

Leverbetinget graviditetskløe Intrahepatic cholestasis of Pregnancy; ICP.

Forfattere:

Betina Ristorp Andersen	Overlæge, MAEd	NOH
Thomas Bergholt	Overlæge, PhD, M.Sc	RH
Pia Erdberg	Overlæge	Herlev
Lone Hvidman	Overlæge, PhD	Skejby
Heidi Sharif	Overlæge, PhD	Næstved
Tom Weber	Overlæge, Dr.med Emeritus	

Revisionsgruppe 2017:

Betina Ristorp Andersen	Overlæge, MAEd	NOH
Lone Hvidman	Overlæge, PhD	Skejby
Katrine Lund Nørgaard	1. reservelæge	Roskilde

Revisionsgruppe 2021:

Jens Fuglsang	Lektor, overlæge, Ph.D.	AUH
Betina Ristorp Andersen	Overlæge, Ph.D, MAEd	NOH
Lise Roed Brogaard	Afdelingslæge, Ph.D.	AUH
Maria Cath. V. Schmidt	Afdelingslæge	AUH
Kristina Renault	Overlæge, Dr.Med.	RH
Berit Woetmann Pedersen	Overlæge	RH
Bjarke Lund Sørensen	Overlæge, Ph.D	Roskilde/RH
Jeannet Lauenborg	Ledende Overlæge, Ph.D.	Nykøbing Falster
Jessica á Rogvi	Præ-kursist, Ph.D	Københavns Universitet
Camilla Præstegaard	1. res.læge, Ph.D.	OUH
<i>samt</i>		
Henning Grønbæk	Professor, overlæge, Ph.D	Hepatologi, AUH

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Jens.Fuglsang@skejby.rm.dk

Status:

Første udkast: 1998.

Guideline revideret: 2008

Guideline revideret: jan. 2017

Guideline revideret: jan. 2022

Senest diskuteret af Sandbjerg:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres senest:

Indholdsfortegnelse:

Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
English Summary	side 3
Forkortelser	side 3
Indledning	side 3
Litteratursøgningsmetode	side 3
Evidensgradering	side 4
Diagnose	side 4
Differentialdiagnoser	side 5
Monitorering i graviditeten	side 6
Fastende eller ikke-fastende galdesalte	side 7
Behandling	side 8
Forløsningsstidspunkt	side 11
Amning	side 13
Kontrol og opfølgning efter fødsel	side 14
Forslag til blodprøvepakker	side 16
Patientinformation	side 17
Taksigelse	side 17
Kodning	side 17

Appendices – i separate filer:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: Patientinformation

Resume af kliniske rekommandationer:

Den galdesalte-værdi, der danner grundlag for anbefalingerne i graviditeten, er den højest målte, uagtet effekt af behandling.

Diagnose

Diagnosen stilles ved kløe i håndflader og fodsåler og ledsagende transaminaseforhøjelse, typisk 2-3 dobling af transaminaser, og/eller ikke-fastende galdesalte $\geq 19 \mu\text{mol/l}$.	B
Ved isoleret ALAT-forhøjelse, dvs. uden samtidig forhøjelse af galdesalte, foreslås det at kontrollere og behandle den gravide som let leverbetinget graviditetskløe (altså som gruppen af gravide med galdesalte mellem 19 og 39 $\mu\text{mol/L}$).	D

Monitorering i graviditeten

Det anbefales at gravide med leverbetinget graviditetskløe overvåges med måling af galdesalte, ALAT og evt. ULS/CTG, jf. nedenfor.	B
Det anbefales, at gravide med debut af leverbetinget graviditetskløe før graviditetsuge 28 overvåges med levertal og galdesalte med 4 ugers mellemrum indtil uge 32.	C
Det anbefales, at gravide med leverbetinget graviditetskløe efter graviditetsuge 28 overvåges med levertal og galdesalte med 2 ugers mellemrum indtil uge 32.	C

Det anbefales, at gravide med leverbetinget graviditetskløe efter graviditetsuge 32 overvåges med levertal (primært ALAT) og galdesalte 1 x ugentligt.	C
Det anbefales, at der ved galdesalte $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ suppleres med undersøgelse af føtale flow (a. umbilicalis og a. cerebri media) eller CTG med 1-2 ugers interval.	C

Behandling:

Ursodeoxycholsyre 12,5 mg/kg/dag ~ 250mg x 3, eventuelt stigende til 500 mg x 3 til fødslen anbefales som førstevalgspræparat.	A
Questran (Cholestyramin) og Rifampicin kan anvendes, såfremt Ursodeoxycholsyre ikke giver sufficient effekt.	B

Forløsningstidspunkt:

Ved galdesalte $< 40 \mu\text{mol/l}$ er risiko for barnet lille og individuelt forløsningstidspunkt kan afventes indtil terminen. Igangsættelse i uge 40+0 anbefales.	B
Ved galdesalte mellem 40 og 100 $\mu\text{mol/L}$ anbefales igangsættelse uge 38+0.	B
Ved galdesalte $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ må igangsættelse overvejes fra uge 34+0.	B

English summary:

Intrahepatic cholestasis in pregnancy, ICP, occurs in one to two percent of pregnancies in Denmark.

The diagnosis is made based on random measurements of bile salts. Levels of 19 $\mu\text{mol/L}$ or more are diagnostic for ICP.

Depending on the maximum level of bile salts measured, control visits and timing of induction of labour are planned:

For maximum bile salt levels $< 40 \mu\text{mol/l}$: weekly outpatient control of blood samples from gestational week 32 onwards. Induction of labour at the due date is recommended.

For levels 40 – 99 $\mu\text{mol/L}$: control visits weekly for blood samples. Ultrasound scan or CTG with one to two weeks intervals. Induction of labour recommended from gestational week 38+0.

For levels $\geq 100 \mu\text{mol/L}$: control visits weekly for blood samples. Ultrasound scan or CTG with one to two weeks intervals. Early induction of labour is recommended, eventually from as early as gestational week 34+0.

First line treatment is Ursodeoxycholic acid. Rifampicin and cholestyramine may be added in refractory cases.

