Schwangerschaftscholestase

Haslinger, C ; Gonser, M

Abstract: Die Schwangerschaftscholestase ("intrahepatic cholestasis of pregnancy", ICP) ist die häufigste schwangerschaftsbedingte Lebererkrankung. Sie tritt in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf und ist gekennzeichnet durch teils massiv störenden, nachts vermehrten Pruritus und den laborchemischen Nachweis erhöhter Gallensäuren im mütterlichen Serum. Die ICP hat eine gute mütterliche Prognose, ist jedoch mit schlechtem fetalen Outcome assoziiert, wie Frühgeburt, Mekoniumabgang, pathologischem Kardiotokogramm (CTG) oder intrauterinem Fruchttod (IUFT). Die Therapie der Wahl ist Ursodeoxycholsäure (UDCA, Ursodiol), die nachweislich den Pruritus verringert und die Gallensäuren senkt. Ein IUFT ist bei der ICP Folge einer akuten Asphyxie und nicht einer chronischen uteroplazentaren Insuffizienz, weshalb übliche antenatale Überwachungsmethoden nicht vorwarnen. Von vielen Autoren wird daher die Geburtseinleitung, je nach Höhe der Gallensäuren, ab 37 Schwangerschaftswochen empfohlen. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most common pregnancy-related liver disease. It occurs in the second half of pregnancy and is characterized by sometimes intensive, nocturnally increased maternal pruritus and raised maternal serum bile acid levels. The ICP has a good prognosis for the mother with usually rapid recovery after delivery but is associated with adverse fetal outcomes, such as preterm delivery, intrapartum fetal distress, meconium contamination of the amniotic fluid and stillbirth, particularly near term. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is considered to be the first-line treatment for ICP and was shown to reduce maternal pruritus and to lower maternal serum bile acid levels. Stillbirth due to ICP is a consequence of acute anoxia and not due to chronic uteroplacental insufficiency. As a consequence the usual methods of fetal monitoring, such as ultrasound or cardiotocography (CTG), cannot be used to predict an adverse perinatal outcome. For this reason, early induction of labor after 37 weeks of gestation, also depending on serum bile acid levels, is recommended by many authors.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00129-015-3797-6>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-117588>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Haslinger, C; Gonser, M (2015). Schwangerschaftscholestase. *Der Gynäkologe*, 48(11):817-827.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00129-015-3797-6>

Redaktion

T. Dimpfl, Kassel
W. Janni, Ulm
R. Kreienberg, Landshut
N. Maass, Kiel
O. Ortmann, Regensburg
B. Sonntag, Hamburg
K. Vetter, Berlin
R. Zimmermann, Zürich

CrossMark

3 Punkte sammeln auf ...

**springermedizin.de/
eAkademie**

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

Empfohlen von der DAGG

CME Zertifizierte Fortbildung

C. Haslinger¹ · M. Gonser²

¹ Klinik für Geburtshilfe, Universitäts-Spital Zürich, Zürich, Schweiz

² Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, HELIOS Kliniken Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland

Schwangerschaftscholestase

Zusammenfassung

Die Schwangerschaftscholestase ("intrahepatic cholestasis of pregnancy", ICP) ist die häufigste schwangerschaftsbedingte Lebererkrankung. Sie tritt in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf und ist gekennzeichnet durch teils massiv störenden, nachts vermehrten Pruritus und den laborchemischen Nachweis erhöhter Gallensäuren im mütterlichen Serum. Die ICP hat eine gute mütterliche Prognose, ist jedoch mit schlechtem fetalen Outcome assoziiert, wie Frühgeburt, Mekoniumabgang, pathologischem Kardiotokogramm (CTG) oder intrauterinem Fruchttod (IUFT). Die Therapie der Wahl ist Ursodeoxycholsäure (UDCA, Ursodiol), die nachweislich den Pruritus verringert und die Gallensäuren senkt. Ein IUFT ist bei der ICP Folge einer akuten Asphyxie und nicht einer chronischen uteroplazentaren Insuffizienz, weshalb übliche antenatale Überwachungsmethoden nicht vorwarnen. Von vielen Autoren wird daher die Geburtseinleitung, je nach Höhe der Gallensäuren, ab 37 Schwangerschaftswochen empfohlen.

Schlüsselwörter

Gallensäuren · Intrauteriner Fruchttod · Fetales Monitoring · Hepatische Dysfunktion · Geburtseinleitung

Für das Ungeborene stellt ICP eine Gefährdung dar

Die Inzidenz der ICP liegt in Europa zwischen 0,2 und 2 %

Schwangerschaftsbedingt erhöhte Steroidhormone können bei genetischer Prädisposition zu einer ICP führen

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags

- erkennen Sie eine Schwangerschaftscholestase,
- wissen Sie, wie Sie diese therapieren können,
- können Sie Ihre Patientinnen über die möglichen Risiken beraten,
- kennen Sie einen Vorschlag für das peripartale Management.

Einleitung

Die Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) gehört zu den häufigsten schwangerschaftsspezifischen Lebererkrankungen, tritt vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf und ist durch starken Pruritus sowie erhöhte Gallensäurewerte gekennzeichnet. Der Pruritus beginnt meist an **Hand- und Fußflächen** und kann für manche Frauen eine unerträgliche Intensität annehmen mit verstärkter Ausprägung nachts und entsprechendem Leidensdruck. Für die ungeborenen Kinder stellt ICP eine Gefährdung dar, da ICP mit (teils iatrogen induzierter) Frühgeburt, akut suspektem CTG (Kardiotokogramm), Mekoniumabgang und – als am meisten gefürchtete Komplikation – dem intrauterinen Fruchttod (IUFT) v. a. in Terminnähe assoziiert ist [1].

Epidemiologie und Pathophysiologie

Die Inzidenz der ICP liegt in Europa zwischen 0,2 und 2 % [1], wobei der tatsächliche Wert regional unterschiedlich zu erwarten ist. So haben Frauen aus Südamerika ein weitaus größeres Risiko, wie etwa bis zu 14 % in Chile [2]. Eine schwedische Studie, in der 1,2 Mio. Geburten ausgewertet wurden, gibt eine Inzidenz von 0,5 % an [3]. Am UniversitätsSpital Zürich wurde in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren eine Inzidenz von 2,3 % beobachtet (noch nicht publizierte Daten).

