VVOG
VLAAMSE VERENIGING VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE vzw
partner voor vrouw & vrouwenarts

Clinical guidance paper VVOG

Hyperemesis gravidarum

Karen De Keyser[1], Maud Claeys[2], Hilde Logghe[3], Stéphanie Loix[4], Lennart Van der Veeken[5], Rachel van Eersel[5], Caroline Van Holsbeke[3,4], Tinne Mesens[4]

1. ASO gynaecologie, UZ Gent
2. ASO gynaecologie, UZ Leuven
3. Gynaecologie, Sint-Lucas Brugge
4. Gynaecologie, ZOL Genk
5. Gynaecologie, UZ Antwerpen

Versiedatum: 19/04/2024

DOELSTELLING VAN DEZE *CLINICAL GUIDANCE PAPER*

Deze *clinical guidance paper* geeft aanbevelingen omtrent de diagnostiek en de behandeling van patiënten met fysiologische "*nausea and vomitus in pregnancy*" (NVP) en hyperemesis gravidarum (HEG). Het beleid in zowel ambulante setting, alsook tijdens dagopname en ziekenhuisopname zal behandeld worden. Daarnaast zullen ook aanbevelingen geformuleerd worden rond verdere follow-up tijdens de zwangerschap.

Het betreft hier enkel aanbevelingen, waarvan de toepassing steeds bekeken moet worden in de klinische en algemene context. In de praktijk kan hiervan afgeweken worden. We adviseren dan ook om deze richtlijnen aan te passen naar de lokale context en in lokale protocollen te implementeren.

Deze *clinical guidance* is bedoeld als advies voor zorgverleners die betrokken zijn bij de opvolging van zwangere vrouwen, waaronder gynaecologen, huisartsen en paramedici.

SAMENVATTING VAN DE AANBEVELING(EN)

Zie **tabel 1** voor een samenvatting van de aanbevelingen, de graad van aanbeveling en de daarbij horende kwaliteit van evidentie.

ACHTERGROND

> DEFINIËRING

Hyperemesis gravidarum (HEG) wordt onderscheiden van fysiologische "*nausea and vomitus in pregnancy*" (NVP) door drie criteria. Ten eerste kenmerkt HEG zich door misselijkheid en braken in de vroege zwangerschap met > 5% gewichtsverlies. Voorts is er dehydratatie, klinisch gekenmerkt door een droge mond, staande huidplooien, ingevallen ogen, oligurie, tachycardie en vertraagde capillaire refill. Biochemisch is er sprake van een verhoogd hemoglobine en hematocriet, alsook eerder zelden metabole acidose. Tot slot kenmerkt HEG zich door elektrolytenstoornissen zoals hyponatriëmie, hypokaliëmie en hypochloremische metabole alkalose (1). HEG beïnvloedt het dagelijkse functioneren van zwangere vrouwen en kan leiden tot de onmogelijkheid van voedselopname (1).

Bij symptomen van nausea en braken in het eerste trimester zonder bovenstaande (ernstige) criteria, wordt dit beschouwd als fysiologische "*nausea and vomiting of pregnancy*"(NVP). Deze *guidance* behandelt zowel NVP als HEG (2).

> EPIDEMIOLOGIE

Misselijkheid en braken komen vaak voor in de vroege zwangerschap, namelijk 50-80% van de vrouwen ervaart nausea, en ongeveer 50% van hen braakt (3). HEG wordt vastgesteld in 0,3 tot 3,6% van de zwangerschappen (4). De symptomen beginnen meestal tussen vier en zeven weken amenorroeduur. Een piek wordt bereikt rond negen weken (5).

LIJST VAN AFKORTINGEN

ACOG: *American College of Obstetricians and Gynecologists*; AD: Amenorroeduur; AGREE: *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*; ALT: Alanine-Aminotransferase; AST: Aspartaat-Aminotransferase; CNGOF: *Collège national des gynécologues et obstétriciens français*; CRP: C-reactief proteïne; HEG: Hyperemesis gravidarum of ernstige nausea en braken in de zwangerschap; i.v.: Intraveneus; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; NVP: *Nausea and vomitus in pregnancy*; PPD: Postpartumdepressie; PPI: Protonpompinhibitor; PUQE-score: *Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea*; PTSS: Posttraumatische-stressstoornis; RCOG: *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; SOMANZ: *Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand*; TSH: Schildklier-stimulerend hormoon; TSI: Thyroïd-stimulerende immuunglobulines.

GV459N

Tabel 1:

Lijst van aanbevelingen. Aanbevelingen van het panel omtrent het beleid van NVP/HEG bij de zwangere vrouw.

