



Met Nederlands onderzoek op weg naar meer kennis en minder praktijkvariatie Hyperemesis gravidarum: van 'uitgekotst' onderwerp naar betere zorg

drs. Annemijn de Ruigh
drs. Arnoud Kastelein

De royalty-pers schrijft begin september 2017 enthousiast over de zwangerschap van Kate Middleton. De Hertogin van Cambridge "zit echter niet op een roze wolk" maar heeft ook deze keer last van "extreme zwangerschapsmisselijkheid". Een lezer vraagt zich af: stelt Kate zich aan? De reacties onder het bericht illustreren het tegendeel en tegelijkertijd de enorme ziektelast van Hyperemesis Gravidarum (HG).

Hyperemesis Gravidarum, veelal gedefinieerd als "extreme misselijkheid en braken met tekenen van dehydratie en gewichtsverlies waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk is", komt relatief weinig voor (0,2 tot 3,6% van de zwangerschappen)¹, maar heeft grote gevolgen voor de maternale kwaliteit van leven.² Het beïnvloedt dagelijks functioneren in sterke mate, drijft vrouwen tot wanhoop en maakt dat een aanzienlijke groep de gewenste zwangerschap om deze reden laat afbreken.³ Bovendien zijn er aanwijzingen dat HG geassocieerd is met negatieve neonatale uitkomsten op zowel korte als lange termijn zoals een laag geboortegewicht (<2500 kg, *odds ratio*, 1,42), *small for gestational age* (*odds ratio* 1,28) en prematuriteit (*odds ratio* 1,32).⁴ De oorzaak van HG is onbekend. In de literatuur worden meerdere mogelijke oorzaken genoemd, zoals placentaire groei en functie, een maternaal endocrien probleem of een onderliggende pre-existente gastro-intestinale diagnose.⁶ Dit illustreert het heterogene karakter van de ziekte, waardoor het lastig kan zijn een uniforme behandeling te definiëren.

Iris Grooten promoveerde recent op dit onderwerp. Zij beschrijft in haar proefschrift 'Barriers and challenges in hyperemesis gravidarum research' de

uitdagingen op het gebied van onderzoek naar deze aandoening. Vorige maand werd in dit tijdschrift de MOTHER-trial besproken, een onderzoek naar de effectiviteit van vroege sondevoeding in de behandeling van HG.⁷ Maar er zijn vragen die onbeantwoord blijven. Hoe stel je de diagnose? Is er een relatie met (andere) gastro-intestinale problematiek? Hebben we de beschikking over een (toereikende) biomarker? Wat zijn, naast sondevoeding, de behandelopties? Waarom is er geen (Nederlandse) richtlijn en wat betekent dit voor de consensus tussen de Nederlandse ziekenhuizen? Hieronder volgt een uiteenzetting van de belangrijkste thema's.

Diagnose van HG

HG is een diagnose die gesteld wordt op basis van het klinisch beeld. Veel gebruikte criteria om HG vast te stellen zijn misselijkheid en braken voor de twintigste zwangerschapsweek, gewichtsverlies, dehydratie, elektrolytstoornissen of de noodzaak voor een ziekenhuisopname. Een test om de diagnose te stellen of de ernst van de aandoening te kwantificeren is daarbij op dit moment niet voorhanden. Een review uit 2014 door Niemeijer et al. onderzocht diagnostische markers voor HG.⁸ In totaal werden 81 artikelen gescreend en negen potentiële *biomarkers* geïdentificeerd. De auteurs concluderen echter dat er momenteel geen *biomarker* bestaat die in staat is HG te identificeren, óf de ernst van HG weer te geven. Dit maakt dat er discussie kan ontstaan over welke patiënten met HG welke behandeling nodig hebben en wanneer zij voldoende hersteld zijn voor ontslag. En in tegenstelling tot wat nog vaak gedacht wordt, liet Niemeijer tevens zien dat er geen associatie bestaat tussen ketonurie en de ernst van HG.

