

- 1996;10:703-17.
- 6 Wood RL, Yurdakul LK. Change in relationship status following traumatic brain injury. *Brain Inj* 1997;11:491-501.
 - 7 Kreutzer JS, Seel RT, Gourley E. The prevalence and symptom rates of depression after traumatic brain injury: A comprehensive examination. *Brain Inj* 2001;15:563-76.
 - 8 Andary MT, Crewe N, Ganzel SK, Haines-Pepi C, Kulkarni MR, Stanton DF, et al. Traumatic brain injury/chronic pain syndrome: A case comparative study. *Clin J Pain* 1997;13:244-50.
 - 9 Rees PM. Contemporary issues in mild traumatic brain injury. *Arch Phys Rehabil* 2003;84:1885-94.
 - 10 Hanlon RE, Demery JA, Martinovich Z, Kelly JP. Effects of acute injury characteristics on neurophysical status and vocational outcome following mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 1999;13:873-87.
 - 11 Masters SJ, McClean PM, Arcarese JS, Brown RF, Campbell JA, Freed HA, et al. Skull x-ray examinations after head trauma: Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study. *N Engl J Med* 1987;316:84-91.
 - 12 Weight DG. Minor head trauma. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:609-23.
 - 13 Lunsford BR, Perry J. The standing heel-rise test for ankle plantar flexion: Criterion for normal. *Phys Ther* 1995;75:694-8.
 - 14 Masanic CA, Bayley MT. Interrater reliability of neurological soft signs in an acquired brain injury population. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:811-5.
 - 15 Swaine BR, Sullivan SJ. Reliability of the scores for the finger-to-nose test in adults with traumatic brain injury. *Physical therapy* 1992;73:71-8.
 - 16 Keane JR, Baloh RW. Posttraumatic cranial neuropathies. *Neurol Clin* 1992;10:849-67.
 - 17 McAllister TW, Arciniegas D. Evaluation and treatment of postconcussive symptoms. *NeuroRehabilitation* 2002;17:265-83.
 - 18 Wade DT, King NS, Wenden FJ, Crawford S, Caldwell FE. Routine follow up after head injury: A second randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:177-83.
 - 19 Wagner AK, Hammond FM, Sasser HC, Wiercisiewski D. Return to productive activity after traumatic brain injury: Relationship with measures of disability, handicap, and community integration. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:107-14.
 - 20 Sherer M, Bergloff P, High W Jr, Nick TG. Contribution of functional ratings to prediction of longterm employment outcome after traumatic brain injury. *Brain Inj* 1999;13:973-81.
 - 21 Van Balen E, Jorritsma T, Groet E, Vink M. A cognitive rehabilitation approach to long-term consequences following brain injury: Dutch practice. In: Brouwer W, Van Zomeren E, Berg I, Bouma A, De Haan E, editors. *Cognitive rehabilitation: A clinical neuropsychological approach*. Amsterdam: Boom Publishers; 2002. p. 71-105.
 - 22 Geurtsen GJ, Vugts MCI, Martina JD, Voerman VF. Brain Integration: Holistische secundaire revalidatie bij mensen met een niet-aangeborenen hersenletsel. *Neuropraxis* 2004;8:82-9.

Kleine kwalen

Zwangerschapsmisselijkheid en braken in het eerste trimester

IM Scheek, JAH Eekhof, A Knuistingh Neven

Inleiding

Misselijkheid en braken komen ongeveer bij 80% van de vrouwen tijdens de zwangerschap voor.¹ De meeste vrouwen kunnen goed zelf met de klachten omgaan. In een minderheid van de gevallen consulteert een vrouw de huisarts vanwege misselijkheid en/of overgeven gedurende het eerste trimester.

Achtergrond

Definitie

Het betreft de symptomen van misselijkheid en braken waarvoor geen andere oorzaak dan de zwangerschap aannemelijk is. De klachten ontstaan vaak vóór de negende week van de zwangerschap en verdwijnen doorgaans in de derde of vierde maand. De

klachten variëren van lichte ochtendmisselijkheid tot hevige misselijkheid gedurende de hele dag (>6 uur). Ongeveer 13% van de zwangeren heeft na 20 weken zwangerschap nog klachten.² Men spreekt van hyperemesis gravidarum wanneer het braken leidt tot uitdroging, ketonurie of gewichtsverlies (meer dan 5% van het lichaamsgewicht).^{3,4} Dit komt slechts bij 0,5-2% van alle zwangerschappen voor.⁵

Etiologie

Misselijkheid en braken ontstaan door stimulatie van het braakcentrum in de hersenstam.^{6,7} Hierbij spelen de neurotransmitters dopamine, serotonine, histamine en acetylcholine een rol. Antiemetica grijpen in op deze neurotransmitters.