Aanbeveling	Graad van aanbeveling	Kwaliteit van evidentie
De diagnose van NVP/HEG wordt gesteld voor 16 weken, nadat andere etiologie anamnestisch werd uitgesloten. De mate van ernst wordt anamnestisch gedefinieerd door de PUQE-score. Een PUQE-score ≥ 13 is suggestief voor matige of ernstige NVP (HEG) (**Flowchart 1**).	XXX	++
Clinici dienen door klinisch onderzoek een verdere inschatting te maken van de ernst van de klachten (**Flowchart 1**).	XXX	+
Aanvullend onderzoek is enkel geïndiceerd bij een PUQE-score ≥ 13. Ketonurie is hierbij geen indicator voor de ernst van dehydratatie en HEG (**Flowchart 1**).	XXXX	++++
De behandeling van patiënten met NVP-HEG is gebaseerd op het niveau van ernst. Milde NVP kan ambulant behandeld worden. Matige NVP zonder alarmsymptomen kan in dagopname behandeld worden. Ernstige NVP (HEG) met aanwezigheid van geassocieerde afwijkingen vereist opname (**Flowchart 2**).	XXX	+
Bij milde NVP met een PUQE-score ≤ 6, kunnen niet- medicamenteuze adviezen en alternatieve therapie voor verbetering zorgen. Daarnaast zijn gemberpreparaten aanbevolen. Bij een PUQE-score 7-12 wordt aangeraden doxylamine/pyridoxine (Navalit®) tot 4 co per dag te starten. Bij onvoldoende werking, kan metoclopramide (Primperan®) tot 3dd 10mg geassocieerd worden. Een PPI (protonpompinhibitor) kan gestart worden bij epigastrische pijn (**Flowchart 2**).	XXXX	+++
Bij matige NVP kan het aanbevolen worden de zwangere op te nemen in het dagziekenhuis voor snelle i.v. rehydratatie, i.v. anti-emetica (metoclopramide i.v.) en i.v. vitamine B1-suppletie (**Flowchart 2**).	XXX	+++
Bij ernstige NVP (HEG) wordt ziekenhuisopname met vochtsuppletie met 3L/24u aangeraden. NaCl met bijgevoegd 20meq KCl geniet de voorkeur. Infusen met glucose zijn pas aangewezen na correctie van ionenstoornissen en vitaminetekorten (vaak na 48u) (**Flowchart 2**).	XXX	++
Wat betreft anti-emetica bij ziekenhuisopname is metoclopramide (Primperan®) 1 ampul (10mg/2 mL) 3dd de eerste keuze. Indien dit onvoldoende blijkt, kan ondansetron (Zofran®) geassocieerd worden, middels 1 ampul in bolus (4mg/2 mL), gevolgd door 1 ampul 3dd. Bij persisterende klachten, kan methylprednisolon p.o. (Medrol®) 3dd 16mg gedurende 3 dagen geassocieerd worden. Bij pyrosis of epigastrische pijn kan pantoprazol (Pantomed®) 40mg 1 dd i.v. gestart worden (**Flowchart 2**).	XXXX	+++
Enkel vitaminesuppletie middels vitamine B1 (thiamine) 1 ampul 1dd heeft een bewezen nut bij HEG ter preventie van eventuele wernicke-encefalopathie (**Flowchart 2**).	XXX	+
Een intake op vraag is aangewezen bij opname. Bijvoeding via maagsonde is geïndiceerd bij blijvend gewichtsverlies en refractaire klachten ondanks maximale behandeling.	XXX	+
Tromboseprofylaxe kan overwogen worden bij ziekenhuisopname.	XXX	++
Multidisciplinaire opvolging met een diëtiste en psychologe bevordert de gezondheidsuitkomsten bij ziekenhuisopname.	XXXX	+++
Dagelijkse labtests bij ionenstoornissen, alsook een dagelijkse weging is aanbevolen ter opvolging bij opname. Het bepalen van ketonurie is niet zinvol.	XXXX	++++
Ontslag is geïndiceerd wanneer de orale intake adequaat is en geassocieerde afwijkingen gecorrigeerd zijn. Bij ontslag is maximale orale therapie aangewezen.	XXX	+++
Bij vrouwen met verlengde klachten van HEG tot in het late tweede of derde trimester zijn additionele foetale groei-echo's aangewezen. Voorts is multidisciplinaire opvolging met psycholoog aanbevolen, gezien de verhoogde kans op PPD (postpartumdepressie) of PTSS (posttraumatische-stressstoornis).	XXX	+++

Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
XXXX: sterk voor	++++: hoog
XXX: zwak voor	+++: gemiddeld
XX: zwak tegen	++: laag
X: sterk stegen	+: zeer laag
	-: geen evidentie

Flowchart 1:
Benadering van patiënten met NVP: aanbevelingen omtrent anamnese, klinisch onderzoek en aanvullend onderzoek.

Anamnese

- ❑ Nausea en braken <16w AD
- ❑ Niet verdacht voor andere etiologie*
- ❑ PUQE score: …./15

Rode vlaggen

- ❑ Comorbiditeiten (DM, epilepsie, HIV, Addison…)

PUQE score (over 24u)	1	2	3	4	5
1. Hoe vaak heeft u zich misselijk gevoeld?	Nooit	≤ 1 uur	2-3 uur	4-6 uur	> 6 uur
2. Hoe vaak heeft u moeten braken?	Nooit	1-2 keer	3-4 keer	5-6 keer	>6 keer
3. Hoe vaak heeft u moeten kokhalzen?	Nooit	1-2 keer	3-4 keer	5-6 keer	>6 keer

Andere etiologie*

- ❑ Abdominale pijn
- ❑ Urinaire klachten
- ❑ Infectieuze klachten
- ❑ Chronisch medicatiegebruik

Klinisch onderzoek

- ❑ Vitale parameters
  - ❑ Tachycardie, hypotensie, tachypnee, vertraagde CRF
- ❑ Gewicht
  - ❑ >5% gewichtsverlies
- ❑ Hydratatiestatus
  - ❑ Sufheid, syncope, sterke oligurie
- ❑ Neurologisch onderzoek
  - ❑ Wernicke encefalopathie
- ❑ Abdominaal onderzoek: andere etiologie?*

Rode vlaggen

- ❑ Ernstige dehydratatie
- ❑ >5% gewichtsverlies

Aanvullend onderzoek – enkel indien PUQE ≥13

- ❑ Transvaginale echo
- ❑ Labo: Hb, HcT, nierfunctie, leverset, lipase, ionogram, CRP
- ❑ Bijkomend onderzoek op indicatie

Rode vlaggen

- ❑ Ionenstoornissen
- ❑ Zuur-base onevenwicht

Indicatie	Bijkomend onderzoek
Gekende diabetes	Glycemie
Refractaire klachten	Schildkliertesten Echo abdomen Stoelgangsstaal H. Pylori
Klinisch sterke dehydratatie	Arterieel bloedgas
Uitgesproken epigastrische pijn	Echo abdomen Stoelgangsstaal H. Pylori

! Geen indicatie ketonurie !

Mild	Matig	Ernstig
PUQE ≤ 12	PUQE ≥13	PUQE ≥13
	Geen comorbiditeiten	Ernstige comorbiditeiten
	Geen dehydratatie	Ernstige dehydratatie
	Gewichtsverlies <5%	Gewichtsverlies >5%
	Geen ionenstoornis	Ionenstoornissen
	Geen zuur-base onevenwicht	Zuur-base onevenwicht
Ambulante zorg	**Dagopname**	**Hospitalisatie**

Meestal verdwijnen de klachten rond week zestien. Bij 15-20% van de zwangeren blijven de klachten echter aanhouden tot het derde trimester en bij 5% zelfs tot aan de bevalling (3). HEG is de meest voorkomende reden voor ziekenhuisopname in de eerste helft van de zwangerschap en heeft een aanzienlijke invloed op het dagelijkse functioneren en de levenskwaliteit van zwangeren (6).

