

Titel

Leversygdomme i graviditeten

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Mette Louise Andersen	Kursist	Esbjerg
Abir Khalil Bchtawi	Kursist	Åbenrå
Mie Korslund Crusell	Kursist	Hvidovre
Jens Fuglsang	Obstetriker	Skejby
Lise Lotte Gluud	Professor	Gastroenheden, Amager/Hvidovre
Henning Grønbæk	Professor	Skejby
Louise Inkeri Henningsen	Kursist	Holbæk
Birgitte Lindved	Obstetriker	Horsens
Emmeli Mikkelsen	Ph.d. studerende.	Skejby
Camille Præstegaard	Kursist	Odense
Jessica á Rogvi	Intro	Hvidovre
Amalie Bøggild Schmidt	Kursist	Hvidovre
Marie Søgaard	Obstetriker	Rigshospitalet
Nathalie Wang	Ph.d. studerende.	Rigshospitalet

Korrespondance:

Marie Søgaard: marie.soegaard.01@regionh.dk

Status

Første udkast: 01.05.2021

Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS dato:

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Indledning	side 2
Normale fysiologiske forandringer under graviditet	side 4
Galdesten, akut cholecystitis og akut pankreatitis under graviditet	side 5
Leverprocesser i graviditeten	side 8
Præeksisterende og kroniske leversygdomme i graviditeten	side 13
Viral hepatitis	side 13
Levercirrose	side 19

Budd-Chiaris Syndrom	side 20
Autoimmun hepatitis	side 21
Primær biliær cirrose	side 22
Portal hypertension	side 23
Primær scleroserende cholangit	side 25
Wilson's sygdom	side 26
Alfa-1-antitrypsinmangel	side 28
Akut fedtlever	side 30
Leverruptur/-blødning	side 33
Levertransplantation	side 35
Appendiks 1: Child-Pugh score og MELD-score	side 38

Resume af kliniske rekommandationer:

Mange af de tilstande, denne guideline omhandler er sjældne, hvorfor det ikke giver mening at komme med kliniske rekommandationer for alle emnerne. De emner, hvor det giver mening, vil der være en boks efter den enkelte tilstand med kliniske rekommandationer.

Forkortelser:

ALAT: Alaninaminotransferase
ASAT: Aspartataminotransferase
CA 19-9: Cancer-antigen 19-9
CEA: Carcinoembryonalt antigen
CT: Computer tomografi
GGT: Gamma-glutamyltransferase
HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
HLA: Human leukocyt antigen
LDH: Laktatdehydrogenase
MELD-score: Model for End-stage Liver Disease
MR: Magnetisk resonans
MRCP: Magnetisk resonans cholangiopancreatography
PCR: Polymerase chain reaction
RDS: Respiratory distress syndrome
SLE: Systemisk lupus erythromatosis

Indledning:

Baggrund:

Denne guideline beskæftiger sig med de mere sjældne leversygdomme, man kan støde på hos gravide. I takt med behandlingsmulighederne bliver bedre og flere, vil vi som obstetrikere formentlig i stigende grad støde på disse patienter, uden det dog nogensinde bliver en stor gruppe.

Denne oversigt samler de informationer, man som sundhedsprofessionel ofte skal lede efter i mange forskellige vidensplatforme for at få et samlet billede. Formålet med denne oversigt er, at fagprofessionelle hurtigt kan danne sig et overblik over de forskellige tilstande og hvilken indvirkning, de kan have på graviditeten.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline beskæftiger sig med leversygdomme i graviditeten – fraset to hyppige tilstande, som der er eksisterende guidelines for:

Intrahepatisk cholestase./ leverbettinget graviditetskløe:

<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5908e1c237c581454e24b772/1493754311429/Graviditetskl%C3%B8e+-+leverbettinget.pdf>

Præeklampsi/HELLP:

<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5bac84e7652dea0a1b5fb489/1538032877105/180924+PE-guideline-final+sandbjerg.pdf>

Litteratur søgningsmetode:

Der er ikke anvendt systematisk litteratursøgning på alle emner/underpunkter. Som referencelisterne afspejler har vi anvendt originalartikler, kasuistikker, opdaterede systematiske reviews og oversigtsartikler samt anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen mv.

Der er angivet referenceliste efter hver tilstand/emne.

Evidensgradering:

Ikke anvendt konsekvent, idet der ikke er udført PICO spørgsmål og systematisk litteratursøgning.

Generelt er evidensniveauet lavt for alle anbefalinger, og dermed kan man kun give svage anbefalinger – fraset anbefalingen af hepatitis B vaccination og immunoglobuliner til nyfødte.

Normale fysiologiske hepatiske forandringer under graviditet

Normale forandringer i graviditeten resulterer i en fysiologisk tilstand med kredsløbsændringer, som minder om dekomenseret kronisk leversygdom. Dette skyldes bl.a. at kredsløbet påvirkes under graviditeten med øget cardiac output (40 %), øget blodvolumen (30 %) og nedsat perifer vaskulær modstand [1]. Derfor kan tilstande som palmart ødem eller spider nævi findes hos op mod 70 % af alle gravide [2]. Derudover kan man finde små, klinisk ubetydelige oesophagusvaricer i op til 50 % af gravide kvinder i 2. og 3. trimester grundet uterus' kompression af vena cava inferior [1].

Tilsvarende ændrer de hepatiske biomarkører sig i løbet af graviditeten [3]. Her må henvises til lokale biokemiske referenceintervaller på sygehusene, da litteraturen ikke er konsistent på dette område. Isoleret stigning i basisk fosfatase i tredje trimester giver oftest ikke anledning til yderligere udredning, da dette typisk er et resultat af en produktion af et isoenzym i placenta og fosterets knogler [4]. Dog kan en akut stigning indikere placentaskade med infarktdannelse [5]. En stigning i ALAT/ASAT, GGT eller bilirubin kræver yderligere udredning, da disse normalt falder under graviditet [4, 6]. Serum-amylase ændrer sig ikke i forbindelse med graviditet [7], men der kan ses en stigning ved hyperemesis gravidarum, uden at der er tale om akut pancreatitis [8]. Derudover falder albumin naturligt grundet øget plasma-volumen, hvilket også kan være tilfældet for hæmoglobin og urea.

Graviditet øger risikoen for tromboemboliske sygdomme, bl.a. fordi leverens syntese af koagulationsfaktorer og fibrinogen stiger [9].

Fysiologiske forandringer i immunsystemet i graviditeten

Graviditeten er en unik kompleks immuntilstand, hvor der sker en immunmodulering. Man taler ofte om, at graviditeten i sig selv medfører en immunosuppressiv tilstand. Tilfældet er, at der er tale om en noget mere kompleks tilstand, hvor immunsystemet er aktivt, men tilpasset de forskellige behov igennem graviditeten (18).

I den tidlige graviditet ses et aktivt immunrespons ved implantationsstedet. Dette respons er med til at beskytte og facilitere graviditeten. Simplificeret kan dette ses som en proinflammatorisk tilstand, som fortsætter igennem hele første og tidligt andet trimester.

Derefter ses en antiinflammatorisk tilstand, hvilket i nogle studier også er blevet bekræftet ved, at patienter med autoimmune sygdomme som multipel sklerose og rheumatoid arthritis oplever en bedring i deres sygdom under graviditeten (19).

I sidste del af graviditeten ses igen en proinflammatorisk tilstand (18).

Galdesten, akut cholecystit og akut pankreatit under graviditet

Galdesten

Stigning i kvindelige kønshormoner samt vægtøgning i løbet af graviditeten, øger risikoen for at danne galdesten [10]. Årsagen til dette er bl.a., at dannelsen af kolesterol øges med stigende østrogenniveau. Progesteron reducerer sekretionen af galdesaft og samtidig nedsættes den glatte muskulaturs motilitet. Når galdeblærens motilitet nedsættes, disponerer dette yderligere til dannelse af sludge og/eller galdesten, hvilket kan medføre irritation og inflammation i galdeblæren. Har kvinden dannet galdesten før opnået graviditet, vil en tredjedel få galdestensrelaterede symptomer [10].

Under graviditeten behandles ukompliceret galdestenssygdom med smertestillende. Ift. valg af smertestillende henvises til lokal instruks samt DSOGs instruks om anvendelse af NSAID under graviditet [11]. Når kvinden har født, kan hun ved fortsatte gener henvises til parenchymkirurgisk afdeling og derfra evt til laparoskopisk cholecystektomi.

Akut cholecystit

Akut cholecystit er den 2. hyppigste årsag til akut abdomen hos gravide med en incidens på 1-6/1000 gravide [12]. Diagnosen stilles på baggrund af klinik, biokemi samt ultralyd af abdomen. Kliniske symptomer er som ved galdesten, dvs. turevise smerter af minutter til flere timers varighed, ofte udløst efter madindtag. Objektivt findes direkte ømhed svt. øvre højre abdominale kvadrant. Udvikles der feber eller forhøjede infektionstal, må akut cholecystit mistænkes. Diagnosen stilles ved ultralyd eller MR [13]. Den anbefalede behandling af akut cholecystit er laparoskopisk fjernelse af galdeblæren. Et nyligt, stort registerstudie har vist at konservativ behandling øger komplikationsrisikoen for mor og barn [14].

Hvis ultralyd ikke viser galdesten eller fortykket galdeblærevæg, kan appendicit overvejes som differential-diagnostisk mulighed. Tryk fra uterus kan displacere appendix til øvre højre kvadrant og således imiterer galdeblæresmerter. Dog skal sten i de dybe galdeveje have in mente og overvejes ved stærke vedvarende smerter og forhøjede/stigende levertal, hvor MRCP kan stille diagnosen.

Akut pankreatit

Obstruerende og passerende sten i galdevejene kan medføre pankreatit, og galdesten er den hyppigste årsag til sygdommen. Akut pankreatit kan dog også opstå på ikke-obstruktiv baggrund, hvor ætiologien kan være alkoholoverforbrug, medikamentel, hypertriglyceridæmi, hyperparathyroidisme, hypercalcæmi, autoimmun ætiologi, infektiøse årsager, neoplasier eller genetisk prædisponering [15].

Akut pankreatitis er sjælden hos gravide, og den estimerede incidens er 1/1000 graviditeter [16] til 1/3000 [17]. Diagnosen stilles på baggrund af mindst 2 ud af 3 følgende kriterier: 1) akut opståede abdominal-smerter 2) P-amylase over 3 gange øvre referencegrænse 3) billeddiagnostik. Hos ikke-gravide er CT 1. valg. Hos gravide må ultralyd anvendes, og hvis denne er inkonklusiv, kan overvejes MR. Behandlingen af akut pankreatit hos gravide er en specialist-opgave, og mavetarmkirurgisk bagvagt skal kontaktes, såfremt denne diagnose mistænkes.

