

Transmurale Richtlijn Cholestase



Afspraken tussen verloskundigen die lid zijn van het VSV Zwolle en de maatschap vrouwenartsen Zwolle en Meppel, tweedelijns verloskundigen en huisartsen werkend binnen het gebied van het VSV

Auteurs:

SWA Nij Bijvank, gynaecoloog
IHR Nijeboer, eerstelijns verloskundige

1. Inleiding en doel

Met deze richtlijn willen we een eenduidig beleid maken binnen de eerste- en tweedelijns obstetrie, om complicaties omtrent zwangerschapscholestase te voorkomen. De richtlijn is opgesteld voor zwangeren uit de eerste en tweede lijn.

2. Definitie

Zwangerschapscholestase, ook wel 'intra-hepatische cholestase van de zwangerschap' of 'galstuwing' genoemd, is een tamelijk zeldzame aandoening van de lever.⁽²⁾ Zwangerschapscholestase gaat vaak gepaard met de hormoonveranderingen in het derde trimester van de zwangerschap. Door de stuwung kunnen galzure zouten in mindere mate afgevoerd worden via de galwegen, hierdoor trekken de galzuren zouten de huid in. Als gevolg ontstaan er maternale jeukklachten zonder daadwerkelijk zichtbare huiduitslag.

3. Incidentie/Prevalentie

Cholestase komt het vaakst voor in het derde trimester. De incidentie varieert per maternale etniciteit, maar blijft onder Nederlandse zwangeren laag. In West-Europese landen betreft de incidentie 0,7%, in Scandinavië 1-2% tot een hoge incidentie van 10-15% in Zuid-Amerika.

4. Pathofysiologie

De daadwerkelijke pathofysiologie van zwangerschapscholestase blijft tot op heden onbekend in de literatuur. Echter, genetische factoren (zoals het ABCB4 gen, MDR3 gen), endocriene factoren (verhoogd oestrogeen bijv. bij gemelli) en omgevingsfactoren (werk met schadelijke stoffen, deficiëntie van selenium) spelen een rol in het ontstaan van deze specifieke cholestase.^(3,4) Ook vrouwen met een hepatitis C infectie hebben een hoger risico op zwangerschapscholestase.

5. Symptomen/klinisch beeld⁽¹⁻⁶⁾

- Jeuk over het gehele lichaam, met grootste focuspunt van jeuk op handpalmen en voetzolen. Er bestaat geen huiduitslag. Meest voorkomend (80%) na de 28-30ste week en vooral 's nachts.^(1,2,3) Cholestase in het eerste en tweede trimester zien we vooral bij gemelli zwangerschappen.⁽⁵⁾ Ook verergert de jeuk simultaan met de vordering van de zwangerschap.
- Steatorroe (vettige en ontkleurde ontlasting)
- Donkere urine
- Geelzucht (zeldzaam)
- Minder (tot géén) leven voelen van de foetus

6. Pathologie

- Verhoogd risico op fluxus postpartum, door vit K deficiëntie
- Verhoogd risico op pre eclampsie^(3,4)
- Verhoogd risico op diabetes gravidarum^{3,4)}
- Toename van (spontaan en iatrogeen) vroeggeboorte (19-60%)
- Meconiumhoudend vruchtwater (25-45%)
- IUVD (1.5-7%, maar ook in sommige studies 20%⁵⁾

NB: Deze complicaties traden alleen op bij een concentratie van galzure zouten $\geq 40 \mu\text{mol/l}$. Ook na daling van de concentratie galzure zouten $< 40 \mu\text{mol/l}$ (na bijvoorbeeld instellen van therapie) blijft er sprake van een verhoogd risico op eerder genoemde complicaties. Onderliggend mechanisme is tot op heden niet bekend.