> OUTCOME

HEG heeft gevolgen voor zowel de moeder als de neonaat. Kinderen van moeders met HEG hebben een hogere kans op een laag geboortegewicht (OR 1,42; 95%CI 1,27-1,58) en een hogere kans op vroeggeboorte (OR 1,32; 95%CI 1,04-1,68). Dit is met name bij vrouwen met onvoldoende gewichtstoename tijdens de zwangerschap (< 7 kg) of aanhoudende klachten tot het tweede trimester (7).

Voorts heeft HEG ook een belangrijke impact op de mentale toestand en het dagelijkse functioneren van de moeder. Het is dan ook bewezen dat HEG een postpartumdepressie kan triggeren en zelfs kan leiden tot posttraumatische-stressstoornis (8). Naast een mentale impact, kan HEG ook leiden tot ernstige elektrolytenstoornissen, zoals hypokaliëmie, met hartritmestoornissen tot gevolg. Bij aanhoudend braken langer dan drie weken kan een vitamine B1-tekort optreden, met een wernicke-encefalopathie tot gevolg, gekenmerkt door een triade van delier, oculomotore dysfunctie en ataxie (9). Tot slot kan veelvuldig braken ook leiden tot oesofagitis en mallory-weiss-letsels, wat vaak resulteert in hematemesis (10).

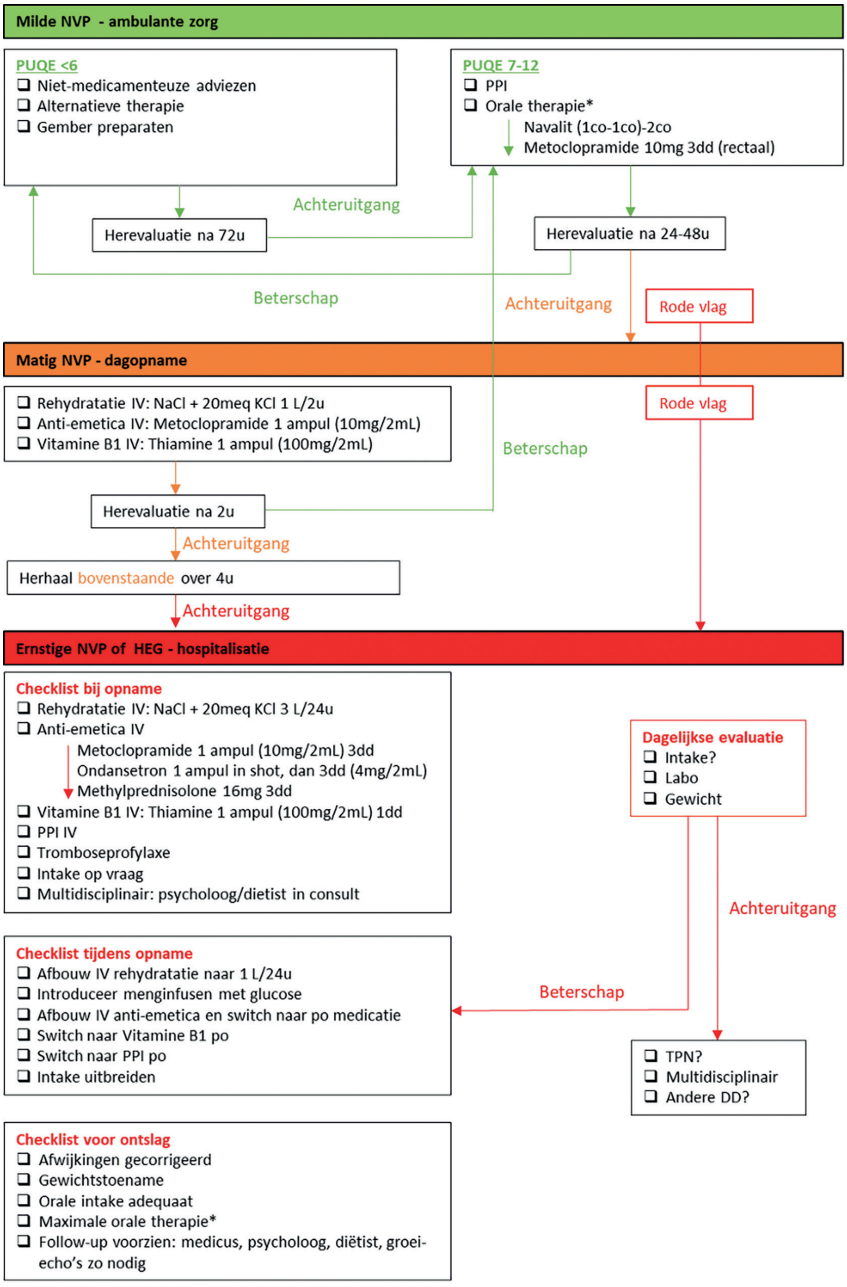
EVIDENTIE

> ONTWIKKELING VAN DE *CLINICAL GUIDANCE*

Een literatuurstudie werd uitgevoerd om recente internationale richtlijnen te evalueren en te bepalen of de aanbevelingen kunnen worden toegepast in de Vlaamse context. PubMed en Cochrane Library werden geraadpleegd. Met behulp van de MeSH-termen 'Hyperemesis Gravidarum' AND 'guideline' AND 'pregnancy' werden artikels opgezocht. Embase werd doorzocht met een combinatie van volgende zoektermen: 'guideline', 'pregnancy', 'hyperemesis gravidarum' en de Cochrane Library werd doorzocht met volgende zoektermen 'hyperemesis gravidarum', 'pregnancy'. Richtlijnen van nationale en internationale gynaecologische verenigingen die niet met bovenstaande zoekmethode bekomen werden, werden ook onderzocht.

De richtlijnen werden beoordeeld volgens de AGREE-II-methode. Ze werden alle afzonderlijk door twee panelleden beoordeeld. De richtlijn van de '*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*' werd uitgesloten. De NICE-, RCOG-, ACOG-, SOMANZ- en CNGOF-richtlijnen werden allen betrouwbaar geacht met een laag risico op bias. Het ADAPTE-instrument werd toegepast op alle geselecteerde richtlijnen om deze te extrapoleren naar de Vlaamse context.

