

De nieuwste inzichten over de oorzaken en behandeling van HG

Rebecca Painter, gynaecoloog-perinatoloog
Hoogleraar Verloskunde en Vrouwengezondheid
Erasmus MC

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



BELANGENCONFLICT

- Lid werkgroep Richtlijn Hyperemesis gravidarum
- Wetenschappelijk adviseur Stichting ZEHG

DE NIEUWE RICHTLIJN- 6 JANUARI 2025



Richtlijndatabase

RICHTLIJNEN

Q
ZOEK

NIEUWS

INSTRUCTIES

WERKWIJZE

OVER

CONTACT

APP

LOG
IN

COVID-19

← Terug naar zoekresultaten

Hyperemesis gravidarum

+ VOLGEN

Initiatief: NVOG

Aantal modules: 12

Download richtlijn

Hyperemesis gravidarum

Zoeken binnen deze richtlijn



://richtlijndatabase.nl

Startpagina - Hyperemesis gravidarum

Beoordeeld: 09-01-2025

Wat is nieuw?

Publicatiedatum

14-10-2025

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hyperemesis_gravidarum/startpagina_-_hyperemesis_gravidarum.html

MODULES

- PUQE score
- Ketonurie
- Initiele behandeling met anti emetica
- Aanvullende of combinatie behandeling
- Niet medicamenteuze behandeling
- Rehydratie
- Sondevoeding
- Tromboprofylaxe
- Psychische zorg
- Preconceptioneel
- Organisatie van zorg

MOTHERISK PUQE-24 SCORING SYSTEM

1. In the last 24 hours, for how long have you felt nauseated or sick to your stomach?				
1 Not at all	2 1 hour or less	3 2 to 3 hours	4 4 to 6 hours	5 More than 6 hours
2. In the last 24 hours, have you vomited or thrown up?				
1 Not at all	2 1 to 2 times	3 3 to 4 times	4 5 to 6 times	5 7 times or more
3. In the last 24 hours, how many times have you had retching or dry heaves without throwing up?				
1 1 to 2 times	2 3 to 4 times	3 5 to 6 times	4 7 times or more	5 More than 10 times
SCORE TOTAL				



PUQE SCORE

- Gebruik niet routinematig de PUQE score
- Bespreek wel de mogelijkheid van het afnemen van de score omdat het gebruik van een scorelijst behulpzaam kan zijn om het effect van therapie te meten of het beloop over de tijd weer te geven.

MOTHERISK PUQE-24 SCORING SYSTEM

1. In the last 24 hours, for how long have you felt nauseated or sick to your stomach?				
1 Not at all	2 1 hour or less	3 2 to 3 hours	4 4 to 6 hours	5 More than 6 hours
2. In the last 24 hours, have you vomited or thrown up?				
1 I did not throw up	2 1 to 2 times	3 3 to 4 times	4 5 to 6 times	5 7 times or more
3. In the last 24 hours, how many times have you had retching or dry heaves without throwing up?				
1 None	2 1 to 2 times	3 3 to 4 times	4 5 to 6 times	5 7 times or more

PUQE-24 SCORE TOTAL

MILD: 4-6

MODERATE: 7-12

SEVERE: More than 13

KETONEN

- Wat meet je met ketonuria?
- Niet prognostisch
 - Duur
 - Ernst



WANNEER IS HET HYPEREMESIS?

Windsor definition

Hyperemesis gravidarum (HG) is

1. Ernstige misselijkheid OF braken tijdens de zwangerschap
2. Grote impact op normaal eten en drinken
3. Grote impact op dagelijks functioneren
4. Begint < 16 wk

Dehydratie is 'ondersteunend' maar geen vereiste



Jansen L et al EJOG et al, 2021

NVOG RICHTLIJN

Behandeling

- Medicatie
 - Suprimal (drogist) 12.5 mg an (indien nodig 2 dd 25 mg). TABLET
 - Emesafene (ook in zetpil), Xonvea, Navalit/Cariban (combinatie preparaten antihistaminicum en B6) geen van alle vergoed
 - Metoclopramide 10 mg 3dd (ook als zetpil)
 - Ondansetron 4-8 mg 4dd (oraal of als smelt)
 - Hydrocortison 2dd 100 mg, daarna prednison afbouwschema.

Omeprazol, magnesiumoxide

Combineer, maak gebruik van ervaringen van patiente en kosten.

MAG METOCLOPRAMIDE >5 DAGEN?

Wie geeft metoclopramide > 5 dagen?

Waarom wel?

De ziekte HG is niet over na 5 dagen

Waarom niet?

Er zouden bijwerkingen kunnen optreden

- Extrapiramidale bijwerkingen (vaak vroeg in de behandeling, met name na snelle IV gift)
- Tardieve dyskinesie (mb bij ouderen met andere ziekten)
- QT verlenging (maar heeft niet meegespeeld in advise EMA)

MAG METOCLOPRAMIDE >5 DAGEN?

- Waarom wel/niet?
 - De ziekte HG is niet over na 5 dagen
 - Er zouden bijwerkingen kunnen optreden
- Wie vindt dat?
 - De EMA (2013) 'herevaluatie van beschikbaar bewijs'
- Welke gevolgen heeft dit advies?

The European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. EMA/13239/2014 Corr. 1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metoclopramide-containing-medicines>

