

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.

Fastställd 2023-12-04
Giltig till 2026-12-04
www.vardgivare.skane.se/vardriktlinjer



Innehållsförteckning

| | |
|--|---|
| Förord..... | 1 |
| Uppdatering..... | 2 |
| Förankring och remissyttrande..... | 2 |
| Etiologi och incidens samt komplikationsrisker | 2 |
| Anamnes och status..... | 3 |
| Diagnos | 3 |
| Handläggning/ behandling på BMM..... | 4 |
| Handläggning/ behandling på SpecMVC | 5 |
| Förlossningsplanering | 5 |
| Postpartum | 5 |
| Dokumentinformation | 6 |
| Referenser | 7 |

Förord

Intrahepatisk kolestas (ICP), även kallat heptos, drabbar cirka 0,5–1,5 % av alla gravida kvinnor. ICP är en graviditetsspecifik diagnos som försvinner spontant och relativt snabbt efter förlossningen. ICP är huvudsakligen ett godartat tillstånd men kan ofta leda 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 handläggningen av kvinnor med ICP inom bas- och specialistmödravård.

Fastställt, 2023-12-04



Pia Lundbom
Hälso- och sjukvårdsdirektör

Uppdatering

Förtydligande av handläggning och förlossningstidpunkt. Tillägg av bakgrundskunskap i form av referens Girling 2022.

Förankring och remissyttrande

Riktlinjen har skickats på remiss till Läkemedelsrådet, UE Kvinnohälsa samt LPO Kvinnosjukdomar och förlossning, remissvaren har beaktats.

Etiologi och incidens samt komplikationsrisker

Ospecifik klåda under graviditet är vanligt och kan ha flera orsaker. Det är viktigt att kunna urskilja patienter med intrahepatisk kolestas under graviditet (ICP), som endast förekommer hos 0,5–1,5% av alla gravida kvinnor, men ibland kan vara associerad med komplikationer.

Etiologin till ICP är ofullständigt kartlagd men både genetiska, hormonella, och miljöfaktorer inverkar. Således föreligger en viss ärftlighet inom familjer/släkter, men ICP debuterar oftast först i den tredje trimestern, när hormonnivåerna är som högst.

Incidensen varierar i olika befolkningsgrupper, latinamerikanska länder är mer drabbade (4% i Chile/Bolivia) men Nordamerika och Västeuropa mindre; dock kan vissa tillstånd såsom leversjukdom och möjligen flerbördsgraviditet öka risken för ICP.

De flesta patienter med ICP får en lindrig form, med S-gallsyror $<40 \mu\text{mol/L}$, som inte är förenad med någon riskökning för graviditetsutfallet. Ca 20 % drabbas av en allvarigare form, med S-gallsyror $> 40 \mu\text{mol/L}$, vilket innebär en ökad risk för prematurbörd, risk för asfyxi, och mekoniumfärgat fostervatten. Högrisk-ICP, med S-gallsyror $> 100 \mu\text{mol/L}$, är associerad med en signifikant ökad risk för intrauterin fosterdöd från graviditetsvecka 36.

Ursodeoxycholsyra kan hos knappt 30% av patienterna lindra klådan till viss del, men minskar inte risken för intrauterin fosterdöd om S-gallsyror

uppnått 100 $\mu\text{mol/L}$ vid något tillfälle, och risken ökar ytterligare vid samtidigt preeklampsi eller diabetessjukdom.

Klåda av andra orsaker än ICP kan röra sig om eksem/urtikaria, dermatiter av olika slag eller det graviditetsspecifika tillståndet PUPPP (Pruritus, Urticaria, Papules and Plaques of Pregnancy) utöver en mer lindrig form av graviditetsklåda, som ofta kan lindras väl med antihistamin.

Anamnes och status

Vid besvärande graviditetsklåda bör man fråga/kontrollera om:

- Karaktären av klådan; typisk är svår nattlig klåda, lokaliserad i handflator och fotsulor.
- Hereditet för ICP eller ICP i en tidigare graviditet (innebär ökad risk/återupprepningsrisk på 40–70%).
- Annan interkurrent sjukdom, till exempel leversjukdom eller diabetes, preeklampsi eller flerbörd.
- Hudförändringar utöver rivmärken (överväg annan diagnos).

ICP-diagnos ska misstänkas vid karaktäristisk svår klåda, utan övriga hudförändringar, och särskilt vid tidigare anamnes på tillståndet, hereditet eller risktillstånd enligt ovan; fortsatt utreda med att ta S-gallsyror helst efter 4–8 timmars fasta.

Diagnos

Diagnoskriterier är klåda med samtidigt förhöjda S-gallsyror:

- S-gallsyror $<10 \mu\text{mol/L}$ => **Ingen ICP**. Överväg annan diagnos. Rekommendera symtomlindrande behandling.
- S-gallsyror $10\text{--}39 \mu\text{mol/L}$ => **Mild ICP**. (alternativt slumpmässiga S-gallsyror utan fasta $19\text{--}39 \mu\text{mol/L}$).
- S-gallsyror $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ => **Svår ICP**. Remittera till SpecMVC för handläggning.
- S-gallsyror $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ => **Högrisk-ICP**. Ökad risk för intrauterin fosterdöd.