Flowchart 2:
Beleid bij patiënten met NVP/HEG.



Tabel 2:
Differentiaaldiagnose van HEG. In bovenstaande tabel staan per orgaanstelsel de verschillende oorzaken van nausea en braken in de zwangerschap, naast NVP/HEG.

Stelsel	Pathologie
Gastro-enterologie	Gastro-enteritis, ulcus, appendicitis, cholecystitis, gastroparese, pancreatitis, hepatitis
Urogenitaal	Pyelonefritis, nierkoliek
Neurologie	Migraine, toegenomen intracraniële druk
Endocrinologie	Hyperthyroïdie, diabetische ketoacidose, addisoncrisis
Overig	Complicatie *gastric bypass*, eetstoornis

AANBEVELINGEN (10-15)

> ANAMNESE BIJ NVP/HEG (KWALITEIT EVIDENTIE= ++ , GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

Door middel van systeemanamnese dient de clinicus in te schatten of de klachten suggestief zijn voor NVP/HEG of toch eerder een andere differentiaaldiagnose dient overwogen te worden. Typisch voor NVP/HEG zijn symptomen die starten voor 16 weken amenorroeduur zonder andere klachten (15). Klachten, zoals abdominale pijn, urinaire klachten, infectieverschijnselen en chronisch medicatiegebruik zijn suggestief voor een andere etiologie en dienen bevraagd te worden (10). **Tabel 2** geeft een gedetailleerde lijst van differentiaaldiagnoses weer (17).

In de systeemanamnese wordt best ook geïnformeerd naar een voorgeschiedenis van HEG in eerdere zwangerschappen en eventuele medische comorbiditeit (zoals diabetes, bariatrische chirurgie, schildklierproblemen en epilepsie).

De ernst van de klachten wordt anamnestisch bepaald aan de hand van de PUQE-

SPECIFIEK AANDACHTSPUNT: PATIËNTEN MET BARIATRISCHE HEELKUNDE IN DE VOORGESCHIEDENIS.

Patiënten met bariatrische heelkunde in de voorgeschiedenis verdienen extra aandacht. Er is een verhoogd risico op HEG gecompliceerd met wernicke-encephalopathie. Dit risico zou ook groter zijn bij patiënten met bariatrische heelkunde in het jaar voor conceptie, vanwege de verhoogde kans op nutritionele deficiënties. Bij persisterend braken dient een hogere dosis vitamine B1 toegevoegd te worden, met name 100-500mg daags (zie verder).

Bij nausea en braken dient u ook steeds bedacht te zijn op een interne herniatie in deze populatie.

Verdere info is te raadplegen in de VVOG guidance bariatrie en obstetrie (2022).

Figuur 1:
PUQE score.

De *Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea* (PUQE)-score definieert de ernst van de NVP. Patiënten met een PUQE-score van minder dan of gelijk aan 6, presenteren zich met zeer milde NVP. Patiënten met een PUQE-score tussen 7 en 12, hebben een milde vorm van NVP. Bij (matig) ernstige NVP is de PUQE score gelijk aan of meer dan 13.

PUQE-score (over 24u)	1	2	3	4	5
1. Hoe vaak heeft u zich misselijk gevoeld?	Nooit	≤ 1 uur	2-3 uur	4-6 uur	> 6 uur
2. Hoe vaak heeft u moeten braken?	Nooit	1-2 keer	3-4 keer	5-6 keer	> 6 keer
3. Hoe vaak heeft u moeten kokhalzen?	Nooit	1-2 keer	3-4 keer	5-6 keer	> 6 keer
PUQE-score: ≤ 6: zeer milde NVP, 7-12: milde NVP, 13-15: (matig) ernstige NVP of HEG.					

score (*Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea*) (**Figuur 1**) (17-19). Op basis hiervan worden de patiënten ingedeeld in drie verschillende groepen, namelijk patiënten met zeer milde NVP (score ≤ 6), milde NVP (score tussen 7 en 12) en (matig) ernstige NVP of HEG (score ≥ 13).

De diagnose van NVP/HEG wordt anamnestisch gesteld na het uitsluiten van andere etiologie. Het panel suggereert gebruik te maken van de PUQE-score om de ernst van de klachten te definiëren.

> KLINISCH ONDERZOEK BIJ NVP/HEG (KWALITEIT EVIDENTIE= + , GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

- Vitale parameters: tachycardie, hypotensie, tachypnee en vertraagde capillaire refill zijn suggestief voor ernstige NVP/HEG.
- Gewicht, alsook de gewichtsevolutie: gewichtsverlies van >5% sinds de start van de zwangerschap is suggestief voor ernstige malnutritie en HEG (3).
- Hydratatiestatus: verwardheid, sufheid, neiging tot syncope, lethargie, droge mucosae, staande huidplooien, ingevallen ogen en oligurie met sterk geconcentreerde urine zijn klinische tekenen van ernstige NVP/HEG (13).
- Abdominaal onderzoek: nagaan van epigastrische pijn, wat een belangrijke factor is in de differentiaaldiagnose (11).
- Neurologisch onderzoek: opsporen van wernicke-encefalopathie bij ernstige NVP/HEG (nystagmus, oogonderzoek, cerebellaire testen) (9).

Het panel adviseert een klinisch onderzoek uit te voeren, bestaande uit vitale parameters, een weging, het inschatten van de hydratatiestatus, een abdominaal onderzoek en een beperkt neurologisch onderzoek.

> AANVULLENDE ONDERZOEKEN BIJ NVP/HEG (KWALITEIT EVIDENTIE= ++++ , GRAAD VAN AANBEVELING = XXXX)

Aanvullend onderzoek is alleen nodig als de PUQE-score ≥ 13 is (17-19). Middels aanvullende testen is het mogelijk om eventuele rode vlaggen, wijzend op ernstige NVP/HEG (**Tabel 3**), te identificeren.

