

Kategori: Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Annet/Annet 3	Gyldig fra/til: 18.10.2018/18.10.2020
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Kvinneklinikken/Fødeavdelingen	Versjon: 4.02
Godkjenner: Albrechtsen, Susanne	Prosedyre
Dok. ansvarlig: Ferenc Macsali	Dok.id: D13793

Intrahepatisk svangerskaps cholestase (ICP)

Bakgrunn

Ca. 23 % av gravide kvinner angir kløe. Dei fleste av desse har uspesifikk svangerskapskløe – pruritus gravidarum. Kun en liten del har obstetrisk cholestase.

Forekomsten av intrahepatisk svangerskapscholestase (ICP, obstetrisk cholestase) er ukjent i Norge. I internasjonal litteratur er det angitt forekomst på mellom 0,2–2,0% (1). Det er beskrevet betydeleg høgare insidens i Chile, Bolivia, Kina (4 – 27 %). Studie frå Sverige 1999–2002 fann forekomst på 1,5% av gravide kvinner (2).

Tilstanden har til dels ukjent årsak, men både miljø, genetik og hormon spelar inn. Ein har t.d funne sesongvariasjon i land med kalde vintrar. Her er det høgare forekomst i vinterhalvåret (3). Ei viss grad av familiær opphoping tyder på genetisk komponent i sjukdomsutviklinga. Det er påvist mutasjon i gitte gener (*ATP8B1*, *ABCB4/MDR3* og *ABCB11/BSEP*) hjå opptil 16% (4; 5). Tilstanden er òg påvist å vera assosiert med hormonnivå (6; 7). Høge østrogenspegl disponerar for cholestase. Eit lignende syndrom kan sjåast ved bruk av kombinasjons p-pille. Behandling med progesteron disponerar for tilstanden (7).

Definisjon

Svangerskapscholestase karakteriserast av kløe (oftast intens) utan exanthem (ekskoriasjonar etter kløe kan sjåast) med forhøga fastande gallesyrer og/eller levertransaminasar utan annan påvisbar årsak. Kløen skal forsvinna og leverprøvane normaliserast etter fødselen.

Symptom

- **Kløe.** Utfelling av gallesyre i vev gir kløe utan utslett. Startar i 2.-3.trimester (80% etter veke 30). Kløen er oftast generalisert og kan debutere før biokjemiske avvik. Ved sterk klinisk mistanke må difor blodprøvane gjentakast. Differensialdiagnostisk viktig er at kløen òg involverar handflater og fotsolar. Kløen er ofte verst om natta; søvnmangel er vanlig. Graden av kløe samsvarar dårleg med gallesyrenivå.
- **Andre symptom:** mindre vanlege. Systemiske cholestasesymptom (mørk urin, lys avføring), magesmerter, kvalme, anorexi, sjukdomskjensle, stigmata for leversvikt. Icterus påvisast hjå < 10%. Ved leverstigmata: tenk på underliggjande leversjukdom!

Diagnose

- Anamnese. (Hereditet, medikamentbruk, smitterisiko hepatitt, andre leversjukdomar)
- Klinisk undersøkelse: Nøye inspeksjon med henblikk på utslett.
- UL lever gallevegar. (Differensialdiagnose gallestein)

- Blodprøvar
 - Gallesyrer:
 - Forhøga (> 10 µmol/L fastande) hjå > 90 % av pasientene. Den klart viktigste diagnostiske markør. Verdier > 100 µmol/L kan sjåast.
Verdiane er ofte høgare hjå ikkje-fastande pasient. Ved behov kan ein ta prøve ikkje-fastande. Gjenta prøva fastande dersom verdien er lett forhøga.
 - Prøvemateriale: 0,5 mL serum. Analyseres ved Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssykehus.
 - ASAT, ALAT:
Forhøga hjå 50 - 60 %, moderat auke (x2-30). Verdier opptil x 100 kan sjåast (8).
 - γGT kan være forhøga. Lite spesifikk.
 - ALP ofte forhøga. Lite spesifikk (fysiologisk auke i svangerskapet).
 - Bilirubin ↑ (hjå opptil 10% av ICP sv.skap) (2).
 - INR som regel normal, men kan auke pga malabsorpsjon vitamin K. (Obs: auka blødningstendens.)