De rol van H. pylori in HG

De relatie tussen *Helicobacter pylori* en HG is recent onderzocht in een Nederlands cohort van 5.549 vrouwen, waarvan 601 vrouwen (10,8%) klachten hadden van dagelijks braken.⁹ De onderzoekers toonden aan dat H. pylori, zoals teeds gesuggereerd werd in het review uit 2014, een onafhankelijke risicofactor is voor braken in de zwangerschap. Vrouwen die positief getest werden voor H. pylori hadden vaker last van dagelijks braken in het eerste trimester (*adjusted odds ratio* 1,44, 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,16-1,78). Verder bleek H. pylori geassocieerd met verminderde maternale gewichtstoename, een lager neonataal geboortegewicht en kinderen waren vaker *small for gestational age*.⁹ Het effect van een eradicietherapie voor H. pylori op misselijkheid en braken moet nog verder worden onderzocht, maar zou in potentie een nieuwe behandeling voor vrouwen met HG kunnen zijn. "De behandeling is in principe veilig uit te voeren in de zwangerschap. Het is alleen de vraag of het haalbaar is voor zwangere vrouwen met HG om het behandelingschema (drie maal daags een combinatie van twee antibiotica en een protonpompremmer innemen, gedurende zeven dagen) vol te houden", aldus Rebecca Painter, gynaecoloog in het AMC.

Rol van de psyche in het ontstaan van HG

Eerdere studies naar HG en misselijkheid en braken in de zwangerschap suggereerden dat er bij vrouwen met HG wellicht sprake is van een intrapsychisch conflict waarvan braken een uiting is.¹⁰ Braken zou een onbewuste reactie zijn van de zwangere vrouw op een (mogelijk) ongewenste zwangerschap.¹¹ Onderzoek in de Perinatale Registratie Nederland (PRN) liet zien

dat HG vaker voorkomt bij zwangeren met psychische co-morbiditeit zoals angst, depressie, eetstoornissen en verslaving.¹² Echter, het merendeel van de vrouwen met HG heeft geen preëxistent psychisch lijden. Een depressie zou dan eerder het gevolg, en geen oorzaak zijn van HG.¹³

Behandelopties voor HG

Er is op dit moment weinig *high quality evidence* beschikbaar over wat de beste behandeling voor HG is. HG gaat vaak gepaard met een insufficiënte voedingsinname en gewichtsverlies, maar voedingsinterventies zijn nauwelijks onderzocht. Vorige maand werd in het NTOG de MOTHER-trial besproken; een gerandomiseerd onderzoek waarin het effect onderzocht werd van vroege sondevoeding (gedurende tenminste zeven dagen) als aanvulling op de standaard behandeling (rehydratie) op maternale en neonatale uitkomsten.⁷ Een verschil in primaire uitkomstmaat (geboortegewicht) en secundaire uitkomstmaten werd niet gevonden. Ook werd sondevoeding matig verdragen: 24% van de vrouwen liet de sonde vroegtijdig verwijderen. Daarmee concluderen de onderzoekers dat er voorsnog geen plaats is voor vroege sondevoeding in de standaard behandeling van HG. Enkele kleine observationele studies toonden eerder echter wel een positief effect aan.^{14,15} De vrouwen in die onderzoeken kregen sondevoeding op het moment dat de eerstelijns- en tweedelijnsbehandeling onvoldoende symptoomverlichting gaf. Derhalve is het niet uitgesloten dat sondevoeding wellicht wel kan zorgen voor betere uitkomsten bij vrouwen met ernstige HG.

Gevolgen HG op lange termijn

In 1998 werden de eerste resultaten van het 'Hongerwinter Onderzoek' gepubliceerd. Een uniek en bekend onderzoek naar de gezondheid van mannen en vrouwen die geboren zijn in de hongerwinter (1944-1945) in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam. Net als alle andere ziekenhuizen in de randstad kampte het Wilhelmina Gasthuis destijds, dankzij de uitzonderlijke strenge winter en de afgesloten voedseltransporten door de Duitse bezetter,