Verklaring pathologie

Meconiumhoudend vruchtwater zou ontstaan door een verhoogd darmmotiliteit van de neonat door de maternaal verhoogde galzure zouten.⁽⁶⁾ Een premature partus zal vaker ontstaan door verhoogd myometriale contractiliteit en sensitiviteit voor oxytocine. De verhoogde kans op IUVD wordt waarschijnlijk veroorzaakt door accumulatie van galzure zouten in de foetale hartspier waardoor ventrikel fibrilleren kan optreden. Ook

zou foetale blootstelling aan de galzuren zorgen voor vasoconstrictie in de vaten van het chorion van de placenta. Deze acute anoxie zou de plotselinge foetale sterfte kunnen verklaren. In post-mortem studies is deze acute anoxie aangetoond en eveneens dat neonaten van een IUVD door zwangerschapscholestase géén afwijkend gewicht vertonen en dat er géén tekenen zijn van een chronisch utero placentair vasculaire insufficiëntie.

7. Differentiaal diagnose:

- Dermatologische en allergische aandoeningen
- Zwangerschapperelateerde leveraandoeningen (HELLP, acute fatty liver)
- Primair lever-/galweg probleem (viraal, auto-immuun, galstenen)

Voor differentiaaldiagnose omtrent klachten zwangerschapscholestase zie bijlage 1.

8. Beleid in de zwangerschap eerste en tweede lijn:

Bij het vermoeden van zwangerschapscholestase diagnostiek inzetten middels bloedonderzoek:

- Galzure zouten (hoeven niet nuchter te worden bepaald)
- Transaminasen ALAT en ASAT
- Gamma GT
- Bilirubine totaal
- Tevens protrombinetijd (PT) bepalen in geval van steatorroe

Na vaststelling van zwangerschapscholestase is tweedelijns zorg altijd geïndiceerd.

De eerste lijn kan zelf de zwangere voor lab onderzoek naar de Isala laten gaan.

De normaalwaarden van de bloeduitslagen staan op de lab uitslagen. Mocht aanvraag lab voor de eerste lijn niet lukken, regel dan een consult tweede lijn: op een reguliere plek bij een zwangerschapsduur < 37 weken) of via de spoed poli bij een zwangerschapsduur > 37 weken.

Bloedafname op dezelfde dag is wenselijk bij een termijn > 37 weken (ook in het weekend). Bij een amenorroeduur < 37 weken is het wenselijk dat het bloedonderzoek binnen een paar dagen gedaan wordt.

Uitkomst bloedonderzoek:

Galzure zouten < 10 μmol : géén aangetoonde zwangerschapscholestase

-> Indien eerste lijn, vervolg eerste lijn

Galzure zouten ≥ 10 μmol (= aangetoonde zwangerschapscholestase) óf andere afwijkende labuitslagen

-> Tweede lijn

Bij aanhoudende typische symptomen die op zwangerschapscholestase kunnen duiden, galzure zouten waarden elke 2 weken herhalen⁽⁷⁾.

Galzure zouten ≥ 10 μmol -> indien eerste lijn verwijzing tweede lijn.

9. Beleid tweede lijn bij afwijkend lab:

Bij klinische verdenking*: indien normale galzure zouten en gestegen transaminasen: hepatitis (A t/m E) serologie afnemen. Op indicatie (na overleg internist) analyse auto-immuun hepatitis. Andere afwijkende waarden die voor kunnen komen bij zwangerschapscholestase: AF stijging (aspecifiek), bilirubine (zowel direct als totaal) stijging, totaal bilirubine (vrijwel nooit > 103 $\mu\text{mol/l}$), jGT (normaal of gering verhoogd)

- Radiologisch onderzoek: Als er duidelijke een duidelijke aanname is voor een alternatieve diagnose, gebaseerd op atypische symptomen van patiënt, dan kan een echo lever worden overwogen. Hierop zou bij zwangerschapscholestase een normale lever grootte/functie gezien moeten worden.
- Het routinematig verrichten van een CTG of echoscopisch onderzoek (incl. doppler) heeft geen waarde in het voorspellen van het optreden van een IUVD en is derhalve niet geïndiceerd. Antenatale screening methodes om het optreden van een IUVD bij zwangerschapscholestase te voorspellen blijven achterhaalt, waarschijnlijk door het acute (en niet chronische) optreden van zwangerschapscholestase. Indien de concentratie galzure zouten $\geq 40\mu\text{mol/l}$ kan CTG 2x per week

worden overwogen. Verder worden routine zwangerschapscontroles uitgevoerd.