METOCLOPRAMIDE

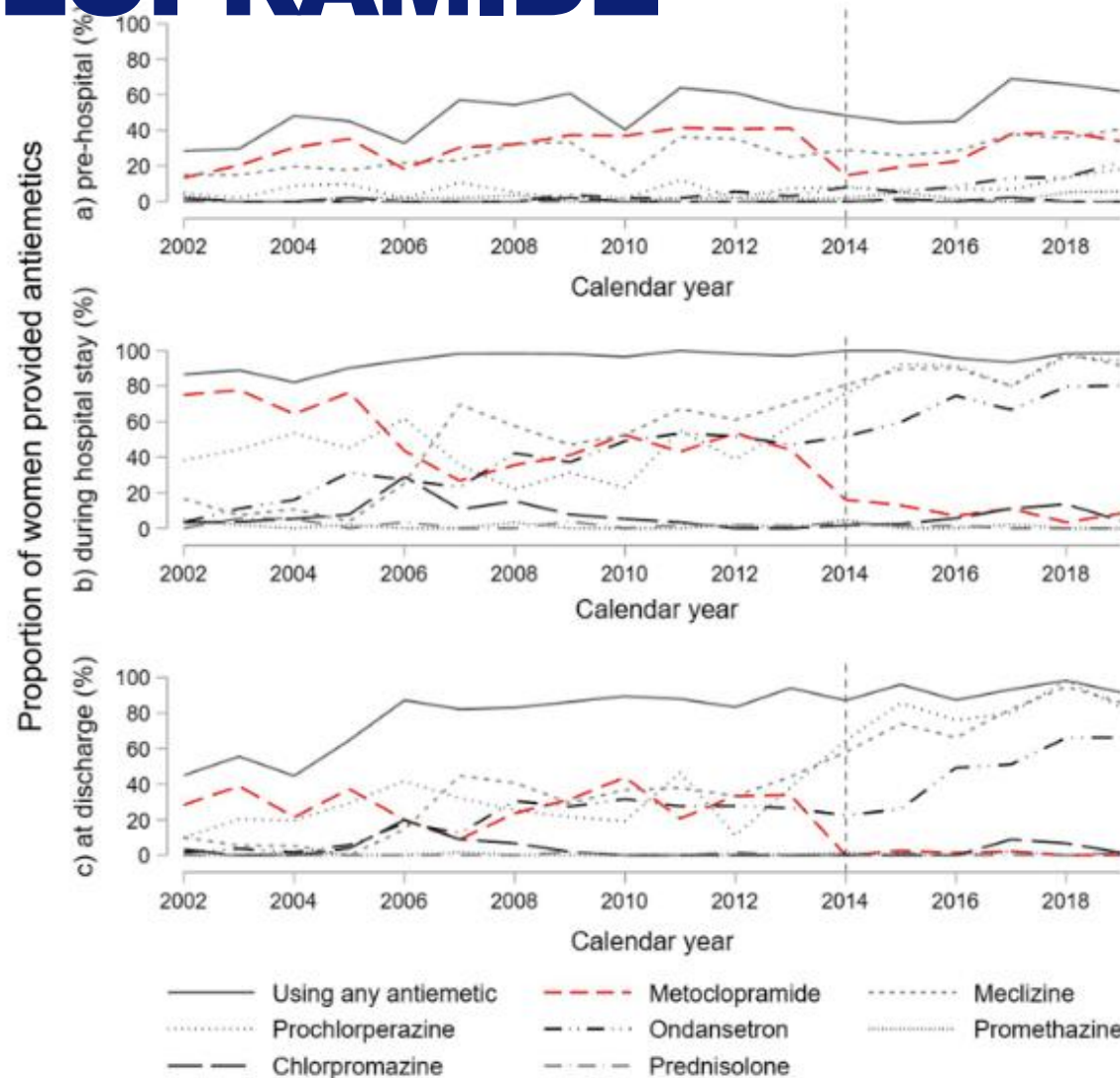
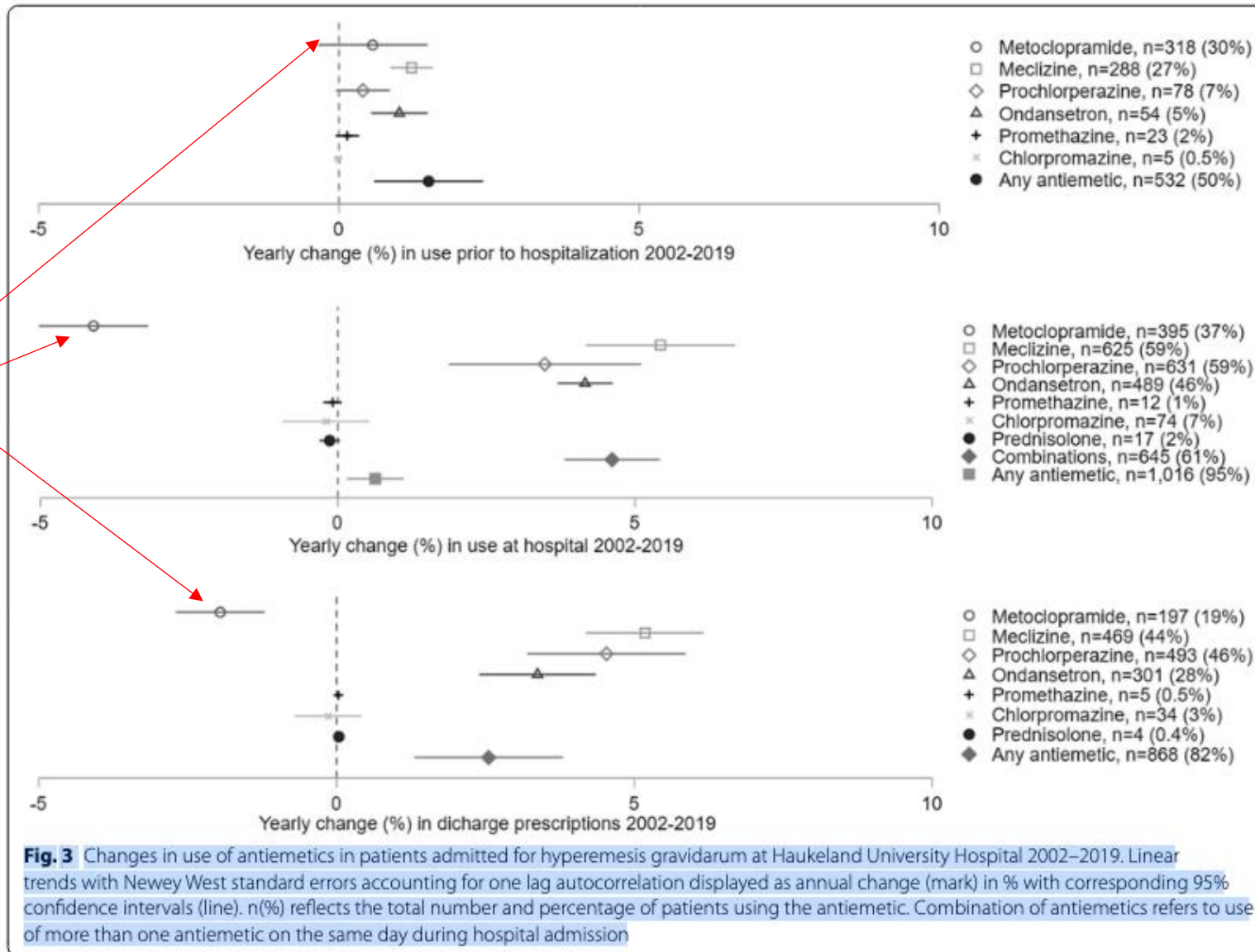


