

---

## Hyperemesis gravidarum

---

### Inhoud

- Inleiding
- Definitie
- Risicofactoren
- Diagnostiek
- Behandeling
- Aanbevelingen

### Inleiding

Misselijkheid en braken komt bij circa 70-80% van alle zwangeren voor. Hyperemesis gravidarum (HG) is een ernstige vorm van misselijkheid en braken en komt voor bij 0.3-3.6% van de zwangere vrouwen<sup>3</sup>.

De klachten starten vaak in het eerste trimester, waarbij de symptomen verminderen rond de 16 -20e week<sup>1</sup>. Bij < 10% van de zwangeren blijven de klachten persisteren<sup>2</sup>

Indien klachten tot na de 20<sup>e</sup> week persisteren dient er aanvullende diagnostiek te worden ingezet om andere oorzaken van misselijkheid en braken uit te sluiten.

## Definitie

Bij hyperemesis gravidarum (HG) is er sprake van ernstig/ persisterend braken. Er bestaan geen definitieve diagnostische criteria voor misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap. Het is een diagnose per exclusionem. Als leidraad kan gebruik worden gemaakt van de volgende definitie:

Hyperemesis gravidarum is aanhoudend (>3 keer per dag) braken, in combinatie met:

- Verlies van tenminste 5% van het gewicht vóór de zwangerschap
- Klinische verschijnselen van dehydratie (droge slijmvliezen, ingevallen ogen, verlengde capillary refill, hypotensie, tachycardie, oligurie) en ketonurie t.g.v. verminderde intake met later mogelijk een metabole acidose
- Mogelijk elektrolyten disbalans (hyponatriëmie, hypokaliëmie)

## Risicofactoren <sup>[1,10,11,12]</sup>:

- Hyperemesis gravidarum in de voorgeschiedenis
- Meerlingzwangerschappen
- Molagaviditeit
- Voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen
- Preconceptioneel hoog of laag BMI
- Primigravida/ nullipariteit
- Vrouwelijk geslacht van de foetus
- Hyperthyreoïdie
- Pre-existente diabetes mellitus

## Hyperemesis gravidarum en schildklierfunctiestoornissen<sup>7</sup>

Het hCG hormoon heeft een agonistische werking op de TSH receptor en stimuleert daarbij de aanmaak van schildklierhormonen. Bij 50-66% van de patiënten met hyperemesis gravidarum is er sprake van een verlaagd TSH en normaal vrij T4 waarden (subklinische hyperthyreoïdie).

Zwangeren met een blanco voorgeschiedenis voor schildklierandoeningen (m.n. hyperthyreoïdie, struma) zal het TSH rond 20 weken zwangerschapsduur weer normaliseren en behoeft dit geen behandeling of follow up. Bij slechts een klein percentage kan er sprake zijn van een klinische hyperthyreoïdie (thyreotoxicose)<sup>8</sup>.

## Differentiaal diagnose

Het is van belang om andere oorzaken van misselijkheid en braken uit de sluiten. Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan <sup>[1,13]</sup>:

- Gastro-intestinaal: ulcus, cholecystitis/cholelithiasis, gastritis, appendicitis
- Hepatitis
- Pancreatitis
- Pyelonefritis
- Metabole/endocrien: hypercalciëmie, ziekte van Addison, thyrotoxicose
- Medicatie (o.a. antibiotica, antivirale middelen, orale antidiabetica)
- Neurologisch: migraine, verhoogde intracraniale druk, hersentumor (zeldzaam)
- Psychiatrisch: angststoornissen, depressie, eetstoornissen

## Diagnostiek

Neem een volledige anamnese af en doe op indicatie aanvullend lichamelijk onderzoek en beeldvorming om tot de diagnose HG te komen

Noteer bij het eerste consult:

- Gewicht (op indicatie gewicht herhalen in volgende consulten; dan eventueel diëtist in consult)
- Pols, bloeddruk

Aanvullend onderzoek:

- Bloedonderzoek eerste consult: hemoglobine, hematocriet, natrium, kalium, ureum, creatinine, glucose

Breidt het lab onderzoek uit aan de hand van de differentiaal diagnose: ASAT, ALAT, gGT calcium, fosfaat, amylase, TSH, vrij T4, bloedgas.

