

# ZWANGERSCHAPSCHOLESTASE

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

# 1. Omschrijving van het probleem

Zwangerschapscholestase is een aandoening gekarakteriseerd door (intense) jeuk zonder huidafwijkingen (behalve krabeffecten) in combinatie met een verhoogde concentratie van random serumgalzuren.<sup>1-5</sup> Er bestaat een relatie tussen zwangerschapscholestase en het optreden van foetale complicaties: toename van (spontane en iatrogene) vroeggeboorte, meconiumhoudend vruchtwater en intra-uteriene vruchtdood.<sup>3, 6-17</sup> Maternale morbiditeit wordt gekenmerkt door intense jeuk en slaapdeprivatie. Deze richtlijn zal ingaan op diagnostiek en perinatale risico's van zwangerschapscholestase en beschrijft de mogelijkheden en beperkingen van foetale bewaking en interventies.

## 2. Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Symptomatologie

Synoniemen voor zwangerschapscholestase zijn *pruritus gravidarum*, verwijzend naar het belangrijkste symptoom: jeuk, en *icterus gravidarum*, verwijzend naar de veel minder frequent optredende icterus. Het voor de diagnose noodzakelijke symptoom is 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. Zwangerschapscholestase kan gepaard gaan met steatorroe, donkere urine (70%), ontkleurde feces (33%) en een oncomfortabel gevoel in de rechter bovenbuik (24%).<sup>11</sup> 10-15% van de vrouwen ontwikkelt 2-4 weken na het begin van de jeuk (milde) icterus.<sup>2,7,18,19</sup> In aanwezigheid van steatorroe of bij gebruik van colestyramine kunnen door verminderde opname van vitamine K zowel foetale als maternale bloedingcomplicaties optreden.<sup>16,18,20</sup>

### Epidemiologie

De prevalentie van zwangerschapscholestase varieert in Europa van 0,1-2,0%<sup>1,4,5,10,21</sup> en wordt beïnvloed door genetische, hormonale en omgevingsfactoren. Dat genetische en externe factoren een rol spelen blijkt uit het frequenter voorkomen bij sommige Zuid-Amerikaanse (10-15%) en Aziatische populaties (1,5%), het herhalingsrisico (45-70%) in een volgende zwangerschap, het familiair (15-30%) voorkomen en de gevonden seizoensinvloeden met frequenter optreden in herfst/wintermaanden.<sup>1,3,7,9,11,14,16,19,22-25</sup>

### Etiologie

De etiologie van zwangerschapscholestase is multifactorieel en grotendeels onopgehelderd. Zwangerschapscholestase wordt gekenmerkt door intrahepatische stase van gal optredend tijdens de zwangerschap en verdwijnend na de bevalling. Indirect bewijs voor de rol van hormonale factoren wordt gevonden in het meestal optreden in het derde trimester als oestrogenspiegels maximaal zijn en het vaker optreden tijdens meerlingzwangerschappen.<sup>26-28</sup> Predispositie wordt zowel door genetische als door omgevingsfactoren bepaald. Sommige vrouwen zijn door een specifiek defect in het oestrogenmetabolisme of door een ander onopgehelderd mechanisme gevoeliger voor de cholestatistische effecten van oestrogenen.<sup>5</sup> Ook het progesteronmetabolisme is verstoord.<sup>7,27,29</sup> Exogene toediening van progesteron is geassocieerd met het optreden van zwangerschapscholestase.<sup>7,27,29</sup>

Verscheidene genmutaties zijn beschreven. Het meest frequent is de ABCB4-mutatie die wordt gevonden bij 10-15% van vrouwen met zwangerschapcholestase.<sup>5,18,30-37</sup>

Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor het optreden van cholestatistische jeuk is onopgehelderd en fluctuaties zijn karakteristiek zowel over de dag als over langere periodes.<sup>5</sup> Jeuk wordt niet veroorzaakt door galzuren.<sup>5,11</sup> Er zijn aanwijzingen dat de jeuk gerelateerd is aan de aanwezigheid van verhoogde concentraties progesterondisulfaatmetabolieten.<sup>38</sup>