Fig. 2 Use of antiemetics in patients admitted for hyperemesis gravidarum at Haukeland University Hospital 2002–2019. Time series from Haukeland University Hospital, $n = 1,064$

Verschillende antiemetica bij opname voor hyperemesis (rood=metoclopramide)

Erdal et al, BMC Pregnancy & Childbirth, 2022

METOCLOPRAMIDE



Verandering in
anti emetica
ontslagrecepten,
naar type anti
emeticum

Erdal et al, BMC Pregnancy &
Childbirth, 2022

METOCLOPRAMIDE

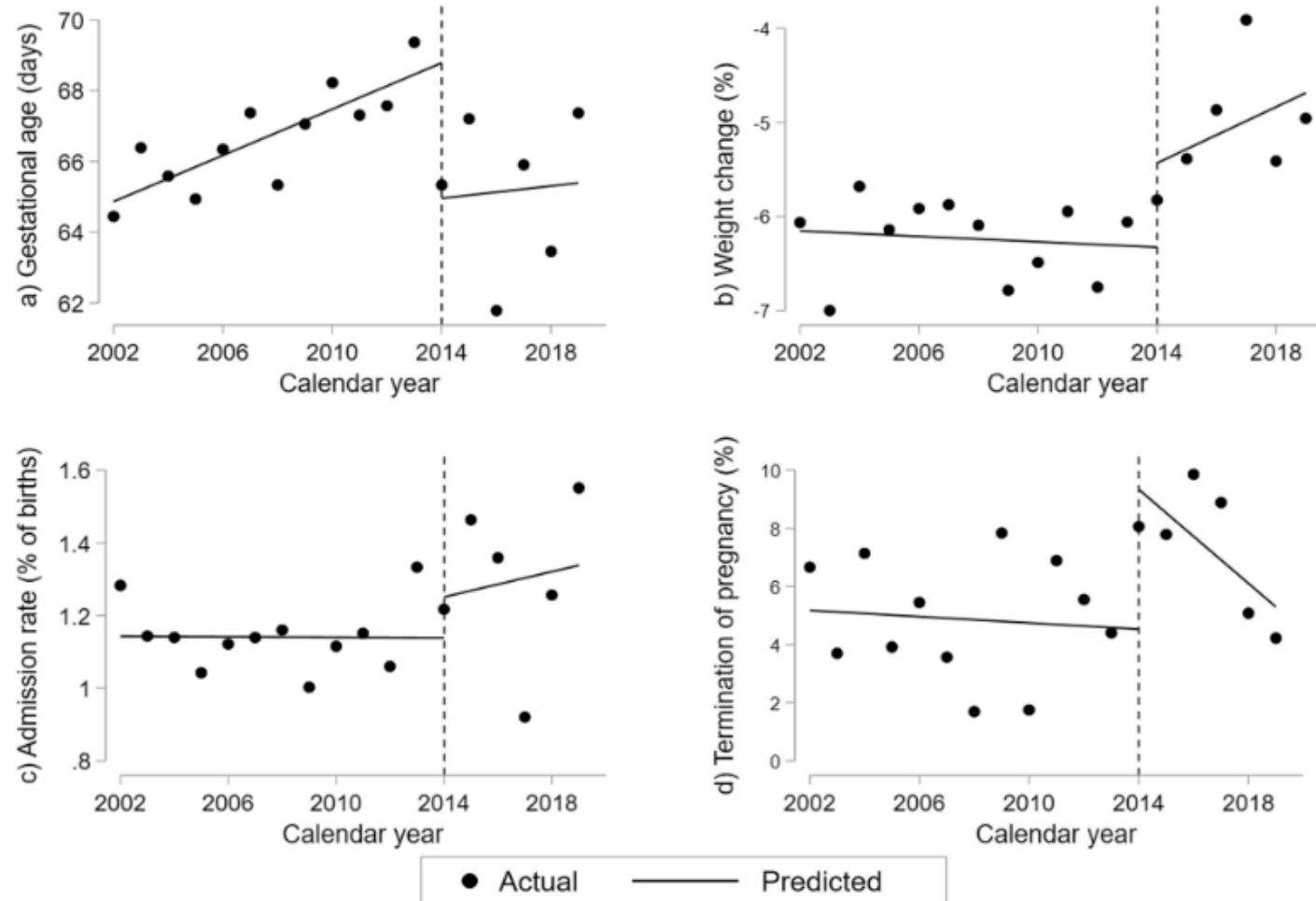


Fig. 7 Changes in clinical characteristics and outcomes in women hospitalized for hyperemesis gravidarum 2002–2019. Interrupted time-series analyses of (a) average gestational age at first admission, (b) average weight change at first admission in percent of pre-pregnancy weight, (c) admission rate, and (d) rate of termination of pregnancy in 1,064 women hospitalized for hyperemesis gravidarum in timely association with treatment guideline update in 2014. Predicted line visualizes linear trend pre-intervention in 2014 with slope corresponding to yearly change (β_1); vertical line illustrating level change in 2014 at the time of treatment guideline update (β_2); predicted line after 2014 representing post-intervention trend ($\beta_1 + \beta_3$) applying Newey-West standard errors to adjust for first order autocorrelation

- Karakteristieken van opgenomen patiënten met HG
- bij jongere zwangerschapsduur
 - meer gewichtsverlies bij opname
 - meer opnames (% van total aantal zwangeren met HG)
 - Meer APLA's

In tijd gelinkt aan verkorten metoclopramide behandelduur

METOCLOPRAMIDE

- Waarom wel/niet?
 - De ziekte HG is niet over na 5 dagen
 - Er zouden bijwerkingen kunnen optreden
- Wie vindt dat?
 - De EMA
- Welke gevolgen heeft dit advies?
 - Minder metoclopramide voorschriften
 - Meer ziekenhuisopnames voor HG, meer gewichtsverlies, jongere zwangerschapsduur
 - Meer behandeling met middelen met een onbekend veiligheidsprofiel
 - Meer APLA's onder vrouwen met HG
- **Wat moet ik doen als arts/ PA-er?**

Aanbeveling-3

Beperk de behandelduur niet op voorhand, bespreek dat soms langdurige behandeling noodzakelijk kan zijn.

