

## Titel

Cholestase

## Specialisme

Obstetrie en gynaecologie

## Soort document

VSV-protocol

## Doel

Eenduidige zorg voor zwangere vrouwen met (verdenking op) zwangerschapscholestase.

## Verdenking ziektebeeld

### Definitie zwangerschapscholestase:

Jeuk zonder huidafwijkingen (m.u.v. krabeffecten) in combinatie met verhoogde concentratie van serum galzuren ( $> 6,3 \mu\text{mol/l}$ ).

### Synoniemen:

- Icterus gravidarum
- Pruritus gravidarum

### Symptomen

- Jeuk, in begin meestal alleen 's nachts en op handpalmen en voetzolen
- steatorroe
- Donkere urine (70%)
- Ontkleurde feces (33%)
- Oncomfortabel gevoel in de rechter bovenbuik
- 10-15 % ontwikkelt 2-4 weken na het begin van de jeuk (milde) icterus
- Symptomen verdwijnen enkele dagen post partum

### Epidemiologie

- 0.1-2,0 %
- Herhalingsrisico volgende zwangerschap 45-70%
- Familiair voorkomen 15-30 %
- Seizoensinvloed met frequenter optreden in herfst/wintermaanden

### Etiologie

- Multifactorieel en grotendeels onopgehelderd. Zwangerschapscholestase wordt gekenmerkt door intra hepatische stase van gal optredend tijdens de zwangerschap en verdwijnend na de bevalling
- Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor het optreden van cholestatische jeuk is onopgehelderd en fluctuaties zijn karakteristiek zowel over de dag als over langere periodes. Jeuk wordt niet veroorzaakt door galzuren. Er zijn aanwijzingen dat de jeuk

gerelateerd is aan de aanwezigheid van verhoogde concentraties progesterondisulfaatmetabolieten.

- De oorzaak van foetale complicaties is er een toegenomen transport van galzuren van het maternale naar het foetale compartiment. Tevens is de placentacapaciteit om galzuren te elimineren afgenomen, waardoor een hoge concentratie galzuren in vruchtwater, navelstrengbloed en meconium wordt gevonden. Door onrijpheid van de foetale lever is de foetus afhankelijk van de placenta voor de excretie van foetale galzuren. Er zijn aanwijzingen dat hoge concentraties galzuren een direct nadelig effect hebben op de functie van foetale cardiomyocyten
- De hypothese is dat het optreden van acute foetale sterfte wordt veroorzaakt door aritmieën (ventrikelfibrilleren) bij hoge foetale galzurenconcentraties. Ook is een concentratie-afhankelijk vasoconstrictief effect van galzuren op chorionvenen beschreven. Verminderde foetale perfusie en oxygenatie kan mogelijk het optreden van foetale asfyxie verklaren.
- Een mogelijke verklaring voor het optreden van preterme weeënactiviteit wordt gevonden in de toegenomen gevoeligheid voor oxytocine en toegenomen expressie van oxytocinereceptoren bij vrouwen met zwangerschapscholestase.

## Diagnostiek

De diagnose zwangerschapscholestase wordt gesteld in geval van jeuk meestal optredend in de tweede helft van de zwangerschap (80%) zonder huidafwijkingen en in aanwezigheid van verhoogde serumgalzuren

Bij zwangerschapscholestase wordt een milde verhoging van transaminasen,  $\gamma$ GT of bilirubine gevonden bij respectievelijk 60%, 33% en 30% van de patiënten.

De jeuk kan voorafgaan aan de met cholestase geassocieerde laboratoriumafwijkingen en bij persisteren van jeuk wordt geadviseerd laboratoriumonderzoek met een interval van 1 à 2 weken te herhalen.

Differentiaal diagnoses:

<b>zwangerschap gerelateerde aandoeningen</b>	<b>chronische leverziekten</b>	<b>coïncidentie met zwangerschap</b>
preëclampsie, HELLP	chronische hepatitis B, C	virale hepatitis
acute leververvetting	auto-immuun hepatitis	galstenen
Intra hepatische cholestase	primaire scleroserende cholangitis	medicatie
hyperemesis gravidarum	cirrose	sepsis

Voorbeelden van medicijnen die cholestase kunnen induceren zijn oestrogenen, progestagenen, carbamazepine, amoxicilline-clavulaanzuur, trimethoprim-sulfamethoxazol, erytromycine, nitrofuradantine en nifedipine.

Post partum horen laboratoriumafwijkingen binnen 4-6 weken te normaliseren.