- Urineonderzoek: urine op ketonen
- Echo: indien nog geen echo, echo verrichten voor bepalen vitaliteit en aspect van de zwangerschap

### Aanbeveling

Bepaal niet routinematig TSH en vrij T4 bij hyperemesis gravidarum<sup>10</sup>. Bepaal dit indien bekend met pre- existente schildklierandoeningen, symptomen passend bij hyperthyreoïdie en/of bij hevige/persisterende hyperemesis gravidarum

### Aanbeveling

Indien de anamnese daar aanleiding aan toe geeft, breidt het lab onderzoek uit om andere oorzaken van misselijkheid en braken in de zwangerschap uit te sluiten

## Behandeling

De behandeling van misselijkheid en braken in de zwangerschap kan door de huisarts behandeld worden

Non- farmacologische therapie bij misselijkheid zonder braken:

- Gembersnoepjes
- Voorkom een lege maag. Kleine maaltijden nuttigen
- Voorkom een overvolle maag. Consumptie van drank het liefst 30 min na of vóór het eten
- Vervang prenatale supplementen met foliumzuur 1dd 0.5 mg

### Farmacologische therapie bij misselijkheid en braken in de 1e lijn

#### **Stap 1:**

Vitamine B6 (Pyridoxine)\*: 3dd10-25 mg per os (p.o) i.c.m. één van de volgende anti-emetica:

- Anti-histaminicum:
  - Dimenhydrinaat(Gravol): 4-6 dd25-50 mg p.o/zetpil
  - Promethazine(Phenergan): 3-6 dd 12.5-25mg p.o
  - Meclozine 1 dd 12.5 mg 's avonds of 2 dd 12.5 mg (Emesafene)

**Stap 2:** Bij persisterende klachten overweeg toevoeging van:

- Dopamine antagonisten
  - Metoclopramide 3 dd 10 mg p.o. (CAVE extrapiramidale symptomen)

Maximale duur 5 dagen, dan opnieuw evaluatie of verlenging van medicatie nodig is

**Stap 3:** Bij persisterende braken is het advies te verwijzen naar de 2e lijn.

### Behandeling in de 2e lijn

#### - **Poliklinische behandeling**

Indien eerder voorgeschreven anti-emetica niet effectief zijn en er geen sprake is van dehydratie, overweeg toevoeging van:

- Ondansetron (Zofran): 3 dd 4 mg p.o lijkt veilig en effectief, bij voorkeur starten na het eerste trimester i.v.m. tegenstrijdige gegevens uit het 1e trimester waarbij er mogelijk een licht verhoogd risico op schizis en op cardiale septumdefecten is<sup>15,16</sup>. Echter ander onderzoek onder 600.000 vrouwen laat dit verhoogde risico op schizis bij ondansetron gebruik niet zien<sup>17</sup>. Bij ernstige hyperemesis zonder resultaat van de overige behandelopties, kan ondansetron wel gegeven worden in 1e trimester na counseling.

#### - **Klinische behandeling**

Overweeg bij persisterend braken met lab afwijkingen, gewichtsverlies >5% of sociale problematiek de zwangere op te nemen

- Labonderzoek
  - Indien nog niet verricht, HG intake lab (zie diagnostiek)
  - Bepaal daarna dagelijks Natrium en Kalium
  - Er is geen toegevoegde waarde voor het dagelijks herhalen van ketonen in urine. Hoewel ketonurie veelal gebruikt wordt als diagnostische test voor hyperemesis gravidarum, blijkt dit uit meta-analyse van 2014 niet betrouwbaar. Tevens is er geen associatie gevonden tussen de mate van ketonurie en de ernst van hyperemesis gravidarum.<sup>14</sup>
- Behandeling
  - Rehydratie 3L NaCl/ 24 uur + KCL in de kolf
  - Thiamine 100 mg i.v.
  - Diëtist in consult
  - Continueer Metocloperamide 3 dd 10 mg i.v **OF** Promethazine 4-6 dd 12.5-25 mg i.v

