



VERLOSKUNDIG SAMENWERKINGS VERBAND
ZOETERMEER

Ketenprotocol

zwangerschapscholestase

1^e Auteur: Sabine Hekkema

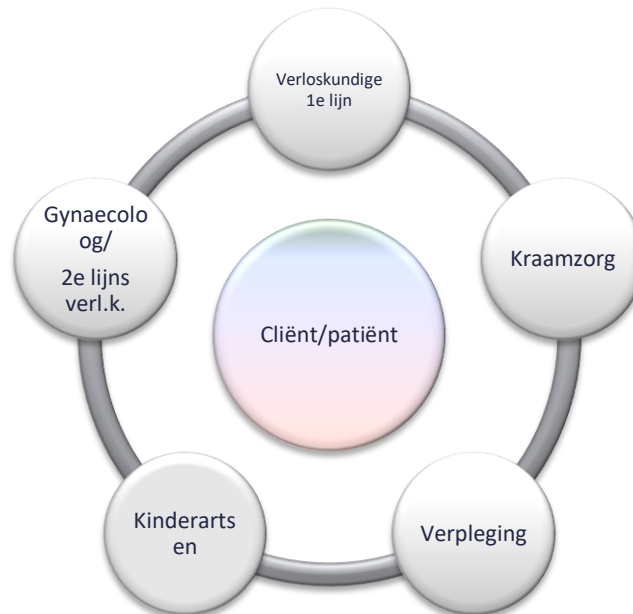
Gewijzigd versie 2.0: Jos Roelofsen

Datum: 16-07-2020

Algemeen

Het Verloskundig Samenwerkings Verband Zoetermeer (VSV Zoetermeer) is in 2012 formeel opgericht ter verbetering van de verloskundige zorg in Zoetermeer. Het uitgangspunt is het bieden van een samenhangend zorgtraject waarbij alle ketenpartners verantwoordelijk zijn binnen hun eigen domein.

Stroomdiagram verloskundige keten



Doel van dit protocol

Het maken van afspraken binnen de keten met betrekking tot het handelen bij jeukklachten in de zwangerschap met in het bijzonder het beleid bij verhoogde galzure zouten (GZZ) in het bloed van de zwangere.

Uitgangspunten

- Het VSV vindt het belangrijk om het belang van de cliënt en haar ongeboren kind centraal te stellen.

Betrokken disciplines bij dit protocol

Kraamzorg
Verloskundigen 1^e lijn
Verloskundigen 2^e lijn
O/(G) Verpleegkundigen
Gynaecologen
Kinderartsen

Inleiding

Perioden van jeuk zijn niet ongewoon in de zwangerschap. Uit een prospectieve studie onder 3200 zwangeren in Frankrijk bleek dat 1,6% behoorlijk last had van jeuk tijdens de zwangerschap. (1)

Zwangerschapsdermatosen zijn huidziekten die uitsluitend tijdens de zwangerschap of het kraambed optreden. Jeuk en jeukende huidlaesies zijn meestal de eerste symptomen.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen jeuk (pruritus gravidarum), pemphigoides gestationes, pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP), prurigo gestationis en pruritische zwangerschaps folliculitis. (1)

Wat het lastig maakt is dat verschillende benamingen door elkaar gebruikt worden. (bijv. prurigo gestationes wordt ookwel eczema gestationes genoemd en voor pemphigoides gestationes werd vroeger de naam herpes gestationes gebruikt, hoewel hier geen sprake is van een herpesvirus!).

Dit protocol beperkt zich tot zwangerschapscholestase (verhoogde GZZ).

Inhoudsopgave

Inleiding	2
Inhoudsopgave	3
Definitie, prevalentie, symptomen	4
Oorzaken	5
Diagnostiek	5
Differentiaal diagnose voor jeuk	6
Relatie zwangerschapscholestase en optreden foetale complicaties	6
Beleid bij zwangere met jeukklachten binnen VSV Zoetermeer	6
Bronnen	7
Goedkeuring, ondertekening en implementatie	7
Algemene noot betreffende site en i Documents	8
Bijlage 1 – medicamenteuze behandeling	9

Definitie-

Zwangerschapscholestase is een aandoening gekarakteriseerd door (intense) jeuk zonder huidafwijkingen (behalve krabeffecten) in combinatie met een verhoogde concentratie van random GZZ.

De afkapwaarden voor de definitie zwangerschapscholestase verschillen in verschillende studies. Het meest gebruikt: een GZZ ≥ 10 $\mu\text{mol/l}$ wordt als verhoogd aangemerkt.