Die Ätiologie der ICP ist unklar, es dürfte jedoch eine Kombination von **hormonellen, genetischen und Umweltfaktoren** zugrunde liegen [4]. Anders gesagt: Die erhöhten Steroidhormone während der Schwangerschaft führen bei genetisch anfälligen Frauen zur ICP mit möglicherweise vermehrter Expression der Erkrankung durch Umweltfaktoren [1]. Die bislang bekannten genetischen Veränderungen betreffen v. a. **Gallentransportproteine** sowie den Gallensäurenrezeptor [5].

Intrahepatic cholestasis of pregnancy

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most common pregnancy-related liver disease. It occurs in the second half of pregnancy and is characterized by sometimes intensive, nocturnally increased maternal pruritus and raised maternal serum bile acid levels. The ICP has a good prognosis for the mother with usually rapid recovery after delivery but is associated with adverse fetal outcomes, such as preterm delivery, intrapartum fetal distress, meconium contamination of the amniotic fluid and stillbirth, particularly near term. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is considered to be the first-line treatment for ICP and was shown to reduce maternal pruritus and to lower maternal serum bile acid levels. Stillbirth due to ICP is a consequence of acute anoxia and not due to chronic uteroplacental insufficiency. As a consequence the usual methods of fetal monitoring, such as ultrasound or cardiotocography (CTG), cannot be used to predict an adverse perinatal outcome. For this reason, early induction of labor after 37 weeks of gestation, also depending on serum bile acid levels, is recommended by many authors.

Keywords

Bile acids · Intrauterine fetal death · Fetal monitoring · Liver dysfunction · Induction of labor

Tab. 1 Typische Effloreszenzen der verschiedenen schwangerschaftsbedingten Hauterkrankungen

Effloreszenz/Labor	Juckreiz	Rötung	Urtikaria	Vesikel/ Blasen	Pusteln	Papeln	Gallen- säuren
<i>"Atopic eruption of pregnancy" (AEP)</i>							
a Atopisches Ekzem	+++	++	–	+	–	+	–
b Prurigo gestationis	+++	+	–	–	–	+++	–
c Juckende Follikulitis	++	+	–	–	+	++	–
Pemphigoid gestationis (PG)	+++	++	++	++	–	++	–
"Polymorphic eruption of pregnancy" (PEP)	++	+	+	–	–	+++	–
"Intrahepatic cholestasis of pregnancy" (ICP)	+++	–	–	–	–	–	+++
Pruritus sine materia	+++	–	–	–	–	–	–
Generalisierte pustulöse Psoriasis	+	++	–	–	+++	+	–

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Östrogene zu Cholestase führen. Zudem tritt ICP **vor allem im 3. Trimester** auf (wenn die Serumöstrogene am höchsten sind) und betrifft häufiger Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften (welche höhere zirkulierende Östrogenmengen aufweisen als Einlingsschwangerschaften) [6].

Auch die Gabe von Progesteron könnte einen Risikofaktor darstellen, wie eine französische Studie in 50 Frauen mit ICP zeigte [7]: Zwei Dritteln der Patientinnen mit ICP wurde vorgängig Progesteron oral zur Senkung des Frühgeburtsrisikos verabreicht. Es wird empfohlen, Frauen mit Zustand nach ICP kein Progesteron zu geben und bei Auftreten einer ICP eine allfällige Progesterongabe zu stoppen. An Umweltfaktoren wird ein Einfluss von Selen [8] und Vitamin D [9] postuliert im Sinne einer Assoziation von geringen Blutspiegeln mit dem Auftreten der ICP, dies konnte bislang jedoch in weiteren Studien noch nicht reproduziert werden.

Diagnose

Leitsymptom Pruritus

Die Patientin stellt sich typischerweise vor mit Pruritus, der an Handflächen und Fußsohlen dominiert, aber auch generalisiert sein kann. Typischerweise verschlimmern sich die Symptome nachts. Die körperliche Untersuchung ist abgesehen von **Kratzspuren** wegen des teilweise kaum auszuhaltenden Pruritus meist unauffällig, insbesondere gibt es kein Exanthem (■ Tab. 1). Ein Ikterus ist selten und sollte das Abklären weiterer Differenzialdiagnosen oder zusätzlicher Erkrankungen (wie Hepatitis C) zur Folge haben.

Typische Nebeneffekte einer Störung des **Gallensäurestoffwechsels** wie dunkler Urin oder heller Stuhl wurden beschrieben. 80 % der Patientinnen werden nach 30 Schwangerschaftswochen (SSW) vorstellig, wobei auch sehr frühe Erstmanifestationen bis ins erste Trimester beschrieben wurden [1]. Bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften tritt die ICP üblicherweise früher auf, wobei es bislang keine Daten gibt, die eine Assoziation von früherem Auftreten mit schlechterem fetalen Outcome belegen. Das zeitliche Auftreten des Pruritus bezogen auf im Serum nachweisbare Veränderungen (erhöhte Gallensäuren oder Transaminasen) ist nicht linear [10] – so kann eine Patientin also sehr wohl noch ohne Nachweis erhöhter Gallensäuren im Serum bereits an Pruritus leiden und umgekehrt.

Auch die Gabe von Progesteron könnte ein Risikofaktor für ICP sein

Mögliche Umweltfaktoren sind Selen und Vitamin D

Bei Mehrlingsschwangerschaften tritt die ICP i.d.R. früher auf, eine Assoziation mit schlechterem fetalen Outcome ist nicht belegt

Patientinnen können auch ohne Nachweis erhöhter Gallensäuren im Serum bereits an Pruritus leiden

Erhöht sind bei der ICP vor allem die toxischen Taurokonjugate der Cholsäure und Chenodeoxycholsäure

Im Alltag dient die Messung der Prothrombinzeit zur Differenzialdiagnose Schwangerschaftsfettleber

Sonographisch lassen sich andere Ursachen einer Cholestase ausschließen

Eine Reduktion des Pruritus durch UDCA ist belegt, ein besseres peripartales Outcome noch nicht

Laboruntersuchungen

Der sensitivste und spezifischste Marker für die Diagnosestellung ist das Messen der **Gallensäurespiegel im Serum** [11]. Bei Nachweis erhöhter Gallensäuren bei einer Schwangeren mit typischem Pruritus und gleichzeitig fehlenden Hinweisen auf eine andere Lebererkrankung gilt die Diagnose ICP als gesichert [1], wobei die ICP immer noch als Ausschlussdiagnose anzusehen ist [12].