Indien bovenstaande regimes niet effectief overweeg corticosteroïden: start hydrocortison 2dd 100mg i.v. gedurende 2-3 dagen. Indien geen klinische verbetering mag het abrupt gestopt worden. Bij verbetering van de kliniek afbouwen binnen 2 weken volgens onderstaand schema:

- 1 dd 40 mg prednison p.o ( 1dag)
- 1 dd 20 mg prednison p.o (3 dagen)
- 1 dd 10 mg prednison p.o (3 dagen)
- 1 dd 5 mg prednison p.o (5dagen)

NB: Overweeg corticosteroïden alleen bij ernstige hyperemesis gravidarum zonder effect van initiële therapie. Alleen in overleg/ in opdracht van de gynaecoloog vanwege verhoogd risico op schisis bij gebruik < 10 weken zwangerschapsduur.

Bij toename klachten gedurende de afbouw kan dit schema maximaal 3 keer herhaald worden. De totale duur van de behandeling beperken tot maximaal 6 weken. CAVE ontregeling glykemische regulatie bij pre-existente diabetes of uitlokken diabetes gravidarum.

Bij diabetes en gevallen waarbij corticosteroïden gecontraïndiceerd is overweeg:

- Chlorpromazine 4-6 dd 10-25 mg p.o (dopamine antagonist met extrapiramidale bijwerkingen, orthostatische hypotensie en cardiale geleidingsstoornissen)

Indien herhaald braken of braken > 16 weken zwangerschapsduur consult MDL arts (maag darm lever arts)/ echo bovenbuik voor het uitsluiten van andere pathologie.

Bij alle patiënten met misselijkheid en braken:

- Overweeg maagbescherming indien maagklachten: omeprazol 1dd20-40mg of Pantoprazol 1dd 40mg
- Vitamine B complex 1 dd 1 tab

**Aanbeveling**

Bij patiënten die niet reageren op single-medicatie, moet een combinatie regime gegeven worden

**Aanbeveling**

Indien persisterende klachten en falen 1e lijn therapie is het advies aan huisartsen om zwangeren te verwijzen naar de 2<sup>e</sup> lijn

**Aanbeveling**

Het advies is om geen ketonen te bepalen voor de ernst of het beloop van HG. Het advies is te varen op de kliniek

**Aanbeveling**

Bij herhaald braken of braken > 16 weken AD uitbreiding lab onderzoek /echo abdomen naar de differentiaal diagnose, alvorens ICC MDL arts voor het uitsluiten van andere pathologie  
Overweeg diagnostiek H. Pylori

**Aanbeveling**

Volg het stappenplan in de behandeling van HG. Overweeg corticosteroiden alleen bij ernstige therapieresistente hyperemesis gravidarum

## Aanbevelingen

- Bepaal niet routinematig TSH en vrij T4 bij hyperemesis gravidarum. Bepaal dit indien bekend met pre- existente schildklieraandoeningen, symptomen passend bij hyperthyreoïdie en/of bij hevige/persisterende hyperemesis gravidarum
- Indien de anamnese daar aanleiding aan toe geeft, breidt het lab onderzoek uit om andere oorzaken van misselijkheid en braken in de zwangerschap uit te sluiten
- Bij patiënten die niet reageren op single-medicatie, moet een combinatie regime gegeven worden
- Indien persisterende klachten en falen 1e lijn therapie is het advies aan huisartsen om zwangeren te verwijzen naar de 2<sup>e</sup> lijn
- Het advies is om geen ketonen te bepalen voor de ernst of het beloop van HG. Het advies is te varen op de kliniek
- Bij herhaald braken of braken > 16 weken AD uitbreiding lab onderzoek /echo abdomen naar de differentiaal diagnose, alvorens ICC MDL arts voor het uitsluiten van andere pathologie. Overweeg diagnostiek H. Pylori
- Volg het stappenplan in de behandeling van HG. Overweeg corticosteroiden alleen bij ernstige therapieresistente hyperemesis gravidarum