Differensialdiagnosar ved patologiske leverprøvar (Tabell 1)

Virushepatitt, autoimmun hepatitt, primær biliær cirrhose, cholelithiasis, preeklampsi/HELLP, akutt feittlever i svangerskap. Medikament (m.a Metyldopa kan gi leverpåvirkning).

Tabell 1: Differensialdiagnosar

Differensialdiagnose	Klinikk	Diagnostikk
Svangerskapskløe	Kløe 2. og 3.trim	Normal lab
Akutt feittlever	Kvalme, oppkast, magesmerter, hovudpine, polydipsi	AFL gir meir uttalte symptom og sjukdomskjensle
HELLP	Magesmerter, preeklampsiteikn	BT, proteinuri
Viral hepatitt	Ikterus, kvalme, oppkast, magesmerter	Systemsymptom, risiko, debut, ASAT/ALAT
Medikamentindusert leverskade	Kløe, ikterus	Medikament anamnese
Gallestein	Magesmerter, lys avføring, mørk urin	Ultralydfunn
Venøs trombe	Magesmerter, ascites, ikterus, GI-blødning	CT-funn
Atopi/allergi	Typisk eksantem	Anamnese
Hyperemesis	Kvalme, oppkast	1.trimester, remisjon ved ernæringsstøtte
PBC /PSC/ autoimmun hep.	Kløe, ikterus	Symptomdebut før sv.skap, autoantistoff

Komplikasjoner for mor

- Plagsam, men vesentleg ufarleg tilstand for mor. Mor kan ha auka risiko for postpartum blødning. (↓K-vitamin) (9).
- Nyere studier viser økt risiko for PE og svangerskapsdiabetes for gravide med ICP (9; 10).

Risiko for fosteret

Den kliniske betydning av ICP til foster har lenge vore debattert. I studier publisert er det d t.d usikre og/eller uklart definerte kliniske kriteriar for ICP. Studiar manglar ofte egna kontrollgrupper. Grunnlaget for kontrollar og behandling ligg i den potensielle risiko for intrauterin fosterdød (IUFD).

Det er evidens for at det er ein lineær samanheng mellom mors serum gallesyrenivå og risiko for føtale komplikasjonar (inkludert IUFD) ved gallesyre nivå $> 40 \mu\text{mol/L}$ (11; 2; 12; 13). Det er òg vist at ICP som oppstår tidleg i svangerskapet (< 30 veker) gir auka komplikasjonsrisiko (14; 15). Imidlertid manglar ein evidens som støtte for auka risiko for IUFD som fylgje av ICP, særskilt ved gallesyreverdier $< 40 \mu\text{mol/L}$ (9; 16; 17; 12; 2).

Mange av dei rapporterte tilfella av IUFD ved ICP har andre risikofaktorar (preeklampsi, diabetes mellitus, gestasjonell diabetes). Henderson og kollegaer har gitt ei omfattande oversikt over evidens publisert siste 6 tiår (18).

Andre komplikasjonar som er rapportert:

- Prematur fødsel: 7 – 25 % ; mange er iatrogene.
- Mekonium i fostervannet hjå 16 – 24 % (11; 2).
- Føtal distress (misfarga placenta, asfyksi, låg Apgar score, overflytting til neonatal avd. hovudsakleg pga prematuritet og derav respiratoriske vanskar)

Overvåking av svangerskapet

Det er ikkje funne auka hyppigheit av føtal vekstretardasjon eller placentainsuffisiens ved ICP. Det er ikkje vist at ein ved nokon metode (ultral lyd, doppler, CTG) kan predikere eller redusere risiko for uheldig perinatal utfall (inkludert intrauterin fosterdød). Anbefalingar omkring behov og metode for monitorering frå diagnose til fødsel er difor ikkje evidensbasert, men må individualiserast avhengig av klinikken.

Ved påvisning av forhøga fastande s-gallesyre henvisast pasienten til obstetrisk poliklinikk for undersøkjing. Ein gjer ved første undersøkjing alltid ultral lyd med biometri og biofysisk profil. Vekentleg kontroll av blodprøvar (fastande leverprøvar, gallesyre);

- Ved gallesyre nivå $< 40 \mu\text{mol/L}$, Ikkje rutinemessig supplerande undersøkjing, men ultral yd/CTG gjennomførast dersom klinikken gir indikasjon (mindre liv, oligohydramnio, SGA og andre risikofaktorar etc).