Referencer

1. Westbrook, R.H., G. Dusheiko, and C. Williamson, *Pregnancy and liver disease*. J Hepatol, 2016. **64**(4): p. 933-45
2. Henry, F., et al., *Blood vessel changes during pregnancy: a review*. Am J Clin Dermatol, 2006. **7**(1): p. 65-9.
3. Walker, I., L.C. Chappell, and C. Williamson, *Abnormal liver function tests in pregnancy*. Bmj, 2013. **347**: p. f6055.
4. Teasdale, S. and A. Morton, *Changes in biochemical tests in pregnancy and their clinical significance*. Obstet Med, 2018. **11**(4): p. 160-170.
5. Ranganath, L., et al., *Biochemical diagnosis of placental infarction/damage: acutely rising alkaline phosphatase*. Ann Clin Biochem, 2008. **45**(Pt 3): p. 335-8.
6. Cattozzo, G., et al., *Reference values for alanine aminotransferase, α -amylase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase and lactate dehydrogenase measured according to the IFCC standardization during uncomplicated pregnancy*. Clin Chem Lab Med, 2013. **51**(10): p. e239-41.
7. Karsenti, D., et al., *Serum amylase and lipase activities in normal pregnancy: a prospective case-control study*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(3): p. 697-9.
8. Johnson, A., et al., *Significantly Elevated Serum Lipase in Pregnancy with Nausea and Vomiting: Acute Pancreatitis or Hyperemesis Gravidarum?* Case Reports in Obstetrics and Gynecology, 2015. **2015**: p. 359239.
9. Gong, J.M., Y. Shen, and Y.X. He, *Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period*. J Clin Lab Anal, 2016. **30**(6): p. 912-917.
10. Woodhead, N., et al., *Surgical causes of acute abdominal pain in pregnancy*. The Obstetrician & Gynaecologist, 2019. **21**(1): p. 27-35.
11. DSOG, *Behandling af akutte og kroniske smerter hos gravide*. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/579a3aa320099e24a49bb68f/1469725350260/160211+Behandling+af+akutte+og+kroniske+smerter+hos+gravide.pdf>, 2016.
12. Shervington, J.P. and C. Cox, *Abdominal pain in pregnancy: diagnosis, surgery and anaesthesia*. The Obstetrician & Gynaecologist, 2000. **2**(1): p. 17-22.
13. Yokoe, M., et al., *Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos)*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2018. **25**(1): p. 41-54.
14. Rios-Diaz, A.J., et al., *Is It Safe to Manage Acute Cholecystitis Nonoperatively During Pregnancy?: A Nationwide Analysis of Morbidity According to Management Strategy*. Annals of Surgery, 2020. **272**(3): p. 449-456.
15. Papadakis, E.P., et al., *Acute pancreatitis in pregnancy: an overview*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2011. **159**(2): p. 261-266.
16. Nair, U., *Acute abdomen and abdominal pain in pregnancy*. Current Obstetrics & Gynaecology, 2003. **13**(1): p. 14-20.
17. Eddy, J.J., et al., *Pancreatitis in pregnancy*. Obstetrics and gynecology, 2008. **112**(5): p. 1075-1081.
18. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. Am J Reprod Immunol

[Internet]. 2010 Mar 29;63(6):425–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>

19. Fuhler GM. The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2020 Feb;44–45:101671. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691820300068>

Leverprocesser i graviditeten

Definition

Opdeles i cystiske og solide processer. Kan desuden opdeles i benigne og maligne leverprocesser.

Prævalens

Leverprocesser blandt kvinder i den reproduktive alder er sjældne.

Dog er incidensen stigende - formentlig pga. hyppigere anvendelse af ultralyd under graviditeten (1).

Ætiologi

Arvelige, metaboliske, infektiøse, neoplastiske eller forårsaget af miljøpåvirkninger.

Risikofaktorer

Alkohol, viral hepatitis eller metaboliske sygdomme.

Klinik

De fleste leverprocesser er asymptomatiske og opdages tilfældigt. Hormonelle forandringer under graviditeten kan medføre vækst og resultere i kompression af omkringliggende strukturer, blødning og hæmatomdannelse. Symptomerne kan fejltolkes som dyspepsi, galdevejssygdom, obstipation eller appendicit.

Diagnostik

Billeddiagnostik, blodprøver og i sjældne tilfælde biopsi ved mistanke om malignitet.

Blodprøver tages rutinemæssigt, heriblandt bilirubin, alkalisk phosphatase, ALAT, gamma-glutamyltransferase og LDH. Dog vil referenceværdierne være ændrede pga. graviditet (2). Tumormarkører inkl. alfa-føtoprotein, CA-19-9 og CEA er ofte vanskelige at tolke under graviditet (3). Viral serologi for hepatitis C og B, hæmokromatose, alfa-1 antitrypsinmangel, Wilsons sygdom og antistofscreeninger kan anvendes ved processer af usikker oprindelse (4).

Ved billeddiagnostik af leverprocesser anvendes oftest ultralyd, CT eller MR scanning. Ved CT-scanning udsættes patienten og fosteret for røntgenbestråling i modsætning til ved ultralydsscanning og MR-scanning, hvorfor CT-scanning ikke er første valg hos en gravid kvinde, men det er ikke kontraindiceret.

I de næste afsnit gennemgås de hyppigste leverprocesser.

Hepatiske hæmangiomer

Hæmangiomer er den hyppigste benigne leverproces og ses hos 2–20% af raske personer (5). Hæmangiomer er rigt vaskulariserede, langsomt voksende tumorer opstået fra vaskulære endothelceller og opdages ofte ved UL. MR-scanning kan anvendes til karakteristik og endelig diagnosticering under graviditeten (6). Nogle hæmangiomer har østrogenreceptorer, og accelereret vækst er observeret under graviditet og ved længerevarende brug af orale antikonceptiva (5).

Hæmangiomer giver sjældent symptomer, men kan debutere med nekrose, infarkt eller tromber i tumoren. Meget sjældent kan de rumpere ind i peritonealhulen og forårsage betydelig blødning. Hæmangiomer over 10 cm i diameter eller hurtigt voksende læsioner har en øget risiko for ruptur.

Ekstremt sjældent ses Kassabach – Merritt syndrome, en triade af meget store eller hurtigt voksende hæmangiomer, trombocytopeni og hypofibrinogenæmi, som kan medføre betydelige komplikationer (6).

Der er manglende evidens for, at risikoen for signifikante komplikationer til hæmangiomer er øget under graviditet. Dog er der i case reports beskrevet ruptur blandt gravide (6,7).

Hæmangiomer kan i de fleste tilfælde behandles konservativt. Hæmangiomer >5 cm i diameter bør monitoreres tættere end mindre hæmangiomer. Aktuelt foreligger der ingen guidelines angående hyppighed af UL under graviditet. Indikation for intervention inkluderer forværring af symptomer, vækst af tumor, usikker diagnose eller blødning (5). Hvis muligt bør interventioner i form af embolisering, enuklation eller resektion udskydes til perioden efter fødslen.

Fokal nodulær hyperplasi (FNH)

FNH er en benign levertumor, der ses blandt 3% af voksne, og den er dermed den 2. hyppigste benigne levertumor (5). De fleste (80–90%) tilfælde opstår blandt kvinder i den reproduktive alder. FNH er ofte asymptomatisk med en meget lille risiko for ruptur, og er ikke associeret med malign transformation. Det er usikkert, hvorvidt høj østrogeneksponering er associeret med risiko for komplikationer inkl. ruptur (8,9). Dog er der beskrevet komplikationer til FNH under graviditet i form af fornemmelse af udfyldning og smerter i øvre højre kvadrant (10). Hvis det er nødvendigt med diagnostisk afklaring, eller man overvejer intervention, kan man scanne gravide med FNH. Intervention i form af resektion foretrækkes hos kvinder, hvor diagnosen er usikker eller ved udtalte symptomer.

Leveradenomer

Leveradenomer er sjældne læsioner, som opstår stort set udelukkende blandt unge kvinder med tidligere forbrug af orale antikonceptiva (4,12). Incidensen er estimeret til 3-4 tilfælde pr. 100.000 kvinder (23) Leveradenomer er rigt vaskulariserede tumorer med svagt bindevæv og dermed øget risiko for ruptur og blødning. De hormonelle påvirkninger under graviditet kan medføre tumorvækst og øget risiko for komplikationer (13).

Leveradenomer er oftest asymptomatiske, men livstidsrisikoen for blødning og ruptur er henholdsvis 27% og 15.8% (14). Blødning i læsioner mindre end 5 cm er sjældne, men der er rapporteret tilfælde af blødning i læsioner helt ned til 1 cm (15). Adenomer større end 10 cm er i størst risiko for at forårsage blødning. Leveradenomer kan vokse under graviditet, og man skal derfor være opmærksom ved mindre adenomer diagnosticeret i 1. trimester (12). Et studie påviste vækst af leveradenomer blandt 25% af gravide kvinder kendt med leveradenom, og forfatterne foreslår derfor, at man udfører intervallscanninger under graviditeten hos disse kvinder (16). Risikoen for ruptur er højst sandsynligt størst i 3. trimester, formentlig pga. den øgede cirkulation af østrogen i kombination med den øgede blodgennemstrømning af leveren og øgede

vaskularisering (6). Akut levertur i peritonealhulen er associeret med en øget risiko for maternel og føtal mortalitet på henholdsvis 44% og 38% (6). Øget anvendelse af UL har dog øget sandsynligheden for tidligere diagnostisk og sænket risikoen for akut levertur (17).

Ved akut blødning anses arteriel embolisering som førstevalg (18), men akut kirurgisk intervention i form af midlertidig standsning af blødningen eller resektion kan være livreddende. Planlagt resektion i ikke-gravid tilstand er optimal for leveradenomer større end 5 cm eller ved symptomer (4,15).

Risikoen for malign transformation af leveradenomer antages at være mellem 4,2-10% (18,19).

Hepatocellulært carcinom (HCC)

Incidensen af HCC i Danmark er svagt stigende formentlig pga. den øgede incidens af cirrose på baggrund af fedme. Dog er risikoen for HCC blandt gravide ekstremt lille.

Væksten af HCC kan accelereres under graviditeten formentlig betinget af den hormonelle påvirkning og immunologiske ændringer (20). Overlevelsen ser ud til at være dårligere blandt gravide sammenlignet med ikke-gravide, selvom den overordnede forventede levetid med HCC er forbedret pga. bedre behandlingsmuligheder (20,21).

Der er beskrevet spontan ruptur af HCC under graviditet (22). Rådgivning af fertile og gravide kvinder med HCC, specielt på baggrund af levercirrose, bør foregå i multidisciplinære teams.

Generelle antenatale, perinatale og postpartum overvejelser ved leverprocesser

Antenatale overvejelser

Ved kendte leverprocesser anbefales drøftelse med obstetrikere og hepatolog før graviditet.

Behandling før graviditet anbefales. Ved leverprocesser diagnosticeret i tidlig graviditet kan man overveje at afslutte graviditeten og fuldføre en evt. behandling. Der er ikke evidens for at fraråde graviditet hos kvinder med FNH uanset størrelsen på læsionen (9).

Perinatale overvejelser

Risikoen for uplanlagt præterm fødsel er lille, bortset fra i tilfælde med akut ruptur. Ved tiltagende smerter pga. vækst eller kompression kan man overveje, om der er indikation for tidlig igangsættelse. Der er ikke evidens for fordele ved vaginal fødsel versus sectio blandt kvinder med hæmangiomer eller FNH (24). Risikoen for ruptur af leveradenom under vaginal fødsel er beskrevet, men i dag anses vaginal fødsel for at være en sikker forløsningsmetode (12, 24). Det bedste tidspunkt at foretage resektion af adenomer eller andre leverprocesser større end 5 cm er i 2. trimester (25).