* Indien de waarden tijdens de zwangerschap spontaan normaliseren of snel verslechteren dan is de diagnose zwangerschapscholestase onwaarschijnlijk

10. Medicamenteuze behandeling:

- Menthol lotion: geen data beschikbaar die nut aantonen, kan wel verlichting van jeuk geven.
- Ursodeoxycholzuur (Ursochol) 10-20mg/kg per dag tot aan partus.
- Antihistaminica: het sedatieve effect zorgt voor een betere nachtrust. Er is geen significant effect op de jeuk.
- Fytomenadiondrank FNA (Konakion) 10mg per dag oraal bij verlengde PT. Indien patiënte exogene progestagenen (Proluton) toegediend krijgt, deze direct staken.
- Colestyramine dient te worden vermeden omdat het bewezen minder effectief is dan Ursodeoxycholzuur en meer bijwerkingen heeft.

11. Nataal

Nataal eerste lijn

Indien normaalwaardes bloedonderzoek: fysiologische partus nastreven.

Nataal tweede lijn

Galzure zouten 10 - 40 expectatief beleid tot 39 weken en bij 39 weken inductie baring

Galzure zouten > 40 inductie baring vanaf 37 weken

Eerder inleiden bij verslechtering klinisch situatie en/of laboratorium waarden na bespreking binnen team

12. Postnataal

Kort na de bevalling zullen normaalwaardes zich voor doen. Wanneer er 4-6 weken postpartum geen normale waarden zijn, dan moet onderliggend pathologie van de lever worden uitgesloten.⁽³⁾

Dit betekent dat de leverwaarden van patiënte dan wel bij nacontrole in eerste als in de tweede lijn moeten worden nagekeken. Dit betreft wederom:

- Random galzure zouten
- Transaminasen ALAT en ASAT
- Gamma GT
- Bilirubine totaal
- Tevens protrombinetijd (PT) bepalen in geval van steatorroe

13. Herhalingsrisico

Het herhalingsrisico voor zwangerschapscholestase bij een volgende zwangerschap ligt hoog: 60-70%

14. Bronnen

1: Nij Bijvank SWA. Zwangerschapscholestase. Protocol Isala. 2007.

2: Gurung V, Stokes M, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane database of systematic reviews. 2013, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2

3: Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2016;40:141-153.

4: Tayyar A, Yuksel IT, Koroglu N, Tayyar AT, Davutoglu EA, Firat AA, Cetin BA. Maternal copeptin levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018; 31:15.

5: Puljic A, Kima E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, Caughey AB. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015;212;5(667.e1-667.e5)

6: Geenes V, Williamson C, Chappell. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. The obstetrician&gynaecologist. 2016;19;1:70. DOI: 10.1111/tog.12308

Bijlage 1: Differentiaaldiagnose

Pregnancy-specific causes	Nonpregnancy-associated causes (may present for the first time in pregnancy)
<p>Acute fatty liver of pregnancy Haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome Hyperemesis gravidarum</p>	<p>Abnormal liver function tests Viral hepatitis Primary biliary cirrhosis Primary sclerosing cholangitis Autoimmune hepatitis Drug-induced liver injury Biliary obstruction Venous-occlusive disease</p>
<p>Pruritus gravidarum Atopic eruption of pregnancy Polymorphic eruption of pregnancy Pemphigoid gestationis Prurigo of pregnancy Pruritus folliculitis of pregnancy</p>	<p>Pruritus Atopic dermatitis Allergic or drug reaction Systemic disease</p>

Bijlage 2: Stroomdiagram
Prenataal

