i Tromsø 4 hadde angitt å ikke ha hatt hverken hypertensjon eller proteinuri i noen av sine svangerskap og som hadde lik aldersfordeling som casene. Data for caser og kontroller ble deretter samlet i én SPSS-fil hvor de ble sortert i stigende rekkefølge etter første siffer i fødselsnummeret slik at caser og kontroller ble blandet om

hverandre. Dette, i tillegg til at opplysninger om hva kvinnene hadde svart på spørsmålet om hypertensjon og proteinuri i svangerskap ble fjernet fra filen, ble gjort for å unngå observasjonsbias i form av at man ville kunne komme til å lete hardere etter dokumentasjon på hypertensjon og proteinuri i journalen til de kvinnene man visste hadde angitt dette.

3.2 Datainnsamling

De variablene fra Tromsø 4 som ble brukt for valideringen var kvinnens fødselsår, kvinnens alder da spørreundersøkelsen ble gjennomført, antall barnefødsler og årstall for disse. For å kunne gjennomføre valideringen av selv-rapporterte svangerskapsopplysninger måtte vi kunne søke opp og ha tilgang til pasientenes papirjournaler og evt. digitale journaler, så derfor fikk vi også utlevert personnummer og navn på de aktuelle deltakerne.

Selve valideringen ble gjort ved å gå gjennom papirjournaler fra journalarkivet ved UNN og derfra samle inn data for svangerskap og fødsler ved å gå gjennom partogrammer, helsekort for gravide (ble først tatt i bruk på tidlig 80-tall og var derfor kun tilgjengelig hos de kvinnene som hadde født på 80- og 90-tallet), notater fra svangerskapskontroller og journalnotater fra innkomst og opphold på fødeavdeling. Hos de kvinnene der ovennevnte dokumenter ikke kunne finnes i journalen, ble det også lettet etter informasjon i form av svangerskaps- og fødselsanamneser fra senere konsultasjoner ved gynekologisk avdeling og/eller andre innleggelses, både i papirjournal og i digital journal (DIPS).

For hvert svangerskap ble det notert det høyest målte blodtrykket gjennom svangerskapet og eventuell proteinuri. I de journalene der det kun forelå partogram ble blodtrykksmåling og urinstatus notert fra dette, og dette gjenspeiler da kun det blodtrykk og den urinstatus som forelå ved innkomst fødeavdeling. Hypertoni ble definert som et systolisk blodtrykk ≥ 140 mm Hg og/eller et diastolisk trykk ≥ 90 mm Hg. Proteinuri ble definert som et utslag på minimum +1 på urinstiks, og i tillegg ble det notert i en egen kolonne om utslaget på urinstiks var 0, 1, 2 eller 3. I tillegg ble det for hvert av svangerskapene registrert gestasjonslengde, fødselsvekt, forløsningsmetode og eventuelle anføringer om komplikasjoner i tidligere svangerskap og fødsler.

Da datainnsamlingen var ferdig ble datafilen koblet opp mot Tromsø 4 ved hjelp av teknikker ved fakultetsadministrasjonen ved Universitetet i Tromsø, og variablene som omhandlet hypertensjon og proteinuri i svangerskap ble lagt inn. På denne måten ble det mulig å kryssjekke de registrerte data fra journalene med det kvinnene hadde svart i

Tromsø 4. Positiv prediktiv verdi (PPV) ble regnet ut som antall verifisert korrekte svar blant den andelen av kvinnene som hadde svart positivt på spørsmål om hypertensjon og/eller proteinuri i Tromsø 4. Negativ prediktiv verdi (NPV) ble regnet ut som antall verifisert korrekte svar blant kvinnene som hadde svart negativt på det samme spørsmålet.

Data ble registrert og analysert ved bruk av programmet Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, versjon 19.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

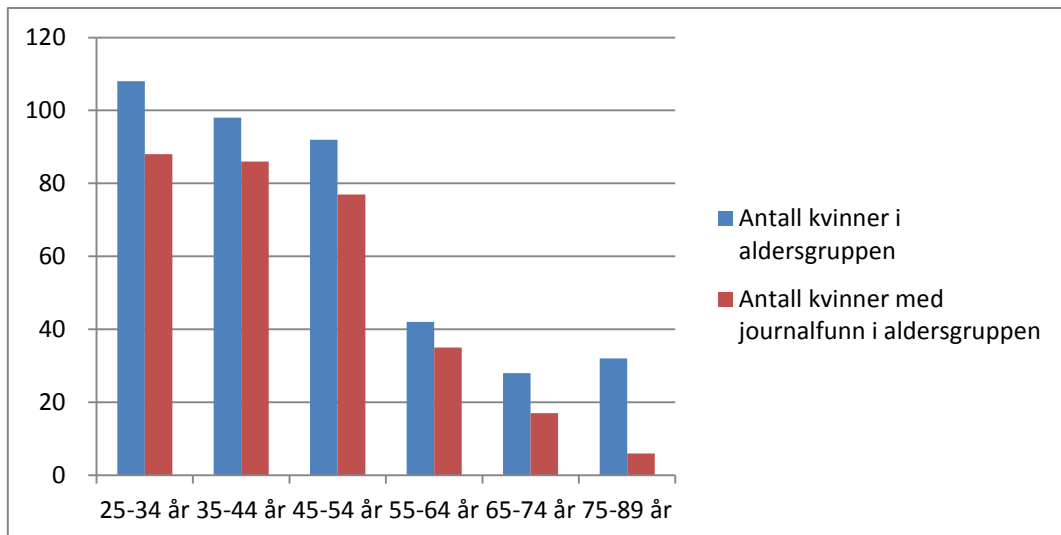
4.0 Resultater

Ved gjennomgang av journalene fant man data om svangerskap og fødsler for 309 av de 400 kvinnene (se tabell 1). 5 kvinner manglet journal i UNNs journalarkiv og 86 kvinner manglet dokumentasjon om svangerskap og fødsler i journalene sine.