Andere Ursachen für Pruritus oder Leberfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen sein. Die meisten Studien verwenden als Schwellenwert einen postprandialen Gesamtgallensäurespiegel von mehr als 10 $\mu\text{mol/l}$ [13], wobei im Falle einer **Nüchternblutentnahme** der Grenzwert je nach Labor auch bereits bei 6 $\mu\text{mol/l}$ gezogen werden kann [1]. Die Gallensäuren sind das Endprodukt im hepatischen Cholesterollowerstand und sind aufgrund ihrer **Zelltoxizität** üblicherweise streng reguliert. Bei Frauen mit ICP ist der Transport der Gallensalze von den Leberzellen in die Gallengänge gestört, weshalb diese sekundär von den Hepatozyten in die Blutbahn gelangen. Erhöht sind bei der ICP vor allem die toxischen Taurokonjugate der Cholsäure und Chenodeoxycholsäure mit Abnahme des **Glycin/Taurin-Quotienten** [14], wobei die Messung der individuellen Salze keinen Einfluss auf den klinischen Alltag hat bzw. nicht notwendig ist.

In vielen Fällen ist auch eine Erhöhung der Lebertransaminasen zu beobachten, hier vor allem der ALT (Alanin-Aminotransferase, früher GPT), welche sensitiver erhöht ist als die AST (Aspartat-Aminotransferase, früher GOT). Im Unterschied zu anderen Krankheitsbildern mit Cholestase ist die GGT (γ -Glutamyl-Transferase) meist normal oder nur gering erhöht [15]. Bilirubin ist in bis zu 10 % der Patientinnen erhöht im Sinne einer milden konjugierten **Hyperbilirubinämie** [16].

Die Prothrombinzeit ist üblicherweise normal, eine Verlängerung könnte eine Folge der verminderten Aufnahme des fettlöslichen Vitamins K aufgrund der Steatorrhoe sein und wäre somit peripartal entsprechend von Bedeutung. Im klinischen Alltag wird der Messung der Prothrombinzeit zur Diagnosestellung der ICP keine Bedeutung beigemessen, außer zur Differenzialdiagnose der seltenen, aber bedrohlichen **Schwangerschaftsfettleber**.

Ultraschall

Der Ultraschall der Leber kann in unklaren Situationen, oder wenn andere Ursachen einer Cholestase ausgeschlossen werden sollen, weiterhelfen. Zur Bestätigung der Diagnose ICP ist er nicht hilfreich, die Gallengänge zeigen sich bei der ICP meist nicht dilatiert und das Leberparenchym imponiert unauffällig [17].

Therapie

Ursodeoxycholsäure

Das Medikament der Wahl zur Behandlung der ICP ist Ursodeoxycholsäure (UDCA), wobei es sich um eine **Off-label-Verwendung** handelt, worüber die Patientin auch informiert werden muss. Die UDCA ist eine tertiäre Gallensäure, die physiologisch in kleinen Konzentrationen in der menschlichen Galle vorkommt. Die klinisch-therapeutische Wirkung UDCA beruht auf seiner Eigenschaft, steinbildende Galle an Cholesterin zu untersättigen und ungünstige Veränderungen des Gallenflusses zu korrigieren. Durch UDCA wird die kanalikuläre Exkretion von Gallensäuren erhöht und der bei ICP-Patientinnen reduzierte Glycin/Taurin-Quotient wieder verbessert [14]. In randomisierten kontrollierten Studien wurde eine Reduktion des mütterlichen Pruritus nachgewiesen, eine Verbesserung des peripartalen Outcomes konnte bislang jedoch nicht eindeutig gezeigt werden. So zeigte eine Metaanalyse von 9 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 454 Patientinnen mit ICP [18] eine deutliche Verbesserung des Pruritus und der gemessenen Laborwerte nach Behandlung mit UDCA. Patientinnen, welche UDCA erhielten, erreichten in 42 % ein komplettes Verschwinden und in 61 % eine Verbesserung des Pruritus (vs. 9 bzw. 26 % in der Placebogruppe). Es gab zwar eine Tendenz zu besserem fetalen Outcome nach der mütterlichen Therapie mit UDCA, im Vergleich zu Placebo konnte für die Therapie mit UDCA aber kein signifikanter Vorteil gezeigt werden. In der bislang größten einzelnen randomisierten, kontrollierten Studie [19] wurden 56 ICP-Patientinnen mit UDCA (2 $\times$ 500 mg täglich) behandelt

und mit 55 Patientinnen verglichen, welche Placebo erhielten. Eine signifikante Verbesserung des Pruritus konnte auch hier gezeigt werden (in 32 % der Frauen mit UDCA vs. 16 % der Frauen mit Placebo) genauso wie eine Verringerung der **hepatischen Transaminasen** und des Bilirubin. Die Verringerung des Gallensäurespiegels war jedoch nicht signifikant. Mit UDCA behandelte Frauen hatten signifikant seltener mekoniumhaltiges Fruchtwasser, eine weitere Verbesserung des fetalen Outcome konnte jedoch angesichts **geringer Fallzahlen** nicht beobachtet werden. Ein Kritikpunkt an dieser Studie ist die vergleichsweise geringe Dosierung des UDCA (1 g täglich). Eine **Dosisfindungsstudie** für UDCA zur Therapie der ICP wurde bislang nicht durchgeführt, die Dosierung wird im Allgemeinen aber mit bis zu 2,5 g täglich angegeben. Am UniversitätsSpital Zürich werden 2 × 900 mg pro Tag gegeben. Es ist wichtig, die Patientin darüber zu informieren, dass es bis zum Wirkungseintritt der Therapie bis zu 14 Tage dauern kann. So kann einer schlechten **Compliance** bzw. einem vorzeitigen Therapieabbruch vorgebeugt werden.