Postpartum

Risikoen for ruptur som følge af leveradenom er størst post partum (26), da faldet i maternelle hormoner udgør en risiko for degenerative forandringer i adenomer, hvilket kan medføre blødning (6). Forløsning medfører således ikke en afslutning på højrisikoperioden, og tæt follow-up af disse patienter er nødvendig.

Konklusion

Størstedelen af leverprocesser er benigne og de fleste vil ikke medføre komplikationer under graviditet. Da det er vanskeligt at forudsige hvilke patienter, der vil opleve komplikationer under en graviditet, bør patienterne følges tæt under og efter graviditet.

Referencer

1. de Rave S, Hussain SM. A liver tumour as an incidental finding: differential diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 3781–6.
2. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27:835–53.
3. Ercan S, Kaymaz O, Yucel N, Orcun A. Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:579–84.
4. van Aalten SM, Terkivatan T, de Man RA, van der Windt DJ, Kok NF, Dwarkasing R, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular adenoma in the Netherlands: similarities and differences. *Dig Surg* 2010;27:61–7.
5. Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:401–12.
6. Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 2004;187: 181–91.
7. Krasuski P, Poniecka A, Gal E, Wali A. Intrapartum spontaneous rupture of liver hemangioma. *J Matern Fetal* 2001;10:290–2.
8. Lizardi-Cervera J, Cuellar-Gamboa L, Motola-Kuba D. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: a review. *Ann Hepatol* 2006;5:206–11.
9. Rifai K, Mix H, Krusche S, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:88–92.
10. Byrnes V, Cardenas A, Afdhal N, Hanto D. Symptomatic focal nodular hyperplasia during pregnancy: a case report. *Ann Hepatol* 2004;3:35–7.
11. Weimann A, Mossinger M, Fronhoff K, Nadalin S, Raab R. Pregnancy in women with observed focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998;351:1251–2.
12. Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, Kok NF, de Man RA, Terkivatan T, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 2011;54:553–8.
13. van Aalten SM, Witjes CDM, de Man RA, Ijzermans JNM, Terkivatan T. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? *Liver Int* 2012;32:28–37.
14. van Aalten SM, de Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99:911–6.
15. Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2795–803.
16. Gaspersz MP et al. Growth of hepatocellular adenoma during pregnancy: A prospective study. *J Hepatol* 2020 Jan;72(1):119-124.
17. Broker ME, van Aalten SM, Ijzermans JN, Dwarkasing RS, Steegers EA, de Man RA. Hepatocellular adenomas and pregnancy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A5102.
18. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698–705.
19. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB* 2010;12:509–22.

20. Lau WY, Leung WT, Ho S, Lam SK, Li CY, Johnson PJ, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. *Cancer* 1995;75:2669–76.
21. Choi KK, Hong YJ, Choi SB, Park YN, Choi JS, Lee WJ, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy: is hepatocellular carcinoma more aggressive in pregnant patients? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:422–31.
22. Hsu KL, Ko SF, Cheng YF, Huang CC. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;98:913–6.
23. Baum J., Bookstein J., Holtz F., Klein E. (1973) Possible Association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet*. 2:926–929.
24. The management of pregnancy in women with hepatocellular adenoma: a plea for an individualized approach. Bröker ME, Ijzermans JN, van Aalten SM, de Man RA, Terkivatan T. *Int J Hepatol*. 2012;2012:725735.
25. Visser BC, Glasgow RE, Mulvihill KK, Mulvihill SJ. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg*. 2001;18(5):409-17.
26. Milburn J, Black M, Ahmed I, McLeman L, Straiton J, Danielian P. Diagnosis and management of liver masses in pregnancy. *The obstetrician and gynaecologist*. 2016;18:43-51.

Præeksisterende og kroniske leversygdomme

Viral hepatitis

Globalt set er viral hepatitis den mest almindelige årsag til hepatisk dysfunktion og gulsot hos gravide kvinder (ref 1).

Årsagerne kan bl.a. være:

Hepatitis vira A, B, C, D eller E

Cytomegalovirus (CMV)

Epstein-Barr virus (EBV)

Herpes simplex virus (HSV)

Følgende sygdomme og patogener kan også medføre hepatitis, men dækkes ikke her: Dengue-feber, malaria, leptospirose, Q feber, Tyfus, varicella-zoster virus, gul feber.

Generelt adskiller det kliniske billede hos gravide sig ikke fra det kliniske billede hos ikke-gravide – dog med to meget vigtige undtagelser: Hepatitis E og Herpes simplex viral hepatitis.

Virus	Transmission	Vertikal transmission	Behandling til beskyttelse af barnet
Hepatitis A	Fækal-oral	Sjælden	Immunoglobuliner ved fødsel, hvis nylig infektion hos mor
Hepatitis B	Blod Sexuel kontakt Fra mor til barn ved fødsel (vertikalt)	Ofte	Immunoglobulin og vaccination på fødeafdelingen Vaccination ved 1,2 og 12 måneder hos egen læge
Hepatitis C	Blod	Sjælden	Ingen
Hepatitis D	Blod	Sjælden	Immunoglobuliner og vaccination som ved Hepatitis B
Hepatitis E	Fækal-oral	Ikke sjælden	Ingen

Hepatitis A: Infektion i graviditeten har et klinisk billede som hos ikke-gravide, og fulminant hepatitis er sjælden (ref 2). Til trods for hepatitis A virus infektion i graviditeten ikke udgør en stor risiko for maternel eller neonatal morbiditet, har in utero infektion været associeret med føtal meconium-peritonitis, neonatal cholestase og præterm fødsel (ref 3-5). Man kan derfor overveje, at kvinder i risiko for hepatitis A infektion vaccineres. Gravide med hepatitis A kan som udgangspunkt anbefales vaginal fødsel. Der er ikke fundet litteratur omhandlende brug af skalp-pH og/eller skalpelektrode hos gravide med hepatitis A.

Hepatitis B: HBV-infektion er meget udbredt på verdensplan - særligt i Asien, Afrika, en del østeuropæiske lande og Grønland. I Danmark er det overvejende personer født i lande med

høj HBV forekomst og personer med intravenøst stofmisbrug samt partnere til disse, der har kronisk HBV-infektion. Statens Serum Institut anslår, at der nu findes ca. 15.000 personer med kronisk hepatitis B i Danmark, overensstemmende med at man blandt gravide har påvist en prævalens på 0,2 - 0,3% (ref 6).

Gravide med kronisk HBV-infektion vil oftest være symptomfri og uden særlige komplikationer i graviditeten, men der er op til 70% risiko for, at barnet smittes ved fødslen. Risikoen for smitte er størst, hvis moderen er både hepatitis B surface antigen (HBsAg) positiv og hepatitis B e-antigen (HbeAg) positiv (vertikal transmission 95%). Måling af HBV DNA har erstattet e-antigen som den mest sensitive test af viral aktivitet. Jo højere virus load, jo højere risiko for smitte (14).

Hvis barnet smittes perinatalt, udvikler ca 40% en kronisk HBV-infektion med senere risiko for udvikling af levercirrose og leverkræft, og de vil kunne føre smitten videre (ref 6-7). Risikoen for smitteoverførsel fra mor til barn kan nedsættes, hvis der umiddelbart postpartum gives hepatitis B immunoglobulin og hepatitis B-vaccination til den nyfødte efterfulgt af yderligere 3 hepatitis B-vaccinationer, når barnet er henholdsvis 1, 2 og 12 måneder gammelt.

Generel screening af gravide blev gjort permanent fra 1. november 2007. Siden 2008 er mellem 0 og 3 børn om året blevet smittet med HBV-infektion ved fødslen (mod mellem 4 og 13 børn årligt i årene forinden).

Ved rettidig neonatal immunoprophylakse nedsætter forløsning ved sectio ikke risikoen for smitte ved vertikal transmission (ref 30+31) og kan derfor ikke anbefales. Varighed af vandafgang og fødslen afficerer ligeledes ikke risikoen for vertikal smitte ved rettidig neonatal immunoprophylakse (ref 31). Der er ikke fundet litteratur omhandlende brug af skalp-pH og/eller skalpelektrode hos gravide med hepatitis B.

Mødre med hepatitis B kan amme uden risiko for barnet, når vaccinationsserien er påbegyndt (SST).

HBV-infektion er anmeldelsespligtig, og der foretages anmeldelse via en formular til Styrelsen for Patientsikkerhed og Statens Serum Institut.

Alle gravide undersøges for HBV-infektion ved første graviditetsundersøgelse hos egen læge (samme blodprøve som anvendes til undersøgelse af blodtype, blodtypeantistoffer, hiv og syfilis)	A
Hos risikogrupper bør gentagne undersøgelser overvejes hvis relevant, samt test af partner/barnefar	A
Ved rettidig neonatal immunoprophylakse kan der stiles mod vaginal fødsel	B
Mødre med HBV kan amme uden risiko for barnet, når vaccinationsserien er påbegyndt	A
Ved positivt svar skal egen læge informere pt om svar og henvise til infektionsmedicinske afdeling samt sikre at fødeafdelingen får besked, og det påføres i vandrejournalen.	A

Egen læge står for screening af husstandsmedlemmer til patienter med nyopdaget HBV-infektion	
--	--

Hepatitis C: HCV forekommer globalt. I Danmark er hovedparten smittet via blod ved stofmisbrug. Risikoen for smitte fra mor til barn ved fødsel er lille (< 5%), og det er ikke muligt at forebygge den lille smitterisiko (ref 8). Der er ingen særlige anbefalinger for gravide, men risikogrupper bør generelt screenes (SST). Alle patienter med HCV-infektion henvises til udredning på infektionsmedicin afdeling. Et studie har fundet en højere risiko for intrahepatisk cholestase associeret med HCV infektion (ref 9), og en metaanalyse fandt en signifikant højere risiko for præterm fødsel samt intrauterin væksthæmning og lav fødselsvægt (ref 8 og 10).

Der er ikke evidens for, at fødselsmåde influerer på risikoen for vertikal transmission (ref 11). Som udgangspunkt kan der derfor stiles mod vaginal fødsel. Der er ikke fundet litteratur omhandlende brug af skalp-pH og/eller skalpelektrode hos gravide med hepatitis C. Der er ikke grund til at fraråde graviditet og amning hos kvinder med kendt HCV-infektion (ref 6 og 11).

Hepatitis delta virus: Dette virus findes kun hos HBsAg-positive mennesker, hvoraf de fleste vil være HbeAg-negative. WHO estimerer, at 5% af kroniske HBV-bærere har en co-infektion med HDV. Forebyggelse af HBV infektion eller transmission vil derfor også forhindre HDV infektion. Graviditetskomplikationer relateret specifikt til gravide med HBV/HDV er ikke rapporteret. Der er ikke kontraindikation for amning, når vaccination af barnet er påbegyndt (ref 12). Der er ikke fundet litteratur omhandlende brug af skalp-pH og/eller skalpelektrode hos gravide med hepatitis delta virus.