met een ernstig stroomtekort en een gebrek aan stookmaterialen, voedsel en water. In 2005 werd met de gegevens uit dit project aangetoond dat maternale ondervoeding (als gevolg van verminderde calorische intake) op de lange termijn een schadelijk effect heeft op kinderen geboren uit deze moeders.⁴ Deze kinderen waren als volwassenen verminderd glucose-tolerant, er was vaker sprake van obesitas en de cardiovasculaire gezondheid werd negatief beïnvloed. Dit onderzoek vormde een belangrijke basis voor verder onderzoek naar de langetermijneffecten van gewichtsverlies en ondervoeding en tijdens de zwangerschap. Aangezien HG een vorm van maternale ondervoeding in de Westerse wereld is, lijkt het belangrijk om ook kinderen geboren uit moeders met HG te vervolgen. De relatie tussen HG en langetermijnresultaten zoals een verminderde cardiovasculaire gezondheid van het nageslacht werd in meerdere onderzoeken onderzocht.^{5,23,24} In 2015 laten Grooten *et al.* met behulp van het ABCD-cohort (*Amsterdam Born Children and their Development*) zien dat gewichtsverlies vroeg in de zwangerschap (>5 kg ten opzichte van het uitgangsgewicht voor de zwangerschap) langetermijnconsequenties heeft voor het nageslacht, zoals onder andere een (iets) hogere bloeddruk (verschil 1,4 mm Hg, 95% BI 0,4-2,4, $p < 0,05$). De hoogte van bloeddruk op de kindereleeftijd is een voorspeller voor hypertensie op latere leeftijd. Recent is met behulp van een groot Fins geboortecohort (*Northern Finland Birth Cohort 1986*) uitgezocht of ditzelfde verband ook kan worden aangetoond op 16-jarige leeftijd.²⁵ Op 16-jarige leeftijd wordt er echter geen effect gevonden van HG (gedefinieerd als HG op basis van de *International Classification of Diseases (ICD) code*) op BMI, systolische bloeddruk en nuchter glucose.

Waarom zijn er zulke grote variaties in uitkomsten van zowel de kortetermijn- als langetermijneffecten van HG? Dit zou kunnen liggen aan een gebrek aan overeenstemming over criteria voor het stellen van de diagnose. Zolang er tussen onderzoeken veel verschil bestaat in de duur en ernst van de

klachten (wel/geen opname indicatie, wel/geen ernstig gewichtsverlies), kunnen er verschillen ontstaan in de gevonden effecten en is het uitermate lastig om deze studies onderling te vergelijken (in bijvoorbeeld een meta-analyse). De waarde van de onderzoeksresultaten voor de klinische praktijk wordt daarmee beperkt. Op dit moment gebruiken 37 gerandomiseerde trials naar de behandeling van HG geen van allen dezelfde definitie voor HG. En in deze 37 trials werden elf verschillende definitie-items gevonden; 100% van de onderzoeken gebruikte de term 'misselijkheid' in de definitie van HG, maar de termen 'gewichtsverlies' of 'tekenen van dehydratie' werden in slechts in 24% van de studies in de definitie van HG gebruikt (Koot *et al.* Submitted 2017).

HG en toekomstig onderzoek

De MOTHER-trial onderzoeksgroep is recent een internationaal project gestart met als doel overeenstemming te bereiken over de definitie van HG. Zowel onderzoekers, zorgverleners als patiënten zijn hier bij betrokken. Middels de Delphi-methodiek wordt er afgesproken aan welke criteria patiënten met HG (in elk geval) moeten voldoen. Een volgende stap is dan het ontwikkelen van een lijst uitkomstmaten (*core outcome set*), die door een groep *stakeholders* (zorgverleners, patiënten) benoemd is als meest belangrijk voor de gerelateerde ziekte. In mei 2015 schreef Velja Mijatovic een editorial in het NTOG over *core outcome sets* gevolgd door een artikel van Janneke van 't Hooft getiteld 'Eerste stap naar betere uitkomstmaten in de verloskunde'. Beiden benadrukken het belang van een *core outcome set* in het beantwoorden van klinische vragen in medisch wetenschappelijk onderzoek. De eerste resultaten van deze nieuwe onderzoeken zijn nog niet gepubliceerd, maar "bieden een hoopvol perspectief op kwalitatief en zinvol onderzoek, met als doel betere zorg voor vrouwen met HG en hun nageslacht", aldus Iris Grooten.

Behoeft aan richtlijn

Voor deze rubriek werden (willekeurig) een aantal ziekenhuis protocollen uit

Tabel 1a Basis van diagnosestelling

	PZ1	PZ2	PZ3	UZ1	UZ2	UZ3
Misselijkheid, braken, verminderde intake		X	X	X	X	X
>5% gewichtsverlies	X	X	-	X	X	X
Dehydratie (<500 mL mictie/dag)	X	X	X	X	X	X
Elektrolytstoornissen	X	X	-	X	X	-
Ketonurie	X	X	-	-	-	X
Andere oorzaken braken uitsluiten	-	-	-	X	X	-

Tabel 1b Opname

	Dagopname of klinische opname	O.b.v ketonurie aan-/afwezig?
PZ1	Dagopname, indien na vier dagen geen herstel ondanks rehydratie start klinische opname	X
PZ2	Klinische opname mits geen intake, tekenen van dehydratie, ketonen in de urine en/of kalium verlaagd	X Maar na start therapie géén urinecontrole meer op ketonen
PZ3	Klinische opname mits ketonurie en/of elektrolytstoornissen, afname van lichaamsgewicht, tekenen van uitdroging/dehydratie en/of psychische stress	X
UZ1	Klinische opname mits persisterende klachten	-
UZ2	Klinische opname mits noodzaak sondevoeding, gewichtsverlies >10%, co-morbiditeit	-
UZ3	Klinische opname mits persisterend braken met tekenen van dehydratie met of zonder elektrolytstoornissen	-

Tabel 1c Behandeling

	Rehydratie, infusie glucose/NaCl	Anti-emetica, 1e, 2e en 3e keus
PZ1	Infusie glucose/NaCl, zo nodig suppletie KCl	1e: Emesafene 2e: Metoclopramide 3e: Ondansetron
PZ2	Infusie glucose/NaCl, zo nodig suppletie KCl	1e: Emesafene 2e: Metoclopramide. Geen combinatie van preparaten.
PZ3	Infusie NaCl/glucose/Rinterlacaat, zo nodig suppletie KCL	1e: Emesafene
UZ1	Infusie glucose/NaCl, zo nodig suppletie KCl	Suprimal, Emesafene, Prochlorperazine, Metoclopramide, Ondansetron
UZ2	Infusie NaCl, zo nodig suppletie KCl	1e: Emesafene 2e: Metoclopramide 3e: Ondansetron, medicatie kan in combinatie
UZ3	Infusie NaCl, suppletie KCl ZN, glucose/NaCl infusie zo nodig	1e: Emesafene en/of Metoclopramide 2e: Ranitidine of Ondansetron of Antipsychotica (indien psychische component) of corticosteroiden

Tabellen 1a, 1b en 1c. Overzicht lokaal protocol samengesteld op basis van protocollen gebruikt in drie academische (UZ1, UZ2 en UZ3) en drie perifere Nederlandse centra (PZ1, PZ2 en PZ3), in verschillende regio's.

zowel academische als perifere centra bekeken (tabel 1a, 1b en 1c). Hieruit blijkt dat er veel praktijkvariatie bestaat en dat deze protocollen uiteenlopen op het gebied van opname indicatie, het wel of niet monitoren van ketonurie tijdens klinische opname, de keuze voor infusievloeistof en het wel of niet combineren van verschillende anti-emetica. Deze variatie geeft aan hoezeer klinici (maar ook patiënten) behoefte hebben aan een eenduidige Nederlandse richtlijn. Een richtlijn is ook een lang gekoesterde wens van de actieve patiëntenvereniging Stichting

Zwangerschapsmisselijkheid en Hyperemesis Gravidarum (ZEHG), die de belangen vertegenwoordigt van vrouwen met HG en hun gezinnen (voor meer informatie over de patiëntenvereniging zie: www.zehg.nl). "Voor patiënten kan het verwarrend zijn dat de behandeling sterk verschilt tussen ziekenhuizen, waarbij de wisselende beschikbaarheid van Ondansetron een vaak gehoorde klacht is", aldus Norah Gauw, secretaris van de Stichting ZEHG. In juni 2016 publiceerde het Royal College of Obstetricians and Gynaecologists hun richtlijn 'The

Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum' (figuur 1). Deze uitgebreide richtlijn zou wellicht de basis kunnen vormen voor een toekomstige NVOG richtlijn, die er hopelijk snel komt.