## Bronnen

- [1] P. S. M. C. M. M. Judith A Smith, "Nausea and vomiting of pregnancy: Clinical findings and evaluation, 2020 2020. [Online]. Available: [https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-clinical-findings-and-evaluation?search=hyperemesis%20gravidarum%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=2~141&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-clinical-findings-and-evaluation?search=hyperemesis%20gravidarum%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~141&usage_type=default&display_rank=2).
- [2] Z. Q. O'Brien B, "Variables related to nausea and vomiting during," *Birth.* ,pp. 22:93-100., 1995.
- [3] e. a. Havnen GC, "Women's perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum - a descriptive interview study," *Scand J Prim Health Care*, pp. 37:30-40., 37:30-40
- [4] B. Dr M Shehmar MRCOG and K. S. Dr MA MacLean MRCOG, "The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum," *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, p. 2, june 2016.
- [5] M. I. [ a. M. S. Shunji Suzuki, "Ptyalism gravidarum," *North American Journal of Medical Sciences*, pp. 1(6):303-304, nov 2009.
- [6] <https://mobiel.voedingscentrum.nl/encyclopedie/vitamine-b6.aspx>
- [7] ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists Nausea and vomiting of pregnancy
- [8] Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid.* 1999 Jul;9(7):653-7. doi: 10.1089/thy.1999.9.653. PMID: 10447009.
- [9] Malek NZH, Kalok A, Hanafiah ZA, Shah SA, Ismail NAM. Association of transient hyperthyroidism and severity of hyperemesis gravidarum. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017 Mar 23;30(3):/j/hmbci.2017.30.issue-3/hmbci-2016-0050/hmbci-2016-0050.xml. doi: 10.1515/hmbci-2016-0050. PMID: 28333653
- [10] Pre-Pregnancy Risk Factors for Severe Hyperemesis Gravidarum: Korean Population Based Cohort Study HoYeonKim1,GeumJoonCho1,\* ,SoYeonKim1,Kyu-MinLee2,KiHoonAhn1 , Sung WonHan2, Soon-Cheol Hong 1, Hyun Mee Ryu3, Min-Jeong Oh 1, Hai-Joong Kim 1 and Seung Chul Kim 4
- [11] Hyperemesis gravidarum that requires hospitalization and the use of antiemetic drugs in relation to maternal body composition. Marie Cedergren et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr
- [12] Risk Factors for Hyperemesis Gravidarum Requiring Hospital Admission During Pregnancy Fell, Deshayne B. MSc1; Dodds, Linda PhD1; Joseph, K S. MD, PhD1; Allen, Victoria M. MD, MSc2; Butler, Blair MD2
- [13] Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. Rupsa C Boelig 1 , Samantha J Barton 2 , Gabriele Saccone 3 , Anthony J Kelly 4, Steven J Edwards 2 , Vincenzo Berghella 1



- [14] Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis  
Maartje N. Niemeijer, MD; Iris J. Grooten, MD; Nikki Vos, MD; Joke M. J. Bais, MD; Joris A. van der Post, MD; Ben W. Mol, MD; Tessa J. Roseboom, PhD; Mariska M. G. Leeflang, PhD; Rebecca C. Painter, MD K
- [15] Anderka et al. Birth Defects Res A Clin Teratol, 2012.
- [16] Danielsson et al. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. Reprod Toxicol 2014.
- [17] Pasternak et al. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. N Engl J Med 2013.

<b>Auteur</b>	Archana Ganpat, ANIOS Bianca Tang, ANIOS
<b>Akkoord door</b>	Drs. Charles, gynaecoloog
<b>Uitgebracht</b>	Augustus 2021