Hepatitis E: Transmitteres fækalt-oralt. Der er set talrige epidemier i forbindelse med kontamineret vand i u-lande. Hos den ikke-gravide kvinde medfører det et mildt, selvbegrænsende sygdomsforløb. Blandt gravide kvinder er der en velbeskrevet, men uforklarlig øget mortalitetsrate ved akut infektion med HEV, specielt hvis virus pådrages i 3 trimester (ref 13). Der ses en øget incidens af hepatisk encephalopati og fulminant leversvigt. Risikoen for fulminant leversvigt ved en akut HEV infektion i graviditeten er 15-20%, måske op til 50% med en mortalitetsrate på 5% (ref 2+14+15). Kvinder med HEV infektion i graviditeten har også en højere risiko for obstetriske komplikationer inklusiv antepartal og postpartum blødning samt intrauterin fosterdød (ref 16).

Vertikal smitte sker hos op til 46% af HEV IgM-positive kvinder (ref 17 og 18). Nyfødte, der er afficerede af vertikal smitte og hepatitis kan præsentere sig med gulsot, hepatosplenomegali, RDS og sepsis (ref 18). HEV infektion i en eksperimentel kanin-model har demonstreret vertikal transmission med replikation af HEV i placenta, hvilket muligvis kan forklare det dårlige outcome i graviditet (ref 19). Behandlingen er støttende, da ribavirin er kontraindiceret grundet dens teratogene effekt (ref 20+21). Der er publiceret to case rapporter om levertransplantation ved akut leversvigt på baggrund af HEV hos en gravid kvinde (ref 22+23). Hvis diagnosen mistænkes eller er konfirmeret, skal patienten hurtigst muligt henvises til et hospital med en hepatologisk afdeling. Amning kan formentlig ikke tilrådes hos kvinder med akut HEV infektion, da der findes HEV RNA i brystmælk (ref 12).

Blandt gravide kvinder ses en øget mortalitetsrate ved akut infektion med HEV, specielt hvis virus pådrages i 3 trimester
Risikoen for fulminant leversvigt ved en akut HEV infektion i graviditeten er 15-20%, måske op til 50% med en mortalitetsrate på 5%
Hvis diagnosen mistænkes eller er konfirmeret, skal patienten hurtigst muligt henvises til et hospital med en hepatologisk afdeling.

Hepatitis forårsaget af CMV: CMV infektion i graviditeten er oftest med minimale materielle konsekvenser, men der er beskrevet cases hvor akut CMV infektion i graviditeten fører til akut hepatitis, ALFP- eller HELLP-lignende syndromer (ref 24).

Hepatitis forårsaget af EBV: Som oftest asymptomatisk forhøjelse af transaminaser, som er selvlimiterende. Generelt er forløbet af EBV hepatitis hos den gravide kvinde mildt (ref 25). Kvinder med EBV-infektion kan amme.

Hepatitis forårsaget af herpes simplex virus: Det er en sjælden tilstand, men kan medføre fulminant hepatitis hos den gravide kvinde med en associeret høj mortalitetsrate. Immunosuppression er en risikofaktor. Det kliniske billede inkluderer feber og abdominal smerter. Der ses forhøjede transaminaser evt med koagulopati, men sædvanligvis ingen gulsot. Mucokutane læsioner ses kun hos ca 50% (ref 26+27). Eftersom infektionen som regel er dissemineret, kan patienterne have associeret pneumoni eller encephalit. Behandling med aciclovir i.v. skal påbegyndes omgående, hvis herpes simplex infektion mistænkes (ref 28).

HSV hepatitis i graviditeten forveksles let med graviditets-specifikke lever sygdomme såsom HELLP og AFLP. Feber er dog ikke et symptom ved de to sidstnævnte tilstande. Følgende test kan udføres ved mistanke om HSV hepatitis: HSV IgG og IgM, HSV DNA (PCR metode), HSV antigen og blodtykning (ref 29) Histologi er karakteristisk, og CT viser multiple 1 cm hypovaskulære områder med infarkt (ref 26).

Hepatitis forårsaget af herpes simplex virus er en sjælden tilstand, men kan medføre fulminant hepatitis hos den gravide kvinde med en associeret høj mortalitetsrate
Klinisk billede med feber og abdominal smerter, ikke gulsot. Forhøjede transaminaser. Evt mucokutane læsioner og associeret pneumoni eller encephalit.
Behandling med aciclovir i.v. skal påbegyndes omgående, hvis herpes simplex infektion mistænkes
Histologi (leverbiopsi) er karakteristisk

Referencer:

- 1.Licata A, Ingrassia D, Serruto A et al. Clinical course and management of acute and chronic viral hepatitis during pregnancy. *J Viral Hepat* 2015; 22: 515-523.
- 2.Devarbhavi H, Kremers WK, Dierkhising et al. Pregnancy-associated acute liver disease and acute viral hepatitis.: differentiation, course and outcome. *J Hepatol* 2008; 49: 930-935.
- 3.Urganci N, Arapoglu M, Akyildiz B et al. Neonatal cholestasis resulting from vertical transmission of hepatitis A infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 381-382.
- 4.Watson JC, Fleming DW, Borella AJ et al. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993; 167: 567-571.
- 5.Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labour. *Gastroenterology* 2006; 130: 1129-1134.
- 6.SST: Screening i svangreomsorgen 2012 samt udkast til nye retningslinjer for svangreomsorgen 2020.
- 7.Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV-infection? *Emerg Microbes Infect.* 2015 May; 4(5): e30.
- 8.Page C, Hughes B, Ree E et al. Hepatitis C in Pregnancy: Review of Current Knowledge and Updated Recommendations for Management. *Obstet Gynecol Surv* 2017 Jun; 72(6): 347-355.
- 9.Belay T, Woldegiorgis H, Gress T et al. Intrahepatic cholestasis og pregnancy with concomitant hepatitis C virus infection. *Eur J gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 372-374.
- 10.Huang QT, Huang Q, Zhong M et al. Chronic hepatitis C viral infection is associated with increased risk of preterm birth; a meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2015.
- 11.Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J of Hepat* 2016; vol 64: 933-945.
- 12.Seto M, Cheung K, Hung I. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 68 (2020): 44-53.
- 13.Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477-2488.
- 14.Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*, fifth edition.
- 15.Rasheeda CA, Navaneethan U, Jayanthi V. Liver disease in pregnancy and its influence on maternal and fetal mortality: a prospective study from Chennai, Southern India. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 362-364.
- 16.Patra S, Kumar A, Trivedi SS et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007; 147: 28-33.
- 17.Sharma S, Kumar A, Kar P et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 2017; 24(11): 1067-75.
- 18.Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345(8956): 1025-26.
- 19.Xia J, Liu I, Wang I et al. Experimental infection of pregnant rabbits with hepatitis E virus demonstrating high mortality and vertical transmission. *J Viral Hepat* 2015.
- 20.Kamar N, Abravanel F, Lhomme S et al. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 20-27.
- 21.Lee KY, Hung CC. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 2247.
- 22.Bertuzzo VR, Ravaioli M, Morelli MC et al. Pregnant woman saved with liver transpantation from acute liver failure due to hepatitis E virus. *Transpl Int* 2014; 27: e87-e89.
- 23.Babu R, Khanianchalil K, Sahadevan S et al. Liver transplantation for acute liver failure due to hepatitis E in a pregnant patient. *Indian J Anaesth* 2008 nov; 62(11): 908-910.
- 24.Ohkuchi A, Minakami H, Suzuki I et al. Liver dysfunction in late pregnancy: cytomegalovirus-induced hepatitis or the HELLP syndrome? *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27(6): 319-323
- 25.Avgil M, Ornoy A. herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infection in pregnancy: consequences of neonatal and intrauterine infection. *Reprod Toxicol* 2006; 21(4): 436-445.

26. Mortelet KJ, Barish MA, Yucel KE. Fulminant herpes hepatitis in an immunocompetent pregnant woman: CT imaging features. *Abdom Imaging* 2004; 29: 682-684.
27. Frederick DM, Bland D, Gollin Y. Fatal disseminated herpes simplex virus infection in a previously healthy woman. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47: 591-596.
28. Klein NA, Mable WC, Shaver DC et al. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology* 1991; 100: 239-244.
29. Zhao H, Dai Y, Zhou Y. Overview of infection causing hepatitis other than non-A to E hepatitis during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 68 (2020): 89-102.
30. Hu Y, Chen J, Wen J et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13; 119.
31. Cheung K, Seto M, So P et al. The effect of rupture of membranes and labour on the risk of hepatitis B vertical transmission: prospective multicentre observational study. *Eur J Obst & Gynecol and Repro Biology* 2019; vol 232: 97-100.

Levercirrose

Diagnosen kan stilles histologisk eller på basis af kliniske og parakliniske kriterier (>5 spider naevi, ascites, oesofagusvaricer, forhøjet INR, lave thrombocytter og lav albumin) kombineret med ultralyd (puklet leveroverflade og splenomegali). Cirrose er slutstadiet af mange leversygdomme og er et klinisk syndrom som følge af kompromitteret leverfunktion. Graden af cirrose klassificeres efter Child-Pugh-score og MELD-score (se bilag). Prævalensen er ca. 15.000 og incidensen ca. 2.500 nye registrerede tilfælde årligt i DK. Ca. halvdelen af tilfældene er alkoholrelaterede; hernæst såkaldt non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) betinget cirrose.

Kvinder med levercirrose er pga forstyrrelser i gonade-aksen ofte sub- eller infertile. Risiko for komplikationer ved graviditet hos kvinder med levercirrose afhænger af graden af leverdysfunktion og portal hypertension (Child-Pugh og MELD scoren) (6), hvorfor individualiseret prækonceptionel rådgivning er vigtig. I tidligere studier ser man øget risiko for spontan abort, præterm fødsel og intrauterin fosterdød (6). Cirrose-relateret splenomegali kan forårsage mild aneurismer og trombocytopeni. Ledsagende portal hypertension udgør den største risiko i graviditet, hvor der er beskrevet variceblødning hos op mod 50% i denne gruppe (1), som derfor bør følges tæt. Den samlede risiko for variceblødning hos gravide med cirrose er rapporteret 18-32% (1) og størst i 2. og 3. trimester. Planlagt gastroskopi prækonceptionelt og i 2. trimester som screening må overvejes. (3, 4) Det synes tilrådeligt at anbefale banding/ligering af varicer hos gravide (2) for at undgå brug af vasokonstriktorer, men der foreligger ikke nok data på området.

Op mod 24% med cirrose oplever hepatisk dekomensation i løbet af graviditeten, og der er stor risiko for alvorlige komplikationer i form af encephalopati, spontan bakteriel peritonitis og fulminant leversvigt, særligt efter en variceblødning. I dét tilfælde er levertransplantation den eneste behandling (5).

I forhold til anbefalet forløsningsmetode kan der ikke gives klare retningslinjer, men med henblik på at minimere risiko for variceblødning som følge af øget tryk under vaginal fødsel, bør sectio overvejes (7).

