



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Hyperemesis gravidarum

Definition, treatment, prognosis and offspring outcome

Koot, M.H.

[Link to publication](#)

License

Other

Citation for published version (APA):

Koot, M. H. (2019). *Hyperemesis gravidarum: Definition, treatment, prognosis and offspring outcome.*

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Appendices

Summary

In *chapter 1*, the introduction of this thesis, we have given a historical perspective about hyperemesis gravidarum (HG) and we shortly summarised the current state of affairs concerning knowledge, research and treatment options for HG. We illustrated that the aetiology of HG is poorly understood and that there is a lack of markers that can diagnose or predict HG disease severity. We also showed that there is a lack of robust high quality evidence for the efficacy of the treatment and management of HG. Lastly, we discussed the possible detrimental effects HG can have on maternal wellbeing and offspring health. In this thesis, we addressed these problems in several research projects:

Part I studies potential biomarkers and determinants of HG disease severity. Identifying biomarkers or determinants that can predict which women will suffer from severe or prolonged HG would guide clinicians in making individual treatment plans for their patient. Moreover, it would enable researcher to perform more targeted trials for patients with a poor prognosis. In *chapter 2* we explore the association between ketonuria and HG disease severity. The determination of ketonuria is often advised in current guidelines. In a prospective cohort study with 181 participants we found no association between the degree of ketonuria and HG disease severity in terms of severity of nausea and vomiting, maternal quality of life and weight loss. Despite this, we found that women with a higher degree of ketonuria were hospitalised significantly longer. This could indicate that health care professionals rely on the degree of ketonuria, rather than on symptoms, in clinical management. The findings of this paper suggest that ketonuria should not be used in clinical management of HG. In *chapter 3* we assess the association between different patient characteristics and clinical features and HG disease course and severity in a prospective cohort study with 191 patients. We found that, women who were admitted to hospital with more severe symptoms of HG, were likely to maintain more severe symptoms one week after admission. The Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) and the Nausea and Vomiting in Pregnancy specific Quality of Life questionnaire (NVPQoL) questionnaires can be used to identify women these women. We found no association between patient characteristics, such as ethnicity, education level, history of HG and gravidity, and symptom severity, duration of hospital admission and readmission rate. We therefore concluded that patient characteristics cannot be used as determinants of HG disease course and severity.

Part II addresses treatment options for HG. In *chapter 4* we give an overview of the current knowledge and treatment options available for Dutch health care professionals. We illustrate that, although evidence is limited, there are several effective anti-emetics that can be given including pyridoxine-meclozine, metocloperamide and ondansetron. We also

explain that intravenous therapy preferably should be given with normal saline and that it can be given in daycare setting or in inpatient setting. Furthermore, we explain how the Dutch patient association for pregnancy sickness and HG and can contribute in patientcare. In *chapter 5* we present the results of the Maternal and Offspring outcome after Treatment of HyperEmissis by Refeeding (MOTHER) trial. We performed a multicentre open-label randomised controlled trial in 19 hospital in the Netherlands. Women hospitalised for HG between 5 and 20 weeks gestation were randomly allocated to enteral tube feeding for at least 7 days in addition to standard care or standard care alone. Standard care existed of intravenous rehydration therapy and antiemetic treatment, according to local protocol of the participating centre. The primary outcome was birth weight. Secondary maternal outcomes were weight gain, severity of nausea and vomiting, quality of life, psychological distress, duration of hospital stay and readmission rate. Secondary neonatal outcomes were prematurity and small for gestational age. Both the primary outcome and secondary outcomes did not differ between the intervention and control group. Unfortunately, a large amount of women (47%) discontinued tube feeding for less than 7 days because of side effects and discomfort. We therefore concluded that early enteral tube feeding in women with HG does not improve maternal or neonatal outcomes and that it is poorly tolerated as a standard treatment for HG.

Part III explores whether HG is associated with long-term health effects on the offspring, as there is increasing evidence suggesting that a suboptimal intrauterine environment negatively affects foetal development. In *chapter 6* we study the association between prenatal exposure to HG and markers of cardiometabolic health of adolescents at 16 years of age. We used data of mothers (n=8953) and adolescents (n=6462) who participate in the Northern Finland Birth Cohort 1986. None of the cardiometabolic health marker, including body mass index (BMI), blood pressure, fasting glucose, and lipid levels were different for offspring to mothers with an without hospital admission for HG. In *chapter 7* we study the association between prenatal exposure to HG and psycho-behavioural development of the offspring in the same Finish birth cohort. Psycho-behavioural development was assessed in offspring at 8 and 16 years using multiple questionnaires. We found no differences in outcomes measures between offspring born to mothers with an without hospital admission for HG. In conclusion, we found no evidence that prenatal exposure to HG has negative consequences for neither cardiometabolic health nor psycho-behavioural development of the offspring. However, studies with more participants are needed to conform these findings.

Part IV considers the lack of an international consensus for HG definition. In *chapter 8* we show the results of a systematic review which was performed to exemplify the variation in HG definition and outcomes reported in intervention studies for HG. We included 31 trials reporting data from 2511 HG patients. We identified 11 different items used to define HG. None of the included trials used an identical set of items for their definition of HG. Furthermore, we identified 34 different outcomes reported in HG trials. The substantial variation of HG definition and outcome reporting in trials limits generalizability of results and hampers study compatibility.

In *chapter 9*, the general discussion of this thesis, we elaborate on the lack of a consensus on the definition of HG. We illustrate that HG is not the only condition which faces 'definition' challenges and we explain how, in HG care and research, we can learn from other fields of medicine that have debated about the advantages and disadvantages of diagnostic and classification criteria. Furthermore, we illustrate that it may not always be necessary to have a well-defined diagnosis to deliver good patient care. Prognosis could serve as a good starting point in clinical practice as well.

Nederlandse samenvatting

In één van de oudste medische teksten ter wereld, de Egyptische Kahun Papyrus uit 2000 voor Christus, werd braken al als een symptoom van zwangerschap beschreven. Dat het grootste deel van de zwangere vrouwen in enige mate last heeft van misselijkheid of braken in de vroege zwangerschap, wordt dan ook gezien als normaal, passend bij een gezonde zwangerschap. Vaak zijn klachten ook mild en gaan na verloop van tijd vanzelf weer over. Maar bij een klein deel van de vrouwen (0.2-3.6%) zijn de klachten zo ernstig dat men spreekt van hyperemesis gravidarum (HG). HG onderscheidt zich van 'normale' zwangerschapsmisselijkheid, enerzijds omdat de klachten veel ernstiger zijn en langer aanhouden, anderzijds omdat het gepaard kan gaan met langdurig tekort aan intake van vocht en voeding, gewichtsverlies en uitdroging. Vaak is dan een ziekenhuisopname nodig. Naast lichamelijke complicaties kan HG een grote impact hebben op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van de aanstaande moeder. Ook zijn er aanwijzingen dat HG nadelige effecten heeft op de gezondheid van het ongeboren kind. HG kan dus vele nadelige effecten hebben voor moeder en kind, maar toch is de oorzaak van deze ziekte niet bekend. Daarom is er ook geen test beschikbaar die de diagnose kan stellen of de ernst van de ziekte kan kwantificeren. Bovendien is er nog maar weinig onderzoek gedaan naar de beste behandelopties voor HG en weten dokters daarom vaak niet welke behandeling het beste is voor hun patiënt. In dit proefschrift onderzoeken we een aantal van deze aspecten, met als uiteindelijke doel om de zorg voor HG patiënten te verbeteren.

In **deel I** kijken wij of er bepaalde biomarkers of determinanten zijn die de ernst van HG kunnen kwantificeren of een ernstig beloop kunnen voorspellen. Als we kunnen voorspellen welke vrouwen een grotere kans hebben op een ernstige of langdurige vorm van HG, zal dat dokters helpen om een beter individueel behandelplan op te stellen voor hun patiënten. Daarnaast zouden onderzoekers specifiek kunnen kijken naar behandelopties voor deze hoog risicogroep. In *hoofdstuk 2* onderzoeken wij of de mate van ketonurie (aanwezigheid van ketonen in de urine) is geassocieerd met de ernst van HG. Ketonen worden gevormd wanneer het lichaam zijn eigen vet gaat verbranden door een voedseltekort. Op dit moment wordt in verschillende HG richtlijnen en protocollen geadviseerd het aantal ketonen in de urine te meten en daar de behandeling op aan te passen. Wij vonden geen verband tussen de mate van ketonurie en de ernst van HG, gedefinieerd als de ernst van misselijkheid en braken, de kwaliteit van leven van de moeder en de hoeveelheid gewichtsverlies. Opvallend genoeg vonden wij wel dat vrouwen met meer ketonen in de urine gemiddeld langer opgenomen waren in het ziekenhuis. Dit zou erop kunnen wijzen dat dokters en andere zorgverleners de duur van de ziekenhuisopname laten hangen van de mate van ketonurie. Op basis van deze resultaten raden wij het meten van ketonen in de urine bij vrouwen met HG af. In

hoofdstuk 3 kijken wij of er een verband is tussen enerzijds bepaalde patiëntkarakteristieken en symptomen bij ziekenhuisopname en anderzijds de ernst en het beloop van HG. Wij vonden in dit onderzoek dat vrouwen die tijdens hun eerste ziekenhuisopname voor HG ernstige klachten hadden, één week na opname nog steeds zieker waren dan vrouwen met mildere klachten. In dit onderzoek toonden wij aan dat deze vrouwen geïdentificeerd kunnen worden met de Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) en de Nausea and Vomiting in Pregnancy specific Quality of Life (NVPQoL) vragenlijsten.

In **deel II** bespreken wij verschillende behandelopties van HG. *Hoofdstuk 4* is speciaal voor Nederlandse zorgverleners geschreven en geeft een overzicht van de huidige stand van zaken over onderzoek, kennis en behandelopties van HG. We leggen in dit hoofdstuk uit dat er, ondanks het weinige onderzoek dat er op dit gebied is verricht, zeker behandelopties voor HG zijn. Zo kunnen er bepaalde medicijnen tegen de misselijkheid (anti-emetica) worden gegeven, waaronder meclonze/pyridone, metocloperamide en ondansetron. We leggen ook uit dat vochttekort aangevuld moet worden met vocht via een infuus en dat dit kan gebeuren tijdens een dagbehandeling of een opname. Tot slot vertellen we over de patiëntenvereniging, stichting Zwangerschapsmisselijkheid en Hyperemesis Gravidarum (ZEHG), die patiënten met HG steun kan bieden. In *hoofdstuk 5* presenteren wij de resultaten van de Maternal and Offspring outcome after Treatment of HyperEmesis by Refeeding (MOTHER) trial. De MOTHER trial is een gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van het vroeg starten van sondevoeding in de behandeling van HG. Het doel was om te onderzoeken of sondevoeding zou zorgen voor betere uitkomsten van moeder (o.a. gewichtstoename, ernst van misselijkheid en braken en aantal heropnames) en kind (o.a. geboortegewicht en vroeggeboorte). Aan het onderzoek deden 116 vrouwen uit 19 verschillende ziekenhuizen in Nederland mee. De vrouwen werden gerandomiseerd (geloot) tussen behandeling met sondevoeding voor tenminste 7 dagen naast de standaardzorg, of standaardzorg alleen. De standaardzorg bestond uit vochttoediening via een infuus, medicijnen tegen de misselijkheid en soms advies van een diëtiste. De uitkomsten van de studie lieten zien dat het vroeg starten van sondevoeding geen voordelig effect had op de gezondheid van moeder en kind. Bovendien stopten veel vrouwen voortijdig met de behandeling vanwege klachten gerelateerd aan de sondevoeding. Daarom concludeerden wij dat het vroeg starten van sondevoeding in de behandeling van HG niet is geadviseerd.

Uit eerder onderzoek weten we dat ondervoeding en stress van de moeder tijdens de zwangerschap blijvende negatieve effecten kan hebben op de gezondheid van het kind. Daarom onderzoeken wij in **deel III** of HG lange-termijn gevolgen heeft voor de ontwikkeling en gezondheid van het kind. In *hoofdstuk 6* hebben we cardiometabole risicofactoren (o.a. BMI, bloeddruk, glucose en cholesterol) van 16-jarige kinderen wier moeder HG hadden

vergeleken met cardiometabole risicofactoren van kinderen wier moeder geen HG hadden. Hiervoor hebben wij de gegevens gebruikt van een groot Fins geboortecohort (Northern Finland Birth Cohort 1986). Wij vonden geen verschil tussen cardiometabole risicofactoren van kinderen van moeders met en zonder HG. In *hoofdstuk 7* onderzoeken wij in hetzelfde Finse geboortecohort of HG effect heeft op cognitieve en gedragsuitkomsten op 8 en 16 jarige leeftijd van het kind. Ook hier vonden wij geen verschil in uitkomsten tussen kinderen van moeders met en zonder HG. Op grond van beide onderzoeken konden wij concluderen dat het onwaarschijnlijk is dat HG grote effecten heeft op de ontwikkeling van het kind. Kanttekening is dat beide onderzoeken weinig deelnemers hadden. Daarom zou een groter onderzoek deze resultaten nog moeten bevestigen voordat we dit met zekerheid kunnen zeggen.

In **deel IV** bespreken we het gebrek aan een internationale consensus over de definitie van HG en relevante onderzoeksuitkomsten. In *hoofdstuk 8* laten wij in een systematische review zien dat er in de huidige literatuur een grote variatie is in HG definitie en gerapporteerde uitkomsten in onderzoeken naar de behandeling van HG. In interventiestudies naar HG werden alleen al 11 verschillende criteria gebruikt om HG te definiëren en werden er 34 verschillende uitkomsten gerapporteerd. Deze grote variatie aan HG definities en uitkomsten heeft als gevolg dat elk onderzoek nét een beetje anders is: de deelnemers zijn verschillend en de uitkomsten zijn niet op dezelfde manier gemeten. Dit maakt het lastig om studies met elkaar te vergelijken en zo met zekerheid te zeggen wat de beste behandeling is.

In *hoofdstuk 9*, de discussie van dit proefschrift, gaan we dieper in op het gebrek aan een consensus voor de definitie van HG. We laten zien dat HG niet de enige aandoening is met dit probleem. Er zijn veel meer ziektes waarbij geen test beschikbaar is om de ziekte aan te tonen of uit te sluiten en de diagnose dus gesteld moet worden op basis van (een combinatie van) symptomen. We geven een aantal voorbeelden van hoe, binnen andere vakgebieden, hiermee om wordt gegaan. Binnen HG onderzoek en zorg zouden we daarvan kunnen leren. Verder leggen we uit dat het niet altijd nodig is om een behandeling te starten aan de hand van een bepaalde diagnose. Het kan effectiever zijn om te focussen op de prognose (de kans op een bepaalde uitkomst bij een bepaalde ziekte) en aan de hand hiervan een bepaalde behandeling wel of niet te geven. Dit laatste kan mogelijk in de behandeling van HG voordelig zijn voor de patiënten.

Hyperemesis gravidarum: stand van zaken

Original Dutch manuscript of chapter 4

Samenvatting

Hyperemesis gravidarum (HG) is anders dan normale 'zwangerschapsmisselijkheid': deze ernstige vorm van misselijkheid en braken in de zwangerschap leidt tot gewichtsverlies, dehydratie en/of elektrolytstoornissen.

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, een test om de diagnose te stellen of de ernst in te schatten is niet voorhanden.

HG heeft een grote impact op de maternale kwaliteit van leven en is geassocieerd met negatieve geboorte uitkomsten.

Er zijn verschillende soorten anti-emetica beschikbaar die veilig gebruikt kunnen worden in de zwangerschap.

Bij (dreigende) dehydratie kan intraveneuze rehydratie nodig zijn. Rehydratie in dagbehandeling is even effectief als klinische opname.

Bijna 20% van de vrouwen met HG ontwikkelt een posttraumatisch stressstoornis. Indien een volgende zwangerschap gewenst is kan een preconceptie consult waarbij een individueel behandelplan wordt opgesteld van toegevoegde waarde zijn.

Inleiding

U bent huisarts. Een 28 jarige vrouw komt naar uw spreekuur, zij is 8 weken zwanger van haar eerste kind. Zij vertelt u dat zij al twee weken dagelijks braakt en de hele dag door misselijk is. Zij heeft het gevoel nauwelijks eten binnen te kunnen houden. Daarnaast voelt zij zich futloos en moe, zij zit al tien dagen thuis van werk. U luistert en u vraagt zich af: heeft deze vrouw last van misselijkheid en braken passend bij de normale zwangerschap, of is hier meer aan de hand?

Het grootste deel van de zwangere vrouwen (50-80%) heeft in de eerste helft van de zwangerschap in enige mate last van misselijkheid en braken.¹ Veel vrouwen kunnen goed zelf met de klachten omgaan. In een klein deel van de gevallen consulteert een vrouw haar verloskundige, huisarts of gynaecoloog vanwege ernstige of aanhoudende klachten.² Uiteraard dienen andere mogelijke verklaringen voor misselijkheid en braken te worden overwogen. Hyperemesis gravidarum (HG) onderscheidt zich van 'normale' zwangerschapsmisselijkheid enerzijds door de ernst van de klachten, anderzijds doordat het gepaard gaat met langdurig insufficiënte orale intake, gewichtsverlies, dehydratie en elektrolytstoornissen (met name hyponatriemie en hypokaliemie).² HG komt in 0.2 tot 2% van de zwangerschappen voor en is de meest voorkomende reden van ziekenhuisopname in de eerste helft van de zwangerschap, met substantiële zorgkosten als gevolg.¹ HG kan nadelige effecten hebben op de gezondheid van de moeder. Een zeldzame, maar ernstige complicatie is Wernicke encefalopathie, veroorzaakt door vitamine B1 deficiëntie.² Naast fysieke complicaties kan HG een grote impact op het dagelijks functioneren hebben en wordt de kwaliteit van leven vaak negatief beïnvloedt.³ De gevolgen kunnen zo groot zijn dat gewenste zwangerschappen worden afgebroken.⁴

In een meta-analyse uit 2011 werd geconcludeerd dat HG geassocieerd is met een groter risico op een laag geboortegewicht (<2500 gram) (OR 1.42; 95% BI 1.27-1.58) en vroeggeboorte (<37 weken) (OR 1.32; 95%BI 1.04-1.68)⁵, in recentere studies werden hier tegenstrijdige resultaten over gerapporteerd.^{6,7} Met name vrouwen met HG die onvoldoende aankomen in de zwangerschap (<7kg) of bij wie klachten aanhouden tot en met het tweede trimester lijken een grotere kans op negatieve geboorte uitkomsten te hebben.^{8,9}

Tot op heden is de etiologie van HG onbekend en lijkt het erop dat de aandoening een multifactoriële oorzaak heeft. Veel genoemde bijdragende factoren zijn abnormale placentaire groei en functie, endocriene oorzaken en Helicobacter pylori infectie.^{1,10} De afgelopen jaren zijn er echter nieuwe inzichten gekomen waardoor nu wordt gedacht aan een genetische component. Eerder was al gebleken dat de ernst en duur van misselijkheid en braken in de zwangerschap sterk erfelijk was bepaald.¹¹ Vrouwen met een moeder die

HG had, hebben zelf een drie keer zo grote kans om de aandoening te ontwikkelen.¹² Recent werd in een genomewijde associatie studie een verband gevonden tussen een genetische variant van het Growth and Differentiation Factor 15 protein (GDF15) en het insulin like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) gen en HG.¹³ In een andere studie werd bevestigd dat vrouwen met ernstige klachten van misselijkheid en braken in de zwangerschap een verhoogd serum GDF15 hadden.¹⁴ GDF15 is een hormoon dat effect heeft op de eetlust en wordt sterk tot expressie gebracht in trofoblast cellen van de placenta. GDF15 is eerder geïdentificeerd als een belangrijke factor bij het ontstaan van kankercachexie, dat zich kenmerkt door misselijkheid, gewichtsverlies en spierverval.¹⁵ Toekomstig onderzoek is nodig om de causaliteit tussen GDF15 en HG te bevestigen.

Diagnostiek

HG is een diagnose die gesteld wordt op basis van het klinisch beeld. Een test om de diagnose te stellen of de ernst van de aandoening te kwantificeren is daarbij op dit moment niet voorhanden.¹⁰ Ook is er geen internationale consensus over de definitie van HG. Hierdoor is het onderscheid tussen een fysiologische vorm van misselijkheid en braken in de zwangerschap en HG niet makkelijk te maken. Veel gebruikte criteria voor de diagnose zijn misselijkheid en braken vanaf vroeg in de zwangerschap, gewichtsverlies, dehydratie en elektrolytstoornissen.¹⁶ In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt bestaat er geen associatie tussen ketonurie en de ernst van HG. Bovendien is ketonurie geen graadmeter voor dehydratie. Het meten van ketonen in de urine heeft daarom ook geen toegevoegde waarde bij de diagnostische work-up van HG.¹⁰ Door het gebrek aan specifieke biomarkers die de aanwezigheid van HG kunnen aantonen of uitsluiten blijft het een aandoening 'per exclusionum', die gesteld wordt als andere oorzaken van braken en misselijkheid zijn uitgesloten. Differentiaal diagnostisch moet hierbij gedacht worden aan gastro-intestinale infectie of obstructie, urineweginfectie, medicatie-geïnduceerde misselijkheid en braken, neurologische aandoeningen of een eetstoornis. Uiteindelijk is het aan de behandeld arts of verloskundige om op basis van het klinisch beeld een inschatting te maken of er sprake is van HG en of behandeling of eventuele doorverwijzing noodzakelijk is.

U heeft bij anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanwijzingen gevonden voor andere oorzaken van misselijkheid en braken bij uw patiënte. U vindt haar klinisch niet uitgedroogd. Zij gebruikt op dit moment nog geen medicatie. U besluit dat u doorverwijzing naar het ziekenhuis op dit moment niet nodig vindt maar schrijft haar wel anti-emetica voor.

Behandeling

Voedingspreparaten en medicamenteuze behandeling

In de NHG-Standaard 'Zwangerschap en kraamperiode' wordt gember aangegeven als eerste behandeloptie bij matig ernstige klachten van emesis gravidarum.¹⁷ De auteurs van de Cochrane review over interventies voor misselijkheid en braken in de vroege zwangerschap concludeerden dat gember waarschijnlijk een gunstig effect heeft op misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap, maar dat het bewijs beperkt is en niet eenduidig. Er werden ook geen nadelige effecten gevonden.¹⁸ Er is in Nederland slechts één officieel geregistreerd geneesmiddel voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap, namelijk een combinatiepreparaat van meclozine en pyridoxine (vitamine B6) (Emesafene).¹⁹ Naar het effect van meclozine op misselijkheid en braken in de zwangerschap is één gerandomiseerd onderzoek gedaan wat een significante verbetering van de klachten liet zien in vergelijking met placebo. Uit twee gerandomiseerde studies bleek dat pyridoxine, in vergelijking met placebo, verlichting geeft van klachten van misselijkheid maar niet van braken.¹⁸ In Canada wordt een combinatiepreparaat van doxylamine (net als meclozine eveneens een eerste generatie antihistaminicum) en pyridoxine geadviseerd, in Nederland niet verkrijgbaar. Uit drie kleine gerandomiseerde onderzoeken bleek dit combinatiepreparaat een significante verlichting van symptomen gaf ten opzichte van een placebo. In deze onderzoeken, maar ook in verscheidene cohortstudies en meta-analyses werd geen verband gevonden tussen het gebruik van doxylamine en pyridoxine en congenitale afwijkingen.²⁰ Het teratologie informatie centrum (onderdeel van Lareb) geeft aan dat bij de mens geen aanwijzingen zijn gevonden dat het gebruik van antihistaminica tijdens de zwangerschap het risico op aangeboren afwijkingen verhoogt en geeft de voorkeur aan het gebruik van meclozine, wegens ruime ervaring met het gebruik hiervan.¹⁹ Metocloperamide is vaak de volgende stap in de behandeling van zwangerschapsbraken bij onvoldoende respons op meclozine.²¹ Uit twee gerandomiseerde onderzoeken bleek metocloperamide een gunstig effect op misselijkheid en braken te hebben. In één van deze onderzoeken werd metocloperamide vergeleken met een placebo, in het andere onderzoek werd een combinatie van metocloperamide en pyridoxine vergeleken prochlorperazine en promethazine. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op congenitale afwijkingen.¹⁹ Bijwerkingen van metocloperamide voor moeder zijn niet anders dan bij gebruik buiten de zwangerschap waarbij met name gelet moet worden op extrapiramidale stoornissen.^{18,19,22} Bij onvoldoende effect wordt ondansetron, meestal in tweedelijnssetting, voorgeschreven. Ondansetron is geregistreerd voor misselijkheid en braken na chemotherapie, radiotherapie en operaties. Uit onderzoeken naar de veiligheid van ondansetron gebruik in de zwangerschap komen wisselende resultaten. Eén case-control onderzoek laat een licht verhoogd risico op schisis zien en in een ander

retrospectief onderzoek werd een licht verhoogd risico op hartafwijkingen gevonden. In een groot retrospectief onderzoek uit Denemarken werd echter geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen gevonden.²² Het teratologie informatie centrum raadt aan ondansetron alleen te gebruiken tijdens de zwangerschap als andere behandelingen onvoldoende werkzaam zijn.¹⁹ De Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) acht ondansetron gebruik, bij voorkeur na het 1^{ste} trimester, veilig en heeft het gebruik opgenomen in hun richtlijn uit 2016.²¹ Een veel voorkomende bijwerking van ondansetron is obstipatie, dus preventieve laxantia dient te worden besproken. Als laatste redmiddel wordt, in tweede of derdelijns setting, soms gekozen voor corticosteroïden. Studies naar het effect van corticosteroïden op HG laten echter geen eenduidig resultaat zien en meer onderzoek is nodig om veiligheid van het gebruik in de zwangerschap vast te stellen.²¹ Naast anti-emetica is een proefbehandeling met histamine H2-receptor antagonisten of protonpompremmers een optie, gezien 80% van de vrouwen met ernstig zwangerschapsbraken last heeft van gastro-oesofagale reflux.²¹

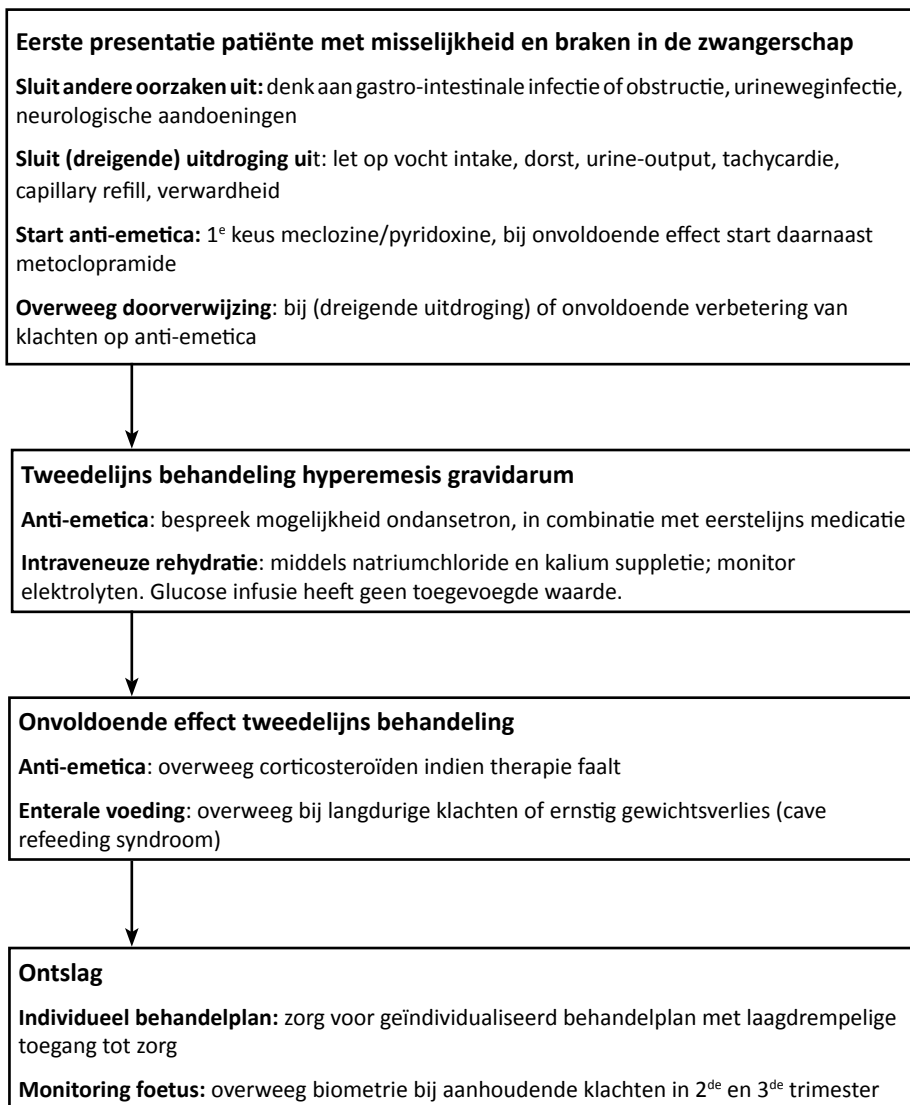
Vijf dagen na het eerste contact ziet u uw patiënte weer terug op uw spreekuur. Het meclozine/pyridoxine preparaat had weinig effect op de klachten. Van de dienstdoend huisarts in het weekend kreeg zij nog metocloperamide voorgeschreven. Ondanks de combinatie van deze twee middelen vertelt uw patiënt dat zij nog steeds dagelijks tenminste vijfmaal braakt en nu ook moeite heeft vocht binnen te krijgen. U besluit haar door te sturen naar een gynaecoloog.

Rehydratie en sondevoeding

In de meeste ziekenhuizen is een lokaal protocol aanwezig waarbij intraveneuze rehydratie, naast anti-emetica, de voornaamste behandeling van HG is.²³ De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) heeft geen richtlijn voor de behandeling van HG. Momenteel verschilt per ziekenhuis of rehydratie in dagopname of tijdens klinische opname plaatsvindt. Twee onderzoeken, uit Engeland en Ierland, vonden geen verschil in uitkomsten en tevredenheid van patiënten tussen deze twee verschillende settings.^{24,25} Wel bleek klinische behandeling substantieel hogere zorgkosten te hebben dan dagbehandeling.²⁶ De richtlijn van de RCOG raadt intraveneuze rehydratie met natriumchloride en kaliumsuppletie aan, terwijl elektrolyten gemonitord worden.²¹ Glucose oplossingen hebben geen voordeel t.o.v. natriumchloride en kunnen bijdragen aan exacerbatie van ernstige hypokalaëmie en kunnen Wernicke encefalopathie luxeren.²² Het is sterk te overwegen om thiamine te suppleren om het risico op Wernicke encefalopathie te verminderen.¹ Maternale ondervoeding en gewichtsverlies zijn ernstige symptomen van HG en worden gezien als een mogelijke mediators van negatieve geboorte uitkomsten.²⁷ Desondanks is er weinig onderzoek gedaan naar voedingsinterventies bij HG, en wordt sondevoeding niet besproken in RCOG of American College of Obstetrics and Gynaecologists (ACOG) richtlijnen.

Uit een recent Nederlands onderzoek bleek dat het vroeg starten van sondevoeding, naast intraveneuze rehydratie, geen positief effect op maternale en neonatale uitkomsten had. Bovendien werd de sonde slecht getolereerd en vaak voortijdig verwijderd bij patiënten.²⁷ Het is niet bekend of sondevoeding bij vrouwen met ernstigere, aanhoudende vormen van HG wel een positief effect heeft.

Figuur 1 Behandelschema hyperemesis gravidarum



Uw patiënt wordt opgenomen bij de dagbehandeling in het dichtstbijzijnde streekziekenhuis en wordt gerehydrateerd met 1.5L natriumchloride infusie. Zij krijgt een recept ondansetron mee en er wordt afgesproken dat zij, indien zij het gevoel heeft wederom niets binnen te kunnen houden, mag terugkomen voor rehydratie op de dagbehandeling. Daarnaast legt de verloskundige in het ziekenhuis haar uit dat er een patiëntenvereniging bestaat die haar mogelijk kan helpen.

Lotgenotencontact en hyperemesis gravidarum

Stichting ZEHG

Het belangrijkste doel van Zwangerschapsmisselijkheid en Hyperemesis Gravidarum (ZEHG) is informatie verschaffen aan patiënten en het bieden van lotgenotencontact. Contact met lotgenoten via (online) peer support groepen kan patiënten met een somatische aandoening helpen de juiste informatie te vinden of begrijpen en steun bieden.³⁰ Veel van dit lotgenotencontact gebeurt via een online community, waar bijna 2000 vrouwen aan deelnemen. Hier is veel uitleg over HG te vinden is. Daarnaast vinden veel vrouwen steun in het delen van persoonlijke verhalen: over de 10^{de} ziekenhuisopname; over uitgespuugde sondes; over diepvrieszakjes die goed dicht blijven zitten; over triggers die nooit meer weg gaan; over het lange herstel dat vaak noodzakelijk is; over in wanhoop afgebroken zwangerschappen; over trots na de geboorte, maar ook over de diepe angst dat de uithongering of het medicatiegebruik gevolgen zal hebben voor de kleine.

Dagelijks reageren honderden vrouwen op elkaars post door elkaar steun te bieden, ervaringen uit te wisselen en informatie te delen. Voor veel vrouwen is dit lotgenoten contact een van de weinige lichtpuntjes tijdens de zwangerschap en regelmatig krijgt de stichting dan ook berichtjes zoals “Zonder jullie had ik het nooit gered”, of “Zonder de steun binnen de groep was mijn kindje er niet geweest”.

Naast de online community organiseert ZEHG ook lotgenotendagen waar vrouwen die HG hebben gehad en hun partners welkom zijn, en waar vooral gekeken wordt naar: “Hoe verder na HG”.

Mocht een van uw patiënten gediagnosticeerd zijn met HG, kunt u haar verwijzen naar stichting ZEHG.

Website: www.zehg.nl

Email: info@zehg.nl

Drie jaar later komt dezelfde patiënt, nu 30 jaar, bij u op het spreekuur. Zij vertelt een gezonde dochter van twee jaar en een kindervens voor een tweede kind te hebben. Zij twijfelt echter of zij dit wel moet doen. Als zij terugdenkt aan haar eerste zwangerschap weet zij niet of zij dit nog een keer aandurft. Soms heeft ze nog nachtmerries over het braken en elke keer als zij langs het ziekenhuis rijdt krijgt ze een naar gevoel. Bovendien heeft zij nu haar dochtertje waar ze voor moet zorgen. Ze wil weten wat de kans is op herhaling van hyperemesis gravidarum.