## Perinataal risico

- Toename van (spontane en iatrogene) vroeggeboorte (19-60%) In geval van dreigende vroeggeboorte kan het normale beleid t.a.v. tocolyse en corticosteroiden ter bevordering van de foetale longrijping worden aangehouden. Geadviseerd wordt terughoudend te zijn met het voorschrijven van herhaalde/verlengde weeënremming
- Meconiumhoudend vruchtwater (25-45%)
- Intra-uteriene vruchtdood (expectatief beleid 1-10%, actief beleid 1-2%). Er werd een directe relatie gevonden tussen de hoogte van galzuren en het optreden van foetale complicaties waarbij complicaties pas optraden vanaf een concentratie galzuren  $\geq 40$   $\mu\text{mol/l}$ . Een normaal CTG sluit het optreden van intra-uteriene vruchtdood op korte termijn echter niet uit. Indien intra-uteriene sterfte optreedt is deze vaak acuut en worden bij obductie alleen afwijkingen passend bij acute hypoxie gevonden. Foetale sterfte bij eenlingzwangerschappen treedt voornamelijk op in de laatste maand van de zwangerschap met de mediaan bij 38 weken

## Beleid en interventies

### Medicamenteuze behandeling

#### Lokale therapie

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

#### Systemische behandeling

##### Ursodeoxycholzuur

De eerste keus voor de behandeling van symptomatische zwangerschapscholestase is een startdosering van 10 mg/kg/dag te verhogen tot maximaal 20 mg/kg/dag.. Het is verreweg het meest gebruikt en onderzocht maar niet geregistreerd voor de indicatie zwangerschapscholestase. 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%), en waarschijnlijk een gunstig effect op onderliggende pathofysiologische mechanismen en op foetale uitkomsten van zwangerschapscholestase. Er zijn geen schadelijke effecten voor moeder en foetus beschreven. Gelijktijdige toediening met colestyramine of een antacidum met aluminiumhydroxide vermindert de resorptie van ursodeoxycholzuur.

##### Colestyramine (Questran®)

Colestyramine onderbreekt de enterohepatische kringloop van galzuren door hiermee in de darm een onoplosbaar complex te vormen dat met de feces wordt uitgescheiden. Het is niet geregistreerd voor de behandeling van zwangerschapscholestase, wel voor de behandeling van jeuk. Colestyramine heeft significant minder effect op jeuk en laboratoriumparameters van zwangerschapscholestase en meer bijwerkingen dan ursodeoxycholzuur.

##### Antihistaminica

Een aantal antihistaminica (bijvoorbeeld hydroxyzinetabletten 25-50 mg per/dag) kunnen in de zwangerschap worden voorgeschreven. Het sedatieve effect zorgt voor een betere nachtrust en minder slaapdeprivatie. Er is geen significant effect op jeuk.

## Dexamethason

In een gerandomiseerde onderzoek waarin intraveneus dexamethason (12 mg/dag gedurende 1 week) wordt vergeleken met ursodeoxycholzuur en placebo had dexamethason geen effect op jeuk of transaminasen en was het minder effectief dan ursodeoxycholzuur in verlagen van galzuren en bilirubine. Geen verschil werd aangetoond in foetale uitkomstparameters. Er zijn aanwijzingen dat dexamethason effectiever is in verminderen van jeuk dan ursodeoxycholzuur bij Aziatische en Zuid-Amerikaanse vrouwen. Dexamethason is geen eerstekeusbehandeling en terughoudendheid wordt geadviseerd.

## Vitamine K

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

## Foetale bewaking

Gezien de gevonden associatie met het optreden van foetale complicaties is bepaling en vervolgen van galzuren geïndiceerd. Als de galzuren op *enig* moment in de zwangerschap  $\geq 40$   $\mu\text{mol/l}$  geweest zijn moet de zwangerschap beschouwd worden als hoog risico voor obstetrische complicaties (spontane vroeggeboorte, foetale asfyxie, meconiumhoudend vruchtwater). Dit geldt dus ook als de galzuren dalen, bijvoorbeeld door medicatiegebruik (ursodeoxycholzuur), aangezien het nog onvoldoende duidelijk is of dit foetale risico's vermindert of de foetale uitkomsten verbetert. Gangbare methoden van foetale bewaking blijken onvoldoende in staat om het optreden van intra-uteriene vruchtdood te voorspellen. Dit geldt voor CTG, echoscopie, amniocentesis of amnioscopie voor vaststellen meconiumhoudend vruchtwater, en maternale registratie van kindsbewegingen. Echoscopie is geen betrouwbare methode om foetale sterfte bij zwangerschapscholestase te voorspellen.

Zwangerschapscholestase gaat niet gepaard met intra-uteriene groeirestrictie, uteroplacentaire insufficiëntie of abnormale dopplerflowprofielen. De voorspellende waarde van een normaal CTG voor het optreden van foetale sterfte is beperkt door het mechanisme van acute anoxie. De zwangere krijgt normale instructies ten aanzien van het melden van minder leven voelen.