Tabell 1: Resultater etter journalgjennomgang

Informasjon om svangerskap funnet		Informasjon om svangerskap mangler		Totalt	
N	%	N	%	N	%
309	77,2	91	22,8	400	100,0

Figur 1 viser hvordan de 400 kvinnene fordeler seg med tanke på deres alder da Tromsøundersøkelsen 4 ble gjennomført, og for hvor mange av deltagerne i aldersgruppen man fant data om svangerskap og fødsler. Deltagerne er fordelt i 10-års-grupper, med unntak av den siste gruppen (75-89 år) som ble slått sammen til en 15-års-gruppe grunnet færre deltagere i denne aldersgruppen.

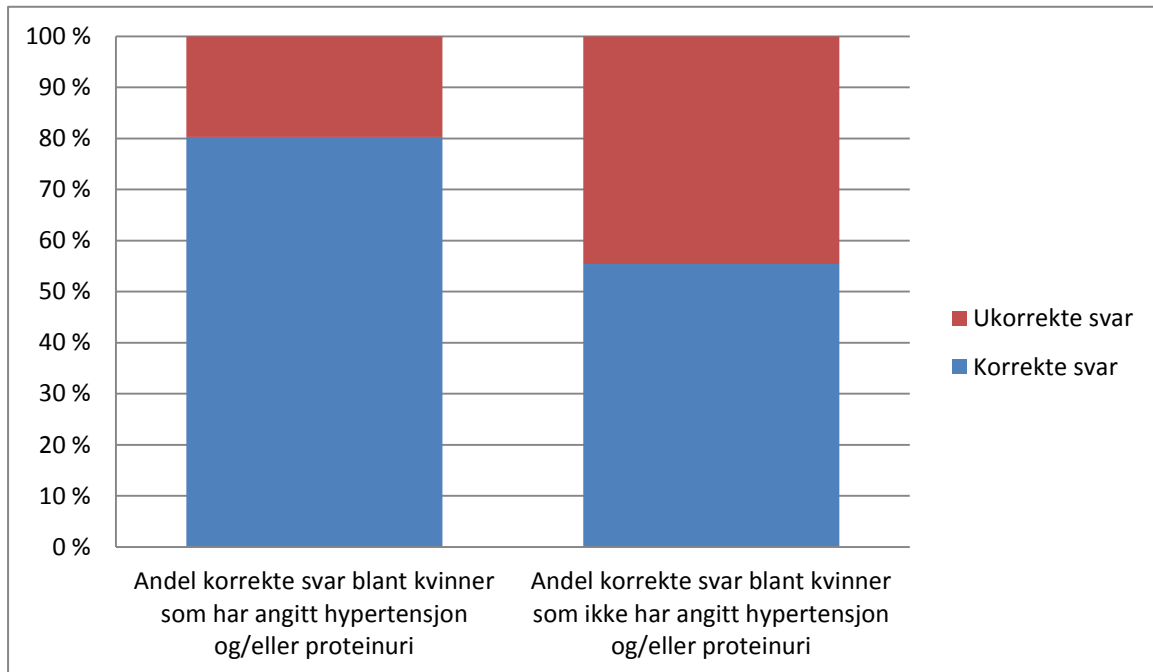


Figur 1: Aldersfordelingen blant kvinnene i validitetsstudien, totalt og blant kvinnene med journalfunn

Av de 309 kvinnene som hadde slik dokumentasjon i journalene sine var det 152 kvinner som i Tromsø 4 hadde angitt å ha hatt hypertensjon og/eller proteinuri i minst ett av svangerskapene (caser) og 157 kvinner som ikke hadde angitt slike svangerskapskomplikasjoner (kontroller). Av tabell 2 og figur 2 framgår det at 122 av 152 av casene har svart korrekt på dette spørsmålet, og dette gir en positiv prediktiv verdi (PPV) på 80,3 %. For kontrollene ser vi at 87 av 157 har svart korrekt, noe som gir en negativ prediktiv verdi (NPV) på 55,4 %.