Forkortelser:

ALAT: Alaninaminotransferase

IUFD: Intrauterin fetal demise; intrauterin fosterdød

ICP: Intrahepatic cholestasis in pregnancy; Leverbetinget graviditetskløe.

Indledning:

Leverbetinget graviditetskløe (ICP) er karakteriseret ved hudkløe ledsaget af forhøjede serum galdesalte og/eller forhøjede transaminaser, almindeligvis med debut i sidste trimester. ICP kan optræde allerede fra slutningen af første trimester og forekommer da oftest hos kvinder med genetisk disposition til kolestatisk leversygdom. Placenta spiller en rolle for ICP, men en nærmere forståelse af samspillet mellem den gravide, placenta og ICP foreligger ikke. Tilstanden persisterer til fødslen, hvorefter den svinder spontant.

I slutningen af 1990'erne fremkom flere observationelle studier om relationen mellem ICP og øget risiko for præterm fødsel, føtal stress og risiko for intrauterin fosterdød. Disse studier har nationalt såvel som internationalt medført anbefaling af medicinsk behandling med Ursodeoxycholsyre samt foster- og biokemisk overvågning indtil elektiv forløsning i 37. til 38. graviditetsuge. Der er siden lavet metaanalyser og randomiserede studier, der støtter brugen af Ursodeoxycholsyre til behandling af de subjektive symptomer. Evidensen for intensiv prænatal overvågning og forløsningstidspunkt er fortsat mangelfuld. Risikoen for intrauterin fosterdød kobles til koncentrationen af galdesalte hos den gravide. Nyere studier tyder på en meget lav føtal risiko ved de lavere galdesalteværdier. Reduceret incidens af intrauterin foster død har skabt præcedens for igangsættelse af fødsel ved graviditetsuge 37-38.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline dækker leverbetinget graviditetskløe (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP). Guidelinen dækker således ikke anden leversygdom (se separat guideline om leversygdom).

Guidelinen er heller ikke dækkende for de kolestatiske leversygdomme, der er til stede forud for graviditeten. Det foreslås af arbejdsgruppen, at grænseværdierne i nærværende guideline dog kan benyttes som retningsvisende for graviditet ved forud eksisterende kolestatisk sygdom.

Litteratursøgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 01.11.2021

Databaser der er søgt i: PubMed, UpToDate, Nice-guidelines, RCOG, skandinaviske selskabers hjemmesider.

Søgetermer: Cholestasis and pregnancy

Tidsperiode: indtil 01.11.2021

Sprogområde: engelsk, nordisk.

Evidensgradering:

Oxford.

Diagnose:

Diagnosen leverbetinget graviditetskløe stilles ved hudkløe hos en gravid i tredje trimester uden samtidig hudpåvirkning, og med samtidig forhøjelse af serum-galdesalte og/eller transaminaser. Der er ikke korrelation mellem transaminaser og serum-galdesalte (1).

Den karakteristiske kløe afficerer primært håndflader og fodsåler, hvorefter den kan brede sig ud til arme, ben, bryst og abdomen. Der kan ses subjektiv forværring i nattetimerne, der medfører træthed og uoplagthed. Ofte medfører kløen svært ubehag for den gravide. Der ses ikke hudelementer ud over kradsemærkerne. Ikterus ses sjældent. De subjektive symptomer og de biokemiske forandringer progredierer oftest gennem resten af graviditeten, hvis tilstanden ikke behandles.

Serum galdesalte: se nedenfor for diskussion af fastende eller ikke-fastende værdier og for grænseværdier.

Ved værdier af galdesalte mellem 10 og 39 $\mu\text{mol/l}$ er der beskrevet lav risiko for asfyksi og fosterdød.

Risikoen for komplikationer stiger med stigende koncentrationer af galdesalte.

Transaminaser er typisk forhøjet til 2 – 3 gange øverste normalgrænse, men væsentlig højere værdier ses. Alaninaminotransferase (ALAT) er mest sensitiv. Der er ikke fundet data, der korrelerer ALAT niveauet med sygdommens sværhedsgrad (2).

Det har ikke været muligt for arbejdsgruppen af fremfinde litteratur, der dækker de tilfælde, hvor den gravide har isoleret ALAT-forhøjelse, altså forhøjede niveauer af ALAT uden samtidigt forhøjede niveauer af galdesalte. Jf. definitionen, så er sådanne tilfælde også omfattet af diagnosen. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring, at ALAT-forhøjelse i nogle tilfælde kan forudgå forhøjelse af galdesalte. Arbejdsgruppen foreslår, at tilfælde med isoleret ALAT-forhøjelse kontrolleres og behandles som tilfælde med let galdesalteforhøjelse (galdesalte mellem 19 og 39 $\mu\text{mol/L}$).

Bilirubin kan være let forhøjet, men er oftest normal (ses hos ca. 25%) (3). Mørkfarvet urin kan forekomme ved konjugeret hyperbilirubinæmi.

Basisk fosfatase er moderat forhøjet.

Gamma glutamyl transferase (γ -GT) kan være normal eller let forhøjet.

Leverens funktion bedømt ved eksterne koagulationsfaktorer (PP=faktor II,VII,X eller INR) og albumin vurderes i forhold til gestationsalderen og er ofte normal.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Diagnosen leverbetinget graviditetskløe stilles ved måling af serum-galdesalte eller transaminaser i venøst blod hos gravide kvinder med hudkløe.	2b
Transaminaser er ofte 2 – 3 gange over øverste normalgrænse, men op til 10 gange ses.	2b
Ved værdier af galdesalte mellem 19 og 39 $\mu\text{mol/l}$ er beskrevet lav risiko for asfyksi og fosterdød. Risikoen for komplikationer stiger med stigende niveau af serum galdesalte.	2b

Referencer:

- Greens et al. Association of Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Population-Based Case-Control Study . Hepatology 2014;59:1482-1491.
- Diken Z, et al: A clinical approach to intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Am J Perinatol 2014;31:1-8
- Ozkan et al. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis og pregnancy. World J gastroenterol 2015 June 21;21(23): 7134-7141

Fastende eller ikke-fastende galdesalte?