Ein schädlicher Effekt auf den Feten ist nicht bekannt. Das Medikament wird von den Schwangeren in der Regel gut vertragen, an möglichen Nebenwirkungen sind hier **gastrointestinale Symptome** milder Ausprägung zu nennen wie Nausea, Erbrechen und dünnflüssiger Stuhl (23 % in der UDCA- vs. 16 % in der Placebogruppe) [19]. Weitere randomisierte Studien verglichen die Gabe von UDCA mit Cholestyramin [20] und von UDCA mit **Dexamethason** [21] mit jeweils signifikanten Vorteilen für UDCA.

Bei Therapiebeginn steigt zunächst der Spiegel der Gesamtgallensäuren im Serum vorübergehend an, weil UDCA als tertiäre Gallensäure dabei mitgemessen wird. Eine Differenzierung ist labortechnisch möglich, wird jedoch nur unter Studienbedingungen praktiziert [14].

Cholestyramin

Cholestyramin ist ein **Anionenaustauscherharz**, das Chloridionen gegen Gallensäuren austauscht. Die Gallensäuren werden in der Folge enteral ausgeschieden. Als mögliche Nebenwirkung kann Cholestyramin nebst Steatorrhoe die intestinale Absorption fettlöslicher Vitamine reduzieren mit konsekutivem Vitamin-K-Mangel und erhöhter peripartaler Blutungsgefahr. Wie bereits erwähnt war das Cholestyramin der UDCA in randomisierten, kontrollierten Studien unterlegen. Außerdem würde es im Austauschereffekt auch die **intestinale UDCA-Resorption** behindern. Daher wäre die gleichzeitige Gabe gemeinsam mit UDCA pharmakokinetisch kontraproduktiv.

Rifampicin

Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien zur Gabe von Rifampicin bei ICP. Allerdings gibt es theoretische Überlegungen, dass Rifampicin aufgrund seines Wirkmechanismus (vermehrte Expression der Gallensäuren), der sich komplementär zur Wirkweise der UDCA verhält, in Kombination mit UDCA angewendet werden könnte. Eine retrospektive Fallserie zeigte eine positive Wirkung der **Kombinationstherapie** nach zunächst frustraner Monotherapie mit UDCA alleine [22]. Jedoch fehlt es noch an Evidenz, wann und in welcher Dosierung es verwendet werden sollte, weshalb Rifampicin außerhalb klinischer Studien nicht gegeben werden sollte.

S-Adenosyl-L-Methionin (SAME)

Nach einer anfänglich erfolgversprechenden Publikation [23] konnte in der Folge keine Überlegenheit zur UDCA-Therapie gezeigt werden: In einer randomisierten kontrollierten Studie [24], welche SAME mit UDCA verglich, gab es keinen Unterschied in der Behandlung des Pruritus bei Überlegenheit der UDCA-Therapie in Bezug auf die gemessenen Gallensäurespiegel.

Antihistaminika

Antihistaminika haben keinen im Serum nachweisbaren biochemischen Effekt, reduzieren jedoch bei manchen Patientinnen den Pruritus. Zu beachten ist, dass v. a. ältere Antihistaminika in Einzelfällen nach langdauernder systemischer Anwendung zu **Anpassungsstörungen des Neugeborenen** nach der Geburt führen können.

Mit UDCA behandelte Frauen hatten signifikant seltener mekoniumhaltiges Fruchtwasser

Bis zum Wirkungseintritt kann es bis zu 14 Tage dauern

Bei Therapiebeginn steigt der Spiegel der Gesamtgallensäuren im Serum zunächst vorübergehend an

Rifampicin sollte nur innerhalb von klinischen Studien gegeben werden

Antihistaminika reduzieren bei manchen Patientinnen den Pruritus

Eine 2 % wasserbasierte Mentholcreme kann bei manchen Patientinnen den Pruritus verbessern

Bei ICP werden Gallensäuren in fetalem Serum und Mekonium akkumuliert

Signifikant vermehrt treten ab maternalen Gallensäurespiegeln $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ fetale Komplikationen auf

Lokale Maßnahmen

Eine 2 % Mentholcreme auf Wasserbasis kann bei manchen Patientinnen die Pruritusssymptome verbessern. Auch hier gibt es keinen nachweisbaren Effekt auf die bei ICP typischen biochemischen Veränderungen.

Vitamin K

Bei verlängerter Prothrombinzeit aufgrund einer Vitamin-K-Aufnahmestörung als Folge der ICP, insbesondere falls Cholestyramin gegeben wurde, ist die Gabe von Vitamin K (5–10 mg oral täglich) indiziert. Eine vermehrte **peripartale Blutungsneigung** bei Frauen mit ICP ist in einzelnen Fall-Kontroll-Studien beschrieben worden, in größeren Studien jedoch noch nicht nachgewiesen bzw. untersucht. Bei normaler Prothrombinzeit sollte Vitamin K zurückhaltend eingesetzt werden [12].

Fetales Outcome

Im Gegensatz zur generell recht guten Prognose der Mutter birgt die ICP erhebliche Risiken für den Feten. ICP ist assoziiert mit Frühgeburten, akut pathologischem CTG, mekoniumhaltigem Fruchtwasser, Atemnotsyndrom und Intrauterinem Fruchttod (IUFT) [1].