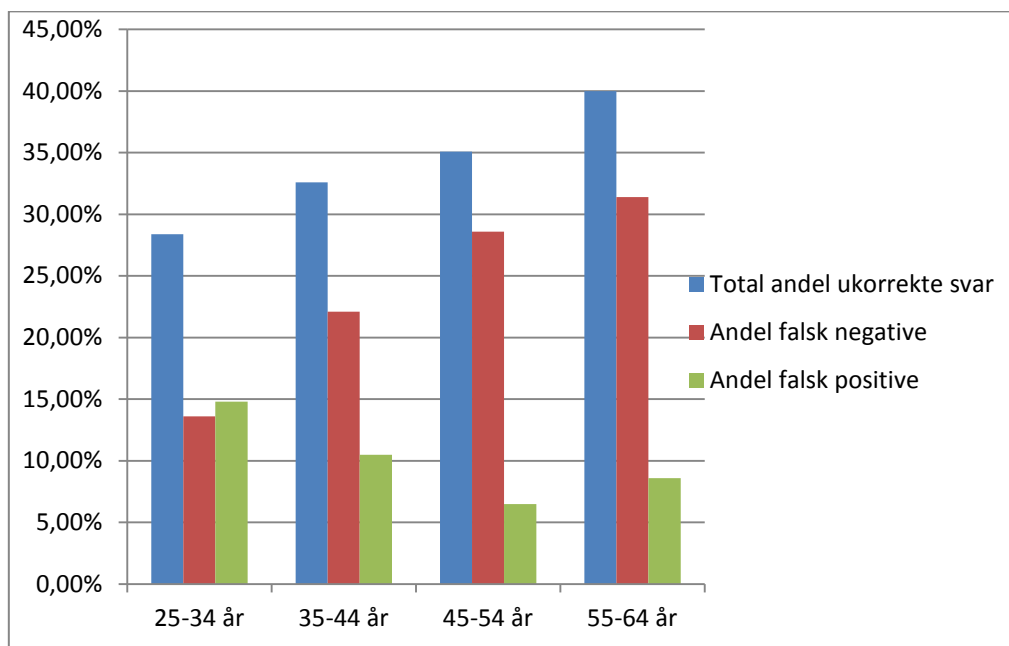
Tabell 2: Validering av selvrapporterte opplysninger om hypertensjon og proteinuri i svangerskap i Tromsø 4

		Bekreftet hypertensjon og/eller proteinuri i minst ett av svangerskapene		Totalt
		0	1	
Tromsø 4: Har du hatt hypertensjon og/eller proteinuri under graviditeten?	0	87	70	157
	1	30	122	152
Totalt		117	192	309



Figur 2: Andel korrekte svar blant kvinnene med journalfunn

Av tabell 2 ser vi at det var 70 falsk negative og 30 falsk positive blant de 309 kvinnene med journalfunn. Figur 3 viser hvordan disse er fordelt i forhold til deltagerens alder da undersøkelsen fant sted. NB: Aldersgruppene 65-74 år og 75-89 år ble ikke inkludert i denne analysen på grunn av at andelen deltagere med journalfunn i disse gruppene var betydelig lavere, se forklaring i diskusjonsdelen.



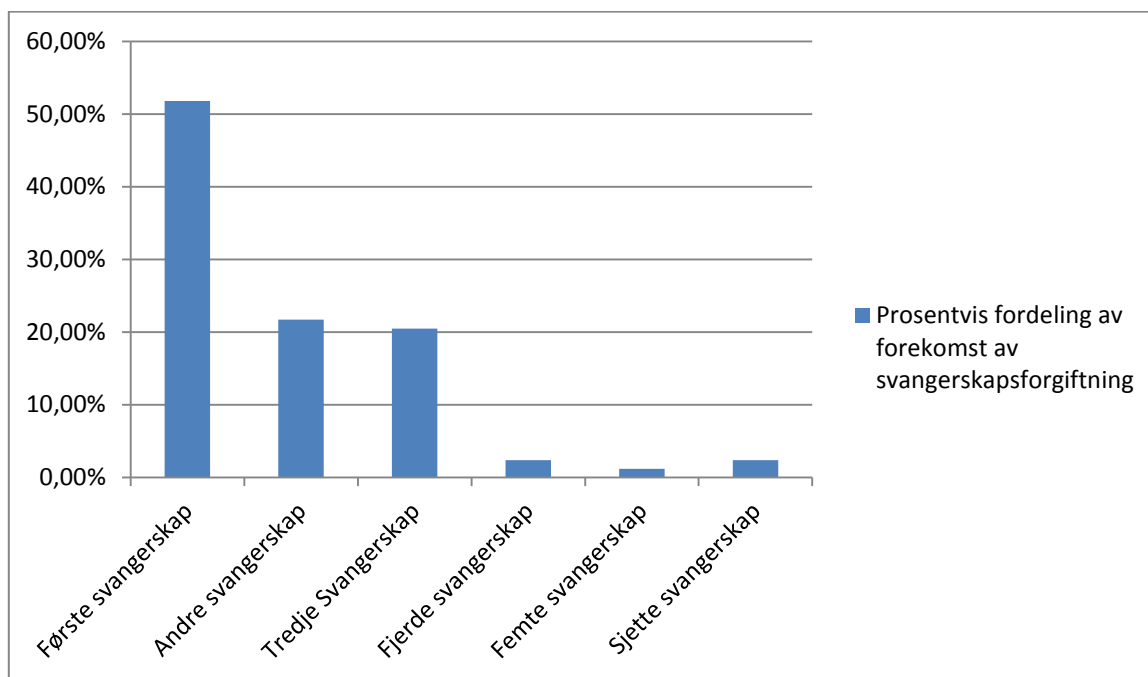
Figur 3: Andel korrekte svar fordelt på 10-års aldersgrupper

Hypertensjon og/eller proteinuri ble bekreftet hos **62,1 %** (192 av 309) av kvinnene, det vil si blant både caser og kontroller. Av disse var det **72,4 %** (139 av 192) som hadde hatt hypertensjon og/eller proteinuri i det første svangerskapet.