ANDERE MEDICATIE

opties zoals promethazine en mirtazapine: ervaringen, doseringen, wat voor info moet je verstrekken?

Wat zegt de NVOG richtlijn?

1. Start met een antihistaminicum of combinatie preparaat (antihistaminicum met B6/ pyridoxine)

In vergelijking met corticosteroiden geeft promethazine *meer* heropnames maar mogelijk iets sneller effect

In vergelijking met metoclopramide geeft promethazine *meer* bijwerkingen, lijkt niet beter te werken.

g) Comparison promethazine versus metoclopramide

Very low GRADE	It is uncertain what the effect of <i>metoclopramide compared to promethazine</i> is on severity of nausea and vomiting in patients with hyperemesis gravidarum. <i>Source: O'Donnell, 2016</i>
-----------------------	---

Low GRADE	The evidence suggests that the use of <i>metoclopramide compared to promethazine</i> has fewer maternal adverse effects (side effects: drowsiness, dizziness and dystonia) in patients with hyperemesis gravidarum. <i>Source: O'Donnell, 2016</i>
------------------	--

ANDERE MEDICATIE

2. En soms kan mirtazapine worden overwogen

*Meerdere case-reports (Galletta 2022 & Guclu 2005) beschrijven een gunstig effect op de klachten bij therapie-resistente hyperemesis gravidarum. Er loopt momenteel een trial waarin mirtazapine met ondansetron wordt vergeleken (Ostenfeld, 2020). De werkgroep is van mening dat het gebruik van mirtazapine valt te overwegen, als andere behandelopties, inclusief **combinatie therapie** met antihistaminica en metoclopramide of ondansetron **onvoldoende effect** hebben gehad*

*indien bij een patiënt met hyperemesis gravidarum een **indicatie voor starten met psychofarmaca** ontstaat, een middel worden gekozen dat een gunstig bijwerkingen profiel heeft voor misselijkheid en braken, zoals mirtazapine.*

Mirtazapine			
Mirtazapine	Mirtazapine 15 mg 1dd a.n., evt ophogen naar 30 mg 1dd a.n. Beschikbaar als tablet of oro-dispergeerbaar tablet	- Sedatie, gewichtstoename - Verlengde QT interval	- Geen aanwijzingen voor risico op congenitale afwijkingen - Bij gebruik in het derde trimester risico op neonataal onttrekkingsverschijnselen

STEROIDEN

Wat is de rol voor dexamethason/prednison in de behandeling?

- Wat zegt de richtlijn?
 - Derdelijns therapie, wanneer andere combinatietherapie onvoldoende op heeft geleverd (of er obv contra indicaties/ bijwerkingen geen opties meer zijn)
 - Start iv wanneer de patient de orale toedieningsroute niet tolereert
 - Houd rekening en geef informatie over bijwerkingen en verwachte behandelduur
 - Bespreek behandeldoel
 - Bespreek afbouwen, houd het oog op behandeldoel

REHYDRATIE

Optie van thuiszorg inzetten voor frequente rehydraties?

Naar het ziekenhuis komen is een grote belasting voor de meeste patienten met HG

Kamer delen, veel geluid/ licht/ onrust leidt vaak tot meer braken

Thuisrehydratie: geen trials op dit moment

Hele klus om te regelen, maar dolblijbe patienten (en een veel rustiger spoedafdeling)

SONDE

Wanneer is er een indicatie voor sondevoeding? En wie stelt deze indicatie?



Uitgangsvraag

Wat is de rol van sondevoeding bij zwangeren met hyperemesis gravidarum?

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Geef bij hyperemesis gravidarum geen sondevoeding als behandeling voordat medicamenteuze behandeling en intraveneuze rehydratie toegepast zijn.

Aanbeveling-2

Bespreek sondevoeding met de patiënt als er ondanks optimale behandeling sprake is van ondervoeding.

Aanbeveling-3

Overweeg sondevoeding wel vroeg in het behandeltraject als de patiënt hier de voorkeur aan geeft, bijvoorbeeld op basis van eerdere ervaringen met sondevoeding en hyperemesis gravidarum.

Schakel bij het starten van sondevoeding een diëtist in en heb aandacht voor het mogelijk optreden van refeeding syndroom.

Grooten and Koot et al, Am J Clin Nutr, 2017

PLAN VAN AANPAK

Wat is het stappenplan bij therapieresistente HG? Wat te doen als iemand al triple medicatie gebruikt, maar nog steeds alles uitbraakt?

- Komt het wel aan?
 - Levert de apotheek? Levert de apotheek wat je hebt voorgeschreven?
 - Als ze snel na orale tablet braakt: smelt (ondansetron) of supp (metoclopramide)
 - Wat helpt/ hielp wel? (bv rehydratie frequentie hoger als dat even tot minder klachten leidt; is thuis beter?)
 - Bij lage braakfrequentie (medicatie!!!) kan een sonde in situ blijven en ondervoeding bestrijden
- ~~Centrale/ PICC lijn?~~
- ~~PEG?~~