Die fetalen Komplikationen werden durch die erhöhten mütterlichen Gallensäuren verursacht. Physiologisch produziert der Fet zwar Gallensäuren ab 12 SSW, der **transplazentare Gradient** begünstigt jedoch den Transport weg vom Feten zur Mutter. Bei Frauen mit ICP ist dieser Gradient umgekehrt, das führt zu einer Akkumulation der Gallensäuren in fetalem Serum und im Mekonium [25]. In weiterer Konsequenz wurde vermutet, dass die Höhe des mütterlichen Gallensäurespiegels eine Assoziation mit schlechtem fetalem Outcome aufweist. Dies konnte nach einigen kleineren Studien mittlerweile auch in großen Studien bestätigt werden. Im Jahr 2004 zeigte eine schwedische Studie in einer retrospektiven Analyse von 693 Frauen mit ICP, dass fetale Komplikationen (definiert als Frühgeburt, Asphyxie oder Mekonium im Fruchtwasser) erst ab einem mütterlichen Gallensäurespiegel von $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ signifikant vermehrt auftraten und dass die Wahrscheinlichkeit für schlechtes fetales Outcome um 1–2 % anstieg pro Erhöhung des mütterlichen Gallensäurespiegels um $1 \mu\text{mol/l}$ [26]. Eine holländische Studie [27] untersuchte insgesamt 215 Frauen mit ICP und teilte diese nach Höhe der Gallensäuren in 3 Gruppen ein (10–39, 40–99 und $\geq 100 \mu\text{mol/l}$). Dabei wurde gezeigt, dass hohe Gallensäurespiegel mit einem erhöhten Risiko für **spontane Frühgeburt** (adjustierte OR 1,2, 95 %-KI 1,0–1,3), mekoniumhaltiges Fruchtwasser (adjustierte OR 1,2, 95 %-KI 1,1–1,3) und IUFT (adjustierte OR 1,3, 95 %-KI 1,0–1,6) assoziiert war. Als weiterer Beleg für den Zusammenhang des mütterlichen Gallensäurespiegels mit fetalem Outcome wurde gezeigt, dass die mütterlichen Gallensäurespiegel bei Diagnosestellung und peripartal signifikant mit dem fetalen Gallensäurespiegel aus dem **Nabelschnurblut** korrelierten. Im Jahr 2014 untersuchte eine britische Arbeitsgruppe [13] das Outcome von 713 Frauen mit schwerer ICP (definiert als Gallensäurespiegel $\geq 40 \mu\text{mol/l}$), wobei nur das Outcome von 669 Einlingsschwangerschaften analysiert und mit einem entsprechenden Kontrollkollektiv verglichen wurde. Im untersuchten Kollektiv hatten 0,1 % der Frauen eine schwere ICP, 72 % von ihnen erhielten UDCA. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten, wobei der Großteil davon ärztlich indiziert wurde (25 vs. 6,5 %, adjustierte OR 5,4, 95 %-KI 4,2–7,0), Aufnahme auf die Neonatologie v. a. aufgrund Frühgeburt und **respiratorischen Problemen** (12 vs. 5,6 %, adjustierte OR 2,7, 95 %-KI 2,0–3,7) und IUFT (1,5 vs. 0,5 %, adjustierte OR 2,6, 95 %-KI 1,0–6,5). Gemäß den Autoren der Studie sei diese die erste gewesen mit ausreichender Power, um eine Assoziation von schwerer ICP mit IUFT zu zeigen. Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass von den 10 IUFT-Fällen bei Cholestasepatientinnen immerhin bei 7 Frauen auch eine weitere Schwangerschaftskomplikation wie Präeklampsie oder Gestationsdiabetes vorlag. In der logistischen Regression wurde gezeigt, dass eine Verdoppelung der Gallensäurewerte mit einer Zunahme des Frühgeburtrisikos um 68 % und des IUFT-Risikos um 200 % assoziiert war. ICP-Patientinnen, welche einen IUFT erlitten, hatten signifikant höhere **Spitzengallensäurewerte** als ICP-Patientinnen mit Lebendgeburten. Demgegenüber zeigte eine 2013 publizierte schwedische Kohortenstudie kein erhöhtes IUFT-Risiko bei allerdings proaktivem Management der ICP [3].

Bei dieser Arbeit wurde das schwedische Geburtenregister in einem Zeitraum von 13 Jahren ausgewertet und dabei 5477 Frauen mit ICP identifiziert (entsprechend einer Inzidenz für ICP von 0,5 % aller Entbindungen). Frauen mit ICP hatten häufiger eine sowohl spontane (adjustierte OR 1,6, 95 %-KI 1,5–1,9) als auch induzierte (adjustierte OR 6,0, 95 %-KI 5,2–6,6) Frühgeburt, auch eine deutliche Assoziation von ICP mit Geburtseinleitung wurde gezeigt (adjustierte OR 11,8, 95 %-KI 11,0–11,6). Interessant war jedoch, dass es in diesem Kollektiv von proaktiv behandelten, sprich häufiger eingeleiteten Frauen mit ICP keine Assoziation von ICP mit IUFT gab (adjustierte OR 0,9, 95 %-KI 0,5–1,6). Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass keine Korrelation von Outcome mit Schwere der Cholestase erfolgte. Des Weiteren wurde gezeigt, dass Frauen mit ICP deutlich häufiger auch eine **Präeklampsie** (adjustierte OR 2,6, 95 %-KI 2,3–2,8) oder einen Gestationsdiabetes (adjustierte OR 2,8, 95 %-KI 2,3–3,4) hatten.

Pathophysiologie

Die gefürchtetste fetale Komplikation ist der IUFT. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist noch nicht ausreichend erforscht. Verstorbene Feten sind für gewöhnlich normal groß und zeigen keine Zeichen einer chronischen uteroplazentaren Insuffizienz sondern im Gegenteil solche einer **akuten Asphyxie** [28]. Eine Hypothese vermutet eine fetale Arrhythmie als Ursache [29]. In-vitro-Experimente zeigten, dass in Kardiomyozyten die Beimengung von Gallensäuren arrhythmogene Effekte erzeugte, welche durch die anschließende Gabe von UDCA wiederum verhindert wurden [30]. In vivo zeigten **fetale Echokardiographien** bei Feten mit ICP eine signifikante Verlängerung des PR-Intervalls im Vergleich zu gesunden Kontrollen [31]. Ein anderer Erklärungsansatz für den IUFT ist die vasokonstriktive Wirkung von Gallensäuren, wie dies auch bereits für venöse Deckplattengefäße in der Plazenta gezeigt wurde [32].