Wat betreft 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.<sup>5,39,40</sup> Door onrijpheid van de foetale lever is de foetus afhankelijk van de placenta voor de excretie

van foetale galzuren.<sup>41-44</sup>

Er zijn aanwijzingen dat hoge concentraties galzuren een direct nadelig effect hebben op de functie van foetale cardiomyocyten.<sup>45,46</sup> Bij dierexperimenteel onderzoek met cardiomyocyten zijn verschillende effecten van galzuren waargenomen: reversibele afname van de frequentie en contractiliteit en irreversibele fibrillatie.<sup>45-47</sup> Bij humane cardiomyocyten is vastgesteld dat deze foetale gevoeligheid voor galzuren in cellen van volwassenen niet meer aantoonbaar is.<sup>48</sup> De hypothese is dat het optreden van acute foetale sterfte wordt veroorzaakt door aritmieën (ventrikelfibrilleren) bij hoge foetale galzurenconcentraties.<sup>46,48</sup> 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.<sup>49</sup> Een mogelijke verklaring voor het optreden van preterm weëenactiviteit wordt gevonden in de toegenomen gevoeligheid voor oxytocine en toegenomen expressie van oxytocinereceptoren bij vrouwen met zwangerschapscholestase.<sup>50,51</sup>

## 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.<sup>2-5,14,18</sup> De concentratie totale galzuren in het serum varieert over de dag en neemt na een maaltijd met een factor 2-5 toe, waarbij de piekwaarde na 60-90 min. wordt bereikt. In het geval van pathologisch verhoogde galzuren zijn deze fysiologische veranderingen minder uitgesproken en het is daarom niet nodig om nuchter te bepalen.<sup>28</sup> Gebruikte afkapwaarden voor de definitie zwangerschapscholestase verschillen in de verschillende studies. Het meest gebruikt wordt serumgalzuren  $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ . Bij zwangerschapscholestase wordt een milde verhoging van transaminasen, GT of bilirubine gevonden bij respectievelijk 60%, 33% en 30% van de patiënten.<sup>16,28</sup> Galzuren kunnen verhoogd zijn zonder dat levertesten gestoord zijn<sup>5,7,16,43,52</sup> en bepaling van galzuren is *obligaat* aangezien er een associatie bestaat tussen de hoogte van de serumgalzuren en het optreden van foetale complicaties.<sup>1,12,53</sup> 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.<sup>52</sup> Andere oorzaken van jeuk en/of leverfunctiestoornissen zijn preëclampsie, virale infecties, acute leververvetting, galstenen, zwangerschapsdermatosen en allergische reacties (tabel 1). Voorbeelden van medicijnen die cholestase kunnen induceren zijn oestrogenen, progestagenen, carbamazepine, amoxicilline-clavulaanzuur, trimethoprim-sulfamethoxazol, erytromycine, nifedipine en nifedipine.<sup>5</sup> Post partum horen laboratoriumafwijkingen binnen 4-6 weken te normaliseren.<sup>5</sup>

Tabel 1. Leverziekten en zwangerschap<sup>2</sup>

zwangerschapsgelateerde aandoeningen	chronische leverziekten	coïncidentie met zwangerschap
preëclampsie, HELLP	chronische hepatitis B, C	virale hepatitis
acute leververvetting	auto-immunhepatitis	galstenen
intrahepatische cholestase	primaire scleroserende cholangitis	medicatie
hyperemesis gravidarum	cirrose	sepsis

## Perinataal risico

Er bestaat een relatie tussen zwangerschapscholestase en het optreden van foetale complicaties: toename van (spontane en iatrogene) vroeggeboorte (19-60%), meconiumhoudend vruchtwater (25-45%) en intra-uteriene vruchtdood (expectatief beleid 1-10%, actief beleid 1-2%).<sup>1,3,5-17,21,54,55</sup> De spontane vroeggeboorte treedt meestal op tussen 32 en 36 weken.<sup>3</sup> In een grote prospectieve cohortstudie werden 45.485 zwangeren gescreend.<sup>1</sup> Bij 937 vrouwen (2,1%) die gegeneraliseerde jeuk kregen, werd vervolgens wekelijks de concentratie nuchtere galzuren in het bloed bepaald. Zwangerschapscholestase gedefinieerd als jeuk en galzuren  $\geq 10 \mu\text{mol/l}$  werd gediagnosticeerd bij 693 vrouwen (1,5%). Deze groep werd gevolgd door middel van wekelijks controle met bloedafname, jeuk Visual Analogue Score (VAS) en cardiocografie (CTG). Er werd geen advies gegeven ten aanzien van het moment van bevallen. 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  $\geq 40 \mu\text{mol/l}$  (tabel 2).<sup>1</sup> Al eerder was een significante correlatie beschreven tussen galzuren  $> 40 \mu\text{mol/l}$  en het optreden van CTG-afwijkingen (tabel 3).<sup>56</sup> In een andere

studie werd gevonden dat de onbehandelde concentratie serumgalzuren en de termijn waarop de jeuk begint onafhankelijke variabelen zijn voor de predictie van vroeggeboorte, met respectievelijke OR 2,1, 95%-CI 1,1-3,2 en OR 1,7, 95%-CI 1,2-2,9.<sup>12</sup> De in het verleden (1965-1974) gevonden hoge perinatale sterfte van 107/1000 levendgeborenen wordt in latere studies niet bevestigd.<sup>13</sup> In een rapport van dezelfde groep over de 1975-1984 is de perinatale sterfte na invoeren van actief beleid (CTG-bewaking en electieve inleiding à terme) gedaald naar 35/1000.<sup>8</sup> In de ACOG-richtlijn over foetale sterfte wordt deze bij zwangerschapscholestase geschat op 12-30/1000. In deze richtlijn zijn publicaties van 1985 - 2008 geïncludeerd. De aanwezigheid van de risicofactor zwangerschapscholestase geeft een OR 1,8-4,4 op foetale sterfte vergeleken met ontbreken van de risicofactor.<sup>21</sup> Met name in onderzoeken na 1980 wordt minder hoge perinatale sterfte gerapporteerd (tabel 3).<sup>8,13,56-58</sup> Men veronderstelt dat dit een gevolg is van actief beleid, dat wil zeggen toename van foetale bewaking en tijdig nastreven van de bevalling.<sup>8,15,16,54,59</sup> Een normaal CTG sluit het optreden van intra-uteriene vruchtdood op korte termijn echter niet uit.<sup>6,8,56,60,61</sup> Indien intra-uteriene sterfte optreedt is deze vaak acuut en worden bij obductie alleen afwijkingen passend bij acute hypoxie gevonden.<sup>6,8,13,18,56,60,61</sup> Foetale sterfte bij eenlingzwangerschappen treedt voornamelijk op in de laatste maand van de zwangerschap met de mediaan bij 38 weken.<sup>6,8,17,56,60</sup> Placentahistologie toont specifieke veranderingen die kunnen passen bij veranderde membraantransportmechanismen en milde hypoxie. Er worden geen infarcten of fibrinedeposities gezien en het placentagewicht is normaal.<sup>8,62</sup> 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.<sup>11</sup>

Tabel 2. Hoogte van galzuren en foetale complicaties

	< 10 µmol/l geen	10-39 µmol/l mild	≥ 40 µmol/l ernstig	p
Glantz et al. (1)	n = 185	n = 409	n = 96	
galstenen (ooit)	0,5%*	2,3%	7,4%*	< 0,001*
spontane vroeggeboorte	2,7%**	2,2%**	16,7%**	< 0,001
asfyxie	5,4%**	6,3%**	13,5%**	< 0,01
meconium	21%**	22%**	44%**	< 0,001
Laatikainen et al.(56)	n = 59	n = 37	n = 21	
pathologisch antepartum-CTG	3 (5,1%)	5 (13,5%)	9 (42,8%)	0,0001
meconium	3 (5,1%)	5 (13,5%)	11 (52%)	< 0,0001

\* geen versus ernstig

\*\* geen of mild versus ernstig

\*\*\* ware knoop in navelstreng

Tabel 3. Zwangerschapscholestase en perinatale sterfte

	perinatale sterfte	(%)
<i>Helsinki*</i>		
Ikonen(1964) <sup>57</sup>	11/73	15%
Laatikainen (1975) <sup>58</sup>	8/125	6,4%
Laatikainen (1984) <sup>56</sup>	1/117	0,85%
<i>Sydney**</i>		
Reid (1976) <sup>13</sup>	6/56	10,7%
Fisk (1988) <sup>8</sup>	3/86	3,5%

Perinatale sterfte over opeenvolgende tijdvakken in

\* Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

\*\* Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia.

## Beleid en interventies

Voor diagnostiek en behandeling van zwangerschapscholestase is verwijzing naar de tweede lijn geïndiceerd. Gezien het verhoogde risico op intrapartum-asfyxie wordt continue foetale bewaking durante partu

geadviseerd.