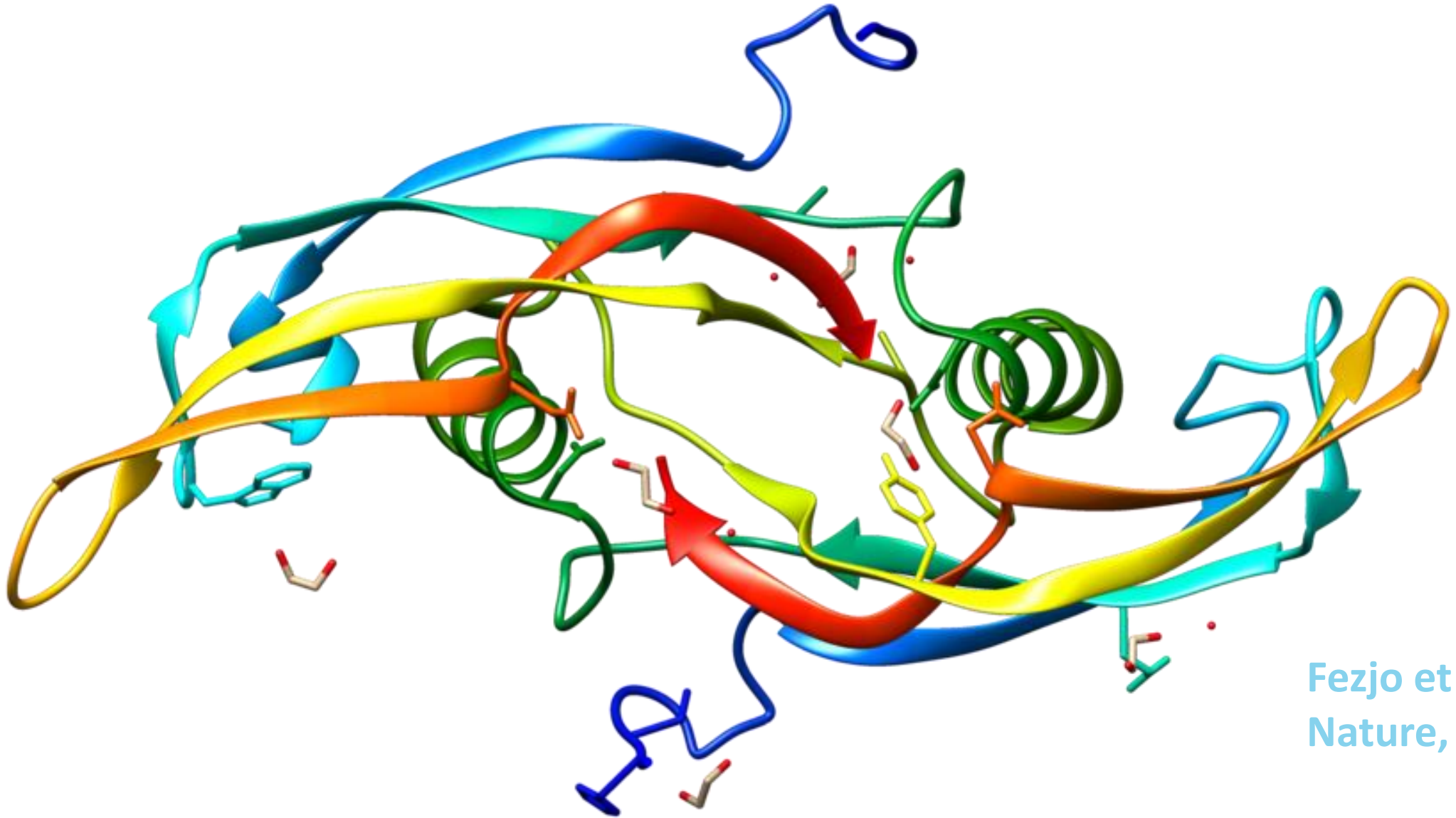
OF IS MISSCHIEN TOCH NIET HG?

Wanneer moet gedacht worden aan andere oorzaken voor de klachten? Aan welke DD moet dan gedacht worden? Welke zaken zijn goed om uit te sluiten? (H. Pylori? Gastroscoopie? Etc)

- Als de klachten niet vroeg beginnen of er is bestaande co morbiditeit of bijkomende klachten.
- Co morbiditeit diabetes mellitus (langer bestaand) cave gastropareses
- Cyclic vomiting syndrome
- Canabanoid vomiting syndrome
- Electrolyt (bv hypercalciemie) verstoring (bij hyperparathyroidie e botmetastasen)
- Gastrointestinale obstructie (cave post bariatric venster hernatie)
- Maligniteit/ massa



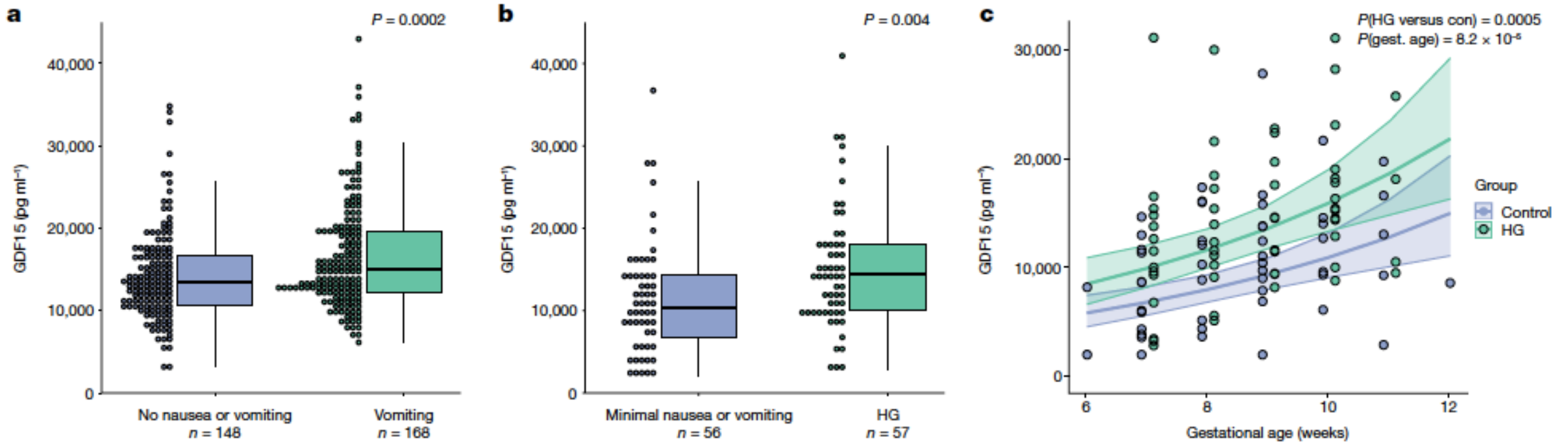
WAAROM KRIJG JE HYPEREMESIS?



