

Gynäkologie 2021 · 54:341–356  
<https://doi.org/10.1007/s00129-021-04787-4>  
Angenommen: 8. März 2021  
Online publiziert: 20. April 2021  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2021

#### Wissenschaftliche Leitung

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



#### Empfohlen von der DAGG



# CME

## Zertifizierte Fortbildung

### Schwangerschaftscholestase

In Zusammenarbeit mit der AG Geburtshilfe und  
Pränatalmedizin in der Deutschen Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe – Sektion Maternale  
Erkrankungen

Carsten Hagenbeck<sup>1</sup> · Ulrich Pecks<sup>2</sup> · Frank Lammert<sup>3</sup> · Matthias  
C. Hütten<sup>4</sup> · Felix Borgmeier<sup>1</sup> · Tanja Fehm<sup>1</sup> · Ekkehard Schleußner<sup>5</sup> ·  
Holger Maul<sup>6</sup> · Sven Kehl<sup>7</sup> · Amr Hamza<sup>8,9</sup> · Verena Keitel<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; <sup>2</sup> Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; <sup>3</sup> Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland; <sup>4</sup> Neonatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht, Niederlande; <sup>5</sup> Klinik für Geburtsmedizin, Universität Jena, Jena, Deutschland; <sup>6</sup> Frauenklinik, Asklepios Kliniken Barmbek, Wandsbek und Nord-Heidberg, Hamburg, Deutschland; <sup>7</sup> Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; <sup>8</sup> Kantonsspital Baden, Baden, Schweiz; <sup>9</sup> Klinikum für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland; <sup>10</sup> Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

#### Zusammenfassung

Die Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) ist die häufigste schwangerschaftsspezifische Lebererkrankung. Das Leitsymptom Juckreiz sowie eine begleitende Serumkonzentrationserhöhung von Gallensäuren und/oder der Alaninaminotransferase (ALT) sind wegweisend in der Diagnosestellung. Die mütterliche Prognose ist gut. Das fetale Outcome ist abhängig von der Gallensäurenkonzentration. Die ICP ist dabei sowohl mit Frühgeburt als auch mit intrauterinem Fruchttod (IUFT) assoziiert. Dieser ist Folge einer akuten fetalen Asphyxie, nicht einer chronischen uteroplazentaren Dysfunktion. Ein prädiktives Monitoring, z. B. durch Kardiotokographie (CTG) oder Ultraschall gibt es nicht. Eine medikamentöse Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bessert den Juckreiz, aber beeinflusst das fetale Outcome nicht nachweislich. Eine Entbindungsindikation ist in Abhängigkeit von Gallensäurenkonzentration und Gestationsalter gegeben. In Folgeschwangerschaften besteht ein hohes Wiederholungsrisiko.

#### Schlüsselwörter

Lebererkrankungen · Pruritus · Gallensäuren und -salze · Totgeburt · Ursodeoxycholsäure

Online teilnehmen unter:  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit  
werden 3 Punkte vergeben.

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
(kostenfrei in Deutschland)  
E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

#### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden  
Sie im CME-Fragebogen am Ende des  
Beitrags.

## Lernziele

### Nach Absolvieren dieser Fortbildungseinheit ...

- kennen Sie Symptome und ICP (intrahepatische Schwangerschaftscholestase)-assoziierten Risiken für Mutter und Fetus.
- stellen Sie die Diagnose einer ICP und können Differenzialdiagnosen sicher abgrenzen.
- legen Sie adäquate perinatologische Überwachungsmodalitäten fest.
- benennen und erkennen Sie typische Komplikationen.
- definieren Sie Ziele und Möglichkeiten der Therapie.
- kennen Sie die Empfehlungsgrundlage für den Entbindungszeitpunkt.
- können Sie zu Nachsorgeempfehlungen und dem Risiko möglicher Folgeerkrankungen der Mutter sowie zum Rezidivgeschehen in Folgeschwangerschaften beraten.