Total serum galdesalte (eng.sproget litteratur: TSBA) $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ anses af mange for diagnostisk for ICP, om end den diagnostiske sikkerhed bliver diskuteret (1,2).

Selv om niveauet af total serum-galdesalte påvirkes postprandialt og fastende galdesalte derfor ofte anvendes, er forskellen på random (ikke-fastende) og fastende galdesalte imidlertid beskeden (3). De fleste undersøgelser har anvendt random galdesalte (1).

Et observationelt studie fra 2021 fandt, at postprandiale galdesalte er bedre til at identificere gravide med svær ICP (galdesalte $\geq 40 \mu\text{mol/L}$) (4). Ved fastende galdesalte var sensitiviteten 9%, imens den ved postprandiale galdesalte var $> 90\%$. Tre ud af 11 gravide (27%) med svær ICP havde postprandiale galdesalte $\geq 100 \mu\text{mol/L}$. Størstedelen af gravide med svær ICP ville ikke være diagnosticeret med svær ICP ved anvendelse af fastende galdesalte (4).

En diagnostisk værdi for ikke fastende galdesalte $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ vil forbedre diagnosen, sv.t. 0,9% Falsk Positiv Rate (FPR) sammenlignet med en FPR på 6,8% med den aktuelle grænseværdi på $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ (4).

Gravide med vedvarende galdesalte $< 19 \mu\text{mol/L}$ havde ikke forhøjet risiko for IUFD, sammenlignet med baggrundsbefolkningen (4).

På baggrund af den foreliggende evidens anbefales derfor at man fra foråret 2022 ændrer den diagnostiske værdi ($\geq 19 \mu\text{mol/L}$) og anvender ikke-fastende galdesalte (5).

Indførelse af en ny grænseværdi og ikke-fastende galdesalte vil i henhold til ovenstående medføre, at færre vil få diagnosen ICP og at identifikationen af gravide med svær ICP forbedres.

Incidenten af ICP på Rigshospitalet og Hvidovre Hospital er aktuelt hhv 1,5% og 1,4% (6).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Ikke-fastende galdesalte har højere sensitivitet ($>90\%$) for svær ICP (galdesalte $\geq 40 \mu\text{mol/L}$) end fastende galdesalte (9%).	2b
En diagnostisk værdi på $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ ved anvendelse af ikke-fastende galdesalte vil mindske falsk positiv raten markant sammenlignet med nuværende værdi på $10 \mu\text{mol/L}$ for fastende galdesalte.	2b
Gravide med ikke fastende galdesalte $< 19 \mu\text{mol/L}$ har ikke øget risiko for intrauterin fosterdød.	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Der anbefales at bruge ikke-fastende galdesalte ved diagnostik og kontrol af ICP.	B
Der anbefales at bruge en diagnostisk værdi på galdesalte $\geq 19 \mu\text{mol/L}$ for ICP.	B

Referencer:

- Egan N, Bartels A, Khashan AS, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. BJOG 2012;119:493-8.
- Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2019; 7:CDO12546
- Adams A, Jacobs K, Vogel RI, Lupo V. Bile acid determination after standardized glucose load in pregnant women. AJP Rep 2015;5:e168-71.
- Mitchell AL, Ovdia C, Syngelaki A, Souretis K et al. Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study. BJOG 2021;128:1635-1644.
- Smith DD, Kiefer MK, Lee AJ et al. Effect of fasting on total bile acid levels in pregnancy. Obstet Gynecol 2020;136:1204-10.
- Nielsen JH and Lykke JA. Differentiated timing of induction for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy – A historical cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2021; 100(2):279-285.

Differentialdiagnoser:

Som differentialdiagnose til ICP kan overvejes andre tilstande, der giver leverpåvirkning, andre hudlidelser samt prægestationel leverpåvirkning/ikke-graviditetsrelateret leverpåvirkning (1,2).

Graviditetsrelateret leverpåvirkning

HELLP-syndrom, præeklampsi og eklampsi.:

Optræder i tredje trimester, forhøjet BT, ødemer og proteinuri, mavesmerter og risiko for kramper. Paraklinisk: Lav hgb, trombocytopeni, oftest let til moderat forhøjede transaminaser (1,2).

Hyperemesis gravidarum

Overvejende i første trimester, kvalme, opkastninger, dehydratio. Paraklinisk: let forhøjede transaminaser, i sjældne tilfælde svært forhøjede og evt. ikterus (1,2).

Akut fedtlever i graviditeten (AFLP, Acute fatty liver in pregnancy)

Optræder i tredje trimester, kvalme, opkastninger, hypoglycæmi, mavesmerter. Paraklinisk: bl.a. moderat til svært forhøjede transaminaser (1,2).

Hudlidelser

Polymorphic eruption of pregnancy, PEP (tidl.PUPP): Optræder i tredje trimester, intens kløe på abdomen, urtikarielle plaques og papler svarende til striae (3).
Atopisk dermatitis (3).

Prægestationel leverpåvirkning

Viral hepatitis, A,B,C og D: Paraklinisk ofte svært forhøjede levertal og evt. påvirkede infektionstal. Galdesten, Bud-Chiari syndrom og autoimmun leversygdom (1,2)

Referencer:

1. Kamimura K, Abe H, Kawai H, Kamimura H, Kobayashi Y, Nomoto M, Aoyagi Y, Terai S. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. World J Gastroenterol. 2015 May 7;21(17):5183-90. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5183. Review.
2. Maier JT, Schalinski E, Häberlein C, Gottschalk U, Hellmeyer L. Acute Fatty Liver of Pregnancy and its Differentiation from Other Liver Diseases in Pregnancy. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Aug;75(8):844-847
3. Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. Dermatological Diseases Associated with Pregnancy: Pemphigoid Gestationis, Polymorphic Eruption of Pregnancy, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, and Atopic Eruption of Pregnancy. Dermatol Res Pract. 2015;2015:979635. doi: 10.1155/2015/979635. Review

Monitorering i graviditeten

Der findes ingen ideel fosterovervågningsmetode ved leverbetinget graviditetskløe. Det er ikke vist, at CTG og ultralydsundersøgelser (tilvækstscanning og flowundersøgelse) vil identificere fostre, der er i risiko for IUFD, idet mekanismen tænkes at være en akut opstået tilstand og ikke et udtryk for kronisk vaskulær sygdom i placenta.

