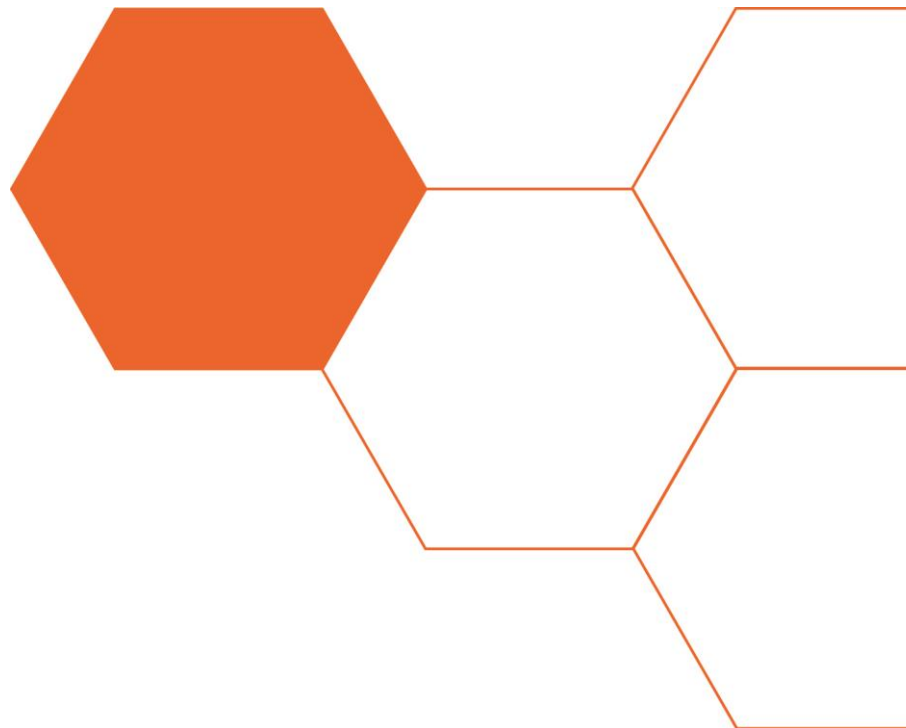


Regional riktlinje för intrahepatisk kolestas under graviditet

Riktlinjer för utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne. Regionala riktlinjer har tagits fram i nära samverkan med berörda sakkunniggrupper. Riktlinjerna är fastställda av hälso- och sjukvårdsdirektören.



Innehållsförteckning

Förord.....	3
Dokumentinformation	4
Förankring och remissyttrande	4
Etiologi och incidens	5
Definitioner	5
Anamnes och status	5
Handläggning/behandling på BMM	5
Behandling på specialistmödrahälsovården	6
Risker.....	6
Rekommendationer	6
Postpartum	7
Referenser	7

Förord

Intrahepatisk kolestas (ICP), även kallat hepato, drabbar cirka 1,5 % av alla gravida kvinnor i Sverige. ICP är en graviditetsspecifik diagnos som försvinner spontant efter förlossning. ICP är huvudsakligen ett godartat tillstånd men leder ofta till besvärande symtom och kan i svårare fall vara associerad till allvarliga komplikationer. Syftet med denna riktlinje är att vara ett regiongemensamt evidensbaserat stöd i handläggning av kvinnor med ICP inom bas- och specialistmödravård.

Fastställt 2019-10-09



Pia Lundbom
Hälso- och sjukvårdsdirektör

Dokumentinformation

	Namn	Position	E-postadress
Huvudansvarig	Margareta Steinwall	Överläkare, Kvinnokliniken Ystads Lasarett	margareta.steinwall@skane.se
Fastställt av	Pia Lundbom	Hälso- och sjukvårdsdirektör	pia.lundbom@skane.se
Sakkunniggrupp	Expertgruppen för Skånes förlossningsvård		
Kontaktperson Koncernkontoret	Håkan Miörner	Medicinsk rådgivare	hakan.miorner@skane.se
Administrativ kontaktperson	Carina Åkesson	Publicerare	carina.i.akesson@skane.se

Giltighet

	Giltigt från och med	Giltigt till och med	Ansvarig/huvudförfattare
Ursprunglig version	2019-10-09	2021-10-31	Margareta Steinwall
Revidering			
Revidering			
Revidering			
Revidering			

Förankring och remissyttrande

Riktlinjen har skickats på remiss till samtliga sjukvårdsförvaltningar och remissvaren har beaktats.

Etiologi och incidens

Etiologin till intrahepatisk kolestas under graviditet (ICP) är ofullständigt kartlagd men både genetiska, hormonella och miljöfaktorer inverkar. ICP debuterar oftast i tredje trimestern när hormonnivåerna är högst. Ca 80 % av patienter med ICP får en lindrig form, fS-gallsyror <40 µmol/L, som inte är förenad med riskökning för graviditetsutfallet. Ca 20 % drabbas av en allvarligare form, fS-gallsyror >40 µmol/L.

Ospecifik klåda under graviditet är vanligt och förekommer hos upp till 25 % av alla gravida, och det är viktigt att urskilja patienter med ICP. Andra orsaker till klåda kan vara t.ex. dermatiter, allergi och PUPPP (pruritus urticaria papules and plaques of pregnancy).

Incidensen av ICP varierar mycket mellan olika befolkningsgrupper t.ex. i Chile-Bolivia upp till 4 %, Nordamerika och Västeuropa 0,4 – 1 %. I Sverige drabbas ca 1,5 % av gravida. Ökad förekomst ses vid flerbörd. Incidensen är högre under vinterhalvåret. Man har sett ökad förekomst i vissa släkter/familjer samt hos patienter med hepatit C.

Definitioner

Lindrig ICP = fS-gallsyror 10 – 40 µmol/L

Medelsvår/svår ICP = fS-gallsyror >40 µmol/L

Diagnoskriterier är klåda och samtidigt förhöjda gallsyrenivåer (fS-gallsyror >10 µmol/L i maternellt blod).

Anamnes och status

- Svår klåda, värst nattetid, oftast lokaliserad i handflator och fotsulor
- Hereditet för ICP
- ICP i tidigare graviditet (50 – 80 % återupprepningsrisk)
- Annan interkurrent sjukdom t ex diabetes, preeklampsi eller leversjukdom

Om hudförändringar utöver rivmärken överväg annan diagnos, t.ex. dermatit, allergi eller PUPPP.

Handläggning/behandling på BMM

- Kontrollera fS-gallsyror och levervärden (bilirubin, ASAT, ALAT).
- Om normala gallsyranivåer men fortsatta symtom rekommenderas ny provtagning efter en vecka.
- Om ICP diagnostiserats, d.v.s. fS-gallsyror >10, skall prov tas för hepatit C (anti-HCV).
- Om pos Hepatit C remitteras kvinnan till Infektionskliniken för ställningstagande till ev. behandling.

Transaminaserna (ASAT; ALAT) är förhöjda hos 20 – 60 % av gravida med ICP, och uppvisar stora individuella variationer. Nivåerna av korrelerar inte med risker för fostret. Bilirubin och transaminaser är dock av diagnostisk värde för eventuell annan bakomliggande leversjukdom.

LINDRIG ICP = GALLSYROR 11-40 µMOL/L

Ingen ökad fetal risk. Upprepa provtagningen av fS-gallsyror en gång i veckan.

Rekommendera kylbalsam mot klådan. Kan även behandlas med T Lergigan 25 mg 1-2 t.n. och T Tavegyl 1 mg x 2 (upp till max 1 x 6). Även T Ursolfalk 250 mg 4 t.n. kan provas i symtomlindrande syfte.

Lindrig ICP är inte indikation för induktion förutom om patienten inte kan hantera klådan.

MEDEL-, SVÅR ICP = GALLSYROR >40 µMOL/L

Patienten remitteras till Specialistmödravården och handläggs fortsättningsvis av läkare där.

Medelsvår och svår ICP är associerad med viss ökad fetal risk, fr.a. vid fS-gallsyror >100 µmol/L.

Behandling på specialistmödravården

Överväg induktion med beaktande av symtom, graviditetslängd, nivån på gallsyrorna, andra samtidiga sjukdomar eller riskfaktorer (diabetes, preeklampsi, flerbörd), paritet och cervixstatus. Se Rekommendationer nedan.

Behandla med T Ursolfalk 250 mg, 4 t.n. Ursolfalk kan även doseras 15 mg/kg kroppsvikt och dosen kan ökas till 25 mg/kg kroppsvikt per dygn. Det tar upp till en vecka innan full effekt av medicineringen.

Vid fS-gallsyror >40 rekommenderas kontroll en gång i veckan på specialistmödravården med fS-gallsyror och CTG under resterande graviditet.

Risker

Många studier har visat att patienter med ICP i hög utsträckning även har annan komplicerande sjukdom, så som annan leversjukdom, preeklampsi och gestationsdiabetes.

ICP är även associerat med en lätt ökad risk för fostret, men på längre sikt även för kvinnan. För fostret finns risk för prematurbörd, asfyxi-komplikationer vid partus, samt intrauterin fosterdöd. Denna riskökning föreligger enbart vid svår ICP.

Kvinnor som haft ICP har 3- 5 ggr ökad risk för allvarlig hepatobillär sjukdom och autoimmun sjukdom.

Rekommendationer

Induktion bör övervägas efter v 37+0 om fS-gallsyror är >40 µmol/L, om sen debut >37+0 eller vid outhärdliga symtom trots behandling.

Individuell bedömning bör göras vid ytterligare riskfaktorer och samtidig ICP (flerbörd, diabetes, preeklampsi, leversjukdom), som kan innebära en additiv risk.

Individuell bedömning vid fS-gallsyror >100 µmol/L: induktion innan fullgången tid kan övervägas.

Postpartum

Oftast försvinner klådan och gallsyrorna sjunker till normala nivåer (<10) inom en till två veckor.

Risken för återinsjuknade vid nästa graviditet är hög, upp till 80 %.

För uppföljning av förhöjda leverfunktionsprover ansvarar den som kontrollerat patienten. Provet tas förslagsvis 6 – 12 v postpartum. Remiss till vårdcentral för utredning vid kvarstående patologiska prover.

Vid positiv hepatit C remittera för ev. behandling.

Referenser

Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100.e1-7.

Chappell LC, Gurung V, Seed PT et al: Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised trial. *BMJ* 2012;344:e3799

Floreani A, Gervasi MT: New Insights on Intrahepatic Cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2015; 20:177

Geenes V, Chappel LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59:1482

Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40:467

Hederson CH, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:189

Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:

Marathe JA, Lim WH, Metz MP, et al. A retrospective review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 218:33

Martineau MG, Raker C, Dixon PH, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia and increased fetal growth. *Diabetes Care* 2015; 38: 243-8.

Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4

Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:667.e1.

Royal college of Obstetricians and gynecologists. Obstetric cholestasis. Green top guideline No 43. London RCOG 2011.

Wikström Shemer E, Marschall MU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intra hepatic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes: 12-years population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717