Fezjo et al,
Nature, 2024

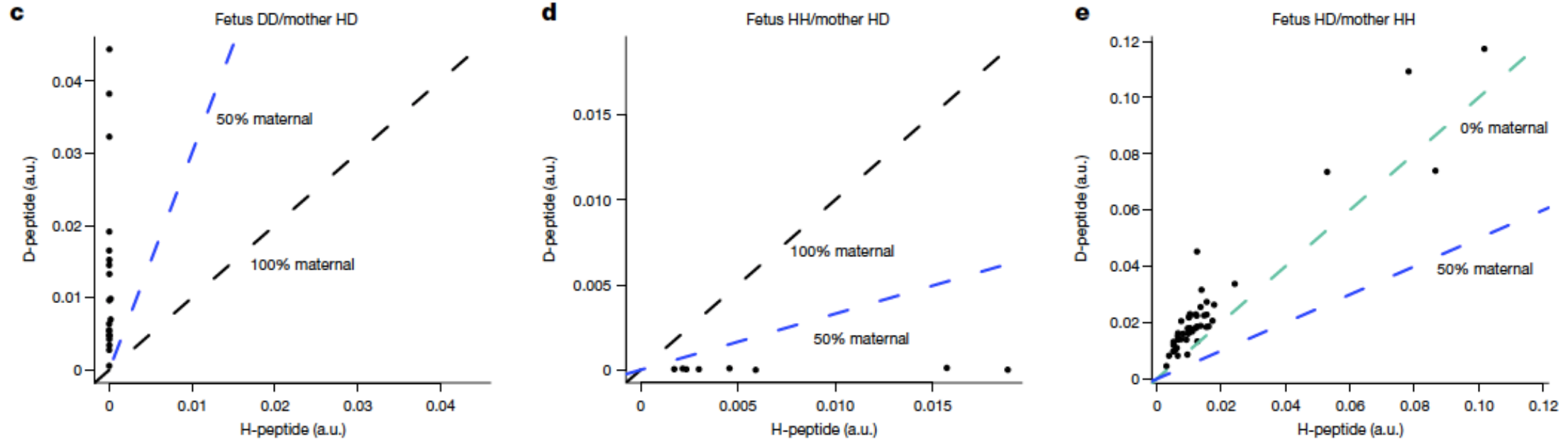
HOT AND HAPPENING

... nieuwe behandelopties?



GDF 15 is hoger bij zwangeren met misselijkheid/ braken en hyperemesis

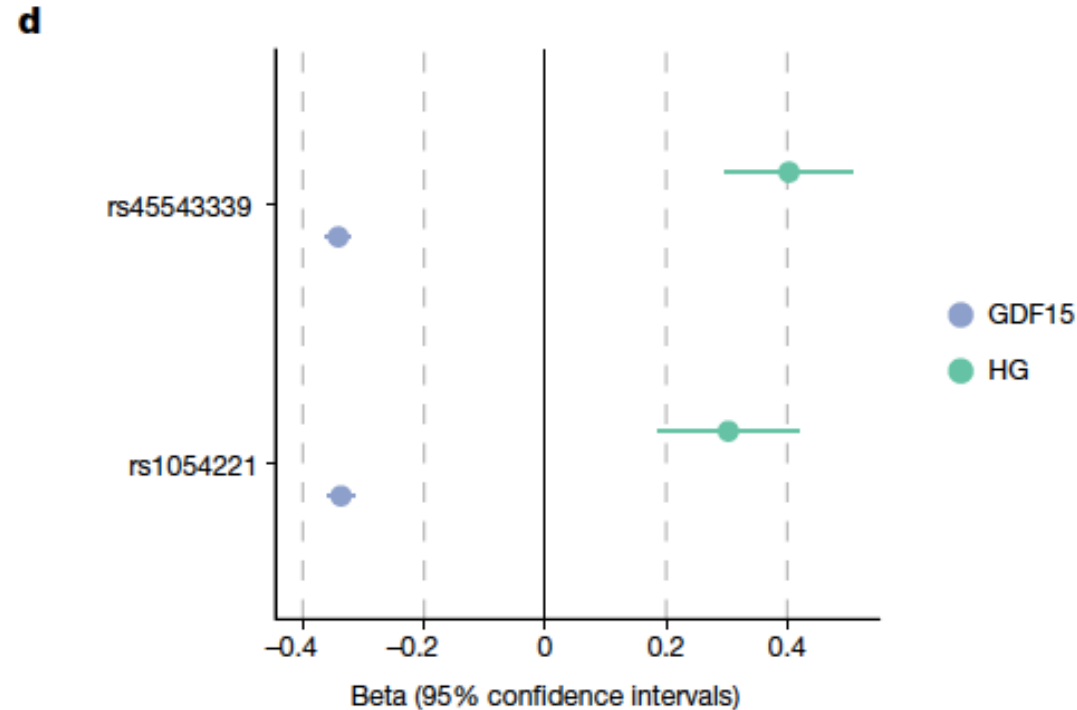
GDF 15 CONTINUED



GDF 15 is bij zwangeren (nagenoeg) allemaal van foetale origine

Fezjo et al, Nature, 2024

GDF 15 CONTINUED

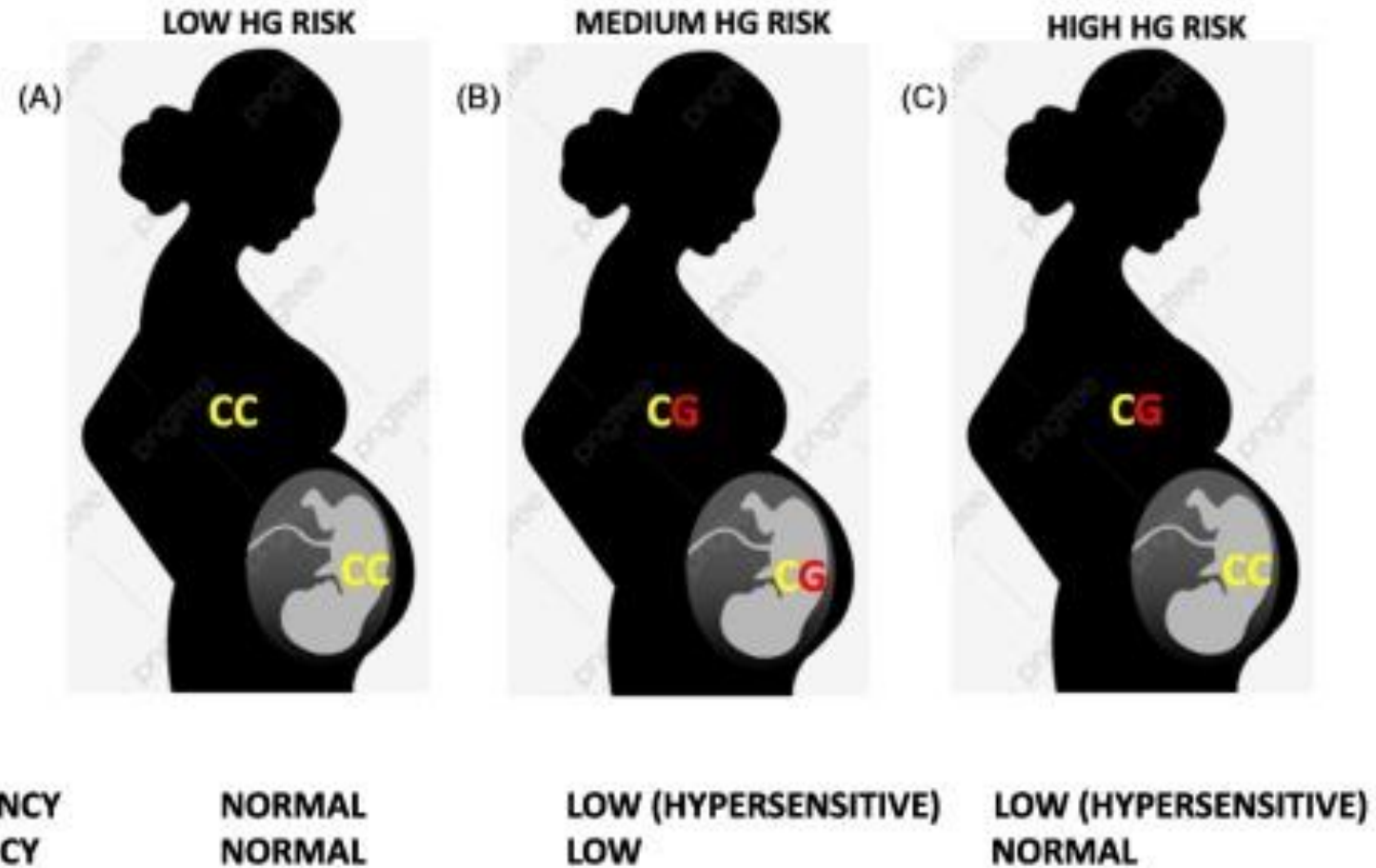


GDF 15 genen gelinkt aan HG ('rare' en 'common') hebben met elkaar gemeen dat er *buiten* de zwangerschap laag circulerend GDF 15 is

Fezjo et al, Nature, 2024

Wild type = C

GDF15-lowering mutant = G



Trends in Molecular Medicine

PATIENT ENGAGEMENT

Ranking	Question
1	Can we find a cure? What novel or new treatments are being developed/tested/used elsewhere which could have a curative effect and to address all the symptoms of HG rather than just the vomiting?
2	How can we most effectively manage HG? What clinical support measure is most important to people who have had hyperemesis and what did they find most beneficial? For example, medical management, pharmaceutical review, nutrition support, rehydration, psychological support
3	What causes hyperemesis gravidarum?
4	Is HG preventable? What is the effect of preventative treatment or early intervention on the severity and duration of HG in a subsequent pregnancy?
5	What are the immediate and long-term effects of HG (including malnutrition and dehydration, stress) on the developing fetus (offspring)?
6	What are the immediate and long-term effects of the various medications/treatments on the developing fetus (offspring) throughout the various stages of pregnancy and in varying doses or combinations of treatments?
7	What are relative efficacies of the current medications and treatment options available? What is the optimal dose, route, timing and combination of the medications and what are the related side effects?
8	What are the immediate and long term, physical, mental and social consequences and complications of HG (including malnutrition and dehydration) on the pregnant person's body? (ie, metabolic impact, venous thromboembolism, depression, effects of dehydration)
9	What clinical measurements and markers are most useful in assessing, diagnosing, managing and monitoring hyperemesis?
10	What are the nutritional requirements of the first, second and third trimesters and how can people with HG achieve these goals? that is, oral supplements, fortifying food, dietary measures

Dean et al, BMJ Open, 2020



ORIGINAL ARTICLE



Ponsegromab for the Treatment of Cancer Cachexia

ngmBIO

About NGM Pipeline Team News Culture & Careers Contact

Authors: John D. Groarke, M.B., B.Ch., M.F.
M.Sc., Shannon Lubaczewski, Pharm.D., E
Andrew E. Hendifar, M.D., +9, and Aditi F

Published September 14, 2024 | N Engl J
DOI: 10.1056/NEJMoa2409515 | VOL. 39

ETIOLOGY

Growth differentiatio
(GDF-15)= hormone
brainstem



Suspected mechanism

↓ maternal GDF-15 levels

NGM's Opportunity to Treat HG: Targeting the root cause by blocking GDF15's activity

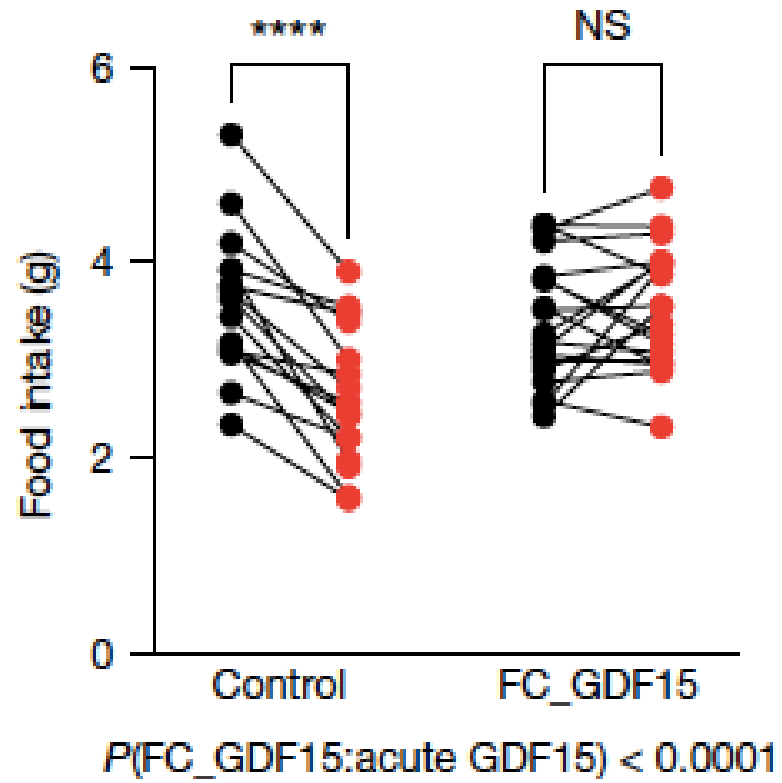
With higher levels of GDF15 now identified as a risk factor for HG and severe nausea/vomiting during pregnancy, NGM is advancing NGM120 as a novel approach to potentially treat this condition. NGM120, a GFRAL antagonist antibody discovered by NGM scientists through the company's Biologics Discovery Engine, is designed to block GDF15 activity by preventing the interaction of GDF15 and GFRAL, the only cognate receptor of GDF15, and, as a result, may potentially have a therapeutic benefit for women suffering from HG.

NGM120 is being developed as a single injection. Antiemetics typically require multiple pills daily or intravenous administration

GDF 15 CONTINUED

‘Preconditioning’ matters

b



Links:

Effect bolus GDF 15 op food intake bij rodent model

Rechts:

Effect bolus na voorbehandeling met slow release GDF 15

Fezjo et al, Nature, 2024

PATIENT ENGAGEMENT

Ranking	Question
1	Can we find a cure? What novel or new treatments are being developed/tested/used elsewhere which could have a curative effect and to address all the symptoms of HG rather than just the vomiting?
2	How can we most effectively manage HG? What clinical support measure is most important to people who have had hyperemesis and what did they find most beneficial? For example, medical management, pharmaceutical review, nutrition support, rehydration, psychological support
3	What causes hyperemesis gravidarum?
4	Is HG preventable? What is the effect of preventative treatment or early intervention on the severity and duration of HG in a subsequent pregnancy?
5	What are the immediate and long-term effects of HG (including malnutrition and dehydration, stress) on the developing fetus (offspring)?
6	What are the immediate and long-term effects of the various medications/treatments on the developing fetus (offspring) throughout the various stages of pregnancy and in varying doses or combinations of treatments?
7	What are relative efficacies of the current medications and treatment options available? What is the optimal dose, route, timing and combination of the medications and what are the related side effects?
8	What are the immediate and long term, physical, mental and social consequences and complications of HG (including malnutrition and dehydration) on the pregnant person's body? (ie, metabolic impact, venous thromboembolism, depression, effects of dehydration)
9	What clinical measurements and markers are most useful in assessing, diagnosing, managing and monitoring hyperemesis?
10	What are the nutritional requirements of the first, second and third trimesters and how can people with HG achieve these goals? that is, oral supplements, fortifying food, dietary measures

Dean et al, BMJ Open, 2020

METFORMINE ALS PRECONCEPTIE PREVENTIE?

- Sillis et al (BJOG)
- The MotherToBaby Pregnancy (USA and Canada),
- 80 vrouwen met preconceptie metformine en 4,411 zonder metformine
- 1/80 kreeg HG vs 97/ 4411: adjusted RR 0.50, (95% CI 0.07-3.39) *geen* statistisch significant verschil
- Merendeel kreeg metformine ivm PCOS/ fertiliteit (15% voor diabetes)- aanname dat het hier ging om een korte behandelduur
- Sharma et al(AJOG)
- HER support line 5414 deelnemers; obv 'recall' medicatie in de maand voor de zwangerschap, alleen vrouwen met HG.
- aRR=0.29 (95%CI=0.12-0.71) hyperemesis met metformin
- Indicatie duur dosering niet beschreven in deze studie

Totaal 10000 zwangerschappen, waarvan maar weinig metformin en HG
Geen informatie over optimale dosering, duur preconceptie behandeling

HYPOTHESE

- Bij personen met zeer hoge kans op hyperemesis gravidarum (bv omdat ze dat al hebben gehad) zou voorbehandeling met GDF 15 nuttig kunnen zijn
- GDF 15 is niet op de markt
- Bestaande medicatie die GDF 15 verhogend is?



CONCLUSIE METFORMINE

- High potential, veilig, goedkoop. 50% afname HG zou fantastisch zijn!

MAAR

- Wordt het verdragen door vrouwen met HG in de voorgeschiedenis?
- weinig informatie over dosering, duur, wanneer stoppen
- Alleen observationele studies tot op heden: bias (selectie/ recall) en confounding (door indicatie) kunnen daarbij een grote rol spelen

EN DUS

- Meer observationele data nodig
- Dan tijd voor een goede trial

RECAP

Richtlijn!

- Goede anamnese, PUQE mag (ook)
- Ketonen NeE
- Metoclopramide mag >5 dagen
- Promethazine en mirtazapine bij slecht slapen / psychiatrie te overwegen
- Hydrocortison/prednison bij falen combinatietherapie/ contra-indicaties
- thuiszorg inzetten voor frequente rehydraties: straks meer!
- Sondevoeding: let vooral op symptoomcontrole braken
- Stappenplan bij refractaire HG
- GDF-15: nog heel even wachten op de trial



DANK



Pregnancy
Sickness
Support



14/10/2025