43,2 % (83 av 192) av disse hadde hatt svangerskapsforgiftning, det vil si at de hadde både hypertensjon og proteinuri i samme svangerskap. 13 av de 83 kvinnene hadde svangerskapsforgiftning i mer enn ett av svangerskapene. Tabell 2 og figur 4 gir en oversikt over hvordan forekomsten av svangerskapsforgiftning var fordelt i forhold til paritet hos de 83 kvinnene.

Tabell 2: Forekomst av svangerskapsforgiftning i forhold til paritet

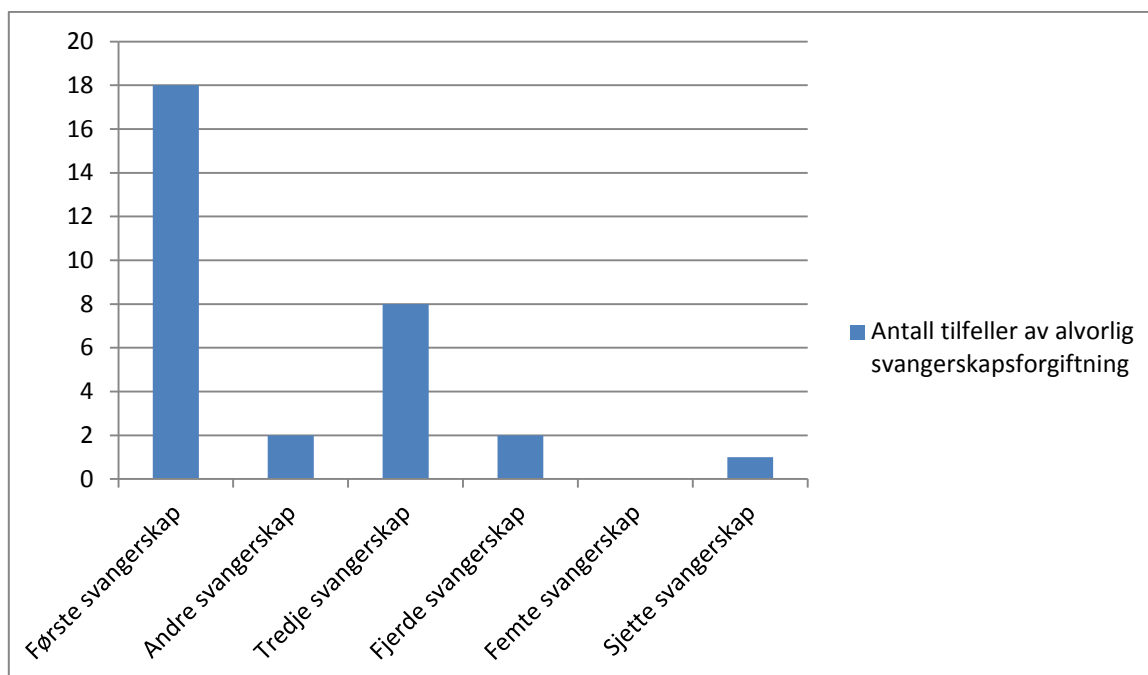
	Første svangerskap	Andre svangerskap	Tredje svangerskap	Fjerde svangerskap	Femte svangerskap	Sjette svangerskap	Totalt
Antall	43	18	17	2	1	2	83



Figur 4: Prosentvis fordeling av forekomst av svangerskapsforgiftning i forhold til paritet

Jo mer alvorlig graden av svangerskapsforgiftning er, jo mer øker risikoen for komplikasjoner, deriblant risiko for utvikling av hjerte-karsykdom. 31 av svangerskapene i

validitetsstudien oppfylte kriteriene for alvorlig svangerskapsforgiftning. Figur 5 viser hvordan disse fordeler seg i forhold til paritet.



Figur 5: Antall tilfeller av alvorlig svangerskap, fordelt på paritet

5.0 Diskusjon

5.1 Resultatene av valideringsarbeidet - samsvar mellom selvrapporterte opplysninger og faktiske funn

Av resultatene ser man at samsvaret mellom selvrapporterte opplysninger og faktiske funn er 80,3 % blant kvinnene som har angitt hypertensjon og/eller proteinuri i ett eller flere svangerskap. Dette må sies å være et godt resultat, særlig med tanke på at noen av svangerskapene inkludert i denne studien fant sted nesten 70 år forut for spørreundersøkelsen og det dermed er naturlig at detaljer rundt svangerskap og fødsler kan være glemt. Dette resultatet stemmer også godt overens med en nyere norsk studie som har tatt for seg validiteten til diagnosen svangerskapsforgiftning i Medisinsk Fødselsregister, hvor diagnosen ble bekreftet i 88,3 % av de 966 svangerskapene som ble gjennomgått (25). Gjennomsnittsalderen blant alle deltagerne i Tromsøundersøkelsen var 46,9 år, eldste deltager var 97 år og den yngste var 25 år (22). Da sier det seg selv at det er en stor sannsynlighet for at de eldste deltagerne, som kanskje hadde sine svangerskap