## Actief versus expectatief beleid

Wat is het optimale tijdstip van bevallen? Een recente review vond dat in 60% sprake is van preterm partus. Gemiddelde amenorroe bij de bevalling is in alle publicaties (ruim) voor de 40 weken. Hieruit en uit de inclusiecriteria van de verschillende studies waarin alleen voor de 36 weken wordt geïnccludeerd, kan worden afgeleid dat bij zwangerschapscholestase  $\geq 37$  weken zelden een afwachtend beleid wordt gevoerd. Of dit inderdaad de reden is dat er de laatste decennia geen verhoogde relatie met intra-uteriene vruchtdood meer wordt gevonden, is speculatief. Het nastreven van een bevalling vanaf de 37e-38e week wordt na vaststelling van longrijpheid in een aantal studies en reviews geadviseerd zonder dat hiervoor anders dan indirect bewijs wordt geleverd. De genoemde argumenten zijn het feit dat de foetale sterfte (bij eenlingen) merendeels optreedt na 37 weken en de geobserveerde afname van intra-uteriene vruchtdood na invoering van een beleid waarbij liberaal wordt ingeleid. In verschillende richtlijnen wordt gesteld dat er onvoldoende bewijs is om dit beleid te steunen of te verwerpen. Geadviseerd wordt om het moment van bevallen op individuele basis met patiënten te bespreken. Van inleiden van de baring kon geen netto voordeel noch nadeel worden vastgesteld maar is er sprake van 'uncertain trade-offs', zodat mogelijke voordelen (voorkomen

foetale sterfte) en nadelen (neonatale respiratoire morbiditeit, hypoglykemie) met patiënte besproken worden.

Actief beleid bestaat uit het vervolgen van galzuren, regelmatige CTG-bewaking, onderzoek naar de mate van foetale longrijping en/of de aanwezigheid van meconiumhoudend vruchtwater, en electieve inleiding bij een amenorroeduur van 36-38 weken. In vier prospectieve studies met samen 385 vrouwen en protocollair een actief beleid: regelmatige bloedafname, CTG-bewaking en termineren van de zwangerschap bij aangetoonde foetale longrijpheid of bereiken van à terme termijn, trad geen perinatale sterfte op. Ante partum abnormaal CTG wordt gevonden in 2-16%. Intra partum CTG-afwijkingen treden op bij 16-20%. De foetale sterfte in een groep met actief beleid is vergeleken met gepubliceerde studies waarvoor dezelfde inclusiecriteria werden gehanteerd, maar met expectatief beleid. Het actieve beleid bestond uit 2x/week CTG, wekelijks vaststellen van foetale longrijpheid bij ernstige laboratoriumafwijkingen voor de 37 weken, en inleiden bij 37 weken of direct als diagnose na 37<sup>07</sup> weken werd gesteld. De foetale sterfte was significant lager in de groep met actief beleid (0/218) vergeleken met de serie onderzoeken met expectatief beleid (14/888, p = 0,045). Er was geen verschil in het percentage sectio's caesarea.

Het is niet onderzocht in welke mate individuele factoren uit het actieve beleid hebben bijgedragen aan de veronderstelde afname van perinatale mortaliteit. De nvog werkgroep adviseert om baring na te streven vanaf 37 weken bij ernstige zwangerschapscholestase (eenmalig  $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ ). Er wordt in alle gevallen geadviseerd de zwangerschap niet voorbij de 40 weken te laten komen gezien het vaker optreden van intra-uteriene vruchtdood à terme (bij eenlingen) en aanwijzingen dat de frequentie van foetale sterfte is afgenomen door actief beleid.

### **Postpartum en preconceptioneel advies**

Na de partus verdwijnt de jeuk binnen een paar dagen. Bij persisteren van de jeuk moet de diagnose worden heroverwogen. Het normaliseren van de laboratoriumparameters kan enkele weken duren. Leverenzymen en galzuren worden bepaald bij de postpartumcontrole ter bevestiging van terugkeer naar normaal.

Zwangerschapscholestase is geen contra-indicatie voor borstvoeding. Medicatie kan meestal kort na de bevalling worden gestopt. Er zijn geen gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur tijdens borstvoeding.

Colestyramine wordt nauwelijks geresorbeerd en directe nadelige effecten zijn onwaarschijnlijk. Wel moet rekening worden gehouden met een indirect effect omdat dit middel interfereert met de opname van vetoplosbare vitaminen door de moeder. Vrouwen met zwangerschapscholestase in de voorgeschiedenis hebben hoger risico op het krijgen van (cholesterol)galstenen/cholecystitis (RR 3,7, CI 3,2-4,2).

Zwangerschapscholestase kan recidiveren in een volgende zwangerschap (45-70%) en treedt dan vaak eerder op. Bij familieleden is de kans op het optreden van zwangerschapscholestase verhoogd. Genetische screening wordt alleen uitgevoerd in onderzoeksverband en is (nog) niet bruikbaar voor diagnostiek en/of risicostratificatie

### **Anticonceptie**

Na doorgemaakte zwangerschapscholestase is de kans op cholestase tijdens gebruik van de combinatiepil verhoogd is. Combinatiepreparaten kunnen worden voorgeschreven en worden

gestopt bij het optreden van klachten passend bij cholestase. Progestageenbevattende anticonceptie kan zonder bezwaar worden voorgeschreven.

**Extra info**

[www.nvog.nl](http://www.nvog.nl) → richtlijnen → perinatologie → zwangerschapscholestase

**Datum protocol**

Gepubliceerd in 2014, herzien in 2018