Referencer:

- 1: Britton RC. *Pregnancy and oesophageal varices*, Am J Surg 1982; 143, 421-425.
- 2: Starkel P., Horsmans Y., Geubel A., *Endoscopic band ligation: a safe technique to control bleeding oesophageal varices in pregnancy*. Gastrointestinal endoscopy 1998; 48, 212-214.
- 3: Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922– 938.
- 4: O'Mahony S. Endoscopy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 893– 899.
- 5: Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2479– 2488.
- 6: Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, Harrison PM, Devlin J, Heneghan MA. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:694–699.

7: Stelmach A, Stowik L, Cichon B, Lemm M, Ponski M, Kaszuba M, Bakon I, Witek . Esophageal varices during pregnancy in the course of cirrhosis. *European Review for medical and pharmacological sciences* 2020; 24 (18); 9615-9617.

Budd-Chiaris Syndrom (BCS)

Okklusion af de store levervener pga. trombose eller tumorindvækst. En akut tillukning af vena portae kan give kredsløbsshock og også tarminfarkt pga. stase i porta-gebetet. BCS udvikles over dage til uger og det kliniske billede præges af abdominalsmerter under højre kurvatur, hepatomegali, ascites og eventuelt leverinsufficiens. Ledsagende splenomegali kan forårsage trombocytopeni. Ved længerevarende portal hypertension vil billedet være præget af blødning fra oesofagusvaricer og portal hypertensiv gastropati.

Portaltrykket kan måles ved invasive metoder, men på ultralyd vil øget vena portae-diameter eller retrogradt flow give mistanke om portal hypertension.

Kvinder i den fertile alder udgør 25% af de diagnosticerede patienter med non-cirrotisk vena porta trombose. Incidens af graviditet hos kvinder med præ-eksisterende BCS er ukendt. Det er beskrevet kasuistisk (3) og ved en mindre europæisk kohorteundersøgelse fra 2010 (1), hvor der findes øget risiko for abort og præterm fødsel, men graviditet hos stabile patienter er ikke kontraindiceret.

Individualiseret antikoagulerende behandling i graviditeten er nødvendig (1). På verdensplan er 3,8-21,5% af patienter med BCS relateret til graviditet og puerperiet (2). Ætiologien er ikke fuldstændig klarlagt, men primær BCS er en vaskulær sygdom, og de kendte forskellige typer af trombofili som fx protein C og S mangel, antitrombin mangel, protrombin- og Faktor V Leiden mutation synes gennemgående hos disse patienter. Graviditet med dertilhørende hyperkoagulabilitet udgør en risiko for akut BCS.

Referencer:

1: *Pregnancy in women with portal vein thrombosis: Results on a multicentric European study on maternal and fetal management and outcome.* J Hepatol 2012 Dec; 57(6);1214-9; Hoekstra J, Seijo S, Rautou PE, Ducarme G, Boudaoud L et al.

2: *Prevalence of Budd-Chiari Syndrome during Pregnancy or Puerperium: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Gastroenterol Res Pract. 2015; 2015():839875 Ren W, Li X, Jia J, Xia Y, Hu F, Xu Z

3: *Pregnancy in Budd-Chiari Syndrome -a Case Report.* J Obstet et gynaecol India. 2019 Apr; 69(Suppl 1): 17–19.

Autoimmun hepatitis

Kronisk hepatitis med eller uden cirrose, med forekomst af autoantistoffer. Omfatter et klinisk spektrum fra akut fulminant hepatitis til inaktiv cirrose, som er til stede hos 1/3 af patienter med kronisk hepatitis på diagnosetidspunktet. Prævalens i DK er på ca. 1200, hvoraf 75% er kvinder. Incidensen i DK er på ca. 120 årligt med en to-puklet aldersfordeling i hhv. 20-års alderen og lige før menopausen (1).

Ætiologien er et samspil imellem genetiske og immunologiske forhold. Der er en association med forekomst af HLA klasse 2 vævstyperne; DR2, DR3 el DR4. Der er tale om en polygenetisk arvegang, og det giver derfor ikke mening at undersøge slægtninge genetisk. Typisk forekomst af immunoglobulin G og glat muskel antistof.

Snigende debut med dårlig almen tilstand, træthed og langsomt opstående icterus. Spider nævi af svingende intensitet og hepatomegali. Aminotransferaser kan være 10 gange forhøjet og mere alvorligt, nedsatte koagulationsfaktorer II, VII og X. Under immunosuppressiv behandling opnår mindst 90% remission. Uden behandling udvikler alle cirrose med en 5 års overlevelse på højst 25%.

Fertiliteten er i et dansk kohortestudie den samme for autoimmun hepatitis (AIH) patienter, som for kontrolgruppen. Prækonceptionel rådgivning om graviditet i stabil sygdomsfase er vigtig. Som med en del andre autoimmune sygdomme, er forløbet oftest roligt under graviditet, men det modsatte kan også ses, og immunosuppressiv behandling bør derfor fortsættes. (2) Opblussen ses især i 1.trimester og puerperitet, hvorfor tæt kontrol postpartum er vigtigt, da opjustering af immunosuppressiv behandling kan være nødvendigt (3). I et nyt review fra 2020 fastslås, at medicinsk behandling med Azathioprine og/eller prednisolon hos kvinder med AIH ikke giver øget risiko for fosterdød eller malformationer, sammenlignet med kvinder med AIH uden medicin. (4) Til gengæld har gruppen af kvinder med AIH uden medicin højere forekomst af opblussen i sygdommen i graviditeten, og blandt disse er der højere risiko for tab af leverfunktion i forhold til det prækonceptionelle udgangspunktet (3).

Kvinder med velbehandlet autoimmun hepatitis kan tilrådes graviditet og amning
Azathioprin og/eller prednisolon behandling bør fortsætte igennem graviditet og puerperium
Der er højest risiko for opblussen i 1.trimester og postpartum, hvilket kan kræve opjustering af immundæmpende behandling
Multidisciplinær håndtering i graviditeten er nødvendig

Referencer:

1: *Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study.* Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. *J Hepatol.* 2014;60:612-617.

2: *Pregnancy and birth outcomes in a Danish nationwide cohort of women with autoimmune hepatitis and matched population controls.* Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. *Alimentary pharmacology and therapeutics*, 2018 sep. vol 48; 655-663

3: *Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis.* Westbrook RH, Yemon AD., Kriese S., Heneghan MA. *J. Autoimmun* 2012;38, 239-44

4: *Autoimmune hepatitis and pregnancy.* Braga A., Vasconcelos C., Braga J. *Best Pract. & Research Clin Obstet and Gynaecol.* 2020 marts – (article in press)

Primær biliær cirrose (PBC)

Kronisk, ascenderende, destruktiv cholangitis med eller uden cirrose, ledsaget af autoantistoffer rettet imod mitokondrier. Ætiologien er en uafklaret immunmekanisme rettet imod antigener i galdevejsepithelet hos genetisk disponerede individer. Der er en prævalens på 400 i DK, hvoraf 90% er kvinder, oftest midaldrende. Incidensen er 50 nye tilfælde årligt. Sygdommen forudgås af en asymptomatisk fase af varierende varighed, formentlig 5-15 år, men kan debutere med snigende, invaliderende træthed og kløe, senere let ikterus og trykken under højre kurvatur. Symptomatisk sygdom kan vare årtier, brænder en sjælden gang ud, men kan også medføre udvikling af cirrose over 10-20 år. Asymptomatiske tilfælde opdages i stigende grad i forbindelse med screeningsundersøgelser. Basiske fosfataser er mere end fordoblede, aminotransferaser kun let forhøjede, bilirubin til en start normal eller let forhøjet, total-cholesterol er oftest forhøjet og der er hyppigt vitamin A og D mangel. Autoantistoffer af IgM-klasse og i > 90% af tilfældene mitochondrieantistof. Andre autoimmune ledsagesygdomme er hyppige; 75% har tørre øjne (som led i Sjögren), 20% har thyroiditis, 5-10% har sklerodermi. Endvidere kan reumatoid arthritis, dermatomyositis, mixed connective tissue disease og SLE forekomme. Således kan der dermed også forekomme andre typer autoantistoffer som fx anti-thyreoide antistoffer, der kan have betydning i graviditet. Ursodeoxycholsyre forsinker cirroseudviklingen og forlænger dermed tid til levertransplantation. Immunsuppression har ikke betydende effekt. Symptomatisk behandling af hudkløen kan være et stort problem og invaliderende kløe kan i sig selv bidrage til transplantationsindikation. (1)

Graviditet tolereres typisk godt hos non-cirrotiske patienter med PBC, men behandlingen er en specialistopgave. Der skal screenes for anti-Ro og anti-La antistoffer, da disse kan give føtale arytmier (6). Ursodeoxycholsyre behandling bør fortsætte under graviditet, selvom data er begrænsede (3). Kløestillende behandling er vigtig og kan kræve specialistrådgivning. Rifampicin og Cholestyramin er brugt af specialister fra 2.trimester og frem. (4) Kasuistisk er der beskrevet

brug af plasmaferese ved behandlingsresistent voldsom kløe hos disse patienter (5). Hos patienter med svær kolestase bør mangeltilstand på fedtopløselige vitaminer (A,D,E og K) undgås. Der anbefales klinisk kontrol postpartum pga risiko for opblusning af sygdommen.

Graviditet hos PBC patienter med levercirrose er forbundet med væsentlig højere risiko for maternelle og føtale komplikationer, se særskilt afsnit om cirrose. Prækonceptionel rådgivning er vigtig (1,2).

Kvinder med velbehandlet PBC kan tilrådes graviditet og amning
Screening for anti-Ro og anti-La antistoffer tilrådes. Overvej screening for øvrige fx thyreoidea-antistoffer.
Vitamin A og D mangel er hyppigt
Kløestillende behandling er en specialisopgave
Multidisciplinær håndtering i graviditeten er nødvendig

Referencer:

- 1: *Medicinsk Kompendium*, 17.udg. kap. 43.38; s. 1715-1717, Vilstrup H., Ott, P., Ring-Larsen, H.
- 2: *The European association for Study of the Liver, EASL Clinical Practical Guideline; Primary Biliary Cholangitis*. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/PBC-English-report.pdf>
- 3: *Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis*. Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, Coltescu C, Ward S, Cheung A, Hirschfield GM *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul; 12(7):1179-1185
- 4: *Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L *Gastroenterology*. 2005 Sep; 129(3):894-901.
- 5: *Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports*. Alallam A, Barth D, Heathcote EJ *Can J Gastroenterol*. 2008 May; 22(5):505-7.
- 6: *Primary biliary cholangitis treatment and management guidelines*. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, et al *British society of gastroenterology; Gut*, 2018 Sep; 67 (9);1568-1594

Portal hypertension (PH)

Portal hypertension (idiopatisk non-cirrotisk portal hypertension, portal hypertension, non-cirrotisk portal fibrose) er en heterogen gruppe af leversygdomme kendetegnet ved portal hypertension og fravær af cirrotiske forandringer i leverparenkymet. Der kan ses trombocytopeni, splenomegali og ascites.