for så mye som 70-80 år siden, ikke vil huske detaljer omkring dette i like stor grad som kvinner som var gravide på 80- og 90-tallet. I tillegg vil det være vanskeligere å finne informasjon om svangerskap blant de eldre deltagerne enn de yngre, på grunn av andre systemer for journalføring, at de fødte på avdelinger eller fødestuer som ikke lenger eksisterer eller at flere av deres barn ble født hjemme, noe som ikke var uvanlig på den tiden. Av figur 1 ser vi at andelen kvinner med journalfunn er betraktelig lavere i aldersgruppen 75-89 år sammenliknet med de andre gruppene.

Andelen korrekte svar blant kontrollene er dog bare 55,4 %, og dette gir en høy andel falskt negative (44,6 %, n=70), det vil si kvinner som har angitt å ikke ha hatt hypertensjon og/eller proteinuri, men som allikevel har fått påvist dette under valideringsarbeidet. En del av forklaringen til dette spriket i samsvar mellom selvrapporterte opplysninger og faktiske forhold kan være hukommelsesbias, det vil si at de kvinnene som har fått diagnosen svangerskapsforgiftning, svangerskapsbetinget hypertensjon eller kronisk hypertensjon husker detaljene omkring dette bedre enn de som ikke har fått fortalt at de har en slik diagnose. Særlig i tilfellene av alvorlig og/eller tidlig svangerskapsforgiftning vil jo kvinnen kanskje huske hendelser som at hun ble innlagt forut for fødselen og måtte være sengeliggende, kanskje ble barnet født før termin og/eller hun ble forløst med hastekeisersnitt, eventuelt at barnet måtte ligge på intensivavdeling eller at hun måtte komme tilbake og kontrollere blodtrykk og urin jevnlig etter fødselen. Dette er ting som kan gjøre det lettere å huske detaljer enn om man var frisk i svangerskapet eller bare hadde en mild svangerskapsforgiftning helt på slutten av svangerskapet som ikke fikk noen utfall for forløsningen eller tiden etter fødsel. I tillegg vil jo en økende tid siden svangerskapene gi en økende forekomst av hukommelsesbias, både fordi man husker dårligere jo lenger tid det har gått siden svangerskapene, men også fordi de eldste deltakerne i en tverrsnittsstudie som Tromsøundersøkelsen kan være så gamle at de husker dårligere av rent aldersbetingede årsaker. Dog er jo caser og kontroller aldersmatchede, så dette forklarer ikke hvorfor det er en så uttalt forskjell i korrekte svar mellom de to gruppene.

For å se hvorvidt kvinnenes alder da de deltok i Tromsø 4 har betydning for i hvilken grad de har svart korrekt på spørsmålet om hypertensjon og proteinuri i svangerskap, kjørte jeg en analyse på hvor stor andel ukorrekte svar, henholdsvis falsk positive og falsk negative, det var innenfor hver aldersgruppe blant de 309 kvinnene som hadde journalfunn. Den yngste aldersgruppen, 25-39 år (n=88), hadde den høyeste andelen falsk positive (14,8 %). Den eldste aldersgruppen i analysen, 55-64 år (n=35), hadde den høyeste andelen falsk negative (31,4 %). Andelen falsk positive var synkende med økende alder mens andelen

falsk negative økte med økende alder. Den totale andelen ukorrekte svar var lavest i den yngste aldersgruppen, økte med økende alder blant deltagerne og var høyest i den eldste aldersgruppen (40 %). Kvinnene i den eldste aldersgruppen vil i snitt ha flere år siden forrige fødsel enn gjennomsnittet i den yngste gruppen, og det er da naturlig at graden av detaljert hukommelse om svangerskap og fødsler vil svekkes i takt med økende tid siden svangerskapene fant sted. Siden andelen falsk negative øker med økende alder ved undersøkelsestidspunktet mens andelen falsk positive synker med økende alder, ser vi at det foreligger en hukommelsesbias som er forskjellig på kort og lang sikt. I den yngste aldersgruppen er det fler falsk positive (14,8 %) enn falsk negative (13,6 %), mens for den eldste aldersgruppen er det nesten fire ganger så mange falsk negative (31,4 %) som falsk positive (8,6 %). En mulig forklaring til denne økningen i falsk negative med økende alder på deltagerne kan være at de som har hatt hypertensjon og/eller proteinuri av en slik grad at de har hatt subjektive symptomer og/eller at det har fått konsekvenser i form av for eksempel for tidlig fødsel, operativ forløsning, sykeleie før og etter fødsel, komplikasjoner hos barnet, etc. i større grad husker dette sammenliknet med de som har hatt en mildere grad som ikke har gitt opphav til subjektive symptomer eller fått noen konsekvenser for deres og/eller barnets helse i svangerskapet, under fødselen eller post partum.

