

# Sandbjerg 2008

## LEVERBETINGET GRAVIDITETSKLØE

D0266 – Mb Hepatis Gravidarum - Svangerskabskløe – Graviditetsbetinget Intrahepatisk Kolestase

Godkendt på Sandbjerg 2008 og erstatter guideline fra 1998

---

### ARBEJDSGRUPPENS MEDLEMMER

Betina Ristorp Andersen, Lone Hvidman, Tom Weber, Thomas Bergholt, Heidi Sharif, Pia Ertberg

### Guideline - Afgrænsning og dilemma

Leverbetinget graviditetskløe (LGK) er karakteriseret ved hudkløe og kolestase opstået i sidste del af graviditeten. Tilstanden persisterer til fødslen, hvorefter den svinder spontant. Ætiologien er ukendt. I slutningen af 1990'erne fremkom flere observationelle meddelelser om graviditetsrelateret kløe, og øget risiko for præterm fødsel, risiko for intrauterin fosterdød og intrauterin føtal stress.

Dette medførte en videnskabelig diskussion såvel internationalt som nationalt. I Danmark blev der på basis af den eksisterende, overvejende observationelle evidens, udfærdiget en national guideline, der anbefalede medicinsk behandling med Ursodeoxycholinsyre, foster- og biokemisk overvågning indtil elektiv forløsning uge 37 til 38. Disse rekommandationer er baseret på flere observationelle studier og principperne er efterhånden introduceret på landets afdelinger.

Data fra Landspatientregistret (LPR) fra 2000 til 2005 viser en stigende forekomst af spontan præterm fødsel, men en faldende risiko for intrauterin fosterdød. Om dette er relateret til behandling, overvågning eller igangsættelse er uklart. Som klinikere er vi havnet i et klassisk paradoks. Skal vi overgive os til kravet om substantiel evidens baseret på randomiserede studier før vi anbefaler noget som helst, forsætte med uændret behandling, overvågning og elektiv forløsning, eller skal vi anvende den tilgængelige evidens - være pragmatiske - og forsøge at modificere de enkelte dele af guidelinen. Vi har valgt den sidste mulighed.(1)

# GUIDELINE

- **Diagnosen**

Diagnosen stilles ved hudkløe hos en gravid i tredje trimester uden hudpåvirkning, med samtidig påvirkning af transaminaser og/eller serum-galdesyre. Serum galdesyre > 10 mikromol/l og/eller fordoblede transaminaseværdier er diagnostisk for tilstanden. Evidensgrad IIb

## **Anbefaling**

Måling af transaminaser eller fastende serum-galdesyre i venøst blod hos gravide kvinder med hudkløe

**B**

- **Behandling**

Der er ikke påvist symptomlindring eller forbedret perinatalt outcome ved randomiserede, kontrollerede studier af anførte behandlingsmuligheder. Klinisk erfaring viser effekt på kløen og/eller forbedret biokemisk leverfunktion ved anførte behandlinger. Behandlingen bør individualiseres og gives efter grundig information. Evidensgrad IV

## **Anbefaling**

**D**

*Ursodeoxycholin syre* (Ursofalk®) 12½ mg/kg/dag ~ 250mg x 3, eventuelt stigende til 500 mg x 3 til fødslen. Førstevalg, da det ofte medfører symptomlindring og normalisering/bedring af leverbiokemi. *Zink-liniment* kan påføres efter behov.

- **Monitorering af fosteret fra diagnosetidspunktet til fødslen**

Den mulige risiko for intrauterin fosterdød har medført forskellige monitoreringsregimer. Der er ikke foretaget RCT på dette område. Deskriptive undersøgelser med ultralyd med dopplerflow, amnioncentese, amnionskopi, leverbiokemi, registrering af fosterbevægelser og CTG er ikke entydige, og har ikke vist at kunne nedbringe forekomsten af intrauterin fosterdød eller peripartal asfyksi. Anbefaling af behov for monitorering og modalitet fra diagnosen til fødslen er derfor ikke evidensbaseret, men må individualiseres afhængig af fødestedets tilbud og kvindens behov eller ønske. Evidensgrad IV

## **Anbefaling**

CTG og måling af transaminaser og/eller fastende serum-galdesyre med 1-2 ugers interval indtil forløsning

**D**

- **Førløsningstidspunkt**

Der er ikke foretaget RCT blandt kvinder med graviditetsbetiget kløe på dette område, men deskriptive studier blandt andre fødende har vist at nedsætte risikoen for intrauterin død, men samtidigt øge den perinatale morbiditet for fosteret. Lave værdier af serum-galdesyre er i et stort observationelt studie vist at være et godt prognostikum for fosterets tilstand, hvorfor disse kvinder kan afvente spontan fødsel.

Evidensgrad III

## **Anbefaling**

Igangsættelse ved fulde 38. uger

**C**

Ved serum-galdesyre < 40 mikromol/l kan spontan fødsel afventes

# Baggrund

Incidensen af leverbetinget graviditetskløe fra 2000 til 2006 i Danmark er 1,1 % (2). Dette er i overensstemmelse med data fra de øvrige skandinaviske lande. Der er beskrevet betydeligt højere incidenser i Chile, Bolivia, Kina (4 – 27 %).

Sygdommen er multifaktoriel. Tilstanden kan optræde arveligt. I nogle tilfælde kan graviditets kløe relateres til heterozygoti for mutationer i generne MDR3 og BSEP. De tilsvarende mutationer giver alvorlig kolestase i barnealderen hos homozygote (Progressiv Familiær Intrahepatisk Kolestase type 2 og 3). Gendefekternes penetrans er sandsynligvis østrogenrelateret. Graviditetskløen er mest voldsom ved tvillingegraviditeter. Recidiv i efterfølgende graviditet ses hos mere end 50 % af de afficerede kvinder, eller ved indtagelse af P-piller. Der er ikke beskrevet miljø faktorer, der øger risikoen.

## Ætiologi og patofysiologi.

Der er fremsat flere teorier om årsagerne til leverbetinget kløe i graviditeten:

1. **”The leaky gut”**. Hos kvinder med IGK er der øget permeabilitet i tyndtarmen. Dette kan medføre øget tilbage-absorption af galdesalte og herved et øget niveau af disse i blodet. Desuden er der en mindsket modstand mod toksiske stoffer, f.eks. bakterietoxiner (3).
2. **Nedbrydning af placenta og mindsket barriere-funktion af denne**. Hos rotter har man fundet, at et øget niveau af galdesalte medfører øget apoptose og oxidativt stress af placentacellerne, en tilstand som minder om forholdene fundet ved IUGR hos humane fostre. Dette kunne forklare den øgede perinatale mortalitet ved LK (4)
3. **Genetiske faktorer** kan medføre ændret sensitivitet overfor østrogen og progesteron. Et højt niveau af cirkulerende østrogen hos disponerede individer kan øge risikoen for intrahepatisk kolestase (5).
4. **Hjerterytmier ved øget niveau af galdesalte hos fosteret**. I en kasuistik beskrives foetal tachyarytmi med atrieflimmer i forbindelse med et stærkt forhøjet maternelt galdesyre-niveau. Der blev foretaget sectio pga. frekvens på ca. 220. Neonatalt EKG var normalt lige efter fødslen (6). Det postuleres, at nogle intrauterine dødsfald ved cholestase kan skyldes galdesyre-påvirkning af hjertets ledningsbundter, idet funktionen af myocytter i rotteforsøg bliver påvirket af galdesyrer (7).

Det tyder på, at galdesyre kan være af afgørende betydning ved LGK. Galdesyre kan påvirke det føtale hjerte samt placenta, og kan herved være årsag til pludselig føtal død, pga. føtal arrytmi eller under billedet af akut placentainsufficiens.

Teoretisk kan overvågning af fosteret med CTG og vægtskanning derfor nedbringe den perinatale mortalitet. Desuden giver ovennævnte rotteforsøg også en mulig forklaring på, at Ursofalk kan nedbringe den perinatale mortalitet.

## Diagnosen

Diagnosen stilles på den karakteristiske hudkløe, der oftest opstår i tredje trimester samt forhøjede amino-transferaser og fastende galdesyre i blodet.

**1. Kløen** afficerer primært håndflader og fodsåler, hvorefter den breder sig ud til arme, ben, bryst og abdomen. Der kan ses subjektiv forværring i nattetimerne der medfører træthed og uoplagthed. Ofte fører kløen til så svært ubehag for den gravide, at tilstanden bliver uholdbar. Der ses ikke huddelementer ud over kradsemærkerne. Icterus ses sjældent.

**2. Biokemi.** Forhøjelse af transaminaserne og/eller fastende galdesyre.

Transaminaserne ses 2 – 3 gange over øverste normalgrænse, men op til 10 gange ses. Alanin amino-transferase (ALAT) er mest sensitiv.

Serum galdesyre er forhøjet til > 10 mikromol/l. Ved værdier mellem 10 og 39 mikromol/l er der beskrevet lav risiko for asfyxi og fosterdød. Ved højere værdier er risikoen højere.

Bilirubin kan være let forhøjet men er oftest normal. Mørkfarvet urin kan forekomme ved konjugeret hyperbilirubinæmi. Basiske fosfataser er moderat forhøjede. Gamma glutamyl transferase ( $\gamma$ -GT) kan være normal eller let forhøjet. Leverens funktion bedømt ved eksterne koagulationsfaktorer (PP=faktor II,VII,X eller INR) og albumin er som svarende til graviditetsstadiet. Symptomerne progredierer oftest gennem resten af graviditeten, hvis tilstanden ikke behandles.

### 3. Differentialdiagnoser.

**3.1** I tilfælde hvor amino-transferaser er højere end 2-3 gange øverste normalgrænse, og i tilfælde hvor behandling med Ursofalk ikke har den forventede effekt, bør hepatolog kontaktes

#### 3.2 PUPP og herpes simpleks.

PUPP (Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy) benævnes også PEP (Polymorphic Eruption of Pregnancy) og toxaemic rash of pregnancy.

Incidensen af denne hudsygdom er omkring 0,5 % og opstår i 3. trimester typisk efter 35.

graviditetsuge. Karakteristisk er et kløende urtikarielt udslæt med papler og plaques, der starter på

abdomen, men går uden om umbilicus. Denne lidelse medfører ingen føtal risiko. Behandles med 1 % hydrocortison creme og/eller antihistaminer. Kraftigere steroid behandling kan blive nødvendig.

**3.3 Herpes simplex:** Primært udbrud eller recidiverende tilfælde af herpes i graviditeten. Der findes to typer: Virusinfektion Type 1 (primært øjen- og oro-labial affektion) og type 2 (primært genital affektion). Symptomerne omfatter kløe, rødme, svie, hævelse og karkteristiske blærer, som brister, danner sår og skorpedækkes. I Danmark har ca. 80 % antistoffer mod type 1 og 25 % mod type 2. Risiko for neonatal infektion er ca. 5 pr. 100.000. Behandling med tbl. aciclovir, vil være afhængig af antallet af udbrud under graviditeten.

**3.4 Akut leverpåvirkning.** Stærkt ( $< \times 10$ ) forhøjede aminotransferaser og klart nedsatte eksterne koagulationsfaktorer (II,VII,X  $< 0.40$ , INR  $> 2$  akut livstruende faretegn) kan ses ved eklampsi, HELLP (Hæmolyse, Eleverede Leverenzymmer, Lavt Pladetal) og akut gul leveratrofi. Akut leverpåvirkning kan også ses tidligt i graviditeten ved svær hyperemesis.

**3.5 Leverpåvirkning med icterus.** Den hyppigste årsag til icterus i graviditeten er viral hepatitis. Patienterne bør udredes for dette. Hepatitis E er meget sjælden i DK, men er forbundet med høj mortalitet i 3. trimester. Autoimmun hepatitis kan debutere under graviditet, men det mest almindelige er, at tilstanden letter noget under graviditeten med relaps i ugerne efter fødslen. Galdesten optræder med øget hyppighed og giver hudkløe ved komplet obstruktion.

**Parakliniske undersøgelser:** Alanin amino-transferase, basisk fosfatase, albumin, koagulations faktorer, bilirubin, gamma glutamyl transferase. Serologiske prøver for hepatitis A,B,C og evt. E. Ultralyd og Doppler af leveren.

## Medicinsk Behandling

### Ursodeoxychol-syre (Ursofalk®)

Ursofalk er en endogen hydrofil galdesyre, der øger den hydrofile del af hepatocytternes membran og herved har en beskyttende effekt. Galdeproduktionen øges, galdesyre-reabsorptionen hæmmes og galdesyretransporten over placenta fremmes (4).

Symptomerne bedres oftest efter en uges behandling. Amino-transferaserne normaliseres oftest i løbet af 2-3 uger. Dette er beskrevet i flere små åbne studier samt en RCT. Man har desuden fundet nedsat føtalt distress og herved højere gestationsalder (8-12).

Der er ikke set hverken føtale eller maternelle bivirkninger i mennesker.

Tilstanden normaliseres 1-2 uger efter fødslen. Hos enkelte er der vedvarende forhøjede levertal og kløe, og disse bør henvises til hepatolog.

Der anbefales 12½ mg/kg/dag ~ 250mg x 3, eventuelt stigende til 500 mg x 3 ved manglende effekt. Præparatet er endnu ikke indregistreret i Danmark, men kan udleveres efter henvendelse til Lægemiddelstyrelsen. Indikationen "kolestatisk leverkløe" er tilstrækkelig til at opnå 75 % tilskud hos Lægemiddelstyrelsen. Der skal i hvert tilfælde ansøges om tilskud.

### **Alternativ behandling af kløen.**

**Antihistaminer:** Bør ikke anvendes da der optræder søvnforstyrrelser og psykisk påvirkning. Har en generelt kløestillende effekt muligvis på baggrund af den sederende virkning især hos patienter med forværring om natten (5).

**Zink-liniment:** Påføres efter behov. Usikker effekt

**Dexamethason:** Nedsætter den føtoplacentale østrogenproduktion. 12 mg oralt dagligt er vist i et deskriptivt finsk studie at nedsætte galdesyrene og at afhjælpe kløen. Kan anvendes som eksperimentel behandling hvis ursofalk svigter. Denne behandling må da nøje overvejes pga. stigende bekymring for påvirkning af børnenes tilvækst ved gentagen behandling med steroider, der passerer placenta.

**Colestyramin:** Questran® 4g 5gange dagligt per os. Kan muligvis afhjælpe kløen ved at reducere reabsorptionen af galdesyre og galdesyre-poolen. Binder ursofalk og skal derfor indgives adskilt med timers mellemrum. Forårsager ofte gastro-intestinalt ubehag. Giver reduceret absorption af fedtopløselige vitaminer, og bl.a. K-vitamin behandling vil ofte være påkrævet. Kan anvendes eksperimentelt i udtalte tilfælde, hvor ursofalk ikke er tilstrækkelig, og efter omhyggelig instruktion.

Ovenstående alternative behandlinger er ikke vist at ændre den føtale tilstand.

**K vitamin:** Tbl. Menadion 20mg dagligt i tilfælde med påvirkede eksterne koagulationsfaktorer reducerer risikoen for maternel og føtal blødning. Hvis koagulationsfaktorerne ikke umiddelbart normaliseres, gives én dosis K-vitamin parenteralt. Hvis dette ikke har effekt efter timer, er der risiko for alvorlig leversygdom, f.eks. akut gul leveratrofi.

## Kontrol

I ældre udenlandske opgørelser er den perinatale mortalitet opgjort til 10-36 %. Efter indførelse af elektiv forløsning i 37.-38. uge er den perinatale mortalitet faldet til omkring 1 %. I samtlige publicerede artikler er der fundet øget perinatal mortalitet/ morbiditet (8,9,11,13-19).

I en fransk prospektiv undersøgelse af 50 kvinder med leverbettinget graviditetskløe døde 3 af 61 fostre. I 22 tilfælde blev fødslen igangsat og hos 20 blev der foretaget sectio. Flere undersøgelser tyder på at der er en dårlig sammenhæng mellem udviklingen af føtal morbiditet/mortalitet og kliniske/parakliniske abnorme undersøgelser. I en amerikansk undersøgelse af perinatalt udkomme ved eksperterende håndtering af 79 tilfælde (13) fandt man antepartum føtal død i 2 tilfælde, henholdsvis 3 og 5 dage efter en normal non-stress undersøgelse (i henholdsvis 36. og 37. uge). I et senere "letter-to-the-editor" beretter en italiensk gruppe om et lignende tilfælde med antepartum død 7 timer efter normal non-stress undersøgelse. I svaret hertil beretter den amerikanske gruppe, at de siden publiceringen har haft yderligere to tilfælde af føtal uventet død hos patienter med leverbettinget graviditetskløe og derfor nu vælger igangsætning i alle tilfælde når diagnosen er stillet og lungemodning sikret (19). I et stort svensk kohortestudie fra Västere Götaland 1999 til 2002 inkluderende 45.485 graviditeter udviklede 637 (1,5 %) intrahepatisk kolestase. 25 % blev forløst efter igangsættelse (18 %) eller elektivt kejsersnit (7 %). Den perinatale mortalitet blandt de fødende med intrahepatisk kolestase var 0,4 % (3 cases, hvoraf 2 var gemellifødsler), hvilket ikke adskilte sig fra den øvrige fødepopulation. De 3 cases tilhørte alle højrisikogruppen med serum-galdesyre > 40 mikromol/l. Alle havde fået kørt CTG indenfor den sidste uge.

Evidensgraden af den øgede perinatale mortalitet/morbiditet er IIb.(20-22)

Ud fra de foreliggende undersøgelser er der således ingen sikre metoder til overvågning af fostret. Valget må falde på klinisk kontrol, CTG og ultralydsundersøgelse/Doppler flow på vanlige indikationer.

Alle med diagnosen leverbettinget graviditetskløe bør følges med måling af enten transaminaser og/eller fastende serum-galdesyre med 1-2 ugers interval indtil fødsel.

## Forløsning

På baggrund af den historisk beskrevne øgede risiko for intrauterin død anbefales elektiv forløsning ved fulde 38 uger.

På baggrund af det store svenske studie (20) kan gravide, der på intet tidspunkt har fået målt fastende galdehyrer  $> 39$  mikromol/L, afvente spontant indsættende fødsel, såfremt den kliniske tilstand i øvrigt tillader det.

## Referencer

1. Jochumsen KM, Svane D, Bødker B, Skajaa K, Westergaard JG. Ursodeoxycholsyre til behandling af intrahepatisk kolestase i graviditeten. *Ugeskr Laeger* 2003; 165:3825-8.
2. Rasmussen, S, Langhoff-Roos J. Udtræk fra LPR 2000-2006. Personlig meddelelse.
3. Reyes H, Zapata R, Hernandez I, Gotteland M, Sandoval L, Jiron MI, Palma J, Almuna R, Silva JJ. Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 2006;43:715-22
4. Perez MJ, Macias RI, Marin JJ. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *Placenta* 2006;27:34-41
5. Mahmoud, M. S. Intrahepatic Cholestase of Pregnancy; Review of the Literature and Evaluation of Current Evidence. *Journal of Woman`s Health*, vol. 16, number 6, 2007
6. Al Inizi S, Gupta R, Gale A. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. *Int J Gyn Obstet* 2006;93:53-4
7. 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. *CI Sci* 2001;100:363-9
8. Davies MH, da Silva RCMA, Jones SR et al: Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut*, 37, p 580-584, 1995.
9. Palma J, Reyes H, Ribalta J et al: Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *Journal of Hepatology*, 27, p 1022–1028, 1997.
10. Serrano MA, Brites D, Larena MG et al: Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *Journal of hepatology*, 28, p 829-839, 1998.

11. Floreani A, Paternoster D, Grella V et al: Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994;101:64-65.
12. Palma J, Reyes H, Ribalta J et al: Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*, 15, p 1043-1047, 1992
13. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol*, 175(4 Pt 1), p 957-960, 1996.
14. Fisk NM, Storey GNB: Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynecol*, 95, p 1137-1143, 1988.
15. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Mnzur A et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 170, p 890-895, 1994.
16. Shaw D, Frohlich J, Wittmann BAK et al: A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 142, p 621-625, 1982.
17. Bacq Y, Sapey T, Brechot M-C et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A french prospective study. *Hepatology*, 26, p 358-364, 1997
18. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH et al: Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J*, 1(6014) p 870-872, 1976.
19. Londero F, Marco S: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Are we really able to predict fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, November 1997, p1274.
20. Glantz A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ph.d. dissertation, Göteborg University 2006.
21. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A randomised controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405
22. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40; 467:467-74