Het is niet bekend hoe het braakcentrum bij zwangerschapsmisselijkheid en braken gestimuleerd raakt. Vroeger bestond het idee dat de misselijkheid te verklaren is door psychologische factoren of doordat de vrouw niet met stress kan omgaan, maar daar is geen onderbouwing voor.⁸ Mogelijk speelt een stoornis van de motiliteit van de maag bij zwangeren een rol onder invloed van progesteron.⁶ Men vindt vaker *H. pylori* in de maag bij zwangeren met klachten dan bij zwangeren zonder deze klachten (60 versus

Adresgegevens

Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, LUMC, Postbus 2088, 2301 CB Leiden. I.M. Scheek, destijds huisarts-in-opleiding; dr. A. Knuistingh Neven, dr. J.A.H. Eekhof, huisarts-epidemiologen.
Correspondentie: j.a.h.eekhof@lumc.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

25%).⁷ Bij klachten die later in de zwangerschap (na de 9e week) ontstaan of langdurig aanhouden, moet men een andere oorzaak overwegen, zoals een metabole, gastro-intestinale of neurologische aandoening.

Diagnostiek

Bij de anamnese moet de huisarts ernstige andere pathologie uitsluiten. Alarmsymptomen voor een andere oorzaak dan de zwangerschap zijn: begin na de 9e week, hoofdpijn, koorts, buikpijn of gevoelige buik en andere milde klachten in epigastrio. Bij lichamelijk onderzoek sluit de huisarts acute abdominale aandoeningen uit. Bij het vermoeden van een metabole of neurologische stoornis of intoxicatie verricht men zonodig aanvullend onderzoek.^{2,4,7}

Veel gebruikte behandeling

De huisarts geeft voor deze klachten in de meeste gevallen algemene leefstijl- en dieetadviezen (49%) en in ernstiger gevallen ook medicatie (54%).^{3,9} Het betreft dan medicijnen zoals cyclizine, meclozine en Emesafene[®] (vitamine-B₆ en meclozine). Andere anti-emetica (zoals metoclopramide en domperidon) schrijft de huisarts in de zwangerschap zelden voor omdat het niet duidelijk is of ze schadelijk zijn voor het ongeboren kind.

Methode

In juni 2005 zochten we in de Cochrane Library en MEDLINE naar systematische reviews en RCT's op de MeSH-termen "morning sickness" en "pregnancy" in combinatie met "nausea" of "vomiting" en "diet", "therapy", "antiemetics", "antihistaminics", "metoclopramide", "domperidone". Wij vonden een Cochrane-review⁵ en een hoofdstuk in *Clinical Evidence*¹⁰ met betrekking tot misselijkheid en braken in de zwangerschap.

Klinische vragen

Wat is bekend over de niet-medicamenteuze behandelingen?

Uit de Cochrane-review kwam naar voren dat er geen eenduidig bewijs is voor de effectiviteit van acupressuur en acupunctuur bij misselijkheid en braken in de zwangerschap.⁵

Pyridoxine (vitamine-B₆)

Gunstig effect. In de Cochrane-review (2 RCT's, 395 vrouwen) vond men geen verschil bij pyridoxine (driemaal daags 10-25 mg) in de mate en frequentie van braken in vergelijking met placebo (OR 0,64; 95%-BI 0,18-2,26). Wel verminderde de misselijkheid op een visueel analoge schaal (Weighted Mean Difference -0,99; 95%-BI -1,47 - -0,51).⁵

Ook in een andere systematische review (3 RCT's, 949 vrouwen) vond men geen verschil tussen pyridoxine en placebo (RR 0,97; 95%-BI 0,78-1,20).¹¹

Nadelig effect. In een cohortonderzoek naar schadelijkheid van pyridoxine (1369 vrouwen) werd geen verhoging van dodelijke aangeboren afwijkingen gevonden die toegeschreven kan worden aan pyridoxine (RR 1,05; 95%-BI 0,60-1,84).³

Cyanocobalamine (vitamine-B₁₂)

Gunstig effect. Uit de systematische review (2 RCT's met 1018 vrouwen) blijkt dat vrouwen minder vaak moeten overgeven (RR 0,49; 95%-BI 0,28-0,86).¹¹

Nadelig effect. De conclusies zijn voornamelijk getrokken uit één trial van 1000 vrouwen die dagelijks een multivitaminetablet slikten (waarin 4 µg vitamine-B₁₂).

Gember

Gunstig effect. Uit de Cochrane-review kwam op basis van één RCT¹² (n=70, gember 1000 mg versus placebo) naar voren dat gember effectief is in het verminderen van misselijkheid ten opzichte van vóór het gebruik (op een VAS, OR 0,06; 95%-BI 0,02-0,21) en braken (OR 0,31; 95%-BI 0,12-0,85). In 2 RCT's (26 en 120 vrouwen, verschenen na de zoekdatum december 2002) van de Cochrane-review werd in de gembergroep een significant lagere score op een VAS met betrekking tot misselijkheid gevonden dan met placebo. Men vond geen significant effect van gember op het overgeven ten opzichte van placebo.^{13,14}

In 2 RCT's (138 en 291 patiënten) waarin men gember (500 en 1050 mg) vergeleek met vitamine-B₆ (30 en 75 mg) vond men geen significant verschil tussen beide middelen.^{15,16}

Nadelig effect. Eén RCT noemt zuurbranden en reflux als bijwerkingen zonder aantallen te noemen.¹⁴ De diverse preparaten, bereid uit de gemberwortel, kunnen ook onderling in werkzaamheid verschillen omdat het niet bekend is wat het effectieve ingrediënt in de gemberwortel is dat het effect op misselijkheid en braken veroorzaakt.

Wat is bekend over verschillende medicamenteuze behandelingen?

Antihistaminica (H1-antagonisten)

Gunstig effect. In de Cochrane-review (6 RCT's, 571 vrouwen) werd voor antihistaminica als groep (waaronder hydroxyzine, meclozine, cyclizine) een gunstig effect gevonden ten opzichte van placebo op het optreden van misselijkheid (OR 0,20; 95%-BI 0,06-0,63; NNT 1-3 patiënten).⁵ In een andere systematische review (7 RCT's, 1190 vrouwen) werd gevonden dat antihistaminica effectief zijn (RR 0,34; 95%-BI 0,27-0,43; NNT 1-2 patiënten) om misselijkheid en/of braken te verminderen (uitkomsten niet nader gespecificeerd).¹¹

Nadelig effect. In een meta-analyse van 24 onderzoeken (1960-1991) met meer dan 200.000 vrouwen vond men voor de antihistaminicagroep geen teratogeniciteit en geen toegenomen aangeboren afwijkingen.¹⁷ In de Cochrane-review vindt men in 3 RCT's significant vaker sufheid als bijwerking ten opzichte van placebo (RR 2,3; 95%-BI 1,1-4,7; NNH 7).⁵

Een belangrijke beperking bij de interpretatie van de uitkomsten is dat het voor een groot deel oude onderzoeken zijn (1951-1971) van antihistaminica die niet (meer) in Nederland zijn te verkrijgen, waarbij gegevens over randomisatie en blinding ontbreken. In de systematische review werd heterogeniteit gevonden die mogelijk toe is te wijzen aan verschillen tussen de antihistaminica in de RCT's.¹¹

Metoclopramide en domperidon

Gunstig effect. Over de behandeling met domperidon vonden we geen RCT's. Wij vonden één RCT (n=169) over de behandeling van misselijkheid in de zwangerschap met metoclopramide.¹⁸ In dit onderzoek kreeg groep A (n=54) viermaal daags 10 mg metoclopramide en vitamine-B₆, groep B (n=50) tweemaal daags 25 mg prochlorperazine en groep C (n=52) viermaal daags 25 mg promethazine. Er vielen 12 patiënten uit en 1 stopte wegens bijwerkingen. In groep A kwamen significant minder episodes met misselijkheid voor dan in de twee andere groepen (A versus B: RR 0,59; 95%-BI: 0,39-0,88, A versus C: RR 0,62; 95%-BI 0,42-0,91).