Na de zwangerschap

HG heeft niet alleen een grote impact op de maternale kwaliteit van leven tijdens de zwangerschap, bijna 20% van de vrouwen houdt een posttraumatisch stressstoornis over aan een HG zwangerschap.²⁸ De keuze om aan een tweede zwangerschap te beginnen kan daarom lastig zijn voor vrouwen met HG in de voorgeschiedenis. Het herhaalrisico op het krijgen van HG ligt volgens de literatuur tussen 15% en 80%.¹ Een preconceptie consult waarbij de grote kans op herhaling wordt besproken, en een goed opgesteld behandelplan zou vrouwen kunnen helpen om een goede afweging te maken.²⁹

Toekomstig onderzoek

Een belangrijk struikelblok bij het verkrijgen van kwalitatief hoogwaardig onderzoek naar HG is een gebrek aan overeenstemming over de criteria voor het vaststellen van de diagnose.^{14,22} Zolang er tussen onderzoeken veel verschil bestaat in de duur en ernst van de klachten, kunnen er verschillen ontstaan in de gevonden effecten en is het niet mogelijk om studies onderling te vergelijken in meta analyses. De waarde van de onderzoeksresultaten voor de klinische praktijk wordt daarmee beperkt. Momenteel is er een internationaal project 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.¹⁶

Op dit moment is er in Nederland een grote mate van behandelvariatie voor HG. Een eenduidige Nederlandse richtlijn zou kunnen bijdragen aan minder variatie tussen zorgverleners.³⁰

References

1. Grooten IJ, Roseboom TJ, Painter RC. Barriers and Challenges in Hyperemesis Gravidarum Research. *Nutr Metab Insights*. 2015;8(Suppl 1):33-9.
2. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2010;363(16):1544-50.
3. Trovik J, Vikanes A. Hyperemesis Gravidarum is associated with substantial economic burden in addition to severe physical and psychological suffering. *Israel journal of health policy research*. 2016;5:43.
4. Poursharif B, Korst LM, MacGibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception*. 2007;76(6):451-5.
5. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(11):1302-13.
6. Vandraas KF, Vikanes AV, Vangen S, Magnus P, Stoer NC, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes—a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(13):1654-60.
7. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, Szatkowski L, Tata LJ. Adverse Maternal and Birth Outcomes in Women Admitted to Hospital for Hyperemesis Gravidarum: a Population-Based Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):40-51.
8. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(2 Pt 1):285-92.
9. Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikstrom AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(5):541-7.
10. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):150 e1-15.
11. Colodro-Conde L, Jern P, Johansson A, Sanchez-Romera JF, Lind PA, Painter JN, et al. Nausea and Vomiting During Pregnancy is Highly Heritable. *Behavior genetics*. 2016;46(4):481-91.
12. Vikanes Å, Skjærven R, Grjibovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340.
13. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrimsdottir IB, Vacic V, MacGibbon KW, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nature communications*. 2018;9(1):1178.
14. Petry CJ, Ong KK, Burling KA, Barker P, Perry JRB, Acerini CL, et al. GDF15 Concentrations in Maternal Serum Associated with Vomiting in Pregnancy: the Cambridge Baby Growth Study. *bioRxiv*. 2017.
15. Lerner L, Tao J, Liu Q, Nicoletti R, Feng B, Krieger B, et al. MAP3K11/GDF15 axis is a critical driver of cancer cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016;7(4):467-82.
16. Koot MH, Boelig RC, van 't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Painter RC, et al. Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2018.

Appendices

17. Beentjes MM, Weersma RLS, Koch W, Offringa AK, Verduijn MM, Mensink PASK, et al. NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode (tweede herziening). *Huisarts en Wetenschap*. 2012;55(3):112-25.
18. Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;9:CD007575.
19. Lareb; Teratologie Informatie Centrum [cited 2018 27 september]. Available from: <https://www.lareb.nl/>.
20. Brent R. Bendectin and birth defects: hopefully, the final chapter. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2003;67(2):79-87.
21. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. *The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum 2016* [cited 2017 15-02-2017]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
22. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):CD010607.
23. Ruigh A, Kastelein A. Hyperemesis gravidarum: van 'uitgekotst' onderwerp naar betere zorg. *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie & Gynaecologie*. 2017;130:390-3.
24. Mitchell-Jones N, Farren JA, Tobias A, Bourne T, Bottomley C. Ambulatory versus inpatient management of severe nausea and vomiting of pregnancy: a randomised control trial with patient preference arm. *BMJ open*. 2017;7(12):e017566.
25. McCarthy FP, Murphy A, Khashan AS, McElroy B, Spillane N, Marchocki Z, et al. Day care compared with inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(4):743-8.
26. Murphy A, McCarthy FP, McElroy B, Khashan AS, Spillane N, Marchocki Z, et al. Day care versus inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy: cost utility analysis of a randomised controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;197:78-82.
27. Grooten IJ, Koot MH, van der Post JA, Bais JM, Ris-Stalpers C, Naaktgeboren C, 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. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;106(3):812-20.
28. Christodoulou-Smith J, Gold JJ, Romero R, Goodwin TM, Macgibbon KW, Mullin PM, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1307-11.
29. Brecht-Doscher A, Jones S. Preparation for the Hyperemesis Pregnancy. *National Conference on Pregnancy Sickness and Hyperemesis Gravidarum2010*.
30. van Uden-Kraan CF, Drossaert CHC, Taal E, Seydel ER, van de Laar MAFJ. Participation in online patient support groups endorses patients' empowerment. *Patient Education and Counseling*. 2009;74(1):61-9.

24-hour Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE-24)

The following questions are about how much you experience nausea and/ or vomiting. Tick the answer that suits the best your situation for the last 12 hours:

1. In the last 24 hours, for how long have you felt nauseated or sick to your stomach?
 - Not at all
 - 1 hour or less
 - 2-3 hours
 - 4-6 hours
 - More than 6 hours: hours

2. In the last 24 hours, have you vomited or thrown up?
 - I did not throw up
 - 1-2 times
 - 3-4 times
 - 5-6 times
 - 7 or more times: times

3. In the last 24 hours, how many times have you had dry retching or dry heaves without bringing anything up?
 - No time
 - 1-2 times
 - 3-4 times
 - 5-6 times
 - 7 or more times: times

4. What do you think of your fluid and food intake?
 - I eat and/or drink less than before my pregnancy
 - I eat and drink the same amount as I used to do before my pregnancy
 - I eat and/or drink more than before my pregnancy

List of co-authors

J.M.J. Bais	Department of Obstetrics and Gynaecology, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar, the Netherlands
R.C. Boelig	Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, United States of America
H.A. Bremer	Department of Obstetrics and Gynaecology, Reinier de Graaf Hospital, Delft, the Netherlands
N.E. Gauw	Voorzitter stichting ZEFG, the Netherlands
I.J. Grooten	Department of Obstetrics and Gynaecology, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar, the Netherlands Department of Obstetrics and Gynaecology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
D.P. van der Ham	Department of Obstetrics and Gynaecology, Martini Hospital, Groningen, the Netherlands
W.M. Heidema	Department of Obstetrics and Gynaecology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands
J. van 't Hooft	Department of Obstetrics and Gynecology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
A. Huisjes	Department of Obstetrics and Gynaecology, Gelre Hospital, Apeldoorn, the Netherlands
M.R. Järvelin	Center For Life-Course Health Research, Faculty of Medicine, University of Oulu, Finland Department of Epidemiology and Biostatistics Centre for Environment and Health, School of Public Health, Imperial College London, United Kingdom
E. Kajantie	PEDEGO Research Unit, MRC Oulu, Oulu University Hospital and University of Oulu, Oulu, Finland Children's Hospital, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland
G. Kleiverda	Department of Obstetrics and Gynaecology, Flevo Hospital, Almere, the Netherlands
M. Koiranen	Center For Life-Course Health Research, Faculty of Medicine, University of Oulu, Finland
S. Kuppens	Department of Obstetrics and Gynaecology, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands
J.O.E.H. van Laar	Department of Obstetrics and Gynaecology, Máxima Medical Centre, Veldhoven, the Netherlands
J. Langenveld	Department of Obstetrics and Gynaecology, Zuyderland Hospital, Heerlen, the Netherlands

