

Zwangerschapscholestase

1. Definitie

Zwangerschapscholestase is een aandoening gekarakteriseerd door (intense) jeuk zonder huidafwijkingen (behalve krabbeffecten) in combinatie met een verhoogde concentratie van random serumgalzuren ($\geq 10 \mu\text{mol/l}$). Door tijdige herkenning en daardoor het toepassen van een actief beleid kunnen de zwangerschapsuitkomsten verbeterd worden.

2. Epidemiologie

De prevalentie van zwangerschapscholestase varieert in Europa van 0,1-2,0%
Deze wordt beïnvloed door:

- Genetische factoren: het frequenter voorkomen bij sommige Zuid-Amerikaanse (10-15%) en Aziatische populaties (1,5%),
- Familiair voorkomen (15-30%)
- Seizoensinvloeden vaker in herfst/wintermaanden
- Herhalingsrisico (45-70%) in een volgende zwangerschap

3. Symptomen

- Intense jeuk
- Geen huidafwijkingen (behalve krabbeffecten)
- Jeuk begint vaak aan handpalmen en voetzolen (eerst vaak alleen 's nachts aanwezig). 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.

Zwangerschapscholestase kan gepaard gaan met:

- in 2e helft zwangerschap meestal laatste 3 maanden
- steatorroe (vetdiarree)
- donkere urine (70%)
- ontkleurde feces (33%)
- oncomfortabel gevoel in de rechter bovenbuik (24%)

10-15% van de vrouwen ontwikkelt 2-4 weken na het begin van de jeuk (milde) icterus

De jeuk hoort post partum binnen enkele dagen te verdwijnen.

4. Etiologie en perinatale risico's

Zwangerschapscholestase wordt gekenmerkt door intrahepatische stase van gal optredend tijdens de zwangerschap en verdwijnend na de bevalling. De jeuk wordt niet veroorzaakt door galzuren, maar waarschijnlijk door verhoogde concentraties progesterondisulfaatmetabolieten.

Galzuren kunnen verhoogd zijn zonder dat levertesten gestoord zijn en bepaling van galzuren is obligaats aangezien er een associatie bestaat tussen de hoogte van de serumgalzuren en het optreden van foetale complicaties.

Foetale complicaties

- Vroeggeboorte
- Meconiumhoudend vruchtwater (MHVW)
- Intra Uteriene Vruchtdood (IUVD)

Oorzaken foetale complicaties

- Toename transplacentair galzuren transport van maternaal naar foetaal
- Placentacapaciteit om galzuren te elimineren is afgenomen, hierdoor hoge concentratie galzuren in vruchtwater, navelstrengbloed en meconium
- I.v.m. onrijpheid lever is de foetus afhankelijk van de placenta voor excretie galzuren (galzuren hoog in het vruchtwater)
- Galzuren hebben waarschijnlijk een toxisch effect op foetale hartcellen waardoor aritmieën worden veroorzaakt
- Verminderde perfusie en oxygenatie mogelijke oorzaak van foetale asfyxie

5. Differentiaal diagnose zwangerschapsjeuk en/of leverfunctiestoornissen

- Preeclampsie
- Virale infecties
- Acute leververvetting
- Galstenen
- Zwangerschapsdermatosen
- Allergische reacties

Verhoogde galzuren kunnen ook door een aantal geneesmiddelen worden veroorzaakt.

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

De uitwerking van de differentieel diagnose valt buiten het bereik van dit protocol en zal verder niet worden behandeld.

6. Beleid

1e lijn

Indien vermoeden op zwangerschapscholestase verwijzing 2e lijn voor diagnostiek.

Om de diagnostiek te versnellen kan de eerstelijns alvast bloedonderzoek inzetten. De laboratoriumbepaling op

galzuren duurt minimaal 1 week.

Minimaal moeten worden aangevraagd: transaminasen (ASAT, ALAT), LDH, g-GT, bilirubine en de galzuren. Interpretatie van de labuitslagen zal plaatsvinden in de tweedelij. Indien er echter geen afwijkingen aanwezig zijn komt de diagnose zwangerschapscholestase te vervallen. Doorverwijzing is dan alleen noodzakelijk indien er andere klachten of symptomen zijn die nader onderzoek of behandeling behoeven.

2e lijn

Laboratorium

- Bepaling serum galzuren, transaminasen, LDH, g-GT en bilirubine (indien nog niet verricht in de eerstelij).
- Indien galzuren ≥ 10 $\mu\text{mol/l}$ dan wordt de diagnose zwangerschapscholestase gesteld. Galzuren ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$ is geassocieerd met stijging van de foetale complicaties
- Bij persisterende jeuk of galzuren ≥ 10 $\mu\text{mol/l}$ iedere 1 a 2 weken galzuren bepalen. Als de galzuren op enig moment in de zwangerschap ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$ geweest zijn, moet de zwangerschap beschouwd worden als hoogrisico voor obstetrische complicaties (vroeggeboorte, foetale asfyxie, IUVD, MHVW). Dit blijft dus gelden als de galzuren dalen, bijvoorbeeld door medicatiegebruik (ursodeoxycholzuur).

Medicatie

- Behandeling is vooral gericht op maternaal comfort; jeuk reductie.
- Lokale behandeling maternale jeuk: Koelzalf FNA, lotio alba FNA en levomentholcrème 1% FNA of gel 1% FNA, lidocaïne-levomentholgel 1/1% FNA.
- Medicamenteuze behandeling jeuk: Phenergan 25 mg 1 maal daags voor de nacht (patiënte waarschuwen voor mogelijke bijwerkingen als sedatie, duizeligheid, coordinatiestoornissen)
- Behandeling symptomatische zwangerschapscholestase met ursodeoxycholzuurtabletten (Ursochol®, Ursofalk®) in een startdosering van 10 mg/kg/dag te verhogen tot maximaal 20 mg/kg/dag. Veilig in het 2e + 3e trimester. Werking: jeuk reductie en maternale en foetale galzuren dalen.
- Middel van tweede keus: Questran. Dosering 1-2 maal daags 1 sachet van 4 gram.

Foetale bewaking

- Regelmatige CTG bewaking (De frequente varieert van 2x per week tot dagelijks afhankelijk van het ingeschatte risico). Normale instructies aan zwangere t.a.v. kindsbewegingen. De voorspellende waarde van deze onderzoeken is beperkt door het mechanisme van acute anoxie.
- Extra echoscopische onderzoeken hebben geen meerwaarde aangezien zwangerschapscholestase niet gepaard gaat met intra-uteriene groeirestrictie, uteroplacentaire insufficiëntie of abnormale dopplerflowprofielen

Baring

- Baring nastreven vanaf 37 weken bij ernstige zwangerschapscholestase (eenmalig ≥ 40 $\mu\text{mol/l}$ en bij systemisch behandelde zwangerschapscholestase.
- Er wordt in alle gevallen van zwangerschapscholestase (≥ 10 $\mu\text{mol/l}$) geadviseerd de zwangerschap niet voorbij de 40 weken te laten komen gezien het vaker optreden van acute intra-uteriene vruchtdood à terme (bij eenlingen).
- Durante partu continue CTG bewaking i.v.m. verhoogd risico intrapartum asfyxie

- Bij vroeggeboorte kan normaal beleid t.a.v. tocolyse en toediening van corticosteroïden gevolgd worden

Post Partum en nacontrole

- Bij persistenten jeuk diagnose heroverwegen
- Post partum horen laboratoriumafwijkingen binnen 4-6 weken te normaliseren.
- Zwangerschapscholestase geen contra-indicatie voor borstvoeding
- Medicatie indien mogelijk stoppen
- Bij nacontrole leverenzymen en galzuren bepalen
- 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. Progestageenbevattende anticonceptie kan zonder bezwaar worden voorgeschreven (Cerazette, Mirena spiraal).

Counseling ten aanzien van een volgende zwangerschap

- 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.

7. Literatuur:

- NVOG. (2011). Richtlijn Zwangerschapscholestase. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Utrecht.
- RCOG. (2011). Green-top Guideline Nr. 43 Pregnancy Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- Obstetric medicine XIV (2009). Symposium maag-darm-leverziekten en zwangerschap. Ede op 02.04.2009.
-