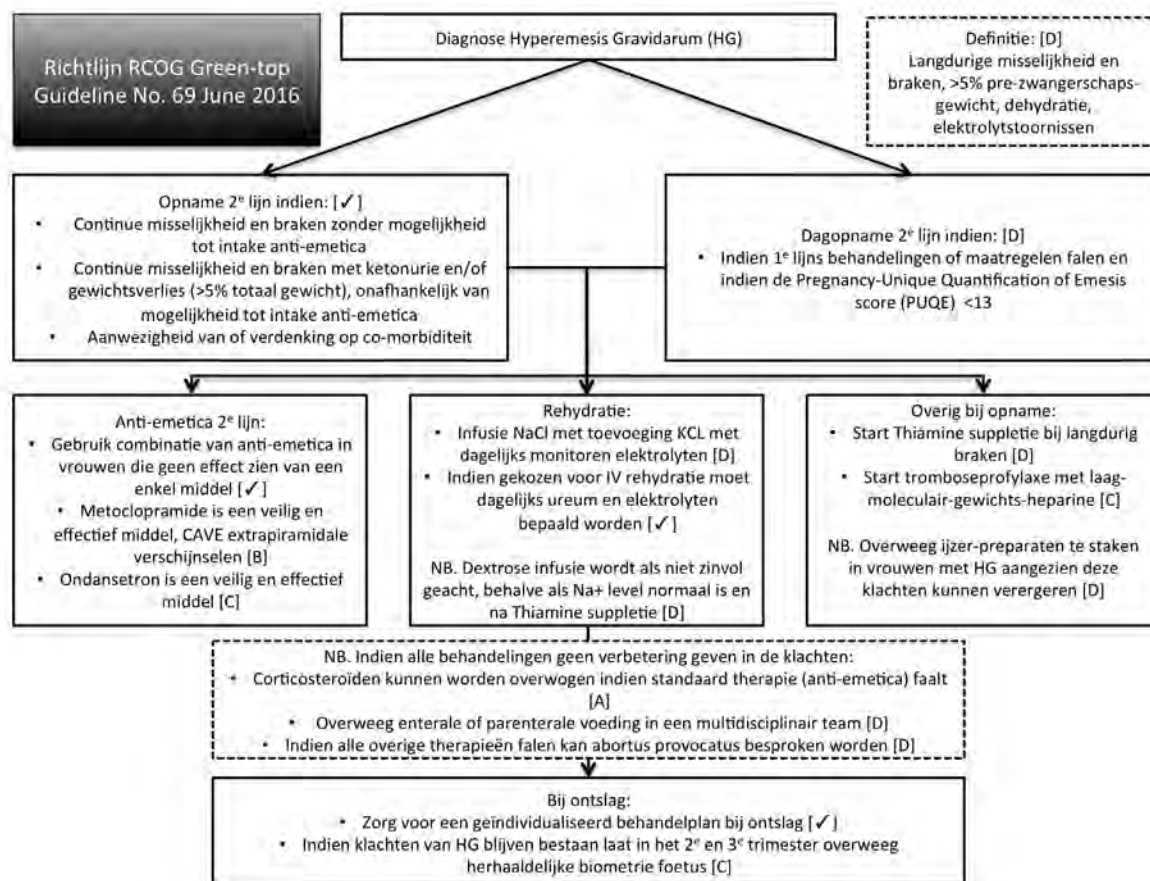
Take home messages:

- Psychische klachten zijn meestal het gevolg en geen oorzaak van HG.
- Het gebruik van ketonen om de diagnose HG te stellen of ernst van de ziekte weer te geven moet als obsoleet worden beschouwd.
- Onderzoek naar verschillende behandelopties voor HG is beperkt.
- H. pylori-eradicatietherapie is potentieel een nieuwe behandeling.
- Er bestaat op dit moment geen consensus over de definitie van HG, hier zal echter op korte termijn verandering in komen.
- Er is dringend behoefte aan een Nederlandse richtlijn voor HG.

Dit artikel kwam tot stand i.s.m. dr. R.C. Painter, dr. I.J. Grooten en drs. M.H. Koot namens de MOTHER-trial studiegroep, allen werkzaam in het AMC te Amsterdam, en de patiëntenvereniging Stichting Zwangerschapsmisselijkheid en Hyperemesis Gravidarum (ZEHG).