De hæmodynamiske forandringer der opstår under graviditeten (øget blodvolumen og cardiac output, øget portalt tryk, nedsat systemisk vaskulær modstand og øget flow i kollaterale kar) forværrer den eksisterende portale hypertension, hvilket kan have den konsekvens, at allerede

eksisterende øsophagusvaricer forstørres og bløder (1). Den øgede risiko for variceblødning ses særligt i 2. trimester samt ved fødslen. Maternel mortalitet ved hver variceblødningsepisode kan være op til 20-50% (2). Levervenetrombose er også en kendte komplikation i graviditeten til PH (3).

I et nyere studie fra 2019 undersøgte man maternelt og føtalt outcome hos kvinder med idiopatisk non-cirrotisk portal hypertension ved retrospektiv journalgennemgang af journaler fra Frankrig, Spanien, Italien og England. Man identificerede 24 graviditeter blandt 16 kvinder og fandt en høj forekomst af præterm fødsel og ascites samt forværring i eksisterende ascites (3).

Baseret på den begrænsede evidens på området kan man overveje at screene gravide med PH for øsophagusvaricer i løbet af graviditeten (American College of Gastroenterology foreslår 2. trimester) (4). Såfremt der er store øsophagusvaricer, kan man overveje behandling med beta-blokkere eller ligering af varicerne ved endoskopi. Endoskopi i graviditeten betragtes som en sikker procedure.

Fødslen: Hvis muligt vurderes hurtig vaginal fødsel umiddelbart at være den sikreste forløsningsmåde, da langvarig fødsel øger risikoen for variceblødning. Der er muligvis en stor risiko for blødningskomplikationer ved sectio.

Screening for øsophagusvaricer i 2. trimester kan overvejes hos gravide med kendt portal hypertension

Referencer:

1. Aggarwal N, Negi N, Aggarwal A, Bodh V, Dhiman RK. Pregnancy with portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Jun;4(2):163-71. doi: 10.1016/j.jceh.2014.05.014. Epub 2014 Jun 23. PMID: 25755552; PMCID: PMC4116711.
2. Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003 Mar;32(1):407-36, ix. doi: 10.1016/s0889-8553(02)00071-7. PMID: 12635424.
3. Andrade F, Shukla A, Bureau C, Senzolo M, D'Alteroche L, Heurgué A, Garcia-Pagan JC, Turon F, Oberti F, Tripathi D, Roux O, Ceccaldi PF, de Raucourt E, Payancé A, Valla D, Plessier A, Rautou PE; VALDIG investigators. Pregnancy in idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: A multicentric study on maternal and fetal management and outcome. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1242-1249. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.007. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30138688.
4. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016 Feb;111(2):176-94; quiz 196. doi: 10.1038/ajg.2015.430. Epub 2016 Feb 2. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2016 Nov;111(11):1668. PMID: 26832651.

Primær scleroserende cholangit (PSC)

PSC er en idiopatisk og kolestatisk sygdom kendetegnet ved kronisk fibroserende betændelse i galdegangene (både intra- og ekstrahepatisk) (1, 2, 3). Den eneste potentielt kurative behandling for PSC er levertransplantation (4). Prævalensen er 8.5 per 100.000/år (5). 80% af individer med PSC har inflammatorisk tarmsygdom (ofte colitis ulcerosa) (1). PSC har ofte få symptomer, men ved fremskreden sygdom ses træthed, ikterus, hudkløe og vægttab.

Der foreligger begrænset mængde evidens vedrørende PSC og graviditet. Et tysk studie baseret på data (case-series) på 229 kvinder med PSC og 569 kontroller fandt, at kvinder med PSC fik lige så mange børn som kontrolgruppen og ikke havde øget risiko for spontan abort og konkluderer på den baggrund, at der ikke er tegn til nedsat fertilitet blandt kvinder med PSC. (6)

Et retrospektivt kohortestudie fra Sverige fandt en øget risiko for præterm fødsel (justeret OR 3.63, 95%CI 2.35-5.61) og kejsersnit (justeret OR 2.18, 95%CI 1.50-3.17) i graviditeter hos kvinder med PSC (baseret på mødre til 229 singleton fødsler) sammenlignet med baggrundsbefolkningen bestående af 2 mio fødsler af kvinder uden PSC. Sammenhængen var ikke påvirket af, hvorvidt de eksponerede kvinder havde inflammatorisk tarmsygdom. Der var ingen øget risiko for misdannelser, dødfødsler, neonatal mortalitet. (7) Et nyere studie baseret på case-reviews bekræfter denne formodede sammenhæng med for tidlig fødsel. (8)

Konklusion: Graviditet hos kvinder med PSC er sikkert både for mor og foster, dog med mistanke om øget risiko for præterm fødsel.

Begrænset mængde evidens omhandlende PSC og graviditet, dog er der ikke tegn til reduceret fertilitet. Der er muligvis en øget risiko for præterm fødsel blandt disse kvinder.

Referencer:

1. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis*. 2014;32(4):438-45. doi: 10.1159/000358150. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24969292.
2. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2547-2559. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452711.
3. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1161-70. doi: 10.1056/NEJMra1506330. PMID: 27653566; PMCID: PMC5553912.
4. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013 Sep;145(3):521-36. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.052. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23827861; PMCID: PMC3815445.
5. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2012 May;56(5):1181-1188. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22245904.
6. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, Rust C, Franke A, Schreiber S, Berg T, Günther R, Kreisel W, Zu Eulenburg C, Braun F, Beuers U, Galle PR, Lohse AW, Schramm C. Pregnancy in primary sclerosing

- cholangitis. Gut. 2011 Aug;60(8):1117-21. doi: 10.1136/gut.2010.228924. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21339205.
7. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, Kane S, Ekbom A, Stephansson O. A population-based cohort study of pregnancy outcomes among women with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;12(1):95-100.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.011. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23891928.
 8. Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, Heneghan MA, Baalman JH, Brennand J, Johnston T, Dockree S, Hedley C, Jarvis S, Khan S, McAuliffe FM, Mackillop L, Penna L, Smith B, Trivedi P, Verma S, Westbrook R, Winifield S, Williamson C. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. BJOG. 2020 Jun;127(7):876-884. doi: 10.1111/1471-0528.16119. Epub 2020 Mar 8. PMID: 32012415.

Wilson's sygdom (WD)

WD er en autosomal recessiv sygdom kendetegnet ved abnorm ophobning af kobber i kroppens væv. Afficerer særligt lever og hjerne. 1/90 er heterozygote, 1/30.000 er homozygote, men den registrerede årlige incidens er 1 per 1.000.000, og sygdommen må antages at være underdiagnosticeret i en vis grad. WD diagnosticeres hyppigst i alderen 10-30 år (1). Sværhedsgraden af symptomer spænder bredt fra asymptomatisk til akut/kronisk leverinsufficiens og neurologisk påvirkning (2). Behandlingen af WD er penicillamin, trientin (kobber-kelerende behandling) eller zink (mindsker kobberabsorptionen).

Der foreligger begrænset evidens omhandlende WD og graviditet, men graviditet ser umiddelbart ikke ud til at påvirket progressionen af WD (3). WD er fundet associeret med nedsat fertilitet og gentagen spontan abort (4). I et retrospektivt multicenter studie fra Tyskland og Østrig baseret på 282 graviditeter blandt 136 kvinder med WD (erkendt både før eller efter graviditeten) fandt man, at 6% af kvinderne havde forværring af biokemiske leverparametre under graviditeten, dog normaliserede disse parametre sig spontant efter fødslen. 26% af graviditeterne endte i spontan abort, og man observerede, at kvinder med erkendt WD før graviditet, og som var i medikamentel behandling, havde signifikant lavere risiko for spontan abort sammenlignet med kvinder med endnu ikke diagnosticeret WD. Blandt levendefødte børn af disse kvinder med WD havde 3% medfødte misdannelser, hvilket er sammenligneligt med risikoen hos baggrundsbefolkningen (2).

Der er ikke tilstrækkelig evidens vedrørende medikamentel behandling af WD i graviditeten til at udforme konkrete anbefalinger ift. valg af behandling, dosis etc. Den potentielle skadelige effekt ved medikamentel behandling bør vejes op imod potentielle skader ved ubehandlet WD. Der er flere case-reports beskrivende myelosuppression og embryopati forbundet med penicillaminbehandling (5, 6, 7). Ubehandlet WD kan føre til kobberaflejringer i placenta og fosterets lever og er også associeret med øget risiko for leverinsufficiens og maternel død, og skaderne ved afholdelse fra behandling kan således overstige de potentielle teratogene effekter af medikamentel behandling i graviditeten. Forebyggelse af forværring af grundsygdom hos moderen bør være det primært fokus i behandling af gravide med WD. Fra det oven for nævnte tysk-østrigske studie (2) konkluderes det, at zinkbehandling i graviditeten vurderes at være sikker, men

at reduktion i dosis af kelerende behandling kan overvejes. Såfremt der er tilstrækkelig kontrol af kobberstatus hos patienten, forbedres sandsynligheden for et godt graviditetsudfald.

Gravide kvinder med WD, samt kvinder med WD som planlægger graviditet, bør henvises til højt specialiseret afdeling med henblik på planlægning af behandling og opfølgning i graviditeten

Graviditet hos kvinder med WD, som er sufficient medikamentelt behandlet er sikkert, om end denne patientgruppe bør følges tæt under graviditeten. Kvinder bør fortsætte deres medikamentelle behandling under graviditeten.
--

Referencer:

1. Weiss KH, Stremmel W. Evolving perspectives in Wilson disease: diagnosis, treatment and monitoring. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 Feb;14(1):1-7. doi: 10.1007/s11894-011-0227-3. PMID: 22083169.
2. Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, Haag N, Freissmuth C, Reuner U, Gauss A, Stremmel W, Schilsky ML, Ferenci P, Weiss KH. Pregnancy in Wilson's disease: Management and outcome. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1261-1269. doi: 10.1002/hep.29490. Epub 2018 Feb 18. PMID: 28859232.
3. Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Res Notes.* 2013 Oct 18;6:421. doi: 10.1186/1756-0500-6-421. PMID: 24139602; PMCID: PMC4015711.
4. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Swamy HS. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2004 Jan 15;217(1):37-40. doi: 10.1016/j.jns.2003.08.007. PMID: 14675607.
5. Hanukoglu A, Curiel B, Berkowitz D, Levine A, Sack J, Lorberboym M. Hypothyroidism and dysghormonogenesis induced by D-penicillamine in children with Wilson's disease and healthy infants born to a mother with Wilson's disease. *J Pediatr.* 2008 Dec;153(6):864-6.
6. Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet A.* 2004 Jul 30;128A(3):294-8. doi: 10.1002/ajmg.a.10871. PMID: 15216551.
7. Yalaz M, Aydogdu S, Ozgenc F, Akisu M, Kultursay N, Yagci RV. Transient fetal myelosuppressive effect of D-penicillamine when used in pregnancy. *Minerva Pediatr.* 2003 Dec;55(6):625-8. PMID: 14676735.