Bloedonderzoek:

- Hematocriet en hemoglobine: gestegen bij dehydratatie.
- Nierfunctie: acute nierinsufficiëntie kan optreden ten gevolge van dehydratatie.
- Leverfunctie: in 50% is er een stijging van ALT > AST, doch < 4x de bovengrens (20).
- Lipase: in 10% is er een gestegen lipase, doch < 3x de bovengrens (20).
- Ionogram: hyponatriëmie, hypokaliëmie (cave: hypomagnesiëmie), hypochloremische metabole alkalose, gedaald bicarbonaat (21).
- CRP: bij een gestegen CRP moet men denken aan gastro-enteritis of pyelonefritis.
- Glycemie: dit dient enkel bepaald te worden bij bekende diabetes mellitus (insulinedependent) ter exclusie van diabetische ketoacidose.
- Schildkliertesten (TSH/T4/TSI): deze dienen enkel bepaald te worden bij refractaire klachten of klachten passend bij hyperthyreoïdie. Bij 50-70% van HEG- patiënten zijn schildkliertesten afwijkend, doch meestal klinisch niet relevant. Bij positieve TSI- antilichamen wordt aangeraden om in overleg met endocrinologie PTU (propylthio-uracil) te starten. Bij negatieve antilichamen kan een afwachtende houding aangenomen worden (15).

Arterieel bloedgas

- Indicatie: sufheid, hypotensie, tachycardie, klinisch sterke dehydratatie, elektrolytstoornissen.
- Metabole alkalose: hypochloremische metabole alkalose wordt veroorzaakt door het veelvuldige braken (15).
- Metabole acidose (ernstiger) ten gevolge van dehydratatie (15).

Stoelgangsstaal: Helicobacter pylori-Antigen

- Indicatie: uitgesproken epigastrische klachten onafhankelijk van PPI-gebruik.
- Behandeling: een antibacteriële eradicatiekuur gedurende 10 dagen (omeprazol 20mg 2dd, amoxicilline 1g 2dd, clarithromycine 500mg 2dd en metronidazol 500mg 2dd) (20).

Urineonderzoek

- Indicatie: indien verdenking van urineweginfectie.

ECG

- Indicatie: indien kalium < 3 mmol/L.

Transvaginale echografie

- Doel: ter exclusie van molazwangerschap of meerlingzwangerschap.

Echo abdomen

- Indicatie: bij uitgesproken epigastrische pijn, biochemische afwijkingen (gestoorde leverset, gestegen lipase, gestegen CRP) of refractaire klachten.
- Doel: differentiaaldiagnostisch ter exclusie van gastro-intestinale pathologie, zoals cholecystitis, pancreatitis of appendicitis.

Ketonurie

Ketonurie in de zwangerschap is geen betrouwbare indicator voor dehydratatie. Onderzoek toont aan dat de mate van ketonurie niet overeenkomt met de ernst van HEG. Het is daarom niet aanbevolen als diagnostisch of prognostisch criterium (23).

Het panel raadt sterk aan om bijkomende onderzoeken te verrichten bij een PUQE-score ≥13. Labtests en transvaginale echo zijn de eerste onderzoeken. Verder onderzoek gebeurt bij voorkeur op indicatie.

> INDELING GEBASEERD OP MATE VAN ERNST VAN NVP (KWALITEIT EVIDENTIE= + , GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

Het beleid is afhankelijk van de mate van ernst van NVP, gaande van mild, naar matig tot ernstige NVP. Milde NVP wordt gekenmerkt door een PUQE-score ≤ 12 en kan ambulant behandeld worden zonder verdere diagnostiek. Klinisch matige NVP wordt gedefinieerd door een PUQE-score ≥ 13 zonder rode vlaggen en kan in dagopname behandeld worden. Ernstige NVP kenmerkt zich door een PUQE-score ≥ 13 met aanwezigheid van rode vlaggen of comorbiditeit. Dit wordt ook gedefinieerd als HEG en vereist ziekenhuisopname (**Tabel 4**).

Het panel suggereert aan om elke patiënt met NVP in te delen volgens ernst middels de PUQE-score en de aanwezigheid van eventuele rode vlaggen. Het beleid is afhankelijk van de mate van ernst.

> POLIKLINISCHE BEHANDELING BIJ MILDE NVP (KWALITEIT EVIDENTIE= +++ , GRAAD VAN AANBEVELING = XXXX)

Bij een PUQE-score ≤ 6 (zeer mild) zijn niet-medicamenteuze adviezen, zoals dieetmaatregelen en levensstijladviezen (traag eten, kleine hoeveelheden eten, uitlokkende voedingsmiddelen mijden, iets lichts eten alvorens op te staan) effectief. Gemberpreparaten (Antimetil®) zijn ook werkzaam (13).

Vitaminesuppletie wordt bij voorkeur beperkt tot foliumzuur, gezien multivitaminepreparaten vaak ijzer bevatten, wat nausea kan veroorzaken. Alternatieve methoden zoals acupunctuur, acupressuur of elektrostimulatie kunnen mogelijk de klachten verbeteren, maar er is gebrek aan solide bewijs (13).

Bij een PUQE-score ≥ 7 (mild) zijn gemberpreparaten mogelijk onvoldoende. Een combinatiepreparaat van een H1-antihistaminicum (doxylamine) met vitamine B6 (pyridoxine) (Navalit®) kan gestart worden. Men start best met 2co in de avond, waarna dit kan worden verhoogd naar 1 co in de ochtend en 1 co op de middag (10-15). Meclozine (Agyrax®) kan toegediend worden bij stockbreuk van Navalit®. Bij onvoldoende effect, kan metoclopramide 10mg (Primperan®) tot 3dd geassocieerd worden, met beperkt gebruik vanwege mogelijk extrapiramidale bijwerkingen (ca. 5 dagen). Eventueel kan deze medicatie rectaal toegediend worden (13).

Tabel 3:
Rode vlaggen. Bovenstaande rode vlaggen wijzen op klinisch ernstige NVP of HEG met noodzaak van ziekenhuisopname.

Rode vlaggen
Klinisch ernstige dehydratatie
Gewichtsverlies > 5%
Ionenstoornissen: hypokaliëmie, hyponatriëmie
Zuur-basestoornissen: hypochloremische metabole alkalose, metabole acidose
Ernstige comorbiditeit: diabetes mellitus, epilepsie, addisoncrisis

Tabel 4:
De mate van ernst van NVP.