Det kan også tenkes at en del av de falskt negative ikke har vært klar over at de har fått påvist hypertensjon og/eller proteinuri, for eksempel på grunn av misforståelser om hvilke funn som har blitt gjort eller at lege/jordmor ikke har opplyst tydelig nok om dette. Gjennomgangen av journalene i forbindelse med valideringsarbeidet har også vist at selv kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning ikke har opplyst dette ved spørsmål om tidligere sykdommer ved anamneseopptak under medisinske konsultasjoner senere i livet. Her kan jo igjen hukommelsen spille inn, men et annet spørsmål er jo hvorvidt leger og jordmødre er flinke nok til å opplyse kvinnene med svangerskapsforgiftning om at dette faktisk er en sykdom og ikke bare et «vanlig besvær» under graviditeten. Den kunnskapen vi i dag har om svangerskapsforgiftning som en predisponerende faktor for utvikling av hjerte-kar-sykdom, gjør at man kanskje bør anmode alle leger til å bli flinkere til å stille mer detaljerte spørsmål om hvorvidt det har vært påvist hypertensjon og /eller proteinuri i svangerskap når man tar opp anamnese, spesielt hos kvinner som er under utredning for hjerte-karsykdom.

En annen forklaring på forskjellen i andel korrekte svar mellom caser og kontroller kan være at de diagnostiske kriteriene for svangerskapsforgiftning kan ha vært definert annerledes på det tidspunktet de aktuelle svangerskapene fant sted. Selv i dag er det ingen generell enighet om et sett med kriterier for diagnosen svangerskapsforgiftning, selv

om det finnes retningslinjer fra blant annet ISSHP og NICE som er ment til å kunne gjelde over hele verden. Det eldste svangerskapet som ble trukket ut til å inngå i valideringen er fra 1927 og de nyeste er fra 1995, og det er helt umulig å finne noen oversikt over hva som har vært de gjeldene kriteriene for svangerskapsforgiftning til enhver tid, eller hvordan kriteriene for svangerskapsforgiftning har endret seg fram til i dag. Dog må man kunne anta at de har avveket noe fra dagens mest brukte definisjoner, slik at en del av forklaringen på den høye andelen falskt negative blant kontrollene skyldes at noen av dem kan ha falt utenfor de definisjoner som da var rådende, mens de samme kvinnene oppfyller den definisjonen som er nevnt innledningsvis som vel er den mest anerkjente definisjonen av svangerskapsforgiftning per i dag. Det er ingen tvil om at en generell enighet om én standardisert definisjon hadde gjort det mye enklere å utføre studier om svangerskapsforgiftning, ikke minst også for å kunne sammenlikne populasjoner i ulike land.

I mange epidemiologiske studier, særlig case-kontroll-studier, bør man også være oppmerksom på en mulig risiko for responsbias, for eksempel at respondenten bevisst svarer ukorrekt på et spørsmål (for eksempel underestimerer eller overestimerer svaret på spørsmål som omhandler livsstil fordi man skammer seg over røyking, kosthold, eller liknende) eller at økt fokus i media på sammenhenger mellom eksposisjon og sykdom kan gjøre at spesielt caser blir særlig oppmerksomme på enkelte eksposisjoner de mener seg utsatt for som en forklaring på den oppståtte sykdommen, og dermed bevisst eller ubevisst svarer ukorrekt på spørsmål om disse. I denne studien finner jeg det dog lite sannsynlig at responsbias har spilt inn i noen særlig grad, delvis fordi sammenhengen mellom svangerskapsforgiftning og økt risiko for senere hjerte-kar-sykdom ikke var kjent i 1994-95 da Tromsøundersøkelsen 4 ble gjennomført, og delvis fordi svangerskapsforgiftning ikke har noen klar assosiasjon til livsstil eller andre «selvforskyldte» årsaker, og dermed er det lite sannsynlig at kvinnene i Tromsø 4 har underrapportert opplysninger som omhandler svangerskapsforgiftning pga. skamfullhet eller andre følelsesmessige årsaker.

Styrkene til denne oppgaven er at et relativt høyt antall journaler (400) er gjennomgått. Siden data er hentet fra Tromsøundersøkelsen som er en longitudinell tverrsnittsstudie med frivillig deltagelse, foreligger det ikke noen form for seleksjonsbias. I tillegg har validitetsstudien vært «blindet» ved at jeg ikke visste hvorvidt kvinnene hadde svart positivt eller negativt på spørsmål om hypertensjon og proteinuri i svangerskap før etter at jeg var ferdig med å gå gjennom journalene. Dette gjør at jeg har unngått observasjonsbias i form av at jeg hadde kunnet komme til å lete hardere etter data som kunne bekrefte hypertensjon og/eller proteinuri i svangerskap i journalene til de kvinnene

jeg visste hadde angitt å ha hatt dette. Hos de kvinnene der data om svangerskap og fødsler ikke kunne finnes i journalen, ble det også lett etter informasjon i form av svangerskaps- og fødselsanamneser fra senere konsultasjoner ved gynekologisk avdeling og/eller andre innleggelses, både i papirjournal og i digital journal (DIPS). Det vil si at det er lite sannsynlig at noen av deltagerne mangler data fordi dette har blitt oversett.