Handläggning/behandling på BMM

- Vid normala S-gallsyror $<10 \mu\text{mol/L}$ men ihållande/ökade symtom bör ny provtagning ske efter en veckas tid inklusive leverstatus (bilirubin, ASAT, ALAT) för att påvisa eventuell leverpåverkan/leversjukdom.
- Om ICP diagnostiserats (S-gallsyror > 10) kontrolleras också leverstatus (bilirubin, ASAT, ALAT) och prov för Hepatit C, om det inte skett tidigare i graviditeten, och vid positivt prov remitteras kvinnan till Infektionskliniken för vidare handläggning/behandling.

ASAT och ALAT är förhöjda hos 20 – 60 % av gravida med ICP, och uppvisar stora individuella variationer; nivåer korrelerar inte med risker för fostret. Höga ASAT/ALAT kan dock tyda på leversjukdom. Bilirubin kan indikera större allvarlighetsgrad av ICP.

Mild ICP => S-gallsyror 10–39 $\mu\text{mol/L}$. (eller slumpmässiga S-gallsyror utan fasta 19–39 $\mu\text{mol/L}$). Är inte förenat med ökad fetal risk.

- Kontrollera S-gallsyror och P-bilirubin minst en gång per vecka. Obs! S-gallsyror stiger vid nyinsatt ursodeoxicholsyra eller vid ökad dos. Minst 7 dagar bör passera innan ny analys sker. Morgondosen av ursodeoxicholsyra ska inte intas innan provtagningen görs.
- Rekommendera symtomatisk behandling med kylbalsam/kräm med karbamid/duscholja, eventuellt prometazin (Lergigan) 25 mg 1–2 tabletter till natten som klådstillande och för sömnen, liberalt med sjukskrivning vid sömnstörning och humörpåverkan för återhämtning.
- Vid svår klåda: klemastin (Tavegyl) 1 mg x 2 (upp till max 1 tablett x 6) eller i undantagsfall vid mycket svår klåda: ursodeoxicholsyra 250 mg 2–4 tabletter till natten som symtomlindrande, dosen kan ökas långsamt till max 2+0+6 tabletter dagligen, informera dock om begränsad effekt på klådan.
- Remittera till SpecMVC vid en ohållbar klåda eller för induktion vid tiden för beräknad partus.

Svår ICP => S-gallsyror $\geq 40 \mu\text{mol/L}$. Remittera till SpecMVC för vidare handläggning där. Tillståndet kan vara förenat med en ökad fetal risk, framför allt vid S-gallsyror $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ => **Högrisk-ICP**.

Handläggning/behandling på SpecMVC

- Kontrollera S-gallsyror och P-bilirubin enligt ovan **samt CTG** minst en gång per vecka.
- Rekommendera symtomatisk behandling och medicinsk behandling samt eventuell sjukskrivning enligt ovan. Ursodeoxicholsyra kan doseras 15 mg/kg kroppsvikt och kan ökas till 25 mg/kg kroppsvikt per dygn. Det tar upp till en vecka innan man får full effekt av medicineringen.

Förlossningsplanering

- Överväg induktion vid ohållbar klåda, sömnstörning och humörpåverkan, med beaktande av symtomens svårighetsgrad, graviditetslängd, paritet och cervixstatus, nivån på S-gallsyror, andra samtida sjukdomar eller riskfaktorer såsom diabetes, preeklampsi, flerbörd.
- **Mild ICP** bör induceras vid beräknad partus, **Svår ICP** vid v 38+0, **Högrisk-ICP** induceras redan före v 36+0 på grund av en markant riskökning därefter.
- Vid långvarig kolestas > 4 v och påverkat leverstatus kan det finnas anledning att kontrollera koagulationsprover och vid lågt INR överväga Konakion 1 mg iv inför förlossning.

Postpartum

Kvarstående förhöjda leverprover (gallsyror, bilirubin, ASAT och ALAT) efter förlossningen kontrolleras via remiss från förlossningskliniken 6–12 v post partum för att utesluta leversjukdom.

Dokumentinformation

| | Namn | Position | E-postadress |
|----------------------------------|--|---------------------------------|--|
| Huvudansvarig | Helena Strevens | Mödrhälsovårds- överläkare | Helena.Strevens@skane.se |
| Fastställt av | Pia Lundbom | Hälso- och sjukvårdsdirektör | Pia.Lundbom@skane.se |
| Sakkunniggrupp | LPO Kvinno- sjukdomar och förlossning | | |
| Kontaktperson Koncernkontoret | Susanna Sjökvist | Medicinsk rådgivare | Susana.Sjokvist@skane.se |
| Administrativ kontaktperson | Elisabeth Daulin | Publicerare | Elisabeth.Daulin@skane.se |

Giltighet

| | Giltigt från och med | Giltigt till och med | Ansvarig/huvudförfattare |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Ursprunglig version | 2019-10-09 | 2021-10-31 | Margareta Steinwall |
| Revidering | 2023-12-04 | 2026-12-04 | Helena Strevens |
| Revidering | | | |
| Revidering | | | |
| Revidering | | | |

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.

Chapell LC, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):849-860. PMID: 31378395.

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

Geenes V, Chappell 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.

Girling J, Knight CL, Chappell L et al. RCOG. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Green-top Guideline No. 43, June 2022. *BJPJ: An international Journal of Obstetrics and Gynecology*; Volume 129, Issue 13; p e95-e114.

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.

Wikström Shemer E, Marschall MU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes: 12-years population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 71.