- Ved gallesyre nivå $> 40 \mu\text{mol/L}$ anser ein, til trass for manglande evidens for oppfylggingsemte, at det er fornuftig med oppfylgging på obstetrisk poliklinikk. Kontrollar kvar 2. veke med biometri, fostervannsmengde. CTG ved indikasjon.

Tillegg av risikofaktorar som t.d. diabetes, svangerskapsdiabetes eller preeklampsi tilseier strengare kontrollregime uavhengig av gallesyre verdier. Kontrollar med biometri, biofysisk profil kvar 2.veke. CTG på indikasjon.

Behandling

1. Ursodeoksykolsyre (Ursofalk®) 500mg x2. Kan aukast til 500mg x3. Ursofalk® er ei naturlig forekomande hydrofil gallesyre. Antatt mekanisme: stabiliserar cellemembranen i hepatocytane, hemmar reabsorbsjonen av gallesyrer og fremmar transporten av gallesyrer over placenta frå foster til mor.

Effekten er dårlig dokumentert. Mindre studiar og ei meta analyse tyder på reduksjon av serum gallesyrer og transaminasar samt betring av kløen (19). Det reduserte gallesyrenivået antakast å redusera risikoen for uheldig perinatalt utfall, men dette er ikkje klart vist. Føtale eller maternelle bivirkningar av betydning er ikkje sett. Skal ikkje brukast i 1.trimester pga manglande erfaring (neppe aktuelt).

2. K-vitamin kan gis fra ca. 32 veker eller frå diagnosetidspunktet når svangerskapet er > 32 uker. Vitacon® tabl. 10 mg x 1 (registreringsfritak).
3. Annan kløereduserande behandling i graviditet: Fuktigheitskrem, kvitvask, lys, hydrocortisonkrem 1 % (på begrensa område), antihistamin per os (Polaramin®) 2mg inntil x4, men fortrinnsvis kun kveldstid.

Fødsel

Vurdere induksjon av fødselen ved 38 veker. Ein kan avvete spontan start av fødsel hjå kvinner med mild cholestase, såframt den kliniske tilstand (grad av plager) tillét det. Dette gjeld kvinner utan tilleggsrisiko som ikkje på noko tidspunkt (med/utan behandling) har målt gallesyrer > 39 mikromol/L.

- Tidlegare induksjon (før veke 38) kan vere aktuelt ved uttalte symptomter og gallesyrenivå $> 40 \mu\text{mol/L}$ utan effekt av Ursofalk®, spesielt ved gallesyrenivå $> 100 \mu\text{mol/L}$.
- Tidlegare induksjon (før veke 38) kan vere aktuelt ved tilleggsrisiko og ved tidleg debut av ICP (< 30 uker).
- Dersom gallesyre > 40 ıla forløpet eller annan tilleggsrisiko: Overvåking med STAN under fødselen. Kontinuerleg overvåking ellers. Konasjon til barnet.

Vidare oppfylgging

Ursofalk® seponerast etter fødselen. Kvinna må fylgjast vidare, oftast av allmennpraktikar, til kløen er vekke og leverprøvane, inkl. gallelsyre, er normalisert. 1. blodprøve tas ved postpartum kontroll etter 6 veker. Leverprøvane vil ofte stiga dei første 10 dagane etter fødselen, normaliserast innan 4 veker.

Kvinna bør informeres om:

- ingen seinfølger er påvist for mor eller barn.
- risikoen for å utvikla cholestase i seinere svangerskap er 80-90 %.
- kvinner som har hatt svangerskapscholestase kan utvikla liknande symptombilette ved bruk av østrogenhaldige p-piller.
- postmenopausal østrogensubstitusjon medfører ikkje risiko for cholestase.
- risikoen for utvikling av svangerskapscholestase hjå 1.gradsslekt ca 12%. (1)
- ein har sett auka førekomst av gallestein, hep C, hepatobiliær sjukdom, leverfibrose/chirroose, cholangitt hjå kvinner med tidlegare ICP. Usikker assosiasjon.