Patiënten dienen aan de hand van de PUQE-score en de aanwezigheid van eventuele rode vlaggen ingedeeld te worden in verschillende gradaties van ernst. Milde NVP, gekenmerkt door een PUQE-score ≤ 12, kan poliklinisch behandeld worden. Matige NVP, gedefinieerd als een PUQE-score ≥ 13 zonder rode vlaggen, kan in dagopname behandeld worden. Ernstige NVP kenmerkt zich door een PUQE-score ≥ 13 met aanwezigheid van rode vlaggen (HEG) en vereist ziekenhuisopname. Een zuur-baseonevenwicht kenmerkt zich door metabole alkalose of acidose.

Mild	Matig	Ernstig
PUQE ≤ 12	PUQE ≥ 13	PUQE ≥ 13
	Geen comorbiditeit	Ernstige comorbiditeit
	Geen dehydratatie	Ernstige dehydratatie
	Gewichtsverlies < 5%	Gewichtsverlies > 5%
	Geen ionenstoornis	Ionenstoornissen
	Geen zuur-baseonevenwicht	Zuur-baseonevenwicht

Bij pyrosis of bij epigastrische pijn wordt aangeraden te starten met een PPI (bv. pantoprazol 20mg 1dd). Laxativa kunnen overwogen worden bij constipatie, indien vezelrijke voeding en vochtinname onvoldoende helpen.

Herevalueer de klachten na 72u bij een PUQE-score ≤ 6 en sneller (na 24-48 uur) bij een PUQE-score 7-12 (11).

Het panel beveelt een ambulante behandeling van milde NVP aan met dieetmaatregelen en perorale therapie (Navalit® of Primperan®).

> AMBULANTE DAGOPNAME BIJ MATIGE NVP (KWALITEIT EVIDENTIE= +++ , GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

Bij matige NVP (PUQE-score ≥ 13 zonder aanwezigheid van rode vlaggen) kan dagopname met intraveneuze therapie aangeboden worden (11).

Suggestie van het expertenpanel (11)

1 L NaCl + 20meq KCl of Plasmalyte of Hartmann* + 1 ampul metoclopramide (Primperan®) (10mg/2 mL) + 1 ampul vitamine B1 (thiamine) (100mg/2mL) over 2 uur.

Herevaluatie van de klachten.

- Indien voldoende: ontslag, met eventueel behandeling tot 2/3x per week.
- Indien onvoldoende: 1 L NaCl + 20 meq KCl of Plasmalyte of Hartmann* + 1 ampul metoclopramide (Primperan®) (10mg/2 mL) over 4 uur.

Herevaluatie van de klachten.

- Indien voldoende: ontslag, met eventueel behandeling tot 2/3x per week.
- Indien onvoldoende: ziekenhuisopname

Bij ontslag wordt de orale therapie gemaximaliseerd met doxylamine/pyridoxine (Navalit®) 2 co in de avond, op te hogen naar 1 co in de ochtend en 1 co op de middag. Dit in combinatie met metoclopramide (Primperan®) tot 3dd 10mg. Indien de patiënt blijft braken, is vitamine B1-suppletie (Befact®) 1dd 1 tablet aanbevolen. Bij patiënten met een *gastric bypass* is vitamine B1-suppletie tot 3dd 1 tablet aanbevolen.

Het panel raadt aan om patiënten met matige NVP te behandelen in dagziekenhuisopname met kortdurend i.v. rehydratie en anti-emetica met nadien herevaluatie van de klachten.

> ZIEKENHUISOPNAME BIJ ERNSTIGE NVP/HEG: VOCHTSUPPLETIE (KWALITEIT EVIDENTIE= ++, GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

In de beginfase wordt vochtsuppletie aan 3L/24u aanbevolen. Hierbij is er geen voorkeur voor een specifiek preparaat, doch worden glucose-infusen best vermeden tot correctie van hyponatriëmie en hypovitaminose B1. Onderzoek heeft aangetoond dat glucoseoplossingen enkel een beperkte subjectieve verbetering van nausea geven, zonder effect op harde eindpunten (duur van ziekenhuisopname, behoefte aan i.v. medicatie…). Bovendien kunnen ze leiden tot complicaties (ionenstoornissen, wernicke-encefalopathie) (24).

Suggestie van het expertenpanel

Tijdens de eerste 48u is 3L NaCl met telkens 20meq KCl de voorkeursbehandeling. Na correctie van ionenstoornissen en vitaminetekorten, meestal na 48 uur, kunnen menginfusen zoals plasmalyte-glucose overwogen worden. Bij toename van de orale intake kan de intraveneuze therapie afgebouwd worden tot 1L/24u en nadien gestaakt worden.

Bij hypokaliëmie kan 40meq kalium supplementair worden toegevoegd na correctie van eventuele hypomagnesiëmie (10-20mmol/24u) (11). Voor andere ionenstoornissen dient contact opgenomen te worden met de dienst nefrologie.

Bij ernstige NVP/HEG raadt het panel aan de patiënt in het ziekenhuis op te nemen voor i.v. vochttoediening middels 3L/24u. Bij voorkeur geen glucose-infuus bij opname.

> ZIEKENHUISOPNAME BIJ ERNSTIGE NVP/HEG: ANTI-EMETICA (KWALITEIT EVIDENTIE= +++, GRAAD VAN AANBEVELING = XXXX)

Anti-emetica worden bij voorkeur stapsgewijs opgebouwd. Bij onvoldoende effect op maximale dosis, kan een volgend product geassocieerd worden. Het panel raadt aan te starten middels 1 ampul metoclopramide (Primperan®) (10mg/2mL) iedere 8u i.v. (10-15).

Bij onvoldoende respons, kan ondansetron (Zofran®) i.v. 1 ampul (4mg/2mL) in bolus, waarna 3dd 1 ampul (4mg/2mL) geassocieerd worden . Echter kan dit leiden tot een verlengd QT-interval, waardoor dit gecontraïndiceerd is bij hypokaliëmie, hypomagnesiëmie of cordecompensatie. Dieronderzoek heeft aangetoond dat er een verhoogd risico is op orofaciale afwijkingen, met name schisis (OR 1,24), bij gebruik in het eerste trimester. Echter, in een groot retrospectief onderzoek uit Denemarken waarbij 1,8 miljoen zwangerschappen werden gevolgd, werd geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen gevonden (25).