Appendices

M.M.G. Leeflang	Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands
F. van der Made	Department of Obstetrics and Gynaecology, Franciscus Gasthuis, Rotterdam, the Netherlands
B.W. Mol	Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Clayton, Victoria, Australia
C.A. Naaktgeboren	Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, University Utrecht, The Netherlands
M.N. Niemeijer	Department of Obstetrics and Gynaecology, HMC Westeinde, The Hague, The Netherlands
R.C. Painter	Department of Obstetrics and Gynaecology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
M.G. van Pampus	Department of Obstetrics and Gynaecology, OLVG, Amsterdam, the Netherlands
D. Papatsonis	Department of Obstetrics and Gynaecology, Amphia Hospital, Breda, the Netherlands
M.J. Pelinck	Department of Obstetrics and Gynaecology, Scheper Hospital, Emmen, the Netherlands
P.J. Pernet	Department of Obstetrics and Gynaecology, Spaarne Gasthuis, Haarlem, the Netherlands
J.A.M. van der Post	Department of Obstetrics and Gynaecology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
C. Ris-Stalpers	Department of Obstetrics and Gynaecology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands Laboratory of Reproductive Biology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
L. van Rheezen	Department of Obstetrics and Gynaecology, OLVG, Amsterdam, the Netherlands
R.J. Rijnders	Department of Obstetrics and Gynaecology, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, the Netherlands
T.J. Roseboom	Department of Obstetrics and Gynaecology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
S. Sebert	Center For Life-Course Health Research, Faculty of Medicine, University of Oulu, Finland Department of Genomics of Complex Diseases, School of Public Health, Imperial College London, United Kingdom

H.C.J. Scheepers Department of Obstetrics and Gynaecology, Maastricht University
Medical Centre, Maastricht, the Netherlands

T. Vogelvang Department of Obstetrics and Gynaecology, Diakonessenhuis,
Utrecht, the Netherlands

PhD portfolio

Name	Marjette Koot
PhD Period	January 2015 - November 2018
Promotor	prof. dr. T.J. Roseboom
Copromotores	dr. R.C. Painter en dr. I.J. Grooten

Courses

2016	Basic Course in Legislation and Organisation for Clinical Researchers (BROK)
2016	Practical Biostatistics
2016	Scientific Writing in English for Publication
2016	Medical Literature: Searching for a Critical Appraised Topic
2016	Medical Literature: Endnote
2017	Clinical Epidemiology: Observational Clinical Epidemiology, effects and effectiveness
2017	Advanced Topics in Biostatistics
2017	Medical Literature: Searching for a Systematic Review

Seminars

2016 - 2018	Weekly department seminars
-------------	----------------------------

(Inter)national conferences

2015	No HYPE, First World Colloquium on Hyperemesis Gravidarum, Bergen, Norway
2017	Royal College of Obstetrics and Gynaecologists World Congress 2017, Cape Town, South Africa
2017	British Maternal Fetal Medicine Society Conference, Amsterdam, the Netherlands
2017	51 ^{ste} NVOG Gynaecongres, Groningen
2017	International Colloquium on Hyperemesis Gravidarum, Windsor, United Kingdom
2018	54 ^{ste} NVOG Gynaecongres, Amersfoort, the Netherlands

Presentations

- 2014 Hyperemesis Gravidarum: are there long-term consequences for offspring health? Institute of Health Sciences, University of Oulu, Finland. *Oral presentation.*
- 2017 Early enteral tube feeding in optimising treatment for hyperemesis gravidarum: the MOTHER trial. British Maternal Fetal Medicine Society Conference, Amsterdam, the Netherlands. *Poster presentation.*
- 2017 Vroege sondevoeding voor het optimaliseren van de behandeling van hyperemesis gravidarum: The MOTHER trial. NVOG Gynaecongres, Groningen, the Netherlands. *Oral presentation.*
- 2017 Sondevoeding bij hyperemesis gravidarum: MOTHER trial. Symposium Nature versus Nurture, Amsterdam, the Netherlands. *Oral presentation*
- 2017 Ketonuria in hyperemesis gravidarum: a predictor of disease severity? International Colloquium on Hyperemesis Gravidarum, Windsor, United Kingdom. *Oral presentation*
- 2017 Hyperemesis Gravidarum and psycho-behavioural development of the offspring - International Colloquium on Hyperemesis Gravidarum, Windsor, United Kingdom. *Poster presentation*
- 2018 Ketonurie in hyperemesis gravidarum: een voorspeller van ziekte-ernst? NVOG Gynaecongres, Amersfoort, the Netherlands. *Oral presentation.*

Supervising

- 2017 K. Nijsten, medical student, scientific internship Master of Medicine (UvA). Co-supervisor
- 2017 S. A. Nass, scientific internship Bachelor of Science, Amsterdam University College. Co-supervisor
- 2018 M.E. Korstenbroek, medical student, scientific internship Master of Medicine (UvA). Co-supervisor

List of publications

Painter R.C., **Koot M.H.**, Franssen M.T.M., van Dunné F.M., Grooten I.J. Hyperemesis Gravidarum, markers en behandeling. Reproductieve geneeskunde, Gynaecologie en Obstetrie anno 2015. Doelencongres Rotterdam.

Koot M.H., Grooten I.J., Sebert S., Korainen M., Jarvelin M.R., Kajantie E., et al. Hyperemesis Gravidarum and cardiometabolic risk factors in adolescents: a follow-up of the Northern Finland Birth Cohort 1986. BJOG. 2017 Jun;124(7):1107-1114. doi: 10.1111/1471-0528.14534.

Grooten I.J.*, **Koot M.H.***, van der Post J.A., Bais J.M.J., Ris-Stalpers C., Naaktgeboren C.A., et al. Early nasogastric tube feeding in optimizing treatment for hyperemesis gravidarum: the MOTHER Trial. Am J Clin Nutr. 2017 Sep;106(3):812-820. doi: 10.3945/ajcn.117.158931.

*Indicate equal contribution

Koot M.H., Grooten I.J., Roseboom T.J., Painter R.C. De MOTHER-trial. Vroege sondevoeding bij behandeling hyperemesis gravidarum. Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie vol. 130, oktober 2017

Koot M.H., Boelig R., van 't Hooft J., Roseboom T.J., Painter R.C., Grooten I.J. Systematic review highlights wide variations in definition used and outcomes reported in intervention studies for hyperemesis gravidarum. BJOG. 2018 May 4. doi: 10.1111/1471-0528.15272

Koot M.H., Grooten I.J., Sebert S., Korainen M., Jarvelin M.R., Kajantie E., et al. Hyperemesis Gravidarum and long-term consequences for psycho-behavioural development of the offspring - The Northern Finland Birth Cohort 1986 study. Submitted

Koot M.H., Grooten I.J., van der Post J.A., Bais J.M.J., Ris-Stalpers C., Naaktgeboren C.A., et al. Ketonuria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity. Submitted

Koot M.H., Grooten I.J., van der Post J.A., Bais J.M.J., Ris-Stalpers C., Leeflang M.M.G., et al. Determinants of disease course and severity in hyperemesis gravidarum. Submitted.

