Protocol zwangerschapscholestase VSV-Assen

Definitie:

Zwangerschapsjeuk met verhoogde serumwaarden galzure zouten en vaak gestoorde leverwaarden.

Doel:

Stellen van de diagnose zwangerschapscholestase, inschatten foetale risico's hiervan en handleiding geven voor de behandeling. Hevige jeuk in de zwangerschap is hinderlijk en, wanneer het veroorzaakt wordt door zwangerschapscholestase, potentieel gevaarlijk voor de foetus.

Symptomen:

Hevige jeuk zonder zichtbare huidafwijkingen behalve krabeffecten. Vaak beginnend op de handpalmen en voetzolen maar de jeuk kan over het hele lijf voorkomen. Het is vaak het hevigst in de nacht wanneer de huid warm is.

Oorzaken:

De etiologie is multifactorieel maar nog vrijwel geheel onduidelijk. De cholestase wordt vaker gezien in de herfst en winter en komt vaker voor bij meerlingzwangerschappen.

De prevalentie in Europa; 0,1-2% van de zwangeren. Circa 23% van de zwangeren ervaart jeuk in de zwangerschap waarvan cholestase dus maar een fractie vormt.

Analyse beschikbare kennis:

<u>Foetale risico's:</u>

Intra uteriene vruchtdood (IUVD) bij afwachtend beleid treedt op bij 1-10% en bij actief beleid 1-2%. Meconiumhoudend vruchtwater komt vaker voor: 25-45%. Met name zijn er foetale complicaties te verwachten bij maternale serum galzure zouten >40 umol/l.

Er is een negatief effect op de foetale cardiomyocyten dat kan leiden tot aritmie zoals ventrikelfibrilleren. Ook kunnen de galzure zouten vasoconstrictie geven van de chorionvenen met kans op acute foetale asfyxie. Deze acute asfyxie wordt ook bij obductie getroffen. Vruchtdood treedt met name op in de laatste maand van de zwangerschap met een mediane zwangerschapsduur van 38 weken.

<u>Maternale risico's:</u>

Bij langer bestaande obstetrische cholestase ontstaat, door resorptieproblemen in de darmen, een tekort aan vet oplosbare vitaminen. Vit K gebrek kan leiden tot maternale en neonatale bloedingsproblemen.

Diagnose

Anamnese:

- Jeuk met name op handpalmen en voetzolen zonder huidafwijkingen.
- Donkere urine (70%).
- Ontkleurde ontlasting (33%).
- Bovenbuik-klachten (24%).
- Een positieve familieanamnese
- Cholestase tijdens een eerdere zwangerschap. Het herhalingsrisico bij een volgende zwangerschap is 45-70% en treedt vaak vroeger en heviger op.
- Jeukklachten tijdens orale anticonceptiegebruik.

Onderzoek:

- Lichamelijk: beoordeel huidafwijkingen/ krabeffecten
- Laboratoriumonderzoek:
    - Transaminasen (ASAT, ALAT):
        - Normaalwaarde 0-45, bij cholestase kan het 2- 10x verhoogd zijn.
    - Gamma glutamyl transpeptidase (GGT):
        - Normaalwaarde 0-40, bij cholestase normaal- licht verhoogd
    - Bilirubine (totaal en direct):
        - Bijna altijd normaal bij cholestase
    - Prothrombinetijd (PT):
        - Meestal normaal, maar verlenging komt voor door vitamine K tekort door de cholestase of medicatiegebruik.
    - Galzure zouten:
        - Normaalwaarde < 10 umol/l.

(Er is een laboratoriumprotocol onder bij lab-aanvragen: “cholestase”. (=> alat, LD, bilirubine totaal/neonataal, galzure zouten). Het aanvragen van galzure zouten bij het lab. kan dagelijks. Bij spoed kan de dd klinisch chemicus worden gebeld die dan het vervoer en de spoedbepaling regelt. De uitslag is er dan na drie uur. Bij aanvragen door de week vóór 14 uur is de uitslag er de dag erna tegen lunchtijd. Bij een aanvraag NA 14 uur komt die de dag erna later op de dag.)

- Echoscopie: er zijn geen aanwijzingen voor placentaire dysfunctie: geen groeivertraging en geen aanwijzingen voor verstoorde flows.

Differentiële diagnose:

- Bij huidafwijkingen: andere zwangerschap gerelateerde dermatosen zoals PUPPP of pemphigus.
- Leverproefstoornissen:
    - Pre-eclampsie/HELLP
    - Virale hepatitis (virusserologie)
    - Galstenen (echo bovenbuik)
    - Leververvetting

- Medicatiegebruik leidend tot cholestase;
    - Oestrogenen en progestagenen
    - Carbamazepine
    - Meerdere antibiotica
    - Paracetamol
    - Antihypertensiva als nifedipine en methyldopa.

Werkwijze

- Laboratoriumonderzoek door 1e - of 2e lijns zorgverlener:
    - ASAT
    - ALAT
    - GGT
    - Bilirubine totaal en direct
    - PT
    - Galzure zouten

Is dit praktijk technisch niet mogelijk in de eerste lijn of duurt het te lang voordat de zwangere op een bloedpriklocatie terecht kan, verwijs dan naar de tweede lijn.

Behandeling:

- < 36 weken: Laboratorium onderzoek inzetten
    - Indien lab-uitslagen normaal:
        - Expectatief
        - Koelzalf/ levomentholcreme
        - Indien galzure zouten normaal, dan bij persisterende jeukklachten labonderzoek herhalen wekelijks
    - Indien lab-uitslagen afwijkend:
        - Verwijzen dezelfde dag
        - In 2e lijn beoordelen of indicatie te starten met ursochol
        - Vervolgafspraak 2e lijn in ieder geval tot uitslag galzure zouten bekend
- > 36 weken: Laboratorium onderzoek inzetten
    - Indien lab-uitslagen normaal:
        - Expectatief
        - Koelzalf/ levomentholcreme
        - Indien galzure zouten normaal, dan bij persisterende jeukklachten labonderzoek herhalen wekelijks.
    - Indien lab-uitslagen afwijkend:
        - Verwijzen 2e lijn dezelfde dag en aldaar beoordelen of streven naar baring nodig is of dat er vervolgcontroles worden ingepland.

<u>Zorg in de tweede lijn bij overname</u>

- Overname door de tweedelijns zorg bij galzure zouten hoger dan 10 umol/l.
    - Lab wekelijks herhalen, zie onder lab-aanvraag cholestase.
    - CTG: Het is niet aangetoond dat routinematig verrichte CTG's de kans op een vruchtdood verlaagt, hierdoor is het geen indicatie voor dagelijks CTG. Een

normaal CTG sluit een onverwachte vruchtdood op korte termijn niet uit. Wel is het belangrijk goede instructies te geven over aandacht voor foetaal leven voelen. Een CTG bewaakte bevalling wordt wel geadviseerd.

Medicatie:

- 1ste keus: Ursodeoxycholzuur tabl. (Ursochol en Ursofalk):
  - Start met 10 mg/kg/dag over 2-3 dosis verdeeld. Het kan verhoogd worden tot maximaal 20 mg/kg/dag. Mag in 2e en 3e trimester zonder problemen worden gegeven. Het geeft verlichting van de jeuk bij 67-90% maar is niet bewezen effectief in het voorkomen van foetale complicaties. Er zijn aanwijzingen dat het beschermend kan zijn voor de cardiomyocyten.
- Colestyramine (Questran):
  - Heeft minder goed effect op de jeuk dan Ursodeoxycholzuur. Tevens meer bijwerkingen waaronder een verhoogde bloedingsneiging door vit K deficiëntie.
- Antihistaminica:
  - Alleen als sedatie voor de nacht geven om beter te slapen. Het doet niets op de jeuk die niet allergisch is. Bijv. Hydroxyzine 25-50 mg/dag.
- Bij gestoorde protrombine tijd (PT):
  - Water basis vit K: 10 mg per dag per os.
- Koelzalf FNA of Levomenthol crème of gel:
  - Enkele keren per dag. Tube 100 gram

Partus

- Durante partu continue bewaking middels CTG.
- Bespreek met alle zwangeren **met zwangerschapscholestase en een piekwaarde van de galzure zouten tussen 10-39 umol** de mogelijkheid tot inleiding vanaf 39 weken en benoem daarbij de voor- en nadelen t.o.v. afwachtend beleid.
- Bespreek met alle zwangeren met **zwangerschapscholestase en een piekwaarde van de galzure zouten 40-99 umol** de mogelijkheid tot inleiding vanaf 38 weken en benoem daarbij de voor- en nadelen t.o.v. afwachtend beleid.
- **Bied bij een piekwaarde van galzure zouten ≥ 100 umol** een inleiding aan vanaf een zwangerschapsduur van 36 weken. Hierbij zijn de IUVD-kans, risico op prematuriteit en de slagingskans op een vaginale partus meegenomen.

- **Galzure zouten > 100 umol/l** op enig moment in de zwangerschap wordt beschouwd als hoog risico op obstetrische complicaties (spontane vroeggeboorte, asfyxie, meconiumhoudend vruchtwater). Verricht monitoring van galzure zouten op individuele basis om stijging van galzure zouten >100 te detecteren.

Postpartum zorg

- De jeuk is binnen een paar dagen verdwenen en anders moet de diagnose heroverwogen worden.

- De laboratoriumafwijkingen horen binnen een paar weken te verdwijnen en bij forse afwijkingen moet dit gecontroleerd worden; bijvoorbeeld rond zes weken postpartum.
- Er is geen bezwaar tegen borstvoeding.
- Na zwangerschapscholestase loopt de vrouw een verhoogd risico later op (cholesterol)galstenen en cholecystitis (RR 3,7).
- Voor anticonceptie kan de combinatiepil worden voorgeschreven maar door de oestrogenen is er een verhoogde kans op weer cholestase. Bij alleen-progestageen-anticonceptiva speelt dat minder.
- De kans op herhaling is 45-70% en naaste familie/ zusjes hebben ook een verhoogd risico tijdens zwangerschap.

Bronnen

- Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Gurung et al. Cochrane Database syst. Rev. (2013).
- NVOG, 2011, Richtlijn Zwangerschapscholestase, https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/08/Zwangerschapscholestase-NVOG-23-3-2011.pdf .
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologist- Guidline No. 43: Obstetric Cholestasis (2011).
- Up to date- Intrahepatic cholestasis of pregnancy. (2016).
- UMCG, Protocol Cholestase, https://protocollen.umcg.nl/#/documents/aa9b8204-d44d-4442-91e4-6b4fff91cd69.
- https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/zwangerschapscholestase/zwangerschapscholestase.html

Auteurs: Esther Tuinman- Vollaard, Jolien Verstraete en Rianne Jonkman