In ons VSV wordt door het laboratorium van het GHZ (Groene Hart Ziekenhuis, waar deze waarde voor het LangeLand Ziekenhuis bepaald wordt) voor GZZ een referentiewaarde van 8.9 $\mu\text{mol/l}$ gehanteerd. (4)

NVOG-standaard vermeldt (nog) onderscheid in milde (10-39 $\mu\text{mol/l}$) en ernstige (> 40 $\mu\text{mol/l}$) zwangerschapscholestase. Recente literatuur(5) laat zien dat de foetale problematiek zich voordoet bij een waarde van de GZZ boven de 100 $\mu\text{mol/L}$. Tussen de 40 en 100 $\mu\text{mol/L}$ is slechts een zeer gering toename van de foetale sterfte waar te nemen. Sterfte 0,13% bij GZZ < 40 $\mu\text{mol/L}$, tussen 40 $\mu\text{mol/L}$ en 100 $\mu\text{mol/L}$ was dit cijfer 0,28%, verschil met name optredend na de 38^e week. GZZ boven de 100 $\mu\text{mol/L}$ 3,44% progressief oplopend na de 36^e week (5).

In verschillende literatuur worden de termen 'serum galzuren', 'galzure zouten', of kortweg 'galzuren' gebruikt, waarmee hetzelfde bedoeld wordt.

Prevalentie-

Varieert van 0,1 – 2,0 % (in Europa) en wordt beïnvloedt door genetische factoren (frequenter voorkomen bij sommige Zuid-Amerikaanse (10-15%) en Aziatische (1,5%) populaties en het herhalingsrisico (45-70%), hormonale factoren (blijkt uit het vaker optreden in het derde trimester van de zwangerschap en bij meerlingzwangerschappen), BMI, en omgevingsfactoren (blijkend uit de gevonden seizoensinvloeden met frequenter optreden in de herfst/wintermaanden) (2)

Symptomen-

Symptomen van zwangerschapscholestase zijn pruritus gravidarum (verwijzend naar het belangrijkste symptoom: jeuk) en icterus gravidarum (verwijzend naar de minder frequent voorkomende icterus).

De jeuk is in eerste instantie alleen 's nachts aanwezig en begint vaak aan handpalmen en voetzolen. Jeuk kan echter over het hele lichaam voorkomen en kan over de tijd variëren in ernst. In 80% van de gevallen treedt de zwangerschapscholestase op in de tweede helft van de zwangerschap.

Zwangerschapscholestase kan gepaard gaan met steatorroe, donkere urine (70%), ont-
kleurde faeces (33%) en een oncomfortabel gevoel in de rechter bovenbuik (24%).
10-15% van de vrouwen ontwikkelt 2-4 weken na het begin van de jeuk (milde) icterus.

De jeuk hoort post partum binnen enkele dagen te verdwijnen. (2)

Oorzaken-

De etiologie van zwangerschapscholestase is multifactorieel en grotendeels onopgehelderd.

Oestrogeenspiegels (derde trimester, meerling) lijken van invloed, exogene toediening van progesteron is geassocieerd met het optreden van zwangerschapscholestase en er zijn verschillende genmutaties beschreven die een rol spelen in het voorkomen van zwangerschapscholestase.

Het mechanisme wat verantwoordelijk is voor de jeuk is onopgehelderd. De jeuk wordt niet veroorzaakt door de galzure zouten.

Zwangerschapscholestase wordt gekenmerkt door intrahepatische stase van gal optredend tijdens de zwangerschap en verdwijnend na de bevalling.

Voorbeelden van medicijnen die cholestase kunnen induceren zijn: oestrogenen, progestagenen, carbamazepine, amoxicilline-clavulaanzuur, trimethoprim-sulfamethoxazol, erytromycine, nitrofuradantine en nifedipine. (2)

Diagnostiek-

De diagnose zwangerschapscholestase wordt gesteld in geval van jeuk zonder huidafwijkingen en de aanwezigheid van verhoogde GZZ.

Bij zwangerschapscholestase wordt tevens een milde verhoging gezien van transaminasen (60% van de patiënten), γ GT (33%) en van bilirubine (30%). GZZ kunnen verhoogd zijn zonder dat de andere levertesten gestoord zijn.

Het is niet nodig om de waarde nuchter te bepalen. Postprandiaal getest geeft wel hogere waarden.

Jeuk kan soms voorafgaan aan de laboratoriumafwijkingen. Bij persisteren van de jeuk en/of verhoogde GZZ wordt geadviseerd laboratoriumonderzoek met een interval van 1 week te herhalen, gezien de potentieel snelle verandering in de serum spiegel.