En relativt stor andel av kvinnene i studien, 91 av 400 (22,8 %), har manglende data, 5 på grunn av manglende journal og 86 på grunn av manglende eller mangelfulle opplysninger om svangerskap i journalen. Man kan jo tenke seg at en så stor andel manglende data kan utgjøre en stor forskjell i resultatet til slutt, men man ser at antall kvinner med manglende data har fordelt seg noenlunde likt mellom caser og kontroller (48 blant casene og 43 blant kontrollene), og derfor er det i dette tilfellet grunn til å tro at resultatet ville blitt ganske likt også dersom man fant opplysninger om blodtrykk og urinfunn i svangerskapene hos alle de 400 kvinnene. En annen

Data som kommer fra spørreundersøkelser gjenspeiler deltagerens subjektive opplevelser og er ikke alltid i samsvar med de faktiske hendelser. Coolmans validitetsstudie av selvrapporterte opplysninger om svangerskapsforgiftning viste at bare halvparten av kvinnene som hevdet å ha hatt svangerskapsforgiftning oppfylte ISSHPs kriterier for diagnosen (26). I tillegg vil spørsmålet om svangerskapsforgiftning i takt med økende tid siden svangerskapet være utsatt for økende hukommelsesbias. En viktig del av prosjektet og bakgrunnen for denne oppgaven var derfor å gjennomføre en validering av selvrapporterte svangerskapsopplysninger fra Tromsø 4 for å kunne se i hvor stor grad kvinnene opplyser korrekt om svangerskapsforgiftning. Dette både for å se om en i det hele tatt kan bruke disse selvrapporterte data som grunnlag for en kobling opp mot CAG-databasen, men også for å kunne dokumentere hvor stor feilmargin vi må operere med når vi benytter disse opplysningene som grunnlag for videre forskning.

Siden det er kvinnene som har angitt å ha hatt hypertensjon og/eller proteinuri i svangerskap som skal danne grunnlaget for det videre arbeidet med prosjektet med kobling opp mot angiografidatabasen ved UNN, er det i første omgang viktigst at det er et godt samsvar mellom selvrapporterte opplysninger og funn hos disse kvinnene. Ved å gjennomføre denne validitetsstudien har man fått bekreftet at det er godt samsvar, og vi har også fått en dokumentasjon på hvor stor feilmargin vi må operere med når vi skal bruke kvinnenens selvrapporterte opplysninger som utgangspunkt for seleksjon til videre kobling opp mot angiografidatabasen.

5.2 Andre funn

Vi ser av resultatdelen at hypertensjon og/eller proteinuri ble bekreftet hos 192 av 309 kvinner (62,1 % av kvinnene som hadde journal som inneholdt svangerskapsopplysninger). Av disse hadde 72,4 % hatt disse komplikasjonene i sitt første svangerskap, noe som stemmer godt med andre statistikker som har vist at 65-75 % av kvinner med svangerskapsforgiftning er førstegangsfødende.

43,2 % av de 192 kvinnene hadde hatt både hypertensjon og proteinuri i samme svangerskap, og oppfyller dermed kriteriene for diagnosen svangerskapsforgiftning. Tall for 2011 fra Medisinsk fødselsregister viser at 60,6 % (1794 av 2960 kvinner) av kvinnene som er registrert med en hypertensiv tilstand i sitt svangerskap har svangerskapsforgiftning, men da er ikke kvinner med kronisk hypertensjon registrert som med hypertensiv tilstand i svangerskapet (4). Om lag 1-2 % av gravide har kronisk hypertensjon (8). Dersom man overfører dette estimatet til de 60 319 fødslene i 2011, vil det si at om lag 905 (1,5 %) av disse svangerskapene var komplisert av kronisk hypertensjon. Legger vi disse 905 til de 2960 kvinnene som er registrert med svangerskapsbetinget hypertensjon og svangerskapsforgiftning, ender vi opp med at 3865 av 60 319 svangerskap i 2011 var komplisert av kronisk hypertensjon eller hypertensive svangerskapskomplikasjoner. Da utgjør de 1794 kvinnene med svangerskapsforgiftning 46,4 % av det totale antall kvinner med hypertensjon og/eller proteinuri i svangerskap, og dette stemmer godt overens med denne studiens resultat som viser at 43,2 % av kvinnene med hypertensjon og/eller proteinuri i svangerskapet hadde svangerskapsforgiftning.

Risikoen for både kortsiktige og langsiktige komplikasjoner av svangerskapsforgiftning øker som kjent blant annet med svangerskapsforgiftningens alvorlighetsgrad. Insidensen av alvorlig svangerskapsforgiftning i denne populasjonen var 10 % (31 av 309), det vil si at 37,3 % av svangerskapene komplisert av svangerskapsforgiftning (31 av 83) hadde en alvorlig form. Dette stemmer godt overens med en amerikansk studie som tok for seg en database med epikriser av 300 000 fødsler i USA, hvor det kom fram at om lag en tredjedel av alle tilfeller av svangerskapsforgiftning var klassifisert som alvorlig (27).

5.3 Konklusjon

Ved å gjennomføre denne validitetsstudien har vi sett at 80,3 % av kvinnene som i Tromsø 4 har angitt å ha hatt hypertensjon og/eller proteinuri har svart korrekt på dette. Det er med andre ord godt samsvar mellom de selvrapporterte svangerskapsopplysningene og faktiske funn hos disse kvinnene. Vi har også fått en dokumentasjon på hvor stor feilmargin vi må operere med når vi skal bruke kvinnenes selvrapporterte opplysninger som utgangspunkt for seleksjon til videre kobling opp mot angiografidatabasen.

Den høye andelen falsk negative (44,6 %) vil gjøre det til en større utfordring å finne reelle assosiasjoner. Samtidig har vi nå fått et mål på omfanget av denne skjevheten, og det betyr at eventuelle funn som gjøres, til tross for denne utfordringen, vil være av betydning.

6.0 Referanser

1. Haram K, Bjørge L, Guttu K, Bergsjø P. Preeklampsi - en oversikt. Tidsskr Nor Legeforen. 2000;120:1437-42.
2. International Society for the Study of Hypertension - The Classification and Diagnosis of the Hypertensive Disorders of Pregnancy [internett]. [Oppdatert 2012-12-12; hentet 2013-05-15]; Tilgjengelig fra:
<http://www.isshp.org/files/isshp/images/ISSHP%20guideline.pdf>
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005;365:785-99.
4. Medisinsk Fødselsregister. Fødsler i Norge 2011. Folkehelseinstituttet, Oslo, 2013.
5. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai B. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Pregnancy Hypertens. 2013;3(1):44-47.
6. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1982;142:159-67.
7. Øian P, Henriksen T, Andersgaard AB. Eklampsi. Tidsskr Nor Legeforen. 1999;119:1731.
8. Øian P, Henriksen T, Sviggum O. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner. I: Dalaker K, Nøstdahl W, Nilsen ST, Løvset T, Jerve F, red. Veileder i fødselshjelp 1998. Oslo: Den norske lægeforening, 1998:94-7.
9. Austgulen R. Ny kunnskap om mekanismer bak preeklampsi. Tidsskr Nor Legeforen. 2004;124:21-4.
10. Haukamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for Subsequent Coronary Artery Disease After Preeclampsia. Am J Cardiol. 2004 Mar 15;93:805-808.

11. Valdés G, Quezada F, Marchant E, von Schultendorff A, Morán S, Padilla O, et al. Association of Remote Hypertension in Pregnancy With Coronary Artery Disease: A Case-Control Study. *Hypertension*. 2009 Apr;53(4):733-38.
12. Ness RB, Hubel CA. Risk for Coronary Artery Disease and Morbid Preeclampsia: A Commentary. *Ann Epidemiol*. 2005 Oct;15(9):726-33.
13. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in Pregnancy and Later Cardiovascular Risk: Common Antecedents? *Circulation*. 2010 Aug 10;122:579-84.
14. Berends AL, de Groot CJ, Sijbrands EJ, Sie MP, Benneheij SH, Pal R, et al. Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertension*. 2008;51:1034-41.
15. Andersgaard A, Acharya G, Mathiesen EB, Johnsen SH, Straume B, Øian P. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb;206(2):143.e1-143.e8.
16. Svangtun H, Greve G, Leirgul E, Berg A. Intrauterin veksthemming og vaskulære forandringer hos nyfødte. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2008;128:177-9
17. Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18):1846-53.
18. Kvehaugen AS, Dechend R, Ramstad HB, Troisi R, Fugelseth D, Staff AC. Endothelial Function and Circulating Biomarkers Are Disturbed in Women and Children After Preeclampsia. *Hypertension*. 2011 Jul;58(1): 63-9
19. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Feb;180:499-506.

20. Dødsårsaksregisteret. Dødsfall, etter årsak. Hele landet. 1991-2011. Folkehelseinstituttet, Oslo, 2013.
21. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: The Tromsø Study. *Int J Epidemiol*. 2012;41:961-67.
22. The Fourth Tromsø Study [Internet]. [oppdatert 2012 May 14; hentet 2013 May 28]; Tilgjengelig fra:
http://uit.no/ansatte/organisasjon/artikkel?p_menu=42374&p_document_id=91823&p_dimension_id=88111.
23. Pont LG, Denig P, van der Molen T, van der Veen WJ, Haaijer-Ruskamp FM. Validity of performance indicators for assessing prescribing quality: the case of asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;59(11):833-40.
24. Januel J-M, Luthi J-C, Quan H, Borst F, Taffé P, Ghali W, et al. Improved accuracy of co-morbidity coding over time after the introduction of ICD-10 administrative data. *BMC Health Serv Res* [elektronisk artikkel]. 2011 Aug 18 [hentet 2013-05-28];11: doi:10.1186/1472-6963-11-194 [10 s.]. Tilgjengelig fra:
<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/194>.
25. Thomsen L, Klungsoyr K, Roten L, Tappert C, Araya E, Baerheim G, et al. Validity of the diagnosis of pre-eclampsia in the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* [elektronisk artikkel]. 2013 Apr 26 [hentet 2013-05-28];doi:10.1111/aogs.12159 [16 s.]. Tilgjengelig fra:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23621424>.
26. Coolman M, de Groot CJ, Jaddoe VW, Hofman A, Raat H, Steegers EA. Medical record validation of maternally reported history of preeclampsia. *J Clin Epidemiol*. 2010 Aug; 63(8):932-7.
27. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):203-12.