Indien associatie met ondansetron onvoldoende is, kan methylprednisolon p.o. (Medrol®) 3 dd 16mg gedurende 3 dagen geassocieerd worden en daarna stapsgewijs afgebouwd (26).

Bij pyrosis of epigastrische pijn kan pantoprazol (Pantomed®) 40mg 1 dd i.v. gestart worden. Er is momenteel geen evidentie voor het gebruik van alizapride (Litican®) in de behandeling van HEG.

Het panel adviseert om anti-emetica i.v. trapsgewijs toe te dienen bij de in het ziekenhuis opgenomen patiënt. Metoclopramide (Primperan®) i.v. is het voorkeurspreparaat bij opname.

> ZIEKENHUISOPNAME BIJ ERNSTIGE NVP/HEG: VITAMINE-SUPPLETIE (KWALITEIT EVIDENTIE= +, GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

Enkel vitamine B1-suppletie heeft bewezen nut bij hyperemesis gravidarum ter preventie van wernicke-encefalopathie. Bij voorkeur wordt dagelijks aan het eerste infuus van de dag 1 ampul vitamine B1 (thiamine) (100mg/2ml) toegevoegd. Bij overschakelen naar orale therapie wordt vitamine B1 (Befact®) 1dd 1 tablet aangeraden zolang het braken aanhoudt.

Patiënten met een *gastric bypass* hebben behoefte aan een hogere dosis vitamine B1. Hierbij dient 1 ampul vitamine B1 (thia-

mine) (100mg/2ml) toegevoegd te worden aan ieder infuus, met een totale dosis van 300mg dagelijks. Bij overschakelen naar orale therapie wordt vitamine B1 (Befact®) 3dd 1 tablet aangeraden zolang het braken aanhoudt.

Het panel suggereert om bij ernstige NVP/HEG vitamine B1 te substitueren.

> ZIEKENHUISOPNAME BIJ ERNSTIGE NVP/HEG: VOEDING EN INDICATIES VOOR TPN (KWALITEIT EVIDENTIE= +, GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

Het panel raadt een op vraag gebaseerde voedingsinname aan, liefst met licht verteerbare voeding. De patiënte hoeft niet nuchter te blijven (11,14-16).

Bij blijvend gewichtsverlies en aanhoudende symptomen ondanks maximale behandeling, wordt bijvoeding via maagsonde aanbevolen na multidisciplinair overleg. Enterale voeding geniet de voorkeur boven parenterale voeding vanwege een hoger risico op complicaties bij i.v. toediening van bijvoeding. Er zijn geen duidelijke criteria voor het opstarten van bijvoeding in de literatuur, echter is strikte, multidisciplinaire monitoring van de metabole status en elektrolytenbalans essentieel (27).

Het panel raadt een intake op vraag van patiënt aan.

> ZIEKENHUISOPNAME BIJ ERNSTIGE NVP/HEG: TROMBOSEPROYLAXE (KWALITEIT EVIDENTIE= ++, GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

Vanwege dehydratatie en bedrust, lijkt tromboseprofylaxe aangewezen. Tromboseprofylaxe kan gestaakt worden bij ontslag (28).

Het panel suggereert opstart van tromboseprofylaxe bij de in het ziekenhuis opgenomen patiënt.

> ZIEKENHUISOPNAME BIJ ERNSTIGE NVP/HEG: MULTIDISCIPLINAIR WERKEN (KWALITEIT EVIDENTIE= +++, GRAAD VAN AANBEVELING = XXXX)

Onderzoek heeft aangetoond dat multidisciplinaire opvolging met een diëtiste en psychologe (cognitieve gedragstherapie) de gezondheidsuitkomsten bevordert (29).

Het panel raadt een multidisciplinaire aanpak aan bestaande uit onder andere een diëtist en psycholoog.

> ZIEKENHUISOPNAME BIJ ERNSTIGE NVP/HEG: ONDERZOEKEN TIJDENS OPNAME (KWALITEIT EVIDENTIE= ++++, GRAAD VAN AANBEVELING = XXXX)

Bij opgenomen patiënten met elektrolytenstoornissen, is het aangewezen dagelijks een bloedonderzoek te voorzien om ionenstoornissen na te gaan. Daarnaast is opvolging van het gewicht aangeraden. Het bepalen van ketonurie tijdens opname heeft geen bewezen nut.

Het panel beveelt sterk aan om tijdens ziekenhuisopname het gewicht en het ionogram bij patiënten met elektrolytstoornissen op te volgen, terwijl het bepalen van ketonurie wordt afgeraden.

> ZIEKENHUISOPNAME BIJ ERNSTIGE NVP/HEG: CRITERIA VOOR ONTSLAG (KWALITEIT EVIDENTIE= +++, GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

Ontslag is aangewezen wanneer de orale intake adequaat is en de orale therapie getolereerd wordt. De geassocieerde afwijkingen dienen ook gecorrigeerd te zijn. Bij ontslag wordt aangeraden de orale therapie te maximaliseren (cfr. beleid matige NVP). Eventueel kan ondansetron (Zofran®) 4mg 3dd per oraal overwogen worden in de ambulante setting na ziekenhuisopname.

Het panel raadt aan de patiënt te ontslaan uit het ziekenhuis wanneer de orale intake adequaat is en geassocieerde afwijkingen gecorrigeerd zijn. Maximale perorale therapie wordt bij voorkeur gestart.

> OPVOLGING NA ZIEKENHUISOPNAME BIJ PATIËNTEN MET ERNSTIGE NVP/HEG (KWALITEIT EVIDENTIE= +++, GRAAD VAN AANBEVELING = XXX)

Een gepersonaliseerde follow-up met psychosociale ondersteuning is aangeraden, gezien het verhoogde risico op postpartumdepressie en PTSS. Daarnaast is opvolging door een diëtist ook aanbevolen (8). Foetale groei-echo's zijn aangewezen bij patiënten met verlengde klachten tot in het late tweede of derde trimester (7).