Dyreforsøg har vist, at galdesalte kan påvirke det føtale hjerte og placenta og herved være årsag til pludselig intrauterin fosterdød pga. føtal arrytmie eller under billedet af akut placentainsufficiens (1,2).

Teoretisk kan overvågning af fosteret med CTG og tilvækstskanning derfor nedbringe den perinatale mortalitet, men det er aldrig vist i kliniske studier.

Et studie fra 2004 (3) tyder på, at en grænseværdi for niveauet af galdesalte på ≥ 40 mmol har afgørende betydning for risikoen for føtale komplikationer, herunder IUFD. På baggrund heraf har tilstanden været inddelt i let (0-10 mmol), moderat (10-39 mmol) og svær (≥ 40 mmol) ICP med dertil hørende forskellige niveauer for fosterovervågning.

I 2019 blev en stor metaanalyse med individuelle patientdata publiceret (4). Undersøgelsen bygger på data fra mange af de case-kontrol og kohorte-studier, der hidtil har været lagt til grund for rekommandationer omkring ICP. Mere end 5500 cases med ICP var inkluderet. I denne undersøgelse var der blandt gravide med såvel galdesalte < 40 µmol/l som blandt gravide med galdesalte mellem 40 og 100 µmol/L en meget lav risiko for IUFD på niveau med baggrundsbefolkningens. Risikoen for IUFD var klart forhøjet blandt gravide med galdesalte ≥ 100 µmol/L (4).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er mangelfuld evidens for ideel overvågningsmetode af fostre ved leverbetinget graviditetskløe. Når det alligevel anbefales at overvåge med CTG, tilvækstscanning, flow-undersøgelser og måling af galdesalte og levertal skyldes det, at man kan detektere fostre med akut behov for forløsning.	4

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det anbefales, at kvinder med leverbetinget graviditetskløe overvåges med galdesalte og levertal x 1 ugentlig fra uge 32. Før uge 32: se side 2 for foreslået kontrol-interval.	C
Det anbefales, at der ved galdesalte ≥ 40 µmol/l suppleres med undersøgelse af føtale flow (a. umbilicalis og a. cerebri Media) eller CTG med 1-2 ugers interval.	C

Referencer:

1. Perez MJ, Macias RI, Marin JJ. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *Placenta* 2006;27:34-41
2. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *CI Sci* 2001;100:363-9
- 3: Glantz et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationship between bile acid level and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-74
- 4: 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;393(10174):899-909.

Behandling

Baggrund:

Den medicinske behandling af leverbetinget graviditetskløe har to formål, hhv. at mindske kvindens gener og at reducere risikoen for komplikationer hos fosteret.

Kardinalsymptomet ved ICP er kløe. Patogenesen er fortsat ikke fuldt klarlagt. Man har tidligere antaget, at kløe skyldes ophobning af galdesalte i vævet, men dette anses i dag for afvist.

Patogenesen for kløe omfatter blandt andet: 1) Pruritogener, der udskilles fra leveren og sammen med galdesaltene ophober sig i huden med kløe til følge; 2) Øget autotaxin-derivert lipofosfatase niveau og 3) Kvindens histaminerge responsniveau (1-3).

Patogenesen bag den pludselige intrauterine fosterdød antages at være den toksiske effekt af galdesalte på de føtale myokardieceller, medførende forlænget QT-interval og dermed risiko for føtal arythmi samt toksisk induceret myokardiel apoptose (4).

Præparat	Farmakokinetik
-----------------	-----------------------

<i>Ursodeoxycholsyre</i>	Hydrofil galdesyre. Ved øget mængde ursocholsyre ændres galdesammensætningen med deraf følgende lavere toksicitet. Fremmer udskillelsen gennem fæces.
<i>Cholestyramin</i>	Syrebindende anionbytter. Binder galdesalte i tarmen og øger dermed udskillelsen af toksiske galdesalte.
<i>Rifampicin</i>	Semisyntetisk antibiotikum. Påvirker regulation af gener med betydning for galdesalte-syntese, -konjugering og -transport.
<i>Antihistamin</i>	Kløestillende ved dæmpning af det histaminerge respons. Den kløestillende effekt er omdiskuteret. Det kan tænkes, at effekten snarere indtræder som følge af nogle antihistaminers let sederende effekt.

Anvendte farmaka i Danmark er listet i Tabel 1. Derudover findes en række alternative behandlingsmetoder som aktivt kul, UV-lys, urteomslag/kosttilskud som SAME (S-Adenosylmethionin), phenobarbitol steroid, etc., der ikke vil blive belyst yderligere i denne guideline.

Problemstilling:

Er der evidens for kløestillende effekt af medicinsk behandling?

Er der evidens for beskyttende effekt af medicinsk behandling for fosteret?

Evidens:

Reduktion af graviditetskløe er belyst i 26 studier og fire meta-analyser, der alle finder, at Ursodexcholsyre reducerer kløe signifikant bedre end placebo, cholestyramin og S-adenosylmethionin (5-8). Det er dog usikkert hvor stor den kløedæmpende effekt er. To studier estimerer en reduktion på 7,64 point på VAS-score 0-100, (95%CI: -9,69; -5,60) (5).

Det er usikkert, om medicinsk behandling reducerer risikoen for komplikationer hos fosteret, men studier tyder på gavnlig effekt. En metaanalyse (9) af 12 RCT-studier i 2016 fandt, at Ursodexycholsyre nedsætter risikoen for præterm fødsel (RR 0,56; 95%CI 0,43-0,72), asfyksi (RR 0,68; 95%CI 0,49-0,94), og indlæggelse på neonatal-afdeling (RR 0,55; 95%CI 0,35-0,87). Denne effekt blev ikke bekræftet, da det hidtil største RCT studie med 605 kvinder blev publiceret i 2019 (10,11). Den efterfølgende metaanalyse fra Cochrane i 2020 inkluderede 26 studier og konkluderede at Ursodexycholsyre havde en usikker effekt på risikoen for intrauterin fostedød (RR 0,33 (0,08-1,37)) og asfyksi (RR 0,70 (0,35-1,40)) (5).