Koot M.H., Grooten I.J., Gauw N.E., Roseboom T.J., Painter R.C.. Stand van zaken: hyperemesis gravidarum. Accepted for publication in The Netherlands Journal of Medicine

Dankwoord

Het is klaar! En dan, na jaren schrijven, is het tijd voor het meest gelezen hoofdstuk: het dankwoord. Het onderzoek combineren met coschappen en werk was niet altijd makkelijk, maar wel heel leerzaam. De maanden dat ik full time op het AMC zat waren heel fijn en het laatste half jaar kreeg ik de smaak echt te pakken. De weken vlogen voorbij en met heel veel plezier heb ik de laatste stukken geschreven. Ik ben ontzettend trots op het eindresultaat en dat ik dit proefschrift mag verdedigen. Iets wat ik natuurlijk nooit zonder hulp had kunnen bereiken.

Om te beginnen wil ik prof. dr. T.J. Roseboom bedanken. Beste Tessa, dank dat je mij als 4^{de} jaars student onder je hoede hebt genomen en mij de mogelijkheid hebt geboden dit proefschrift op deze manier te schrijven. Van al onze voortgangsgesprekken ging maar een deel over de inhoud van dit boek, verder had je altijd interesse in mijn persoonlijke ontwikkeling en (veranderlijke) plannen over mijn toekomst. Jij kan mensen het vertrouwen geven dat ze kunnen bereiken wat ze willen. Ik bewonder je bevoegdheid in je werk en wat je daarmee bereikt hebt enorm.

Dr. R.C. Painter, beste Rebecca, ik heb mij in onze gesprekken regelmatig verbaasd hoeveel kennis er in één brein kan zitten. Als ik niet beter zou weten, had ik niet geloofd dat je wetenschap 'als hobby' naast de kliniek doet. Ik vind het bijzonder hoe jij je inzet voor patiëntengroepen waar weinig anderen naar omkijken, zoals hyperemesis gravidarum. Dank voor alles wat ik van je geleerd heb, ik bof met zo'n copromotor.

Dr. I.J. Grooten, beste Iris, voordat ik jou leerde kennen dacht ik dat SPSS een aantal letters uit het alfabet waren en kende ik 'abstract' alleen uit de kunst. Dank dat jij mij wegwijs hebt gemaakt in de wereld van onderzoek doen. Ik ben vereerd dat ik mij bij jouw kindje, de MOTHERtrial, heb mogen aansluiten en uiteindelijk het stokje van je heb mogen overnemen.

Graag wil ik alle andere betrokkenen bij dit proefschrift bedanken. Natuurlijk alle vrouwen die hebben deelgenomen aan de MOTHER studie. Daarnaast wil ik alle researchmedewerkers, gynaecologen, verloskundigen, verpleegkundigen, diëtisten en laboranten van de deelnemende centra bedanken voor hun inzet voor de studie.

Dear prof. M.R. Järvelin, dr. S. Sebert and dr. E. Kajantie, thank you for the cooperation and the provision of the data of the Northern Finland Birth cohort for hyperemesis gravidarum research.

I would like to thank the other members of the doctorate committee: prof. dr. J.B. Goudoever, prof. dr. M. Goddijn, dr. M.W. Langendam, prof. dr. C.B. Lambalk, prof. dr. J.C. Seidell and prof. dr. R. Gadsby for assessing my thesis. Dear professor Gadsby, thank you for travelling to Amsterdam!

Lieve collega's van H4. SPSS errors en het zuurstoftekort in de cubicles waren een stuk makkelijker te verdragen wetende dat ik niet alleen was. Dank voor de koffietjes, italiaanse etentjes en zwempogingen in het IJ.

Lieve vriendinnen en vrienden, of het nu de feministen van HN zijn, de feestbeesten van Liever Liter, mijn klimgekkies of meiden van het Vitus, jullie hebben mij allen in de afgelopen jaren zo nu en dan een hart onder de riem gestoken en daar ben ik jullie uiteraard dankbaar voor. Maar ik ben vooral heel erg blij met alle mooie momenten die we delen: shoarma op dinsdag, corona op vrijdag, zomeravonden in de vrijmiboort, te fanatieke potjes Who is the Man, dansen tot in de late vroege uurtjes, fietsen, schaatsen, weekendjes Maastricht, kamperen met -100 °C, klimmen en Radlers in een berghut. Dat maakt mijn leven meer dan leuk.

Mijn paranimfen, Rosanne en Skadi, met deze twee powervrouwen naast mij durf ik bijna alles aan. Lieve Roos, wat begon als koffietje in de VU heeft zich voortgezet op het AMC. Wat fijn om met zo'n goede vriendin de ups en downs van het promoveren te kunnen delen. Ik heb bewondering voor jouw doorzettingsvermogen in je eigen onderzoek, en eigenlijk ook daarbuiten. Lieve Skaad, wij hebben nooit zoveel woorden nodig. Na al die jaren van vriendschap en samenwonen zijn we een soort familie geworden. Je bent heel belangrijk voor mij. A je to!

En dan, Mathijs, grote broer, misschien wel de nuchterste persoon die ik ken, heerlijk dat jij mijn piekermomentjes altijd kan relativeren met een goede dosis humor. Lieve Karlijn, mijn dank voor jouw bijdrage aan dit proefschrift is groot. Met jouw eindeloze koffie bevoorrading heb je indirect aan de inhoud bijgedragen, maar ik ben je vooral erg dankbaar voor het prachtige design. Ik ben er heel blij mee en vind het bijzonder dat jij het gemaakt hebt.

Lieve pap en mam, in deel III van dit proefschrift beschrijf ik het belang van een goede start. Jullie hebben mij zoveel meer gegeven dan dat. Wat is het fijn om altijd jullie vertrouwen en steun te hebben, maar wat is het vooral fijn dat ik nog steeds altijd gewoon bij jullie kan thuiskomen.

Lieve Sander, dat ene feestje afgelopen zomer was het beste idee ooit. Ik kan er geen statistische toets op loslaten, maar ik weet zeker dat mijn leven sindsdien significant leuker is geworden. Dank voor je steun bij de laatste loodjes van dit proefschrift. Het is af!

About the author

Marjette Koot was born on the 27th of November 1989 in Insingiro, Tanzania. After spending the first 6 years of her life in Tanzania, Amsterdam, Belgium and Zambia, she and her family moved to Bussum, the Netherlands. Marjette completed her secondary education on the St. Vitus College in Bussum in 2008. After graduation, Marjette worked for a youth center in Ghana for 7 months. Prior to studying medicine at the Vrije Universiteit in Amsterdam, Marjette studied Health and Life Sciences for a year.

During her studies Marjette did international internships in Suriname and St. Maarten. In her fourth year Marjette met Iris Grooten and expressed her interest in conducting research work in the field of maternal and fetal medicine. Hereafter Iris introduced Marjette to dr. R.C. Painter and prof. dr. T.J. Roseboom. Under their supervision Marjette started her research on hyperemesis gravidarum, still as a medical student. In this period Marjette also went to Finland to collect data and she laid the foundation for what eventually would result in this thesis.

In October 2016, Marjette graduated from Medical School and spent 9 months full time conducting research. After that, she worked for one year as a resident in the emergency department of the NoordWest Ziekenhuisgroep, Den Helder. In 2018 Marjette returned to the AMC for 6 months to finish her PhD thesis. Next to her work Marjette volunteers for the NGO *Dokters van de Wereld*, which provides medical care for people without a residence permit or documentation. Marjette currently works in the emergency department of the Dijklander Ziekenhuis in Hoorn and aspires a career in which she can combine research and clinical work.