## Einleitung

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) ist die häufigste schwangerschaftsspezifische Lebererkrankung und imponiert durch ausgeprägten Juckreiz mit begleitender Konzentrationserhöhung von Gallensäuren (GS) und/oder **Alaninaminotransferase (ALT)** im Serum. Die ICP stellt eine Herausforderung für die Behandlung dar, da sie mit schwerwiegenden perinatalen Komplikationen wie Frühgeburt, mekoniumhaltigem Fruchtwasser, neonataler Anpassungsstörung bis hin zum **intrauterinem Fruchttod (IUFT)** assoziiert ist. Die ICP-assoziierten laborchemischen Veränderungen sowie der Juckreiz sind dabei typischerweise postpartal selbstlimitierend.

## Epidemiologie

Die Inzidenz der ICP variiert weltweit sehr stark von weniger als 1 % bis zu 27,6 % [1, 2]. Als Ursache für diese immensen geographischen Unterschiede werden **ethnische Gruppenzugehörigkeit** und **Umweltfaktoren** diskutiert [3, 4]. In den USA schwankt die Inzidenz zwischen 0,32 % und 5,6 %, liegt in China und Südamerika jedoch höher [3, 5]. In Skandinavien liegt die Inzidenz bei weniger

## Fallbeispiel

Eine 34-jährige Primigravida stellte sich bei 29 + 3 Schwangerschaftswochen (SSW) mit seit 2 Wochen bestehendem, überwiegend nächtlichem Pruritus an den Handinnenflächen und Unterarmen ohne objektivierbare Hautveränderungen vor. Vorerkrankungen und familiäre Dispositionen für Leber- oder Gallenwegserkrankungen wurden verneint. Die Schwangerschaft war bislang unauffällig verlaufen. Sämtliche Vorsorgeuntersuchungen waren regelhaft erfolgt. Vor 3 Tagen habe ihr Frauenarzt Ursodeoxycholsäure (UDCA) verschrieben. Nach Einnahme des Medikaments sei die Symptomatik schon gebessert, jedoch nachts immer noch durch Juckreiz belastend. Der heute mitgeteilte Wert der vor Therapiebeginn abgenommenen Gesamt-GS von 47 µmol/l war Anlass, die Patientin zur Mitbetreuung in der geplanten Entbindungsklinik vorzustellen. Die Patientin möchte wissen, ob es noch weitere Therapiemöglichkeiten gibt, ob und welches Risiko für ihr Kind besteht und wann das Kind zur Welt kommen soll.

## Abstract

### Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In cooperation with the working group on obstetrics and prenatal medicine in the German Society for Gynecology and Obstetrics section on maternal diseases

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most frequent pregnancy-specific liver disease. It is characterized by pruritus and an accompanying elevation of serum bile acid concentrations and/or alanine aminotransferase (ALT), which are the key parameters in the diagnosis. Despite good maternal prognosis, elevated bile acid concentration in maternal blood is an influencing factor to adverse fetal outcome. The ICP is associated with increased rates of preterm birth, neonatal unit admission and stillbirth. This is the result of acute fetal asphyxia as opposed to a chronic uteroplacental insufficiency. Reliable monitoring or predictive tools (e.g. cardiotocography (CTG) or ultrasound) that help to prevent adverse events are yet to be explored. Medicinal treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) does not demonstrably reduce adverse perinatal outcomes but does improve pruritus and liver function test results. Bile acid concentrations and gestational age should be used as indications to determine delivery. There is a high risk of recurrence in subsequent pregnancies.

#### Keywords

Liver diseases · Pruritus · Bile acids and salts · Stillbirth · Ursodeoxycholic acid

als 1 % – aufgrund von 2,3 %, die in der Schweiz monozentrisch beobachtet wurden, ist für den deutschsprachigen Raum von einer Inzidenz bis zu dieser Höhe auszugehen [4, 6].