Eine Assoziation von Frühgeburten mit ICP kann erklärt werden durch einen dosisabhängigen Effekt von Gallensäuren auf die Kontraktilität des Myometriums [33]. Zudem erhöhen Gallensäuren die Expression und Antwort von **Oxytocinrezeptoren** in menschlichem Myometrium [34]. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Gallensäuren die Darmmotilität stimulieren; Lämmer, denen Gallensäuren injiziert wurden, hatten zu 100 % mekoniumhaltiges Fruchtwasser [35]. Einen Erklärungsansatz der Assoziation von ICP mit **neonatalem Atemnotsyndrom** könnte eine Untersuchung an Kaninchen liefern, denen Gallensäuren intratracheal injiziert wurden: Dabei zeigten sich Atemnotsyndrom-typische morphologische Veränderungen, die durch anschließende intratracheale Gabe von **Surfactant** therapiert werden konnten [36].

Peripartales Management

Bezüglich des peripartalen Managements besteht noch kein Konsens. Die größte Sorge gilt natürlich der Komplikation des IUFT. Nachdem in älteren Fall-Kontroll-Studien gezeigt wurde, dass IUFT bei Cholestase vor allem nach 37 SSW auftrat [37], vertreten viele Autoren die Ansicht, bei ICP früh (ab 37 + 0 SSW) einzuleiten. Tatsächlich ist die fetale Mortalität bei ICP in jüngeren Studien bedeutend geringer als in älteren: von 107/1000 (1965–1974) [28] auf 35/1000 (1975–1984) [38] bis 5,7/1000 [26, 39, 40] Schwangerschaften in den Jahren 2001–2011. Ob dies nur dem in der letzten Zeit zunehmend **aktiven ICP-Management** geschuldet ist oder der allgemeinen Verbesserung in der medizinischen Versorgung bzw. einem „**reporting bias**“ ist schwierig zu unterscheiden. Die bislang größte randomisierte kontrollierte Studie [19] zur frühen fröhe Entbindung (37 + 0 bis 37 + 6 SSW) vs. exspektatives Management (zuwarten bis 40 SSW bzw. 39 SSW bei geplanter Sectio caesarea) war mit jeweils ca. 30 Patientinnen pro Studienarm bei weitem zu klein, um den Einfluss der früheren Entbindung auf das IUFT-Risiko zu untersuchen. Immerhin konnte keine höhere Sectorate bei der Gruppe des aktiven Managements (also meist frühe Einleitung) beobachtet werden. Das American College of Obstetricians and Gynecologists hat, ebenso wie die deutschen, österreichischen oder Schweizer Fachgesellschaften, keine Leitlinie zur ICP entwickelt. Das Royal College dagegen nimmt in seiner **Green-top-Guideline** ausführlich zur Problematik der ICP Stellung [12]. So wird empfohlen, bei Frauen mit ICP wöchentlich die Leberfunktionswerte zu überprüfen, die Patientinnen sollen über die möglichen fetalen Risiken (Frühgeburt, Mekoniumabgang) aufgeklärt werden und die Schwangerschaft soll von einem Spezialisten begleitet werden. Eine etwaige **frühe Entbindung** soll mit der Patientin besprochen

In vitro haben Gallensäuren arrhythmogene Effekte auf Kardiomyozyten

Tierexperimente zeigten eine Stimulierung der Darmmotilität durch Gallensäuren

Bezüglich des peripartalen Managements besteht noch kein Konsens

Bei aktivem Management, meist frühe Einleitung, war die Sectorate nicht erhöht

Das kindliche Outcome ist assoziiert mit der Höhe der gemessenen Gallensäurewerte

Die Rate an vaginal-operativen Entbindungen bzw. Sectiones ist trotz Geburtseinleitung bei ICP nicht erhöht

Transaminasen und Gallensäuren sollten spätestens 6–8 Wochen nach Entbindung kontrolliert werden

Nach Schwangerschaften mit ICP ist das Risiko für hepatobiliäre Erkrankungen signifikant erhöht

Gallensäuren haben einen arrhythmogenen Effekt auf fetale Kardiomyozyten

werden und die Risiken der früheren Entbindung – beispielsweise ist die Wahrscheinlichkeit für die Aufnahme auf die Neonatologie bei 37 SSW bei 7–11 % vs. 1,5 % bei 39 SSW – mit dem eher unklaren IUFT-Risiko abgewogen werden. Den Eltern muss aber auch erklärt werden, dass es aktuell keine Möglichkeit gibt (etwa durch Ultraschall oder CTG), einen IUFT vorherzusagen. Auch wenn eine frühe Entbindung also bis heute nicht evidenzbasiert ist, so kann diese dennoch vor allem bei Patientinnen mit erhöhten Gallensäurewerten sinnvoll sein. Wie bereits besprochen ist das kindliche Outcome mit der Höhe der gemessenen Gallensäurewerte assoziiert. Eine britische Arbeitsgruppe, die sich seit vielen Jahren mit der ICP beschäftigt, berichtet in diesem Sinne über die mögliche Strategie, eine frühe Entbindung ab 37 SSW in Schwangerschaften mit erhöhten Gallensäuren (etwa $\geq 40 \mu\text{mol/l}$) anzustreben und bei Schwangeren mit geringen laborchemischen Veränderungen bis 39 SSW zu warten [1]. Dem gegenüber kritisiert eine US-amerikanische Arbeitsgruppe in einer Übersichtsarbeit die unzureichende Evidenz für aktives Management bei der ICP und sieht den möglichen Schaden des aktiven Managements als nicht ausreichend evaluiert [41]. Bei dieser Arbeit muss jedoch kritisiert werden, dass – obwohl 2014 publiziert – nur bis 2011 erschienene Studien in die Analyse einbezogen wurden und somit etliche große Studien der letzten Jahre fehlen. Immerhin belegten mehrere Untersuchungen zwischenzeitlich, dass die Rate an vaginal-operativen Entbindungen oder Sectiones trotz Geburtseinleitung bei ICP nicht erhöht war [19, 42]. In einer noch nicht publizierten Outcome-Analyse von 345 Frauen mit ICP (davon hatten 105 Frauen Gallensäuren $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ und 31 Frauen $\geq 100 \mu\text{mol/l}$) am UniversitätsSpital Zürich konnten wir mit einem **proaktivem Management** gute Ergebnisse erzielen. Unsere Patientinnen wurden mit $2 \times 900 \text{ mg UDCA}$ täglich behandelt und ab 38 SSW eingeleitet. Unter diesem Regime gab es bei ICP-Patientinnen sogar weniger IUFTs als im Vergleichskollektiv (Unterschied nicht signifikant).