Nadelig effect. Eén patiënt moest vanwege bijwerkingen (dystonie) met metoclopramide stoppen. Er kwamen in de metoclopramidegroep geen aangeboren afwijkingen voor, in de prochlorperazinegroep kwam een ventrikelseptumdefect voor. In een ander onderzoek (n=175) naar het effect van intra-uteriene expositie van metoclopramide op de foetus meldt men geen hogere frequentie van aangeboren afwijkingen ten opzichte van de controlegroep (n=175 géén metoclopramide, gematched naar alcohol en rookgedrag). Wel vindt men een hogere frequentie van premature geboorte (8,1% versus 2,4%; RR 3,37; 95%-BI 1,12-10,12).¹⁹

Fenothiazinen

Van fenothiazinen (chloorpromazine, promethazine en het in Nederland niet-verkrijgbare thiëthylperazine) wordt in een systematische review (3 RCT's 398 vrouwen) wel een significante vermindering van het optreden van misselijkheid en braken gevonden ten opzichte van placebo (RR 0,31; 95%-BI 0,24-0,42). Het zijn echter oude onderzoeken (1953-1964) waarbij onvoldoende gegevens over randomisatie en blinding beschikbaar waren om de kwaliteit te kunnen beoordelen.¹¹ Volgens de RIVM-adviezen is van de fenothiazinen alleen promethazine in lage dosering veilig (klasse A); de andere (chloorpromazine, prochlorperazine, perfenazine) zijn klasse B, wat inhoudt dat mogelijke effecten onvoldoende bij de mens zijn onderzocht.²⁰

Conclusie

Misselijkheid in de zwangerschap komt bij 80% van de vrouwen voor. Er is geen onderzoek gedaan naar het nut van dieetadviezen. De huisarts kan geen algemene adviezen geven waar alle zwangere vrouwen baat bij hebben.

Als zwangeren langdurig of ernstige klachten hebben, vragen ze de huisarts soms om medicatie. Van vitamine-B₆- of vitamine-B₁₂-preparaten is de werkzaamheid niet eenduidig aangetoond. Het combinatiepreparaat Emesafene® (vitamine-B₆ en meclozine) heeft geen meerwaarde boven meclozine alleen. Hoewel gemberpreparaten mogelijk effectief zijn, is het niet bekend wat het werkzame bestanddeel is en in welke mate dit bestanddeel in verschillende gemberpreparaten aanwezig is.

Van antihistaminica als groep is een gunstig effect aangetoond; van de oudere antihistaminica is de veiligheid voor het ongeboren kind voldoende aangetoond (chloorcyclizine, cyclizine, dimenhydrinaat en meclozine zijn allemaal klasse A, cinnarizi-

ne behoort tot klasse B).²⁰ Dit lijkt ook te gelden voor de in de NHG-Standaard geadviseerde oudere antihistaminica cyclizine en meclozine, hoewel er geen specifieke onderzoeksresultaten over deze middelen bekend zijn.

De bijdragen in de serie Kleine kwalen worden gepubliceerd in het gelijknamige boek onder redactie van J.A.H. Eekhof, A. Knuijtingh Neven en Th.J.M. Verheij. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg (nu 4e editie 2001: ISBN 90-352-2412-4). Publicatie in H&W gebeurt met toestemming van de uitgever.

Literatuur

- 1 Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993;43:245-8.
- 2 Anonymous. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *ACOG Practice Bulletin* 2004;103:803-14.
- 3 Oldenziel JH, Flikweert S, Daemers DOA, Groenendijk B, Lo Fo Wong SH, Wiersma TJ. NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode. *Huisarts Wet* 2003;46:369-87.
- 4 Quinlan, JD, Hill DA. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Am Fam Phys* 2003; 68:121-8.
- 5 Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Oxford: Update Software.
- 6 Flake ZA, Scally RD, Bailey AG. Practical selection of Antiemetics. *Am Fam Phys* 2004;69:1169-74.
- 7 Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:201-34.
- 8 Buckwalter JG, Simson SW. Psychological factors in etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 2002;186:S210-4.
- 9 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- 10 Oates-Whitehead R. Nausea and vomiting in early pregnancy (Search date July 2003) *Clin Evid* 2004;12:1966-78.
- 11 Mazotta P, Magee LA. A Risk-Benefit Assessment of Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Drugs* 2000;59:781-800.
- 12 Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97:577-82.
- 13 Keating A, Chez RA. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Altern Ther Health Med* 2002;8: 89-91.
- 14 Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:139-44.
- 15 Sripramote M, Lekhyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *J Med Assoc Thai* 2003;86:846-53.
- 16 Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:639-45.
- 17 Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997;14:119-24.
- 18 Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol* 2003;23:531-5.
- 19 Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L, Merlob P, Arnon J, Stahl B, Magee L, Moretti M, Ornoy A. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. *Am J Perinatol* 2002;19:311-6.
- 20 Van Buren HCS, redactie. Geneesmiddelen, zwangerschap en Borstvoeding. Houten / Bilthoven Stichting Health Base en Teratologie Informatie Centrum RIVM, 2003.