Referenties

1. Grooten IJ, Roseboom TJ, Painter RC. *Barriers and Challenges in Hyperemesis Gravidarum Research*. Nutr Metab Insights. 2015;8(Suppl 1):33-39.
2. Lacasse A, Rey E, Ferreira et al. *Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life?* BJOG.2008;115(12):1484-1493.
3. www.bpas.org/media/1624/hgbpaspsreport-docx.pdf.
4. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. *Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview*. Reprod Toxicol. 2005;20(3):345-352.
5. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, et al. *Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis*. BJOG. 2011;118(11):1302-1313.
6. Lee NM, Saha S. *Nausea and vomiting of pregnancy*. Gastroenterol Clin North Am. 2011;40(2):309-334, vii.
7. Grooten IJ, Koot MH, van der Post JA, et al. *Early enteral tube feeding in optimizing treatment of hyperemesis gravidarum: the Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding (MOTHER) randomized controlled trial*.



RCOG-richtlijn, schematische weergave. Level of Evidence: A: Resultaten van tenminste één meta-analyse, systematisch review of gerandomiseerde trial van hoge kwaliteit en zeer gering risico op bias; B: Resultaten gebaseerd op een systematisch review of cohort studie van hoge kwaliteit met zeer gering risico op bias en waarbij er een oorzakelijke relatie is aangetoond in de resultaten; C: Resultaten gebaseerd op goed uitgevoerde case-control of cohort studies met een laag risico op bias; D: Resultaten gebaseerd op niet-analytische studies, bijv. case reports, case-series of expert opinion; ✓: Gekwalificeerd als 'best practice' door de 'guideline development group'.

Am J Clin Nutr. 2017;106(3):812-820.

8. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. *Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta analysis.* American journal of obstetrics and gynecology. 2014;211(2):150 e151-115.

9. Grooten IJ, Den Hollander WJ, Roseboom TJ, et al. *Helicobacter pylori infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome.* American journal of obstetrics and gynecology. 2017;216(5):512 e511-512 e519.

10. Semmens JP. *Female sexuality and life situations. An etiologic psycho-socio-sexual profile of weight gain and nausea and vomiting in pregnancy.* Obstet Gynecol. 1971;38(4):555-563.

11. FitzGerald CM. *Nausea and vomiting in pregnancy.* Br J Med Psychol. 1984;57 (Pt 2):159-165.

12. Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. *Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;156(1):56-59.

13. Munch S. *Chicken or the egg? The biological-psychological controversy surrounding hyperemesis gravidarum.* Soc Sci Med. 2002;55(7):1267-1278.

14. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, Birke-land E, Flaatten H, Trovik J. *Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: a 10-year retrospective cohort study.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(4):359-367.

15. Gulley RM, Vander Pleog N, Gulley JM. *Treatment of hyperemesis gravidarum with nasogastric feeding.* Nutr Clin Pract. 1993;8(1):33-35.

16. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. *Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment.* Eur J Cancer. 2005;41(2):199-205.

17. Nelson-Piercy C, de Swiet M. *Corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum.* Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(11):1013-1015.

18. Safari HR, Alsulyman OM, Gherman RB. *Experience with oral methylprednisolone in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum.* American journal of obstetrics and gynecology. 1998;178(5):1054-1058.

19. Taylor R. *Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy.* QJM. 1996;89(2):103-107.

20. Grooten IJ, Vinke ME, Roseboom TJ, et al.

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Utility of Corticosteroids in the Treatment of Hyperemesis Gravidarum. Nutr Metab Insights. 2015;8(Suppl 1):23-32.

21. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, et al. *Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review.* JAMA. 2016;316(13):1392-1401.

22. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, et al. *Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2017:1-14.

23. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, et al. *Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the offspring in childhood.* J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3263-3268.

24. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, et al. *Hyperemesis gravidarum and long-term health of the offspring.* American journal of obstetrics and gynecology. 2014;210(6):521-525.

25. Koot MH, Grooten IJ, Sebert S, et al. *Hyperemesis gravidarum and cardiometabolic risk factors in adolescents: a follow-up of the Northern Finland Birth Cohort 1986.* BJOG. 2017;124(7):1107-1114.