Opsamling af individuelle patient data fra tidligere studier medførte i 2021 den hidtil største meta-analyse af 85 studier og individuelle data fra 6974 kvinder (12). Denne meta-analyse fandt, at Ursodexycholsyre reducerer risikoen for præterm fødsel (OR 0,51 (95%CI; 0,33-0,79)), grønt vand (OR 0,54 (95%CI 0,36-0,81)), har en mulig gavnlig effekt indlæggelse på neonatal-afdeling (0,64 (95%CI; 0,40-1,02)) og en usikker effekt på intrauterin fosterdød (OR 0,40 (95%CI 0,03-4,66)). Studiet fandt størst gavnlige effekt for gravide med galdesalte > 40 µmol/L.

Internationalt er der aktuelt endnu ingen guidelines, der inkluderer den nyeste meta-analyse af individuelle data. Det amerikanske selskab for obstetrik og føtalmedicin har opdateret deres guideline i februar 2021 (13) og anbefaler Ursodeoxycholsyre som førstevalgsbehandling af ICP (evidensgrad Ia) (13). Det engelske selskab har ikke opdateret deres guideline siden 2011 (14).

Ursodeoxycholsyre reducerer ofte graviditetskløen indenfor 1-2 uger og bedrer de biokemiske markører indenfor 3-4 uger (5). Behandlingen tolereres godt af de gravide, med milde bivirkninger, herunder let kvalme hos 25%.

Cholestyramin og Rifampicin reducerer graviditetskløen i signifikant mindre grad og langsommere end Ursodeoxycholsyre, men der er formentlig en synergistisk effekt ved 2- eller 3-stofsbehandling med Ursodeoxycholsyre (15,16).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der foreligger god evidens for kløestillende effekt af Ursodeoxycholsyre.	Ia
Der foreligger evidens for mulig føtal beskyttende effekt af Ursodeoxycholsyre.	2b
Ved behandlingsresistent kløe ved monoterapi m. Ursodeoxycholsyre er der synergistisk effekt af både Cholestyramin og Rifampicin.	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ursodeoxycholsyre er førstevalgspræparat ved leverbetinget graviditetskløe.	A
Anbefalet behandlingsdosis af tbl. Ursodeoxycholsyre er 250 mg x 3 dgl.; øges til 500 mg x 3 dgl. ved manglende effekt.	A
Ved manglende behandlingseffekt forsøges primært at supplere med Cholestyramin.	B
Ved fortsat behandlingsbehov kan forsøges at supplere med Rifampicin.	C
Ved 3-stofsbehandling bør hepatolog konsulteres.	D

Referencer

- Carstens E, Akiyama T. Itch: Mechanisms and Treatment. Chapter 6, Pruritus of cholestasis.
- Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EMM, Mettang T, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology*. 2012 Oct;56(4):1391–400.
- Gittlen SD, Schulman ES, Maddrey WC. Raised histamine concentrations in chronic cholestatic liver disease. *Gut*. 1990;31(1):96–9.
- Vasavan T, Ferraro E, Ibrahim E, Dixon P, Gorelik J, Williamson C. Heart and bile acids - Clinical consequences of altered bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Apr;1864(4 Pt B):1345–55.
- Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(7).
- Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012 Dec;143(6):1492–501.
- Gurung V, Stokes M, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6).
- Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Med (United States)*. 2016;95(40).
- Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(40):e4949.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019 Sep;394(10201):849–60.
- Fleminger J, Seed PT, Smith A, Juszcak E, Dixon PH, Chambers J, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2021;128(6):1066–75.
- Ovadia C, Sajous J, Seed PT, Patel K, Williamson NJ, Attilakos G, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;6(7):547–58.
- Lee RH, Greenberg M, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Feb;224(2):B2–9.
- RCOG. Obstetric Cholestasis. Green-top Guideline No. 43. April 2011.
- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2005;129(3):894–901.
- Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Jun;189:59–63.

Litteratursøgning:

Litteratursøgning for medicinske behandling af cholestase i graviditeten, pubmed 29.sep.2021.

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy [Supplementary Concept] 394
Ursodeoxycholic Acid[MeSH Terms] 4238
"Cholestyramine Resin"[Mesh] 2647
Rifampin (MESH) 18638

Kombinerede søgestreng:

((Rifampin[MeSH Terms]) OR (Ursodeoxycholic Acid[MeSH Terms])) OR (Ursodeoxycholic Acid (MESH)) AND (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy [Supplementary Concept])

Antal artikler: 68

Forløsningsstidspunkt

Der foreligger kun litteratur for igangsættelse af fødsel for graviditeter, hvor galdesalte-niveauet er forhøjet (1). Det er ikke lykkedes arbejdsgruppen at finde litteratur om vurdering af igangsættelsestidspunktet ved graviditeter med kløe, hvor der er isoleret ALAT-forhøjelse, altså graviditeter med kløe og ALAT-forhøjelse og med samtidigt normale niveauer af galdesalte.

Der findes et enkelt lille randomiseret studie fra England, hvor 62 kvinder blev randomiseret mellem tidlig igangsættelse (graviditetsuge 37+0 til 37+6) versus at afvente spontan fødsel til termin. Der forekom ikke IUFD i nogen af grupperne. Forfatterne konkluderer, at et studie, der kan afdække risiko for føtale komplikationer formentlig ikke er muligt at gennemføre (1). Nedenfor er anført forskellige retrospektive studier med divergerende konklusioner.

Induktion af fødsel i graviditetsuge 37-38:

I det svenske fødselsregister (1997-2009) indeholdende 1.213.668 singleton graviditeter (incidens af ICP på 0.32-0,58%), fandtes ikke øget hyppighed af IUFD blandt kvinder med ICP (2). Alle fik igangsæt fødslen i 37. – 38. graviditetsuge. Der var ingen data om serum galdesalte-niveauet. Man fandt øget hyppighed af præeklampsi og gestationel diabetes hos kvinder med ICP (2). Williamson et al foretog i 2004 en spørgeskemaundersøgelse, hvor 227 kvinder med ICP blev spurgt til diagnosetidspunkt, symptomer, paraklinik, gestationsalder ved fødsel og IUFD. Kvinder med singleton graviditet, der oplevede IUFD, havde alle dødsfald efter 37. graviditetsuge (3). Puljic et al foretog i 2015 en retrospektiv kohorte undersøgelse, hvor man beregnede risikoen for IUFD ved induktion af fødsel versus at fortsætte graviditeten endnu en uge. Undersøgelsen omfatter 1.604.386 singleton graviditeter (gestationsalder 34 – 40). Undersøgelsen anbefaler at kvinder med ICP forløses ved 36. graviditetsuge (4).

