

Protocol Zwangerschapscholestase

Definitie

Zwangerschapscholestase (cholestase = galstuwung) wordt gekarakteriseerd door (intense) jeuk zonder huidafwijkingen (behalve krabeffecten) in combinatie met een verhoogde concentratie van random serumgalzuren.

Achtergrond

De prevalentie van zwangerschapscholestase varieert in Europa van 0.1-2.0% en wordt beïnvloed door genetische, hormonale en omgevingsfactoren. Het komt vaker voor in sommige Zuid-Amerikaanse (10-15%) en Aziatische populaties (1.5%). Het komt familiair voor en het wordt beïnvloed door de seizoenen (frequenter voorkomen in herfst/wintermaanden). Het herhalingsrisico is 45-70% in een volgende zwangerschap.

Betrokkenen

- Patiënte en partner
- Eerstelijns verloskundige
- Klinisch verloskundige
- Arts-assistent
- Gynaecoloog

Symptomen

- Jeuk zonder huidafwijkingen (behalve krabeffecten). De jeuk is in eerste instantie meestal alleen 's nachts aanwezig en begint vaak aan handpalmen en voetzolen. Jeuk kan echter over het hele lichaam voorkomen en kan over de tijd variëren in ernst. Bij continue aanwezigheid van jeuk is deze vaak heftiger tijdens de nacht met als gevolg slaapdeprivatie en vermindering van kwaliteit van leven. De jeuk hoort post partum binnen enkele dagen te verdwijnen.
- Donkere urine (70%)
- Ontkleurde faeces (33%)
- Oncomfortabel gevoel in de rechter bovenbuik (24%)
- Milde icterus (10-15%, meestal 2-4 weken na ontstaan jeuk)
- Steatorroe (= vetdiarree): hierbij kan door verminderde opname van vitamine K zowel foetale als maternale bloedingscomplicaties optreden.

Diagnostiek

- Serumgalzuren dienen altijd $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ te zijn voor de diagnose.
- Soms: milde verhoging van transaminasen (60%), γGT (33%) of bilirubine (30%)
- Cave: andere leverziekten (bijv. preeclampsie/HELLP, acute fatty liver, chronische leverziekten) en bepaalde medicatie (oestrogenen, progestagenen, carbamazepine, augmentin, trimethoprim-sulfamethoxazol, erytromycine, nitrofuradantine en nifedipine) die cholestase kunnen veroorzaken
- Postpartum normalisatie binnen 4-6 weken

Bij lage verdenking op zwangerschapscholestase kan er worden overwogen de serumgalzuren in de 1^e lijn te prikken. Het nadeel hiervan is dat het langer duurt tot de uitslag. Bij reële verdenking op zwangerschapscholestase verdient het dus de aanbeveling direct naar de 2^e lijn te verwijzen. Dan kunnen bovendien de leverfuncties worden bepaald en geëvalueerd worden.

Complicaties

Er bestaat een relatie tussen zwangerschapscholestase en het optreden van foetale complicaties:

- Vroeggeboorte (spontaan en iatrogeen, 13.4% (OR 3.47) en 11.8% (OR 3.65), respectievelijk)
- Meconiumhoudend vruchtwater (18.8%)
- CTG-afwijkingen
- Intra-uteriene vruchtdood: mogelijk door het optreden van foetale ritmestoornissen of vasospasmen van de placentavaten.

Maternale morbiditeit wordt gekenmerkt door intense jeuk en slaapdeprivatie.

De NVOG-richtlijn (2011) beschrijft een verhoogd risico op foetale complicaties vanaf een serumgalzurenconcentratie ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$. Dit advies is gebaseerd op de studie van Glantz et al. (2004). Een recente meta-analyse (Ovadia et al., 2019) beschrijft dat het verhoogd risico op IUVD optreedt bij een serumgalzurenconcentratie van ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$.

Medicamenteuze behandeling bij bewezen zwangerschapscholestase

1. Lokale behandeling

Lokale behandeling van jeuk kan met bases en indifferente middelen plaatsvinden. Koelzalf FNA (zonder rozenolie), lotio alba FNA en levomentholcrème 1% FNA of gel 1% FNA, lidocaïne-levomentholgel 1/1% FNA zijn veilige middelen in de zwangerschap.