Patiëntenverenigingen zoals stichting ZEHG (Zwangerschapsmisselijkheid en Hyperemesis Gravidarum) in Nederland bieden lotgenotencontact, terwijl er in Vlaanderen tot nu toe geen specifieke vereniging bekend is.

Het panel raadt een gepersonaliseerde, multidisciplinaire opvolging aan. Bij aanhoudende klachten tot in het tweede trimester wordt regelmatig foetaal nazicht van de groei aanbevolen.

KWALITEITSCONTROLE

De kwaliteitscontrole van deze richtlijn zal via een externe review verricht worden. Na het akkoord bevinden van alle panelleden wordt de voorlopige guidance gedurende 6 weken ter beschikking gesteld aan alle leden van de VVOG (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) middels publicatie op de VVOG-website (www.vvog.be) ter peer review.

De opmerkingen die tot uiting komen bij de peer review worden bediscussieerd in groep met alle panelleden. De VWV (Vlaamse Werkgroep Verloskunde) is verantwoordelijk voor de definitieve goedkeuring.

SPONSORING EN BELANGENCONFLICTEN

Er worden geen belangenconflicten gemeld door de panelleden. Er werd geen financiële compensatie voorzien voor het verrichten van deze guidance.

IMPLEMENTATIE

Na goedkeuring van de VWV zal deze richtlijn gepubliceerd worden in Gunaikeïa, het officiële tijdschrift van de VVOG, alsook op de VVOG-website. Hij zal beschikbaar zijn voor alle VVOG-leden.

SUGGESTIES VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Het panel raadt verder onderzoek aan omtrent het beleid rond TPN. Voorts is er verdere evaluatie noodzakelijk van de vooropgestelde flowcharts in de klinische praktijk.

BEPERKINGEN

In deze richtlijn werden geen socio-economische aspecten meegenomen. De mening en voorkeuren van de doelgroep (vlaamse zwangeren met NVP) werd niet in rekening gebracht bij het ontwikkelen van deze guidance.

LEDEN VAN HET CLINICAL GUIDANCE PANEL

- Dr. Karen De Keyser, ASO gynaecologie, UZ Gent
- Dr. Maud Claeys, ASO gynaecologie, UZ Leuven
- Dr. Hilde Logghe, gynaecoloog, Sint Lucas Brugge
- Dr. Stéphanie Loix, gynaecoloog, ZOL Genk
- Dr. Lennart Van Der Veeken, gynaecoloog, UZ Antwerpen
- Dr. Rachel van Eersel, gynaecoloog, UZ Antwerpen
- Dr. Caroline Van Holsbeke, gynaecoloog, ZOL Genk, Sint Lucas Brugge
- Dr. Tinne Mesens, gynaecoloog, ZOL Genk

Corresponderende auteurs:
info@vvog.be (werkgroep VWV)

HERZIENING

De CG zal over 3-5 jaar worden herzien door de werkgroep (VWAG / VWOG / VWV / VWRG – behoud welke werkgroep van toepassing is) tenzij inmiddels nieuwe hooggradige evidentie zou ontstaan.

DISCLAIMER

Aan het vervaardigen en onderhouden van deze *clinical guidance paper* hebben wij de uiterste zorg besteed. Desondanks aanvaardt de VVOG geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden, noch voor schade, overlast of ongemak van welke aard dan ook (handelingen, nalatigheden en beslissingen gebaseerd op deze informatie).

* i.v. rehydratatie onder de vorm van NaCl +20 meq KCl of Plasmalyte of Hartmann is gelijkwaardig. De keuze is afhankelijk van het aanbod in ziekenhuissetting. De voorkeur van het panel gaat uit naar NaCl + 20 meq KCl.

Referenties
1. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2021;266:15-22.
2. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Nat Rev Dis Primers 2019;5:62.
3. Koot MH. Hyperemesis gravidarum: Definition, treatment, prognosis and offspring outcome. 2019. 207 p.
4. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013;20:e171-83.
5. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993;43(371):245-8.
6. Nurmi M, Rautava P, Gissler M, et al. Incidence and risk factors of hyperemesis gravidarum: A national register-based study in Finland, 2005-2017. Acta Obstet Gynecol Scand 2020;99(8):1003-13.
7. Veenendaal MVE, van Abeelen AFM, Painter RC, van der Post JAM, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2011;118(11):1302-13.
8. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:1307-11.
9. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 2006;61:255-68.
10. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(5):755-69.
11. Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M, et al, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69). BJOG 2024;131(7):e1-e30.
12. Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG Practice Bulletin 189: Nausea and Vomiting of Pregnancy. Obstet Gynecol 2018;131(5):935.
13. Deruelle P, Sentilhes L, Ghesquière L, et al. Consensus formalisé d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français: prise en charge des nausées et vomissements gravidiques et de l'hyperémèse gravidique. Gynecol Obstet Fertil 2022;50(11):700-11.
14. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2016;2016(5):CD010607.
15. Lowe SA, Bowyer L, Beech A, et al. Guideline for management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. SOMANZ 2019.
16. National Guideline Alliance (UK). Management of nausea and vomiting in pregnancy: Antenatal care. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2021.
17. Koren G, Boskovic R, Hard M, Meltepe M, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002;186(Suppl Understanding):S228-31.
18. Koren G, Piwko C, Ahn E, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. J Obstet Gynaecol 2005;25(3):241-4.
19. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy Unique-Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008;198(1):71.e1-7.
20. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. J Clin Exp Hepatol 2014;4(2):151-62.
21. Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. J Obstet Gynaecol Res 2007;33(4):457-64.
22. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56(6):772-81.
23. Koot MH, Grooten IJ, Van de Post JAM, et al. Ketonuria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020;254:315-20.
24. Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ. Dextrose saline compared with normal saline rehydration of hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2013;121(2 Pt 1):291-8.
25. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. JAMA 2018;320(23):2429-37.
26. Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. BJOG 2001;108(1):9-15.
27. Peled Y, Melamed N, Hiersch L, Pardo J, Wiznitzer A, Yogev Y. The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27(11):1146-50.
28. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2009;31(7):611-20.
29. Mazzotta P, Stewart DE, Koren G, Magee LA. Factors associated with elective termination of pregnancy among Canadian and American women with nausea and vomiting of pregnancy. J Psychosom Obstet Gynaecol 2001;22(1):7-12.