Alfa-1-antitrypsinmangel (AAT-mangel)

Alfa-1-antitrypsin-mangel (AAT-mangel) er en arvelig sygdom karakteriseret af lave niveauer af alfa-1-antitrypsin i plasma. AAT-mangel involverer øget bindevævsdannelse, som kan resultere i levercirrose og/eller kronisk obstruktiv lungesygdom/lungeemfysem. Incidensen af det abnorme AAT-allel er ca. 2,5%, men klinisk sygdom er trods dette sjældent forekommende. Højest 10% af individer, der er homozygote, udvikler cirrose (1). Både homozygot samt heterozygot alfa-1 antitrypsin mangel kan være relateret til leversygdom, dog er sidstnævnte mere omdiskuteret. Hos homozygote individer ophobes abnormt alfa-1 antitrypsin i leveren. Hvad angår graviditetskomplikationer er lave niveauer af AAT muligvis associeret med øget risiko for præeklamsi (2) og PPRM (3, 4).

Associationen mellem AAT-mangel og graviditetsrelaterede komplikationer er undersøgt i sparsom grad, og den foreliggende evidens baserer sig primært på case-reports. Det er bl.a. rapporteret at individer med AAT-mangel har markant øget risiko for nedsat lungefunktion, præeklamsi og føtal væksthæmning i graviditeten (5, 6).

Et nyt review fra 2020 gennemgår litteraturen på området og konkluderer følgende, særligt med fokus på de respiratoriske symptomer på AAT-mangel (4) (dog skal det understreges, at der ikke findes observationelle eller randomiserede studier, der undersøger AAT-mangel og graviditet herunder behandling under graviditet og forværring af symptomer):

- Rygeophør
- Prænatal test er muligt, men har ingen indvirkning på prognosen.
- Behandling med det formål at reducere symptomer og risiko for forværring under graviditeten. Obs på at patienterne ikke ophører medikamentel behandling for luftvejssymptomer, da ubehandlet sygdom kan være korreleret med større risiko for mor og foster end medikamentel behandling.

Referencer:

1. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha₁-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455. doi: 10.1056/NEJMra1910234. PMID: 32268028.
2. Twina G, Sheiner E, Shahaf G, Yaniv Salem S, Madar T, Baron J, Wiznitzer A, Mazor M, Holcberg G, Lewis EC. Lower circulation levels and activity of α -1 antitrypsin in pregnant women with severe preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Dec;25(12):2667-70. doi: 10.3109/14767058.2012.705397. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22746289.
3. Baron J, Sheiner E, Abecassis A, Ashkenazi E, Shahaf G, Salem SY, Madar T, Twina G, Wiznitzer A, Holcberg G, Lewis EC. α 1-antitrypsin insufficiency is a possible contributor to preterm premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Jul;25(7):934-7. doi: 10.3109/14767058.2011.600369. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21843112.
4. Gaekle NT, Stephenson L, Reilkoff RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Pregnancy. COPD. 2020 Jun;17(3):326-332. doi: 10.1080/15412555.2020.1754778. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32308050.

5. Dempsey OJ, Godden DJ, Martin PD, Danielian PJ. Severe alpha1-antitrypsin deficiency and pregnancy. *Eur Respir J*. 1999 Jun;13(6):1492-4. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.13f40.x. PMID: 10445631.
6. Kennedy SH, Barlow DH, Redman CW. Pre-eclampsia in a women with homozygous PiZZ alpha-1 antitrypsin deficiency. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 Nov;94(11):1103-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb02298.x. PMID: 3501313.

Akut fedtlever (AFLP)

Definition

Der eksisterer ingen præcis definition af akut fedtlever i graviditeten (AFLP).

AFLP optræder ofte i spektrum af lidelser omkring præeklamsi, HELLP og cholestase. Tilstanden er karakteriseret ved fedtinfiltration af de små kar i hepatocytter uden inflammation eller nekrose af vævet.

Incidens / Prævalens

AFLP er en sjælden tilstand, og det anslås at 1:7.000-20.000 kvinder rammes årligt på internationalt plan (1-3).

Ætiologi

I det store og hele ukendt.

AFLP domineres af hepatisk dysfunktion og ledsages af forskellige sværhedsgrader af generaliseret organsvigt. Der er en øget forekomst af forstyrrelser af fedtsyre-metabolismen hos kvinder, der udvikler AFLP. Genetiske mutationer i gener for fedtsyremetabolismen er fundet ved en del tilfælde af AFLP, men ikke alle. Den hyppigste mutation er i genet for Long-chain-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD), der findes i omkring 20 % af tilfældene (3). Særligt fostre, der er homozygote for mutationer i LCHAD-genet, ses hos mødre med AFLP. Det antages, at metabolitter fra fedtsyremetabolismen akkumuleres i den materielle cirkulation og lagres i leveren, hvilket medfører hepatisk toksicitet og deraf AFLP. Adskillige andre mutationer er rapporteret. Tilstanden genkendes histopatologisk ved fedtinfiltration i leveren.

Risikofaktorer

- Tidligere AFLP
- Defekter i fedtsyre-metabolismen (langkædet 3-OH-acyl-CoA dehydrogenase-mangel).
- Præeklamsi/HELLP
- Flerfoldsgraviditet.
- Foster af hankøn samt lavt maternelt BMI er også sat i forbindelse med AFLP.

Klinik

AFLP er en tilstand, der typisk præsenterer sig i tredje trimester og er associeret til øget morbiditet samt mortalitet for både den gravide og fosteret. Diagnosen kan være svær at stille, da klinik og ledsagende biokemiske abnormiteter ikke er specifikke for AFLP alene og ofte forveksles med præeklamsi og HELLP syndrom (3-5), nogle gange også med cholestatisk tilstande. Diagnosen stilles derfor ud fra det samlede kliniske billede, billeddiagnostik og biokemiske fund.

Symptombilledet styres i høj grad af sværhedsgraden af organdysfunktion og kan spænde fra non-specifikke klager såsom kvalme og opkast, hovedpine, almen sygdomsfølelse og abdominale smerter, til et mere livstruende klinisk billede med leversvigt, hypoglykæmi, encephalopati, koagulopati og påvirkning af den hepatorenale akse med nyresvigt (3, 6, 7). Hypertension kan ses hos nogle kvinder og ligeledes ledsagende proteinuri (jf. præeklamsi), men er ikke obligatoriske fund, og begge kan mangle i det kliniske billede. Nogle kvinder beretter om en forudgående periode med intens tørst og deraf øget væskeindtag.

Diagnostik

Swansea-kriterierne kan benyttes ved diagnostik af AFLP. Der kræves 6 eller flere ud af følgende karakteristika (3, 7):

Kliniske Symptomer:

- Opkast
- Mavesmerter
- Polydipsi
- Encefalopati

Paraklinik

Blodprøver: Forhøjet bilirubin

- Hypoglykæmi
- Forhøjet urat
- Leukocytose
- Forhøjet transaminaser
- Forhøjet ammonium
- Forhøjet kreatinin
- Koagulationsforstyrrelser (protrombin > 14 sek eller aktiveret partiel tromboplastin tid > 34 sek)

Billeddiagnostik: Ascites eller hvidlig lever på ultralyd af abdomen

Histologi: Mikrovaskulær steatose i leverbiopsi

Diagnosen kan således stilles uden anvendelse af billeddiagnostiske undersøgelser, men af differentialdiagnostiske grunde vil billeddiagnostik ofte blive udført. Som led i den billeddiagnostiske udredning er førstevalg ultralyd, men i nogle tilfælde er MR samt CT skanning beskrevet anvendt. For ingen af de nævnte modaliteter er der dog beskrevet forandringer specifikke for AFLP (1-3). Leverbiopsi er sjældent et nødvendigt tiltag i den diagnostiske proces. I de tilfælde hvor histologisk materiale fås, kan ofte ses mikrovaskulær ophobning af fedtsyrer som tegn på AFLP (3, 6).

Behandling

Behandling af AFLP adskiller sig ikke nævneværdigt fra behandlingen af præeklamsi og HELLP, idet tilstanden ofte remitterer ved forløsning af fosteret og placenta. Således er planlægning af forløsning efter stabilisering af den gravide hensigtsmæssigt. De fleste anbefaler hurtig forløsning (3). Mange patienter vil efter forløsning kunne klare sig med konservativ eller evt. symptomatisk behandling, indtil tilstanden remitterer, dvs. iv-glukose for at behandle lave blodsukre, antihypertensiva for blodtrykket, evt. substitution af koagulationsfaktorer eller plasma-produkter ved koagulopati, etc.

Der er i litteraturen ikke konsensus omkring optimal forløsningsmåde. Den gravide kan i princippet føde vaginalt. Kejsersnit udføres på vanlige indikationer, men ofte vil faktorer som BT-påvirkning, koagulationsstatus, gestationsalder, m.m. tale for et kejsersnit. En nylig opgørelse har rapporteret om kejsersnit-frekvens på omkring 65-70 % (8).

Efter fødslen bedres patienten ofte hurtigt subjektivt, mens den parakliniske normalisering kan trække ud.

Intensiv pleje kan blive nødvendig, hvorfor behandlingen ofte foregår i et tværfagligt samarbejde. Tilsvarende kan behandlingen fokusere på følgetilstande af koagulaopati, hæmorrhagi, m.m.

Prognose

Prognosen er overordnet god, men tilstanden er alvorlig. Der kan forekomme alvorlige følgevirkninger til organsvigt og koagulopati, ikke mindst ved cerebral hæmorrhagi.

Der er i litteratur fra starten af 1980'erne beskrevet en maternal dødelighed på mere end 70 %, hvorimod nyere litteratur peger på væsentligt lavere estimater omkring 10 % eller lavere (8), og i visse studier omkring 2 % (3). Levertransplantation efter AFLP er beskrevet, men er ikke almindeligt (3,8).

Gentagelsesrisikoen er ikke kendt, men den vurderes at være ikke helt lille. Især de tilfælde, hvor en genetisk komponent er involveret, vil have en vis gentagelsesrisiko. Små studier har antydnet en gentagelsesrisiko på omkring 20 %, om end der er stor usikkerhed om dette estimat (9).

I Danmark tilbydes (pr. marts 2021) ikke rutinemæssigt genetisk opfølgning af gravide, der har været igennem en graviditet med AFLP.

1. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(2):389-95.
2. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57(7):951-6.
3. Naoum EE, Leffert LR, Chitilian HV, Gray KJ, Bateman BT. Acute Fatty Liver of Pregnancy: Pathophysiology, Anesthetic Implications, and Obstetrical Management. *Anesthesiology*. 2019;130(3):446-61.
4. Byrne JJ, Seasely A, Nelson DB, McIntire DD, Cunningham FG. Comparing acute fatty liver of pregnancy from hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1-11.
5. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Akaishi R, Nishida R. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(3):641-9.
6. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):838-46.
7. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(5):456.e1-7.
8. Nelson et al. Acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2021;137:535-546.
9. Glavind J BS, Glavind E, Fuglsang J. Risk of recurrent acute fatty liver of pregnancy: survey from a social media group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology - Maternal Fetal Medicine*. 2020;2:100085.

Leverruptur/-blødning

Spontan leverruptur er en meget sjælden tilstand selv hos ikke-gravide. Tilstanden er ofte associeret med høj mortalitetsrate. Da tilstanden er sjælden, er der beskrevet meget varierende incidens af leverruptur under graviditeten.

To nylige reviews fandt ved gennemgang af publicerede cases, at leverruptur oftest er associeret med HELLP-syndrom (1,2). Derudover er præeklampsi og/eller eklampsi samt gestationel hypertension og høj maternel alder risikofaktorer for leverruptur (3,4). Risikoen for leverruptur er afhængig af mange faktorer, og det er ikke muligt at prædiktere tilstanden ud fra feks. biokemi. Leverruptur er hyppigst beskrevet forekommende i 3. trimester af graviditeten (1), men er beskrevet i både 2. trimester samt postpartum (2,5).

Tilstanden er sjælden, men ses også i forbindelse med andre leversygdomme herunder levertumores, infektioner, amyloidose m.m. (3,6,7). Hurtig diagnosticering og behandling øger maternel og føtal overlevelse.

Patienterne præsenterer sig klinisk ved øvre højresidige abdominalsmerter, epigastriske smerter samt smerter ved højre skulder. Derudover kan patienten have kvalme, opkast, øget abdominalomfang og endelig hypovolæmisk shock, hvilket 30-90% af disse patienter præsenterer sig med (8). Hurtig billeddiagnostisk ved klinisk mistanke om leverruptur, hos patienten med pludseligt opstået højresidige mavesmerter, uden anden oplagt differentiell diagnostisk årsag til smerterne, kan øge den materielle og føtale overlevelse (7).

Behandling hos en stabil patient med intakt leverkapsel er konservativt med regelmæssige billeddiagnostisk. Patienten skal følges i adskillige uger; sen ruptur af leverkapslen og dermed intraabdominal blødning er beskrevet (9).

Hos en hæmodynamisk ustabil patient er behandlingen operation. Da tilstanden er sjælden, er der ikke en standardiseret behandling. Behandlingen er en specialistopgave. Der er – i korte træk - forskellige fremgangsmåder for operationen, hvor de mest brugte operative metoder er ligering af a. hepatica, embolisering af a. hepatica samt hæmastoserende ”pakning af abdomen og hepatiske læsioner” eller leverresektion (1).

Referencer:

1. Escobar Vidarte MF, Montes D, Pérez A, Loaiza-Osorio S, José Nieto Calvache A. Hepatic rupture associated with preeclampsia, report of three cases and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Aug 18;32(16):2767–73.
2. Dubey S, Rani J. “Hepatic rupture in preeclampsia and HELLP syndrome: A catastrophic presentation.” *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Sep 1;59(5):643–51.
3. Mascarenhas R, Mathias J, Varadarajan R, Geoghegan J, Traynor O. Spontaneous hepatic rupture: a report of five cases. *HPB.* 2002;4(4):167–70.
4. Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynecol Obstet.* 2012 Sep 1;118(3):186–9.

5. Sutton BC, Dunn ST, Landrum J, Mielke G. Fatal Postpartum Spontaneous Liver Rupture: Case Report and Literature Review. *J Forensic Sci.* 2008 Mar 1;53(2):472–5.
6. Agarwal A, Joy D, Das P, Dash NR, Srivastava DN, Madhusudhan KS. Hemorrhage and Rupture of an Unusual Benign Liver Lesion in Pregnancy: A Case Report. *J Clin Exp Hepatol.* 2020 Jul 25;
7. Zhou X, Zhang M, Liu Z, Duan M, Dong L. A rare case of spontaneous hepatic rupture in a pregnant woman. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Apr 10;18(1):87.
8. Han GH, Kim M-A. Recurrent spontaneous hepatic rupture in pregnancy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(29):e11458–e11458.
9. Sheikh, Rafiq A, Yasmeen, Shagufta, Pauly, Mary P, Riegler, Jonathan L. Sheikh, Rafiq, Yasmeen, Shagufta, Pauly, Mary & Riegler, Jonathan. Spontaneous Intrahepatic Hemorrhage and Hepatic Rupture in the HELLP Syndrome: Four Cases and a Review. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28(4):323–8.

Levertransplantation

Graviditet efter levertransplantation er en højrisiko-graviditet og kræver multidisciplinær involvering (2,3). Derfor er dette afsnit af guideline tænkt som en introduktion til emnet og ikke som en køreplan for, hvordan disse patienter skal behandles.

I Danmark udføres ca 50 levertransplantationer årligt og disse er centreret på Rigshospitalet (1). På verdensplan anslås omkring en tredjedel af alle levertransplanterede at være kvinder, og en tredjedel af dem at være i reproduktiv alder (2). Der ses en stigende frekvens af gravide med tidligere levertransplantation på baggrund af forbedret behandling, bedre rådgivning inden graviditet og også højere krav og ønske fra kvinderne med hensyn til graviditet (8).

Ætiologi

I Norden var, i 2019, de tre ledende årsager til levertransplantationer alkoholisk cirrhose (16.6%), primær skleroserende cholangitis (15.8%), og hepatocellulært carcinom (14.9%) (1). Her må primær skleroserende cholangitis, sammen med mere sjældne årsager formodes at være de ledende årsager til levertransplantation hos kvinder i reproduktiv alder.

Graviditet efter levertransplantation

Der er ikke konsensus om, hvornår konception efter levertransplantation er tilrådeligt. Efter et år er tilstanden oftest stabil, der er mindre risiko for afstødning og infektioner, og den immunsupprimerende behandling er oftest på vedligeholdelsesdoser, hvorfor der i de fleste studier anbefales at vente minimum et år efter transplantation med at blive gravid (2–4). Oftest vil den gravide kunne fortsætte med sin immunsupprimerende behandling, fraset behandling med Mycophenolat-mofetil.

Komplikationer i graviditeten

Maternelle: Levertransplanterede gravide har større risiko for præeklamsi, gestationel hypertension og gestationel diabetes sammenlignet ikke-transplanterede gravide (2,3,5). Dette formodes i høj grad at skyldes den immunsupprimerende behandling og en højere incidens af renal dysfunktion før graviditeten. Nyere studier viser en faldende incidens af komplikationer, sandsynligvis på grund af optimeret immunosuppression og større opmærksomhed på øvrige risikofaktorer. Man anbefaler dog profylakse med acetylsalicylsyre gennem hele graviditeten. Risiko for afstødning og tab af transplantat, der er direkte relateret til graviditeten, er stadig ukendt (3). Den sparsomme evidens der er omkring afstødningsrisiko, rapporterer akutte afstødningsrater på op til 20%, men incidensen hos ikke-gravide er heller ikke klar (2,6,7). Eventuel afstødning af transplantatet under graviditeten vil ofte være sekundær til lavere niveau af immunosuppression, enten pga. reduktion i dosis eller øget plasmavolumen (8). En enkelt kasuistik har dog rapporteret om en nyretransplanteret gravid kvinde, der stoppede sin

immunosupprimerende medicin i tidlig graviditet, og gennemførte den graviditet, samt to efterfølgende graviditeter uden afstødning (9).

Føtale: Der findes i mange studier større risiko for præmaturitet, IUGR og foetus mors hos levertransplanterede gravide sammenlignet med ikke-transplanterede gravide. Studier er dog af varierende kvalitet, og det er svært at konkludere endeligt på dem.

Cytomegalovirus er den mest hyppige opportunistiske infektion efter organtransplantation pga. immunosuppression. Hos fosteret kan transplacental smitte medføre hydrops foetalis, mental retardering, syns- og høreskade samt død (8).

Fødsel og barselsperiode

Der er ingen kontraindikation for at føde vaginalt, men der er en større andel, der bliver forløst ved sectio. Andelen af sectio hos levertransplanterede varierer fra 20 til 63% og hænger sandsynligvis sammen med den øgede risiko for obstetriske komplikationer i øvrigt hos levertransplanterede gravide og fødende (8).

Post partum-hæmorrhagi er hyppigere forekommende hos levertransplanterede kvinder end hos ikke-transplanterede (2).

Amning under behandling med immunosuppressive præparater er diskuteret meget i forskellige studier. Generelt passerer immunosuppressive præparater til brystmælk, oftest i mindre doser. Da der også er mange positive faktorer ved amning, er amning ikke absolut kontraindiceret, men grundig vejledning med fokus på type og dosis af immunosuppression er nødvendig for at kunne opveje fordele og risici hos den enkelte patient (2).

Referencer

1. Melum E. The Nordic Livertransplant Registry, annual report [Internet]. 2020. Available from: <http://www.scandiattransplant.org/members/nltr/TheNordicLiverTransplantRegistryANNUALREPORT2019.pdf>
2. Alisi A, Balsano C, Bernabucci V, Berzigotti A, Brunetto M, Bugianesi E, et al. AISF position paper on liver transplantation and pregnancy. Dig Liver Dis [Internet]. 2016 Aug;48(8):860–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865816303917>
3. Marson EJ, Kamarajah SK, Dyson JK, White SA. Pregnancy outcomes in women with liver transplants: systematic review and meta-analysis. HPB [Internet]. 2020;22(8):1102–11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1365182X20310042>
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol [Internet]. 2016 Feb;64(2):433–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815006777>
5. Rupley DM, Janda AM, Kapeles SR, Wilson TM, Berman D, Mathur AK. Preconception counseling, fertility, and pregnancy complications after abdominal organ transplantation: a survey and cohort study of 532 recipients. Clin Transplant [Internet]. 2014 Sep;28(9):937–45. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1111/ctr.12393>

6. dei Malatesta MF, Rossi M, Rocca B, Iappelli M, Giorno MP, Berloco P, et al. Pregnancy after liver transplantation: Report of 8 new cases and review of the literature. *Transpl Immunol* [Internet]. 2006 Apr;15(4):297–302. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966327406000128>
7. Nagy S. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Jul;102(1):121–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784403003697>
8. Rahim MN, Long L, Penna L, Williamson C, Kametas NA, Nicolaides KH, Heneghan MA. Pregnancy in Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2020 Apr;26(4):564-581. doi: 10.1002/lt.25717. PMID: 31950556.
9. Fischer T, Schobel H, Barenbrock M. Specific immune tolerance during pregnancy after renal transplantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1996 Dec;70(2):217–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211595025812>

Appendiks 1;

Child-Pugh score; Estimerer graden af levercirrhose.

Encephalopati	0	1
	I & II	2
	III & IV	3
Ascites	0	1
	let/moderat	2
	spændt/tappet	3
Bilirubin umol/L	<34	1
	34-51	2
	> 51	3
Albumin g/L	> 35	1
	28-35	2
	< 28	3
PP/INR	> 0,6/<1,7	1
	0,4-0,59/1,7-2,2	2
	<0,39/>2,2	3

Gruppe A; 5-6 point. Gennemsnitlig overlevelsestid 15-20 år. Perioperativ mortalitet ved abdominalkirurgi; 10%

Gruppe B; 7-9 point. Stillingtagen til om pt skal vurderes mhp levertransplantation. Perioperativ mortalitet ved abdominalkirurgi; 30%.

Gruppe C; 10-15 point. Gennemsnitlig overlevelsestid 1-3 år. Perioperativ mortalitet ved abdominalkirurgi; 82%.

MELD-score; «Model for End-stage liver disease»

Kan i Danmark bestilles på laboratorieskemaet, således at Klinik Biokemisk Afdeling udregner scoren.

Beregnes ud fra matematisk formel, hvor bilirubin, INR, natrium og kreatinin værdierne indgår.

Dette link kan anvendes til beregning; www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/