2. Promethazine

Dit antihistaminicum heeft een sterk sederende werking, en werkt daarom goed om de nachtrust te verbeteren. Hoge doseringen aan het eind van de zwangerschap geven een kleine kans op extrapiramidale stoornissen bij de pasgeborene. Bij toediening vlak voor de partus bestaat een theoretisch risico op neonatale ademhalingsdepressie. Houd hier rekening mee en counsel de patiënt hiervoor bij langdurig gebruik. Het advies is om het 1-2 uur voor het slapengaan in te nemen.

3. Ursodeoxycholzuur

Bespreek het off label gebruik van ursodeoxycholzuur om maternale jeukklachten te verminderen. Er is geen bewijs dat het foetale uitkomsten verbetert. Contra-indicaties voor het gebruik van ursodeoxycholzuur zijn galwegproblemen en actieve maag-/duodenum ulcera.

Als er een indicatie bestaat om de jeuk systemisch te behandelen is ursodeoxycholzuur de voorkeurstherapie. Het wordt oraal toegediend en heeft bewezen effect op de jeuk (67-80%) binnen 1-2 weken, maar is niet geregistreerd voor de behandeling van zwangerschapscholestase. Dit effect wordt veroorzaakt doordat ursodeoxycholzuur in gal de hoeveelheid toxische galzuren vermindert, de galproductie verhoogt en een immuno-modulerend effect heeft op de levercelmembranen.

- Startdosering: 10 mg/kg/dag
- Maximaal 20 mg/kg/dag

Een recent gepubliceerde RCT (Chappell et al., 2019) onderzocht het effect van ursodeoxycholzuur versus placebo op perinatale uitkomst bij zwangerschapscholestase. Er werden 605 vrouwen

geïnccludeerd. Behandeling met ursodeoxycholzuur had geen effect op de perinatale uitkomst. Het had ook geen effect op de serumgalzurenconcentratie.

3. Antihistaminica

Een aantal antihistaminica kunnen in de zwangerschap worden voorgeschreven. Het sedatieve effect zorgt voor een betere nachtrust en minder slaapdeprivatie. Er is geen significant effect op jeuk. Voorbeelden die veilig in de zwangerschap voorgeschreven kunnen worden: cetirizine 10mg, loratadine 10mg, prometazine 25 mg.

4. Vitamine K

Vitamine K (1 dd 10 mg oraal) kan worden toegediend bij optreden van steatorroe in verband met verminderde resorptie van vet-oplosbare vitamines, of bij verlengde protrombinetijd.

Opvolging

1. Galzuren

Gezien het feit dat als de serumgalzurenconcentratie op enig moment in de zwangerschap ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$ uitkomt er een verhoog risico is op foetale complicaties wordt geadviseerd om de serumgalzuren wekelijks te bepalen. Een verdere amenorroeduur is geassocieerd met een stijging van serumgalzuren. Galzuren worden dagelijks bepaald in het Ikazia ziekenhuis.

2. CTG-bewaking

Verondersteld wordt dat het mechanisme achter de IUVD's geassocieerd met zwangerschapscholestase gebaseerd is op plotselinge anoxie, en niet het gevolg van chronische placentaire insufficiëntie. Aangezien de voorspellende waarde van een CTG voor het optreden van foetale sterfte in dit geval beperkt is wordt routinematige CTG-bewaking niet geadviseerd.

3. Biometrie

Extra echoscopisch onderzoek in het kader van zwangerschapscholestase wordt niet geadviseerd. Zwangerschapscholestase gaat niet gepaard met intra-uteriene groeirestrictie, uteroplacentaire insufficiëntie of abnormale dopplerflowprofielen.

Timing van bevalling

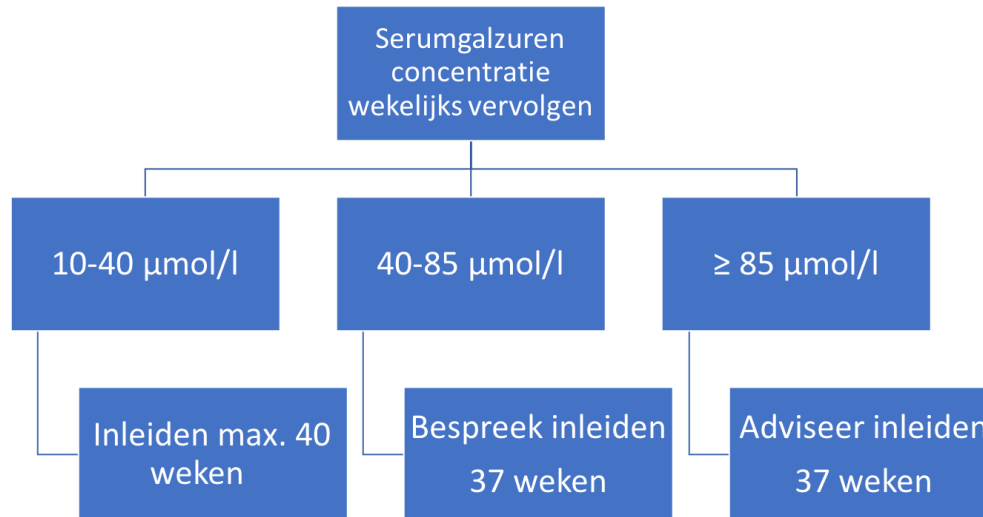
De NVOG-werkgroep adviseert om in alle gevallen de zwangerschap niet voorbij de 40 weken te laten komen en indien serumgalzuren ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ in te leiden bij 37 weken. De optimale timing dient per patiënt bekeken te worden, afhankelijk van ernst van de symptomen, leverfunctie en serumgalzurenconcentratie. De 'Society for Maternal-Fetal Medicine' (standpunt november 2020) adviseert inleiding aan te bieden bij 36 weken indien serumgalzuren ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$ en tussen de 36 en 39 weken indien serumgalzuren < 100 $\mu\text{mol/l}$. Gezien het mogelijke effect van het huidige actieve beleid op het verminderd voorkomen van IUVD bij serumgalzuren van 40-99 $\mu\text{mol/l}$ moet inleiding vanaf 37 weken overwogen worden.

Aangezien het lab in het Ikazia bij serumgalzuren >85 geen specifieke waarde meer geeft, wordt hieronder een grens van 85 $\mu\text{mol/l}$ aangehouden.

- Serumgalzuren 10-40 $\mu\text{mol/l}$: inleiding bij max. 40 weken, individualiseer beleid op geleide van klachten.
- Serumgalzuren 40-85 $\mu\text{mol/l}$: bespreek voors en tegens van inleiding bij 37 weken
- Serumgalzuren ≥ 85 $\mu\text{mol/l}$: adviseer inleiding bij 37 weken

Indien de leverfunctie gestoord was dient deze postpartum opgevolgd te worden.

Flowchart



Bronnen

1. NVOG-richtlijn zwangerschapscholestase d.d. 23-03-2011 + aanvulling modules 2018
2. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474.
3. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Illio C, Chambers J, Kohari K, Bacq Y, Bozkurt N, Brun-Furrer R, Bull L, Estiú MC, Grymowicz , Gunaydin B, Hague WM, Haslinger C, Hu Y, Kawakita T, Kebapcilar AG, Kebapcilar L, Kondrackiene J, Koster MPH, Kowalska-Kanka A, Kupcinskas L, Lee RH, Locatelli A, Macias RIR, Marschall HU, Oudijk MA, Raz Y, Rimon E, Shan D, Shao Y, Tribe R, Tripodi V, Yayla Abide C, Yenidede I, Thornton JG, Chappell LC, Williamson C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019;393:899-909
4. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, Chambers J, Hunter R, Dorling J, Williamson C, Thornton JG, PITCHES study group. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:849–860
5. Palmer KR, Xiaohua L, Mol BW. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Lancet* 2019;393:853-854
6. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Lee RH, Greenberg M, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Nov 13;S0002-9378(20)31284-9.doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.002. Online ahead of print.

Dit protocol is gebaseerd op het Maasstad Ziekenhuis protocol

Protocol is voor VSV aangepast door	Anne-Lotte van der Kooij, AIOS gynaecologie Liv Freeman, gynaecoloog-perinatoloog
-------------------------------------	--

Besproken met	Lineke van den Berg, 1 ^e lijns verloskundige Gardy Laurijssen, 1e lijns verloskundige Pauline Doedens, 1e lijns verloskundige Sabrina Grinwis-Henseler, 1 ^e lijn verloskundige Pauline Doedens, 1 ^e lijns verloskundige Madelaine Jonkers, klinisch verloskundige Hans Versendaal, perinatoloog-gynaecoloog Rashida Visser, 1 ^e lijns verloskundige Renate Middelveld, kraamzorg
Goedgekeurd op	25-01-2022
Herzien voor	