Mütterliche Nachbehandlung

Die mütterlichen Symptome verschwinden innerhalb von Tagen nach der Entbindung. Ebenso normalisieren sich die laborchemischen Veränderungen schnell, Transaminasen und Gallensäuren sollten auch spätestens 6–8 Wochen nach der Entbindung kontrolliert werden. Sollten die Werte weiterhin erhöht sein, muss nach weiteren Pathologien wie primär biliärer Zirrhose oder Hepatitis C gesucht werden. Das **Wiederholungsrisiko** der ICP ist hoch und wird zwischen 45 und 90 % angegeben [1, 6, 12]. Zwei große Studien mit jeweils 11.388 Frauen mit ICP aus dem schwedischen Geburtenregister zeigten, dass Frauen nach Schwangerschaften mit ICP ein signifikant erhöhtes Risiko für hepatobiliäre Erkrankungen wie Gallensteinleiden, Hepatitis C, Fibrose und Cholangitis haben [43]. Weiters war eine frühere ICP mit hepatobiliärem Karzinom und immunmodulatorischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Polyarthrit, Schilddrüsenerkrankungen, Psoriasis und M. Crohn assoziiert [44]. Östrogenhaltige Kontrazeptiva führen bei manchen Frauen mit Zustand nach ICP zu erneuter Cholestase, wobei die WHO in einer Risiko-Nutzen-Abwägung die Gabe von östrogenhaltigen Kontrazeptiva auch bei diesen Patientinnen befürwortet. Sollten jedoch erneute **Cholestasesymptome** auftreten, sollte eine östrogenfreie Antikonception gewählt werden. Progesteronhaltige Antikonceptiva stellen kein Problem dar.

Ausblick

Die Kernfrage bleibt, wie Feten mit hohem IUFT-Risiko herausgefiltert werden könnten. Übliche Methoden wie Ultraschall oder CTG sind bei der ICP nutzlos, da der IUFT mit einem akuten Ereignis assoziiert ist, nicht mit einer chronischen uteroplazentaren Insuffizienz. Es ist bekannt, dass Gallensäuren einen arrhythmogenen Effekt auf fetale Kardiomyozyten haben. Eine Arbeitsgruppe berichtet, dass der fetale Linksherz-Performance-Index (LMPI) und die **isovolumetrische Relaxationszeit** (IRT) bei von ICP betroffenen Feten erhöht sind im Vergleich zu populationsbasierten Mittelwerten [45]. Der Effekt ist bei hohen Gallensäurespiegeln besonders ausgeprägt. Ob diese Befunde tatsächlich eine Assoziation zum IUFT-Risiko bzw. zum fetalen Outcome haben und ob diese Untersuchungsmethode im klinischen Alltag praktikabel ist, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists empfiehlt bei Frauen mit ICP ein kontinuierliches **fetales Monitoring** unter der Geburt [12]. Zwar kein ein IUFT nicht antizipiert

werden, doch im Falle des Auftretens pathologischer Muster im CTG kann eine dann indizierte sekundäre Sectio caesarea durchgeführt werden.

Leitlinie: Green-top Guideline des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>

Fazit für die Praxis

- Die ICP ist eine Ausschlussdiagnose. Bei Nachweis erhöhter Gallensäuren in der zweiten Schwangerschaftshälfte mit typischem Pruritus und gleichzeitig fehlenden Hinweisen auf eine andere Lebererkrankung gilt die Diagnose der ICP als gesichert.
- Die Therapie der Wahl zur Senkung der Gallensäuren ist UDCA (beschrieben bis zu 2500 mg täglich).
- Die Gabe von UDCA stellt eine off-label-Verwendung dar, darüber muss die Patientin aufgeklärt werden.
- ICP ist assoziiert mit schlechtem fetalen Outcome wie Frühgeburt, Mekoniumabgang, akut pathologischem CTG und IUFT.
- Die Höhe der mütterlichen Gallensäurespiegel korreliert mit dem fetalen Outcome.
- Der IUFT kann nicht durch übliche antenatale Untersuchungsmethoden wie Ultraschall oder CTG antizipiert werden, sondern ist das Resultat eines akuten Ereignisses.
- Aus diesem Grund empfehlen viele Autoren die Geburtseinleitung ab 37 SSW im Falle deutlich erhöhter Gallensäuren ($\geq 40 \mu\text{mol/l}$) bzw. ab 39 SSW im Falle von nur gering erhöhter Gallensäuren.
- In der Leitlinie des Royal College wird empfohlen, Frauen mit ICP ab 37 SSW nach entsprechender Aufklärung die Einleitung anzubieten, insbesondere im Falle deutlich erhöhter Gallensäuren.

Korrespondenzadresse

Dr. med. C. Haslinger

Klinik für Geburtshilfe, Universitäts-Spital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich, Schweiz
christian.haslinger@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Haslinger und M. Gonser geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Williamson C, Geenes V (2014) Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 124:120–133
2. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J et al (1978) Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 88:487–493
3. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF et al (2013) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 120:717–723
4. Arrese M, Macias RIR, Briz O et al (2008) Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 10:e9
5. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al (1999) Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 353:210–211
6. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M et al (1989) Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 9:84–90
7. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC et al (1997) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 26:358–364
8. Reyes H, Báez ME, González MC et al (2000) Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 32:542–549
9. Wikström Shemer E, Marschall HU (2010) Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89:1420–1423
10. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J et al (2001) Pruritus may precede abnormal liver function tests in

- pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG* 108:1190–1192
11. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C (2002) Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 39:105–113
 12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2011) Green-top Guideline No. 43: Obstetric Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), London
 13. Geenes V, Chappell LC, Seed PT et al (2014) Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 59:1482–1491
 14. Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP et al (2010) Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 105:585–595
 15. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J et al (2003) Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 18:1283–1286
 16. Heikkinen J (1983) Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 61:581–587
 17. Ylötalo P, Kirkinen P, Heikkinen J et al (1981) Gallbladder volume in cholestasis of pregnancy. *N Engl J Med* 304:359
 18. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB et al (2012) Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 143:1492–1501
 19. Chappell LC, Gurung V, Seed PT et al (2012) Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 344:e3799
 20. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L (2005) Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 129:894–901
 21. Glantz A, Marschall H-U, Lammert F et al (2005) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 42:1399–1405
 22. Geenes V, Chambers J, Khurana R et al (2015) Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 189:59–63
 23. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L et al (1984) Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 4:274–278
 24. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A et al (2004) A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 111:17–21
 25. Brites D (2002) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 1:20–28
 26. Glantz A, Marschall H-U, Mattsson L-A (2004) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 40:467–474
 27. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML et al (2015) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 212(100):e1–e7
 28. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH et al (1976) Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1:870–872
 29. Inzi AS, Gupta R, Gale A (2006) Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 93:53–54
 30. Miragoli M, Kadir SHSA, Sheppard MN et al (2011) A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in vitro rat model of the cholestatic fetal heart. *Hepatology* 54:1282–1292
 31. Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM et al (2010) The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 203(455):e1–e5
 32. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA et al (1991) Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 42:211–215
 33. Campos GA, Castillo RJ, Toro FG (1988) Effect of bile acids on the myometrial contractility of the isolated pregnant uterus. *Rev Chil Obstet Gynecol* 53:229–233
 34. Germain AM, Kato S, Carvajal JA et al (2003) Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 189:577–582
 35. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ (1986) Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:23–26
 36. Kaneko T, Sato T, Katsuya H et al (1990) Surfactant therapy for pulmonary edema due to intratracheally injected bile acid. *Crit Care Med* 18:77–83
 37. Williamson C, Hems LM, Goulis DG et al (2004) Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 111:676–681
 38. Fisk NM, Storey GN (1988) Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 95:1137–1143
 39. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J et al (2002) Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 109:282–288
 40. Lee RH, Kwok KM, Ingles S et al (2008) Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 25:341–345
 41. Henderson CE, Shah RR, Gottimukala S et al (2014) Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 211:189–196
 42. Wikström SEA, Thorsell M, Marschall H-U et al (2013) Risks of emergency cesarean section and fetal asphyxia after induction of labor in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a hospital-based retrospective cohort study. *Sex Reprod Healthc* 4:17–22
 43. Marschall H-U, Wikström SE, Ludvigsson JF et al (2013) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 58:1385–1391
 44. Wikström SEA, Stephansson O, Thuresson M et al (2015) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 63:456–461
 45. Henry A, Welsh AW (2014) Monitoring intrahepatic cholestasis of pregnancy using the fetal myocardial performance index: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. (Published Online First: 16 December 2014) doi:10.1002/uog.14769

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Was ist die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung der ICP?

- ☐ Cholestyramin
- ☐ Rifampicin
- ☐ Ursodeoxycholsäure
- ☐ Dexamethason
- ☐ Mentholcreme

? Wo stört der Pruritus für gewöhnlich zuerst?

- ☐ periumbilikal auf das Abdomen übergehend
- ☐ Handflächen und Fußsohlen
- ☐ Hautfalten auf den Beugeseiten
- ☐ Gesicht und Haaransätze
- ☐ Kniekehlen und Ellenbeugen

? Welcher Laborwert ist bei der ICP am charakteristischsten verändert?

- ☐ direktes Bilirubin
- ☐ ALT und ASAT
- ☐ GGT
- ☐ Prothrombinzeit
- ☐ Gallensäuren

? Wann ist die Gabe von Vitamin K indiziert?

- ☐ wenn die Patientin über Steatorrhoe klagt
- ☐ nach Einnahme von Cholestyramin
- ☐ bei verlängerter Prothrombinzeit
- ☐ bei bekannter Blutungsneigung
- ☐ vor vaginal-operativen Entbindungen

? Zu welcher Untersuchungsmethode raten Sie Ihrer Patientin mit bekannter ICP in der 38. SSW, welche sich vor einem IUFT als Komplikation der ICP fürchtet?

- ☐ biophysikalisches Profil und fetale Echokardiographie durch einen Spezialisten
- ☐ Bestimmung der mütterlichen Leberfunktionstests
- ☐ sonographische Schätzung des fetalen Gewichtsverlaufes
- ☐ Sie sagen der Patientin, dass Sie keine geeignete Methode kennen, die den IUFT antizipiert.
- ☐ Bestimmung der aktuellen Höhe der Gallensäuren

? Sie betreuen eine Patientin mit Zustand nach ICP in der letzten Schwangerschaft. Welches Medikament vermeiden Sie in der aktuellen Schwangerschaft?

- ☐ Progesteron
- ☐ Aspirin
- ☐ topische Cremes
- ☐ Heparin
- ☐ Vitamin D

? Bei welchem Medikament ist nach einer ICP bei der nicht schwangeren Patientin Vorsicht geboten?

- ☐ östrogenhaltiges Kontrazeptivum
- ☐ Progesteron-Monopräparat
- ☐ Rifampicin
- ☐ Vitamin K
- ☐ Metformin

? Welche Bevölkerungsgruppe ist besonders häufig von ICP betroffen?

- ☐ Skandinavierinnen
- ☐ Südamerikanerinnen
- ☐ Südeuropäerinnen
- ☐ Afrikanerinnen
- ☐ Chinesinnen

? Welche ist eine häufige Komplikation der ICP?

- ☐ Gewichtsdiskrepanz bei Gemini
- ☐ Polyhydramnion
- ☐ fetaler Aszites
- ☐ mekoniumhaltiges Fruchtwasser
- ☐ asymptotische Zervixinsuffizienz

? Was soll im peripartalen Management der ICP vermieden werden?

- ☐ vaginal-operative Entbindungen
- ☐ Terminüberschreitung
- ☐ Einleitung mit Prostaglandinen
- ☐ Kristeller-Handgriff
- ☐ antenatale Lungenreifungsinduktion

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar.

Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.

Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei