

	VSV Samen protocol Zwangerschapscholestase
Documentgebied	Verloskunde
Groep(en)	Alle leden aangesloten bij het VSV-Samen Nijmegen en omstreken
Autorisatie	VSV bestuur pijler kwaliteit
Beoordelaar(s)	Chantal van Bijsterveldt, gynaecoloog CWZ Daniela Schippers, gynaecoloog CWZ Renée Langenhuijsen, diëtiste Radboudumc
Documentbeheerder(s)	Werkgroep protocollen VSV Samen
Auteur	Marianne Peeters, PA klinisch verloskundige Radboudumc Inge van Empel, perinatoloog Radboudumc
Datum publicatie	01-09-2025
Openbaar document	Ja
Controledatum	01-09-2026
Versie	4.0

Doel	2
Definities	2
Benodigd materiaal	2
Werkwijze/beslisboom	2
Vervolgbeleid bij vastgestelde cholestase	4
Literatuur/bronnen	5

Doel

Eenduidig handelen bij (het vermoeden van) zwangerschapscholestase.

Definities

Zwangerschapscholestase (of intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) is een aandoening gekarakteriseerd door (intense) jeuk zonder huidafwijkingen (behalve krabeffecten) in combinatie met een verhoogde concentratie van random serumgalzuren (galzure zouten, GZZ) door intrahepatische stase van gal. De gebruikte afkapwaarde voor zwangerschapscholestase is $\geq 10 \mu\text{mol/l}$. Indien de galzuren $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ zijn spreekt men van ernstige zwangerschapscholestase. Bij zwangerschapscholestase wordt tevens een milde verhoging van transaminasen, Gamma GT of bilirubine gevonden bij respectievelijk 60%, 33% en 30% van de patiënten. Zwangerschapscholestase treedt met name op in de tweede helft van de zwangerschap (80%) en verdwijnt na de bevalling (1).

Benodigd materiaal

NVOG Folder "zwangerschapscholestase", te downloaden van de website www.samennijmegen.nl.

Werkwijze/beslisboom

Diagnostiek

Bij het vermoeden van zwangerschapscholestase kan door de eerste lijns verloskundige praktijk diagnostiek worden ingezet. De zwangere kan hiervoor ook direct worden verwezen naar de tweede lijn. Na vaststelling en voor behandeling van zwangerschapscholestase is verwijzing naar de tweede lijn altijd geïndiceerd. Bij vermoeden van zwangerschapscholestase worden de volgende bepalingen in bloed verricht:

- Galzure zouten (hoeven niet nuchter te worden bepaald), de normaalwaardes van galzuren zijn zowel in het Radboudumc, het CWZ als in het SHO gelijk: $<10 \mu\text{mol}$
- ALAT, ASAT en Gamma GT
- Bilirubine

Omdat de jeuk kan voorafgaan aan de met cholestase geassocieerde laboratoriumafwijkingen, wordt bij normale laboratoriumbepalingen maar bij persisteren van de jeuk geadviseerd het laboratoriumonderzoek na een á twee weken te herhalen. Als de diagnose "zwangerschapscholestase" is gesteld dient, afhankelijk van de hoogte van de GZZ, de bepaling van de GZZ iedere één tot twee weken te worden herhaald. De bepaling van de leverenzymen en bilirubine wordt alleen op indicatie herhaald b.v. bij fors afwijkende waardes.

Post partum horen laboratoriumafwijkingen binnen vier tot zes weken te normaliseren.

Indien de galzure zouten normaal zijn maar de leverenzymen afwijkend zijn moet vervolgonderzoek worden ingezet. Dit geldt ook als de mate van (forse) verhoging van de leverenzymen niet in verhouding is met de mate van (lichte) verhoging van de galzure zouten.

- Hepatitis A, B, C
- Ziekte van Pfeiffer (mononucleosis infectiosa) en CMV
- Echo van de lever en de galblaas

Informatie voor de 1^e lijn m.b.t. bloedafname

- De bloedafname vindt plaats in het SHO, de 1^e lijns verloskundige kan de aanvragen doen hiervoor.
- De bepaling van de galzure zouten vindt plaats in Utrecht, de overige bepalingen worden door het SHO bepaald.
- Voor het CITO aanvragen van de galzure zouten moet worden gebeld met de dienstdoende klinisch chemicus, directe telefoonnummer: 030-2361199. De zwangere moet ruim voor 12.00 bloed laten afnemen op het SHO, dan gaat het bloed die dag nog naar Utrecht. Vermeld op het labformulier bij GZZ dat deze CITO moeten worden bepaald, daarbij ook een 06-nummer vermelden waarop de uitslag kan worden doorgegeven.
- Galzuren: één SE3-buis
- Transaminasen ALAT en ASAT, Gamma GT en bilirubine: samen één HP1-buis.

Logistiek Radboudumc

De bepaling van de GZZ vindt in het Radboudumc dagelijks plaats, de uitslag duurt 24-48 uur. De GZZ worden bepaald in het KC-laboratorium, intern telefoonnummer 14777.

Logistiek CWZ

De GZZ worden voor het CWZ ook in het Radboudumc bepaald, een koerier komt het bloed ophalen.

Behandeling jeukklachten

Medicamenteuze behandeling is met name gericht op reductie van de jeukklachten.

- Ursodeoxycholzuurtabletten (Ursochol[®] en Ursofalk[®]) in een startdosering van 10 mg/kg/dag tot maximaal 20 mg/kg/dag. Dit kan veilig gebruikt worden in het tweede en derde trimester. Ursochol[®] is de voorkeurstherapie en heeft bewezen effect op de jeuk (67-80%), er wordt tevens een daling van maternale en foetale galzuren beschreven. Het is verreweg het meest gebruikt en onderzocht maar niet geregistreerd voor de indicatie zwangerschapscholestase. Off label use moet dan ook worden benoemd. Er is geen bewijs dat ursodeoxycholzuur de foetale en neonatale uitkomsten verbetert (2, 4). Het verhoogd risico op perinatale morbiditeit en mortaliteit blijft gelden ook als de galzuren dalen (1).
- mentholpoeder of mentholgel voor uitwendig gebruik voor verlichting jeukklachten.
- Antihistaminica: kunnen in de zwangerschap worden voorgeschreven (bijvoorbeeld hydroxyzinetabletten 25-50 mg per dag), het sedatieve effect zorgt voor een betere nachtrust, er is geen significant effect op de jeuk.
- Vitamine K: 1dd 10 mg oraal kan worden toegediend bij optreden van steatorroe in verband met verminderde resorptie van vetoplosbare vitaminen, of bij verlengde protrombinetijd.

Voorlichting

Verwijs naar www.samennijmegen.nl voor de folder "Zwangerschapscholestase".

Vervolgbeleid na het stellen diagnose zwangerschapscholestase

- Zwangerschapscholestase, dat wil zeggen dat de GZZ ≥ 10 $\mu\text{mol/l}$ zijn, is altijd een indicatie voor overdracht naar de 2^e lijn voor de controles van de zwangerschap en de bevalling.
- Bespreek medicatie m.b.t. jeukreductie.
- Er is geen bewijs dat een aangepast dieet de cholestase en de klachten kan verminderen.

- Het vervolgbeleid is afhankelijk van de hoogte van de GZZ bij het stellen van de diagnose zwangerschapscholestase* (3,5,6)
- De bepaling van de leverenzymen en bilirubine wordt alleen op indicatie herhaald b.v. bij fors afwijkende waarden
- Er is geen bewijs voor antenatale foetale bewaking (CTG, echo) ter preventie van intra uterine sterfte (1). Op basis van casereports is binnen het VSV Samen Nijmegen toch gekozen voor het maken van antenatale CTG's bij ernstige cholestase met GGZ >100.

GZZ 10-39:

- GZZ iedere twee weken vervolgen tot de bevalling
- Bespreek inleiding bij 39 weken, indien wens tot afwachten: advies inleiding ≤ 41 weken
- Continu CTG durante partu

GZZ 40-100:

- GZZ wekelijks vervolgen tot de bevalling
- Bespreek inleiding 38 weken, ook op basis van CTG, jeuk, medicatie en comorbiditeit
- Continu CTG durante partu

Bij GZZ ≥ 100 :

- Wekelijks GZZ vervolgen tot de bevalling
- twee keer per week CTG
- Overweeg vanaf 34+0 dagelijks CTG tot aan partus door opname of thuismonitoring
- Adviseer inleiding bij 36+0 weken
- Continu CTG durante partu

Beleid individualiseren

Het beleid kan worden geïndividualiseerd op basis van:

- Extreme jeuk
- Leverfunctiestoornissen
- Hoogte en stijging van de GZZ
- Foetale sterfte <36 weken in de voorgeschiedenis tgv cholestase en nu opnieuw cholestase huidige graviditeit
- In uitzonderlijke gevallen kan besloten worden tot inleiding 34+0 – 35+6.

Beleid post partum

Vrouwen die Ursochol® gebruiken kunnen veilig borstvoeding geven aan hun kind.

Men moet erop bedacht zijn dat na doorgemaakte zwangerschapscholestase de kans op cholestase tijdens gebruik van de combinatiepil verhoogd is. Combinatiepreparaten kunnen worden voorgeschreven en worden gestopt bij het optreden van klachten passend bij cholestase. Progestageen bevattende anticonceptie kan zonder bezwaar worden voorgeschreven.

Studies uit Finland en Zweden laten zien dat vrouwen met zwangerschapscholestase een drie tot vijf maal verhoogde kans hebben op hepatobiliaire ziekten zoals galstenen, hepatitis C en cirrose. Overweeg sterk om op nacontrole zes weken postpartum de GZZ en leverfuncties te bepalen, onafhankelijk van wel of niet aanwezig zijn van jeuk. Indien de

labwaarden persisterend afwijkend zijn dan wordt verwijzing naar MDL voor verdere analyse geadviseerd.

Literatuur/bronnen

1. NVOG richtlijn "Zwangerschapscholestase" 2012 - 2025
2. FMS module "zwangerschapcholestase" 2018, aanvulling NVOG richtlijn 2011
3. **Ovadia, et al. The Lancet 2019.**
Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate en individual patient data meta-analyses.
4. **Chappell et al; Lancet 2019**
Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial.
5. **Di Mascio et al, J Matern Fetal Neonat Med. Nov 2019**
Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1685965>
6. **Uptodate: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, aug 2020**
<https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>
7. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467–74.
8. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 2):528–31.
9. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 2): 458–60.
10. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a metaanalysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:1411–20.
11. SMFM consult series #53: intrahepatic cholestasis of pregnancy, February 2021.