Samarbeid fastlege/privat spesialist/jordmor og obstetrisk avdeling

Ved klinisk mistanke om svangerskapscholestase (intet utslett, kløe i handflater og fotsolar), tek den som har ansvaret for svangerskapskontrollen blodprøve til bestemming av fastande gallelsyrer og øvrige leverprøvar nevnt ovanfor. Dersom prøvane er normale trass klar klinisk mistanke, gjentakast prøvane x1/veke.

Dersom det påvisast forhøga fastende gallelsyrer, henvisast pasienten raskt til obstetrisk poliklinikk der ho får behandling og lager en oppfylgjingsplan vidare i svangerskapet.

Kjelder

1. **Williamson C1, Geenes V.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Obstet Gynecol, 2014.
2. **Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates.* s.l. : Hepatology 2004; 40:467.
3. **Marco Arrese, Humberto Reyes.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle.* s.l. : Ann Hepatol., 2006.
4. **A., Srivastava.** *Progressive familial intrahepatic cholestasis.* . s.l. : J Clin Exp Hepatol., 2014.
5. **Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, et al.** *ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : J Med Genet 2009; 46:711.
6. **Reyes, H.** *Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Hepatology, 2008.
7. **Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, et al.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study.* s.l. : Hepatology 1997; 26:358.
8. **Catherine Williamson, MD, and Victoria Geenes, MBBS, PhD.** *Clinical Expert Series Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy.* s.l. : Obstet Gynecol 2014;124:120–33.
9. **Bannister-Tyrell M, Ford JB, Morris JM, Roberts CL.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy is not associated with stillbirth in an Australian maternity population.* s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014.

10. **Martineau M, Raker C, Powrie R, and Williamson C.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes.* s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014.
11. **Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al.** *Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-controlled study.* s.l. : Hepatology. 2014; 59:1482–1491, 2014.
12. **Rook M, Vargas J, Caughey A, et al.** *Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort.* . s.l. : PLoS One 2012; 7:e28343.
13. **Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, and Oudijk MA.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels.* s.l. : Am J Obstet Gynecol, 2015.
14. **Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Guralp O, and Aydin B.** *Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* . s.l. : J Obstet Gynaecol., 2014.
15. **Jin J, Pan SL, Huang LP, Yu YH, Zhong M, and Zhang GW.** *Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early- versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Int J Gynaecol Obstet. , 2015.
16. **Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al.** *Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy.* . s.l. : Am J Perinatol 2008; 25:341.
17. **Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study.* s.l. : BJOG 2013; 120:717.
18. **Henderson C, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, and Mercado R.** *Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Am J Obstet Gynecol, 2014.
19. **Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, and Thornton JG.** *Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial.* s.l. : BMJ , 2012.
20. **Ambros CM, Shornick JKBologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV.** **Pregnancy dermatoses.** *Pregnancy dermatoses.* . s.l. : Dermatology. 2012:3rd ed.Philadelphia:Elsevier/Saunders; 439–448., 2012.
21. **Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al.** *Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile.* s.l. : Ann Intern Med 1978; 88:487.
22. **Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, et al.** *Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy.* . s.l. : Arch Gynecol Obstet 2009; 280:975.
23. **Pål Øian, Anne Flem Jacobsen, Jørg Kessler.** *Veileder i fødselshjelp.* s.l. : Norsk gynekologisk forening, 2014.
24. **Keith D Lindor, MD. Richard H Lee, MD.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Uptodate.com, 2015.
25. **Betina Ristorp Andersen, Lone Hvidman, Tom Weber, Thomas Bergholt, Heidi Sharif, Pia Ertberg.** *Leverbettinget graviditetskløe (Danske guidelines).* s.l. : DSOG, 2008.
26. **Gabdzyl, Schlaeger.** *Intrahepatic Choestasis of Pregnancy, a critical clinical review.* s.l. : Journal of perinatal & neonatal nursing, 2014.
27. **Kenyon AP, Piercy CN, Girling J,Williamson C,Tribe RM, and Shennan AH.** *Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases.* . s.l. : BJOG, 2002.
28. **Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, and Germain AM.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome.* . s.l. : Am J Obstet Gynecol., 1994.
29. **A., Glantz.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ph.d. dissertation.* s.l. : Göteborg University, 2006.