Individuel vejledning med induktion afhængigt af galdesalte-niveau:

En retrospektiv opgørelse fra Holland (2014) inkluderede 215 kvinder med ICP (2005-2012) (5). Serum galdesalte blev målt og den højeste værdi brugt i analysen. Man fandt at 108 kvinder havde mild sygdom, 86 kvinder havde moderat forhøjelse af galdesalte og 21 kvinder havde galdesalte over 100 µmol/l. Kvinder med moderat/høje galdesalte havde lavere gestationsalder på diagnose- og fødselstidspunkt. Spontan præterm fødsel var hyppigere ved højere galdesalte-værdier. Der forekom to tilfælde af IUFD, begge blandt kvinder med galdesalte-værdier >100 µmol/l (5). I England gennemførte man et prospektivt studie blandt 669 kvinder med måling af ikke-fastende galdesalte (6). Svær sygdom blev defineret som galdesalte ≥ 40 µmol/l. Incidensen af IUFD var 1,5% blandt kvinder med galdesalte ≥ 40 µmol/l (10/669) i forhold til 0.5% i kontrolgruppen

(11/2205). Syv ud af 10 gravide med IUFD havde co-eksisterende graviditetskomplikationer (to cases havde præeklampsi, tre gestationel diabetes og to havde uspecificerede komplikationer) (6) Glantz publicerede i 2004 et observationelt studie inkluderende 690 kvinder med ICP (7). Kvinderne blev inddelt efter galdesalteniveau i mild ICP (10-39 $\mu\text{mol/l}$) og svær ICP ($\geq 40\mu\text{mol/l}$). Man konkluderede, at risikoen for føtale komplikationer var 1-2% øget for hver $\mu\text{mol/l}$ galdesaltene steg i gruppen af kvinder med svær ICP. Lavere galdesalte-niveauer gav minimal risiko for føtale komplikationer i form af spontan præterm fødsel, asfyksi og mekonium (7)

Ekspekterende regime – afvente spontant indsættende fødsel:

I et 'Expert review' fra 2014 gennemgås alle publicerede studier fra 1960-2013 omhandlende IUFD og ICP (8). Der findes ingen evidens, der støtter associationen mellem IUFD og ICP og man finder ikke holdepunkt for fortsat at anbefale igangsættelse af fødslen før termin (8) RCOG har publiceret to Green-Top guidelines i 2006 og 2011, hvor konklusionen er, at der ikke er øget risiko for IUFD og man anbefaler individuel vejledning i stedet for systematisk igangsættelse af fødslen før termin (9, 10).

Lancet-arbejderne fra 2019:

I 2019 udkom to store Lancet-publikationer (11,12). Den ene er en metaanalyse af aggregerede og individuelle patientdata på mere end 5500 graviditeter med ICP (11), den anden er en RCT på cirka 600 gravide om Ursochol-behandling af gravide (12). Disse to publikationer har været en væsentlig årsag til 2021-revisionen af nærværende guideline. Begge fremstår som autoritative, jf. deres metodik og omfang.

Lancet-arbejderne fra 2019 i kontekst:

Risikoen for intrauterin fosterdød er betydeligt lavere for gravide med galdesalte $< 100 \mu\text{mol/L}$ end for gravide med galdesalte $> 100 \mu\text{mol/L}$ (11). Metaanalysen på individuelle patient-data med mere end 5500 ICP-cases har påvist en risiko for intrauterin fosterdød på niveau med baggrundsbefolkningen, i særdeleshed for den del af graviditeterne, hvor galdesalte-niveauet er $< 40 \mu\text{mol/L}$ (11).

For graviditeter med galdesalte mellem 40 og 100 mmol/L angiver flere studier, at risikoen for intrauterin fosterdød er meget lav. I Lancet-studiets metaanalyse var der ikke forskel på forekomsten af IUFD i grupperne med galdesalte $< 40 \mu\text{mol/L}$ og galdesalte mellem 40 og 100 mmol/L (11).

For både de nye og de ældre studier gælder dog, at hovedparten ikke har styrke til at undersøge det meget sjældne udfald, som intrauterin fosterdød fortsat er, også ved de højeste niveauer af galdesalte (11, 12). Tilsvarende stammer de rapporterede tal fra studier, hvor der ikke har været en skemalagt, protokolleret igangsætning af gravide med forskellige niveauer af galdesalte. I mange af studierne er de gravide igangsat efter lokale retningslinjer eller på behandlende læges anbefaling. Det betyder, at de gravide ofte igangsættes og derfor sjældent går over terminen. Fostrene fjernes på denne måde fra risikotiden inde i livmoderen. En af årsagerne til, at der ikke kan påvises en øget risiko for intrauterin fosterdød hos gravide med galdesalte op til $100 \mu\text{mol/L}$ kunne derfor være, at gravide med ICP får fødslen igangsat i de sidste uger af graviditeten før termin (11).

Galdesalte på $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ indebærer en øget risiko for fosteret i takt med den fremadskridende graviditet (11). Denne gruppe gravide anbefales en tidlig igangsættelse af fødslen. I Danmark har Cholestase-guidelinen i 2017 foreslået, at igangsættelse bør overvejes fra graviditetsuge 34+0. Denne fremgangsmåde er overordnet i overensstemmelse med retningslinjer fra andre lande, hvor

man i Norge og Holland anbefaler igangsættelse i graviditetsuge 34-35, mens man i USA anfører igangsættelse ved graviditetsuge 36+0. Den engelske RCOG-guideline sætter ikke præcise tal på, men anfører, at stigende galdesalte skærper indikationen for igangsættelse (tal og guidelines fremsøgt: november 2021).