Post partum horen de laboratoriumafwijkingen binnen 4-6 weken te normaliseren. Bij persisteren is internistisch onderzoek aan te bevelen.

Differentiaal diagnose voor de jeuk-

Andere oorzaken van jeuk en/of leverfunctiestoornissen zijn pre-eclampsie, virale infecties, acute leververvetting, galstenen, zwangerschapsdermatosen en allergische reacties. Deze diagnose moeten worden uitgesloten alvorens de diagnose zwangerschapscholestase te stellen.

Relatie zwangerschapscholestase en optreden foetale complicaties – (2)

- Toename van (spontane en iatrogene) vroeggeboorte (19-60%), spontaan meestal tussen 32-36 weken (odds ratio 3.5).
- Meconiumhoudend vruchtwater (25-45%) (odds ratio 2.6).
- Intra-uteriene vruchtdood (expectatief beleid 1-10%, actief beleid 1-2%), beschreven vooral in laatste maand. De toegenomen GZZ worden geassocieerd met foetale cardiale aritmie en placentaire vaatspasmen.

Beleid bij zwangere met jeukklachten binnen VSV –

- Anamnese
- Indien verdenking zwangerschapscholestase: laboratoriumonderzoek.
Dit onderzoek is ook door de eerste lijn aan te vragen.
Aangevraagd worden: galzure zouten, ASAT, ALAT, bilirubine.
Deze overige waarden worden bepaald om andere pathologie uit te sluiten (zie DD).
Normaalwaarden van deze bepalingen worden meegestuurd met de uitslag, deze zijn niet anders dan buiten de zwangerschap.
De bepaling van galzure zouten gebeurt in het laboratorium van het GHZ in Gouda.
Indien CITO (i.o.m. analist) zou dit elke werkdag bepaald kunnen worden. Meestal duurt het een aantal dagen voor de uitslag bekend is.
- *Indien verhoogde galzure zouten $\leq 40 \mu\text{mol/L}$ controles in 1^e lijn met wekelijks herhalen van de GZZ en eventuele medicatie voor de jeuk.* In afwachting van de uitslag geeft de eerstelijns verloskundige instructies over minder leven voelen en verwijst mevrouw bij minder leven.
- Indien verdenking zwangerschapsdermatosen / allergische reactie -> verwijst naar huisarts.
- Indien verdenking pre-eclampsie, acute leververvetting, galstenen -> verwijst naar gynaecoloog dezelfde dag.
- *Indien GZZ $>40 \mu\text{mol/L}$ > verwijst naar tweede lijn.*

In tweede lijn zal

- Zo nodig medicatie voorgeschreven worden, met name voor jeuk-reductie bij de moeder.
Dit kan systemisch, met bijv. Ursocol of andere jeukmedicatie. (Hierbij treedt soms ook een daling van de GZZ op, maar niet bewezen dat dit de foetale uitkomsten ten goede komt). (6)
Zie hiervoor verder bijlage 1.
- Foetale bewaking; CTG controles afhankelijk van termijn/klachten/lab afwijkingen.
- Inleiding week 36-38 overwegen afhankelijk van de hoogste GZZ waarde.
- Klinische partus met foetale bewaking.

Post partum –

- Follow up galzure zouten 4-6 weken post-partum, bij initiële hulpverlener. Indien geen verbetering verwijzing naar Interne Geneeskunde.
- Bespreek herhalingsrisico in een volgende zwangerschap (45-70%) (2)

Kinderarts – geen extra controle voor de neonat noodzakelijk.

Bronnen-

1 - Obstetrie en gynaecologie *De voortplanting van de mens*- redactie prof.dr. M.J. Heineman.

2 – NVOG standaard ‘Zwangerschapscholestase’.

http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=878

3 – Williams Manual of pregnancy complications 23rd edition – redaction K.J. Leveno

4 – Normaalwaarden bloedwaarden Groene Hart Ziekenhuis / LangeLand Ziekenhuis.

5 - Lancet 2019;393:899-909.

6 – Lancet 2019;394:849-860.

Verantwoordelijk voor implementatie	: Leden VSV Zoetermeer
Versie 1.0 goedgekeurd op	: 13-03-2018
Ingangsdatum	: 13-03-2018
<u>Revisiedata van het protocol</u>	
Versie 2.0 herzien en goedgekeurd op	: 16-07-2020
Ingangsdatum	: 16-07-2020
Volgende revisie	: juli 2023

Alle protocollen van het VSV Zoetermeer zijn terug te vinden op het publieke deel van onze website. In het LangeLand Ziekenhuis zijn zij gepubliceerd in het programma iProva. De herzieningstermijn van VSV-protocollen is 3 jaar.

Bijlage 1 -

Lokale behandeling

Lokale behandeling van jeuk kan met bases en indifferente middelen plaatsvinden. Koelzalf FNA, lotio alba FNA en levomentholcrème 1% FNA of gel 1% FNA, lidocaïne-levomentholgel 1/1% FNA zijn veilige middelen in de zwangerschap.

Systemische behandeling

Ursodeoxycholzuurtabletten (Ursochol®, Ursofalk®)

Ursodeoxycholzuur is de eerste keus voor de behandeling van symptomatische zwangerschapscholestase in een startdosering van **10 mg/kg/dag** te verhogen tot maximaal 20 mg/kg/dag. Het is verreweg het meest gebruikt en onderzocht maar niet geregistreerd voor de indicatie zwangerschapscholestase. Door sterke binding aan albumine is de placentapassage nihil en kan ursodeoxycholzuur veilig worden gebruikt in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Ursodeoxycholzuur is geregistreerd voor de behandeling van primaire biliare cirrose waar het een gunstig effect heeft op de biochemische en histologische parameters van de intrahepatische cholestase. Dit effect wordt veroorzaakt doordat ursodeoxycholzuur in gal de hoeveelheid toxische galzuren vermindert, de galproductie verhoogt en een immunomodulerend effect heeft op de levercelmembranen. Bij zwangerschapscholestase is in vergelijking met placebo of andere medicatie een marginaal klinisch (6) gunstig effect van ursodeoxycholzuur op biochemische parameters en progesteron metabolieten aangetoond. Ursodeoxycholzuur herstelt het verstoorde transplacentaire transport van galzuren van het foetale naar het maternale compartiment. Als er een indicatie bestaat om (de jeuk) systemisch te behandelen is ursodeoxycholzuur de voorkeurstherapie. Het wordt oraal toegediend en heeft bewezen effect op de jeuk (67-80%), en waarschijnlijk een gunstig effect op onderliggende pathofysiologische mechanismen en op foetale uitkomsten van zwangerschapscholestase. Er zijn geen schadelijke effecten voor moeder en foetus beschreven. Gelijktijdige toediening met colestyramine of een antacidum met aluminiumhydroxide vermindert de resorptie van ursodeoxycholzuur.

Colestyramine (Questran®)

Colestyramine onderbreekt de enterohepatische kringloop van galzuren door hiermee in de darm een onoplosbaar complex te vormen dat met de feces wordt uitgescheiden. Het is niet geregistreerd voor de behandeling van zwangerschapscholestase, wel voor de behandeling van jeuk. Colestyramine heeft significant minder effect op jeuk en laboratoriumparameters van zwangerschapscholestase en meer bijwerkingen dan ursodeoxycholzuur. Er kan door verminderde opname van vetoplosbare vitamines waaronder vitamine K een verhoogde bloedingsneiging optreden. Aanvullend laboratoriumonderzoek bestaat uit bepaling van de protrominetijd. Zie ook onder vitamine K.

Gelijktijdige toediening van colestyramine met ursodeoxycholzuur kan de resorptie van ursodeoxycholzuur verminderen.

Antihistaminica

Een aantal antihistaminica (bijvoorbeeld hydroxyzinetabletten 25-50 mg per/dag) kunnen in de zwangerschap worden voorgeschreven. Het sedatieve effect zorgt voor een betere nachtrust en minder slaapdeprivatie. Er is geen significant effect op jeuk.

Dexamethason

In een gerandomiseerde onderzoek waarin intraveneus dexamethason (12 mg/dag gedurende 1 week) wordt vergeleken met ursodeoxycholzuur en placebo had dexamethason geen effect op jeuk of transaminasen en was het minder effectief dan ursodeoxycholzuur in verlagen van galzuren en bilirubine. Geen verschil werd aangetoond in foetale uitkomstparameters. Er zijn aanwijzingen dat dexamethason effectiever is in verminderen van jeuk dan ursodeoxycholzuur bij Aziatische en Zuid-Amerikaanse vrouwen.

Dexamethason is geen eerste keusbehandeling en terughoudendheid wordt geadviseerd.

Vitamine K

Vitamine K (1 dd 10 mg oraal) kan worden toegediend bij optreden van steatorroe of colestyraminegebruik in verband met verminderde resorptie van vetoplosbare vitamines, of bij verlengde protrombintijd.