De behandeling is met name gericht op maternaal comfort, dat wil zeggen jeukreductie. Bij medicamenteuze behandeling van maternale jeuk is met name bij gebruik van ursodeoxycholzuur daling van maternale en foetale galzuren beschreven. Het is niet bewezen dat deze daling de foetale uitkomsten verbetert.<sup>5,9,14,63</sup>

## Medicamenteuze behandeling

*Lokale behandeling* 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.<sup>5,64</sup>

### *Systemische behandeling*

#### Ursodeoxycholzuurtabletten (Ursochol®, Ursofalk®)

Ursodeoxycholzuur is de eerste keus voor de behandeling van symptomatische zwangerschapscholestase in een startdoserings 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. Door sterke binding aan albumine is de placentapassage nihil en kan ursodeoxycholzuur veilig worden gebruikt in het tweede en derde trimester van de zwangerschap.<sup>64,65</sup> Ursodeoxycholzuur is geregistreerd voor de behandeling van primaire biliare cirrose waar het een gunstig effect heeft op de biochemische en histologische parameters van de intrahepatische cholestase. Dit effect wordt veroorzaakt doordat ursodeoxycholzuur in gal de hoeveelheid toxische galzuren vermindert, de galproductie verhoogt en een immunomodulerend effect heeft op de levercelmembranen.<sup>65</sup> Bij zwangerschapscholestase is in vergelijking met placebo of andere medicatie een gunstig effect van ursodeoxycholzuur op biochemische parameters en progesteron metabolieten aangetoond.<sup>29,38,66-69</sup> Ursodeoxycholzuur herstelt het verstoorde transplacentaire transport van galzuren van het foetale naar het maternale compartiment.<sup>39,43,44</sup>

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.<sup>39,67</sup> Het mogelijk positieve effect op de foetale uitkomsten zal in grotere onderzoeken moeten worden bevestigd.<sup>9</sup> De gepubliceerde onderzoeken hebben onvoldoende power om een effect op foetale uitkomsten te kunnen bevestigen; in één studie traden significant minder vroeggeboorten op.<sup>67,68,70-72</sup> Er zijn geen schadelijke effecten voor moeder en foetus beschreven.<sup>63</sup> 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.<sup>55,68</sup> Er kan door verminderde opname van vetoplosbare vitamines waaronder vitamine K een verhoogde bloedingsneiging optreden.<sup>18,20</sup> Aanvullend laboratoriumonderzoek bestaat uit bepaling van de protrominetijd.<sup>5,9</sup> Zie ook onder vitamine K. Gelijktijdige toediening van colestyramine met ursodeoxycholzuur kan de resorptie van ursodeoxycholzuur verminderen.

#### 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.<sup>9</sup>

#### 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.<sup>67</sup> Er zijn aanwijzingen dat dexamethason effectiever is in verminderen van jeuk dan ursodeoxycholzuur bij Aziatische en Zuid-Amerikaanse vrouwen.<sup>70</sup> Dexamethason is geen eerstekeusbehandeling en terughoudendheid wordt geadviseerd.<sup>5,9</sup>

#### 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 vitaminen, of bij verlengde protrombintijd.<sup>5,9,14</sup>

## 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).<sup>1,12,16,53,55,56</sup> 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.<sup>5</sup> Er is geen correlatie tussen serumspiegels van galzuren en andere levertesten zoals GT, transaminasen en bilirubine.<sup>7,16,43,52</sup> 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.<sup>9</sup> Zwangerschapscholestase gaat niet gepaard met intra-uteriene groeirestrictie, uteroplacentaire insufficiëntie of abnormale dopplerflowprofielen.<sup>6-8,10,11,15,55,66,73</sup> De voorspellende waarde van een normaal CTG voor het optreden van foetale sterfte is beperkt door het mechanisme van acute anoxie.<sup>6,8,13,40,53,56,60,61</sup> 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.<sup>2</sup> 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.<sup>4,16,18,19,25,74</sup> 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.<sup>5,9</sup> 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.<sup>75</sup>

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.<sup>10,11,54,55</sup> Ante partum abnormaal CTG wordt gevonden in 2-16%.<sup>11,54,55</sup> Intra partum CTG-afwijkingen treden op bij 16-20%.<sup>8,10,55</sup> 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>0/7</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.<sup>54,76</sup> Het is niet onderzocht in welke mate individuele factoren uit het actieve beleid hebben bijgedragen aan de veronderstelde afname van perinatale mortaliteit.<sup>5,10,11,15-17,54,76</sup>

De 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 preconceptionele adviezen

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.<sup>5,16,55</sup>

Leverenzymen en galzuren worden bepaald bij de postpartumcontrole ter bevestiging van terugkeer naar normaal.<sup>9</sup> Zwangerschapscholestase is geen contraïndicatie voor borstvoeding.<sup>4</sup> Medicatie kan meestal kort na de bevalling worden gestopt. Er zijn geen gegevens over het gebruik van ursodeoxycholzuur tijdens borstvoeding. Gezien de sterke eiwitbinding is het niet waarschijnlijk dat het in grote hoeveelheden overgaat in de moedermelk. 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.<sup>64</sup> Vrouwen met zwangerschapscholestase in de voorgeschiedenis hebben hoger risico op het krijgen van (cholesterol)galstenen/cholecystitis (RR 3,7, CI 3,2-4,2).<sup>2,14,74,77,78</sup> Zwangerschapscholestase kan recidiveren in een volgende zwangerschap (45-70%) en treedt dan vaak eerder op.<sup>2,74</sup> Bij familieleden is de kans op het optreden van zwangerschapscholestase verhoogd.<sup>9,16</sup> Genetische screening wordt alleen uitgevoerd in onderzoeksverband en is (nog) niet bruikbaar voor diagnostiek en/of risicostratificatie.<sup>5</sup>

## Anticonceptie

Men moet erop bedacht zijn dat na doorgemaakte zwangerschapscholestase 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.<sup>2,4</sup> Progestageenbevattende anticonceptie kan zonder bezwaar worden voorgeschreven.

## 3. Conclusies en aanbevelingen

1. Zwangerschapscholestase is een aandoening die vooral optreedt in de tweede helft van de zwangerschap waarbij foetale complicaties en late intra-uteriene sterfte zijn toegenomen (bewijskrachtniveau B).
2. Een associatie tussen de hoogte van galzuren en foetale complicaties is aannemelijk (bewijskrachtniveau B).
3. Vrouwen met zwangerschapscholestase bij wie de galzuren  $\geq 40 \mu\text{mol/l}$  zijn geweest of vrouwen met systemisch behandelde zwangerschapscholestase worden beschouwd als hoogerisicopatiënten. Er zijn aanwijzingen dat in deze gevallen een actief beleid de zwangerschapsuitkomsten verbetert (bewijskrachtniveau C).
4. De werkgroep is van mening dat bij niet-behandelde zwangerschapscholestase (galzuren  $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ ) de galzuren om de 1 à 2 weken vervolgd moeten worden (bewijskrachtniveau D).
5. Het is aannemelijk dat bij ernstige jeuk ursodeoxycholzuur de voorkeur heeft voor behandeling van de moeder (bewijskrachtniveau B). Er zijn aanwijzingen dat ursodeoxycholzuur een gunstig effect heeft op de foetale prognose (bewijskrachtniveau C).
6. De werkgroep adviseert het moment van bevallen op individuele basis met de patiënte te bespreken en adviseert een baring na te streven vanaf 37 weken bij ernstige (galzuren  $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ ) en systemisch behandelde zwangerschapscholestase en in andere gevallen de zwangerschap niet voorbij de 40 weken te laten komen (bewijskrachtniveau C).

## 4. Referentielijst

1. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40(2):467-474.
2. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47(3):1067-1076.
3. Berghella V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Berghella V, ed. *Maternal-fetal evidence based guidelines*. London: Informa Healthcare, 2007: 78-80.
4. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33(6):1012-1021.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51(2):237-267.



6. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(4 Pt 1):957-960.
7. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26(2):358-364.
8. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(11):1137-1143.
9. Girling J. Obstetric Cholestasis. on behalf of the Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, editor. RCOG Clinical Guidelines [43]. 2006. Ref Type: Generic.
10. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2):189-193.
11. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109(3):282-288.
12. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel HD, Gintautas V, Kupcinskas L. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2007; 13(46):6226-6230.
13. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1(6014):870-872.
14. Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(7):1728-1732.
15. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3):890-895.
16. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16(6):833-841.
17. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111(7):676-681.
18. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008; 14(38):5781-5788.
19. Samuels Ph. Hepatic disease. In: Gabbe S, editor. *Obstetrics-Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, Inc, 2002.
20. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(2):169-170.
21. ACOG Practice Bulletin No. 102: management of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2009; 113(3):748-761.
22. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999; 4(1-2):35-37.
23. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(2):107-113.
24. Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, Saarikoski S. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin Genet* 2001; 60(1):42-45.
25. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:26.
26. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13(3):289-301.
27. Reyes H, Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32(2):94-106.
28. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39(Pt 2):105-113.
29. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjoval J. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27(6):1029-1040.
30. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, Mullenbach R, Geenes VL, Chambers J et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2007; 133(2):507-516.
31. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007; 56(2):265-270.
32. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001; 21(4):551-562.
33. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9(8):1209-1217.

34. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W et al. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Liver Dis* 2008; 40(5):366-370.
35. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11):1649-1653.
36. Dixon PH, van Mil S, Chambers J, Strautnieks S, Thompson R, Lammert F et al. Contribution of Variant Alleles of ABCB11 to Susceptibility to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Gut* 2008.
37. Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, Lefrou L, Chretien S, Vie-Buret V et al. ABCB4 gene mutations and single nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2009.
38. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology* 2008; 47(2):544-551.
39. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002; 1(1):20-28.
40. Laatikainen TJ. Fetal bile acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122(7):852-856.
41. Marin JJ, Macias RI, Serrano MA. The hepatobiliary-like excretory function of the placenta. A review. *Placenta* 2003; 24(5):431-438.
42. Marin JJ, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Blazquez AG, Arrese M et al. Molecular bases of the fetal liver-placenta-maternal liver excretory pathway for cholephilic compounds. *Liver Int* 2008; 28(4):435-454.
43. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28(5):829-839.
44. Serrano MA, Macias RI, Vallejo M, Briz O, Bravo A, Pascual MJ et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the impairment induced by maternal cholestasis in the rat placenta-maternal liver tandem excretory pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305(2):515-524.
45. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100(4):363-369.
46. Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, Koralage D, Lab M, de Swiet M et al. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(2):191-200.
47. Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 2004; 111(8):867-870.
48. Abdul Kadir SH, Ali NN, Mioulane M, Brito-Martins M, Abu-Hayyeh S, Foldes G et al. Embryonic stem cell-derived cardiomyocytes as a model to study fetal arrhythmia related to maternal disease. *J Cell Mol Med* 2009.
49. Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42(3):211-215.
50. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2):577-582.
51. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(6):581-582.
52. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG* 2001; 108(11):1190-1192.
53. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50(3):313-318.
54. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100(2):167-170.
55. Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(6 Pt 1):621-625.
56. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22(2):91-94.
57. Ikonen E. Jaundice in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1964; 43:suppl 130.
58. Laatikainen T, Ikonen E. Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 64(3):155-164.

59. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111(1):17-21.
60. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107(2 Pt 2):458-460.
61. Londero F, San Marco L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: are we really able to predict fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5):1274.
62. Costoya AL, Leontic EA, Rosenberg HG, Delgado MA. Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: histochemistry, light and electron microscopy. *Placenta* 1980; 1(4):361-368.
63. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000493.
64. RIVM. genesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding. 4 ed. 2007.
65. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Drug Ther Bull* 1999; 37(4):30-32.
66. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006; 34(5):383-391.
67. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42(6):1399-1405.
68. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129(3):894-901.
69. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez MC, Hernandez I et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992; 15(6):1043-1047.
70. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, Girling J, Cheng F, Tribe RM et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26(2):110-114.
71. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(11):1205-1207.
72. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27(6):1022-1028.
73. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991; 19(5):351-355.
74. Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(1):407-36, ix.
75. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009; 116(5):626-636.
76. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9 Suppl 1:S4.
77. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993; 43(6):315-317.
78. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomaki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43(4):723-728.

## 5. Colofon

© 2011 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Deze richtlijn, ontwikkeld door de Koepel Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de 606<sup>e</sup> e ledenvergadering d.d. 23 maart 2011 te Utrecht. De richtlijn is namens de Obstetrische Werkgroep Otterlo samengesteld door dr. A.C. Bolte.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na

*dagtekening.*

*Dagtekening: 23 maart 2011*

NEDERLANDSE VERENIGING  
VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE  
Postbus 20075, 3502 LB Utrecht  
<http://www.nvog.nl>

## **Disclaimer**

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).