Den danske guideline har hidtil haft ”knæk-grænser” ved galdesalte på 10, 40 og 100 µmol/L. Det virker hensigtsmæssigt og operationelt at bibeholde grænserne på 40 og 100 µmol/L. Med en ikke-fastende grænseværdi på 19 µmol/L, bliver den sammenfattende anbefaling:

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Galdesalte \geq 100 µmol/L er forbundet med en øget risiko for intrauterin fosterdød.	2a
Ikke-fastende galdesalte på 19 til 39 µmol/L er forbundet med en risiko for intrauterin fosterdød på niveau med baggrundsbefolkningen.	2a
Galdesalte i området 40 til 99 µmol/L har ikke éntydigt vist øget risiko for intrauterin fosterdød.	2a
I studier af gravide med galdesalte $<$ 100 mmol/L er der få graviditeter, der fortsætter efter graviditetsuge 38. Viden om risikoen for barnet i disse uger er derfor sparsom.	3

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved galdesalte $<$ 40 µmol/l er risiko for barnet lille og forlønningstidspunkt kan afventes indtil terminen. Igangsættelse i graviditetsuge 40+0 anbefales.	B
Ved galdesalte i området 40 til 99 µmol/L anbefales igangsættelse af fødslen ved graviditetsuge 38+0.	B
Ved galdesalte \geq 100 µmol/L må igangsættelse af fødslen overvejes fra graviditetsuge 34+0.	C

Referencer:

- Lucy C Chappell et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial . BMJ 2012;344:e3799 doi: 10.1136/bmj.e3799 (Published 13 June 2012)
- Shemer A. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. www. BJOG.org OI: 10.1111/1471-0528.12174
- Williamson et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG Volume 111, Issue 7 ,2004,676–681
- Puljic A et al. The risk of infant an fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. Am J Obstet Gynecol 2015;212:667.e1
- Brouwers Laura et al. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: Maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. AJOG. Jan 2015
- Geenes et al. Association of Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Population-Based Case-Control Study . Hepatology 2014;59:1482-1491
- Glantz et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationship between bile acid level and fetal complication rates. Hepatology 2004; 40: 467-74
- Henderson C et al. Primum non nocere: How active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. www.AJOG.org. Sep2014
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric cholestasis: Green-top Guideline no 43. London: RCOG; 2006
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric cholestasis: Green-top Guideline no 43. London: RCOG; 2011
- 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;393(10174):899-909.
- Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10201):849-860.

Amning

Resume af evidens

Evidensgrad

Såvel Ursodeoxycholsyre som Cholestyramin og Rifampicin kan benyttes ved amning.	4
--	---

I langt de fleste tilfælde af ICP kan den medikamentelle behandling seponeres umiddelbart efter fødsel. I enkelte tilfælde, og efter individuel vurdering, kan behandling fortsætte en tid efter fødslen. Det er ikke muligt at præcisere, hvilke kvinder, der skal behandles, eller hvor længe behandlingen skal fortsætte efter fødslen. Det vil især være de cases, hvor kløen er udtalt efter fødslen og/eller hvor galdesaltene har været højest, der kan have gavn af behandling efter fødsel. Doseringerne af de valgte præparater kan i disse tilfælde oftest reduceres efter fødsel.

Ved vurdering af et barns eksponering for et lægemiddel under amning anvendes den relative vægtjusterede dosis (RVD) som mål for, hvor meget af et givent præparat, barnet udsættes for. De fleste lægemidler har en RVD på 1-2% eller derunder og overordnet betragtes RVD-værdier på < 5% som acceptable. Som for al anden behandling gælder, at fordele og ulemper må afvejes, altså fordelene for mor ved at modtage en given behandling opvejes mod den bivirkningsrisiko, der vil være for det ammede barn, hvis mor modtager behandlingen.

På Pro.medicin.dk er om amning anført for
Ursochol: ”Bør ikke anvendes, utilstrækkelige data”
Rifampicin: ”Kan om nødvendigt anvendes”
Cholestyramin: ”Kan om nødvendigt anvendes”.

Baggrundslitteraturen støtter ikke helt anbefalingen om ikke at anvende Ursodeoxycholsyre hos ammende. Ursodeoxycholsyre udskilles kun i meget ringe grad i modermælken og anses for acceptabelt at benytte under amning.

Rifampicin er der mindre konsensus omkring. Janusmed (janusinfo.se) anbefaler, at der ikke benyttes Rifampicin ved amning, mens flere andre databaser, herunder LactMed (www.ncbi.nlm.nih.gov), ikke anfører problemer med amning og Rifampicin.

For Cholestyramin er der et enkelt forbehold: Cholestyramin absorberes ikke fra tarmkanalen og findes derfor ikke i modermælken. På den baggrund kan cholestyramin anvendes under amning. Fedtopløselige vitaminer kan dog absorberes i ringere grad under Cholestyramin-behandling, hvilket kan tænkes at medføre en (relativ) mangeltilstand, der kan influere på mor og dermed barn. Der findes en enkelt case-report om et barn, der døde efter en intrakraniell blødning, og hvor mor havde modtaget behandling med Cholestyramin. Man mistænkte, at K-vitamin-mangel kunne være årsagen. I Danmark får alle børn rutinemæssigt K-vitamin efter fødslen.

Referencer:

Produktresumé.dk

Pro.medicin.dk

Janusinfo.se (Janusmed-database)

www.ncbi.nlm.nih.gov (LactMed-database)

Og mere information kan findes via adgang til

UpToDate.com

Reprotox.org

Micromedexolutions.com

Kontrol og opfølgning efter fødsel

Gentagelsesrisiko:

Risikoen for ICP i efterfølgende graviditet er øget i forhold til baggrundsbefolkningen, men den præcise gentagelsesrisiko kendes ikke. Gentagelsesrisici mellem 20 og 90% er rapporteret (1).

Prognose efter graviditet med ICP:

Anamnese med ICP medfører øget risiko for lever-galdesygd. Et svensk registerbaseret studie fra 2013 sammenlignede mere end 11.000 kvinder med ICP matchet med 113.000 kvinder uden ICP og fandt, at ICP var associeret med kronisk hepatitis (HR, 5.96; 95% CI, 3.4-10.3), leverfibrose eller cirrose (HR, 5.11; 95% CI, 3.3-7.9), hepatitis C (HR, 4.16; 95% CI, 3.1-5.5) og kolangitis (HR, 4,2; 95% CI, 3.1-5.7) (2). Risikoen så ud til at være størst inden for det første år efter ICP. Endvidere har et systematisk review og metaanalyse fundet en tyve gange øget risiko for ICP hos kvinder med hepatitis C infektion (3). Givet muligheden for effektiv behandling mod hepatitis C kan man overveje rutineundersøgelse for hepatitis C hos disse patienter (2,3).

Et nyt amerikansk retrospektivt kohortestudie viste, at ICP var associeret med øget forekomst af fremtidig ALAT > 25 IU/L (HR, 1,9; 95% CI 1,5-2,6) og fremtidig leversygdom (HR 1,5 95% CI 1,03-2,9) (4). Derudover viste resultaterne at, uafhængigt af ICP, så var BMI > 25 kg/m² associeret med en fordoblet risiko for fremtidig leversygdom (95% CI 1,2-3,3). Studiet inkluderede 255 kvinder med ICP og 131 aldersmæssigt matchede kontroller, hvor over halvdelen var spansktalende.

Alle patienter med ICP anbefales kontrol af galdesalte og leverparametre én gang 6-8 uger post partum.

Følgende patienter skal henvises til hepatolog:

- Forhøjede galdesalte og/eller leverparametre 6-8 uger post partum (2)
- Patienter med vedvarende kløe, øvre højresidige mavesmerter og ikterus post partum
- Patienter med manglende effekt af Ursodeoxycholsyre behandling i graviditeten
- Patienter med tidlig debut af ICP (< GA 20) (5)

Der er formentligt en genetisk disposition involveret ved en del tilfælde af ICP. De genetiske sammenhænge er dog ikke særligt godt belyst, og der er aktuelt ikke et systematisk tilbud om genetisk udredning af gravide med ICP.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
ICP medfører øget risiko for lever-galdesygd og ALAT >25 U/L.	2b
Tidlig debut af ICP (< GA 20) kan være tegn på anden underliggende leversygdom.	5
ICP er positivt associeret med hepatitis C-infektion.	2a
Forhøjede galdesalte og/eller leverparametre 6-8 uger post partum er associeret med underliggende lever-galdesygd.	2b

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Patienter med ICP bør få kontrolleret levertal og galdesalte 6-8 uger post partum.	C
Patienter med vedvarende forhøjede galdesalte og/eller andre levertal 6-8 uger post partum bør henvises til hepatolog.	D
Patienter med vedvarende kløe, øvre højresidige mavesmerter og ikterus post partum bør henvises til hepatolog.	D

Patienter med manglende effekt af medicinsk behandling for ICP i graviditeten bør henvises til hepatolog post partum.	D
Patienter med tidlig debut (< GA 20) af ICP bør henvises til hepatolog allerede på diagnosetidspunktet.	D

Referencer:

1. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG 2004;111:676-81.
2. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology 2013;58:1385-91.
3. Wiljarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017;41:39-45.
4. Monrose E, Bui A, Rosenbluth E et al. Burden of future liver abnormalities in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Gastroenterol 2021 1;116(3):568-575.
5. ACOG ICP guideline 2021: Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.002. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820312849>.

Forslag til blodprøve-pakker

Der findes ingen studier, der undersøger, hvilke blodprøver, der er mest hensigtsmæssige at tage, hverken ved debuttidspunkt eller ved kontroller i graviditeten.

Arbejdsgruppen foreslår følgende analyser/blodprøvepakker til brug ved udredning af og kontrol for graviditetsbetinget leverkløe:

Første besøg; mistanke om ICP:

- ALAT
- Galdesalte (ikke-fastende)
- Kreatinin
- Trombocytter

Begrundelse: Afdækker kolestase + screener groft for præeklamsi

Kontrolbesøg:

- ALAT
- Galdesalte (ikke-fastende)

Begrundelse: monitorerer galdestasen.

Supplerende analyser, der kan overvejes:

Ved betydeligt påvirkede tal eller betydelige ændringer suppleres med

- INR eller PP
- Amylase
- Bilirubin
- Basisk fosfatase
- LDH
- Trombocytter
- kreatinin

Begrundelse: Afdækker leverpåvirkning, pankreassygdom + præeklamsi.

Bemærk:

- Basisk fosfatase er oftest placentamedieret og siger ikke særligt meget om leverfunktionen hos gravide i tredje trimester.
- ”Betydelig” er ikke defineret. Der er lagt op til et skøn, hvor bl.a. ændringstakt kan inddrages i overvejelserne.
- Der findes en separat guideline om anden leversygdom, altså om leversygdom, der ikke er ICP. I denne guideline findes blodprøve-forslag i øvrigt.

Ved galdesalte $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ suppleres med:

- Viral hepatitis-prøver (HBsAg, anti-HCV)
- Glat muskelcelle-antistof-titer + IgG (autoimmun hepatitis)
- Anti-mitokondrie-antistof (primær biliær cholangit)

Patientinformation:

En Patient-information er blevet udarbejdet og findes som separat ledsage-fil til dette dokument. Patient-informationen har Lix-tal 41, svarende til ”Middel”, altså en sværhedsgrad af teksten som svarer til dagblade, m.m.

Patient-informationen er udarbejdet i en dialog mellem arbejdsgruppens medlemmer, to jordemødre, samt to tidligere gravide med kolestase-problematik gennem deres graviditeter.

Taksigelse:

Der skal lyde en tak til Sarah H. og Simone F., der begge havde kolestase-problematik i deres graviditeter, for deres venlige gennemlæsning af og konstruktive bidrag til patientinformationen.

Kodning:

(Findes under over-emnet: DO26.6 Leversygdom ved graviditet, fødsel og barsel)

DO26.6G Graviditetskløe med leverpåvirkning.

(N.B: DO26.6E Graviditetscholestase findes også, men anbefales ikke af DSOG)

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: Patientinformation