## Ätiologie

Die Ätiologie der ICP ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Eine Kombination aus genetischer Disposition, hormonellen Faktoren und Umweltfaktoren scheint das Auftreten zu begünstigen [7, 8, 9, 10]. Durch hepatobiliäre Vor- bzw. Begleiterkrankungen wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöht (siehe **Tab. 1**).

<b>Tab. 1</b> Risikofaktoren der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP)	
<b>Risikofaktoren der ICP</b>	
Genetische Prädisposition	<i>ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCG2, NR1H4, TJP2</i> [11, 12]
Lebererkrankungen	– Virushepatitis C [13] – Virushepatitis B [14] – Cholelithiasis [15]
Erhöhte Östrogen-/ Progesteronspiegel	– Mehrlingsschwangerschaften [16] – Stimulationsbehandlung bei assistierter Reproduktion (ART) [17, 18, 19]
Ernährungsdefizite	– Vitamin D [20] – Selen [21]
Umwelteinflüsse	Ver mehrt in Wintermonaten [22]
Anamnese – ICP in vorangegangener Schwangerschaft	Wiederholungsrisiko 45–70 % [23]

## Gallensäuren

Die primären GS (Cholsäure und Chenodesoxycholsäure) werden in der Leber aus Cholesterin gebildet. Nach Konjugation mit Glycin oder Taurin werden sie durch kanalikuläre Transporter („**bile salt export pump**“, **BSEP**; kodiert durch *ABCB11*-Gen) in das Duodenum sezerniert. Im Darm dekonjugieren oder hydroxylieren bakterielle Enzyme die primären zu sekundären bzw. tertiären GS. Im enterohepatischen Kreislauf werden die GS dann im terminalen Ileum nahezu vollständig rückresorbiert und in der Leber neu verestert. Die im Blut vorhandenen GS entstammen beim Gesunden der intestinalen Reabsorption. Bei der ICP sind von den primären glycin-/taurinkonjugierten GS vermehrt die toxischen **Taurokonjugate** im Blut nachweisbar, während in unauffälligen Schwangerschaften die **Glycinkonjugate** überwiegen [24]. Im In-vitro-Tiermodell haben Taurokonjugate einen irreversiblen negativen Effekt auf Rhythmus und Kontraktionsamplitude neonataler Kardiomyozyten [25].

## Genetische Prädisposition

Der genetische Hintergrund der ICP ist komplex. Hinweise für eine genetische Prädisposition geben familiäre Clusterbildungen, ein erhöhtes Risiko in einigen ethnischen Gruppen und die hohe Wiederholungsrate von bis zu 70 % [26].

Varianten im *ABCB4* („adenosine triphosphate binding cassette subfamily B, member 4“) -Gen, das für die **hepatobiliäre Phosphatidylcholinflippase** MDR3 („multidrug resistance 3“) kodiert, sind mit einem breitem Spektrum cholestatischer Lebererkrankungen assoziiert [26, 27]. Heterozygote Mutationen im *ABCB4*-Gen wurden bei Müttern mit ICP in einer konsanguinen Familie mit mehreren betroffenen Mitgliedern gefunden [28, 29]. Mutationen im *ABCB4*-Gen wurden in der Folge auch bei Patientinnen mit ICP berichtet [30, 31, 32, 33, 34], die Prävalenz solcher *ABCB4*-Genmutationen bei Patientinnen mit ICP beträgt in Europa bis zu 16 % [35]. Weitere Gene, die für andere kanalikuläre Transporter oder deren Regulatoren kodieren, sind ebenfalls an der ICP-Pathogenese beteiligt (z. B. *ABCB11*, *ATP8B1*, *ABCC2*, *NR1H4*; [7, 11, 36, 37]).

## Östrogene und Progesteron

Erhöhte Östrogenspiegel begünstigen die Entstehung einer ICP [38]. Die Östrogenkonzentration im Serum steigt im Verlauf der Schwangerschaft an und erreicht besonders bei Zwillingschwangerschaften [39], aber auch in der Frühschwangerschaft nach ovarieller Überstimulation hohe Werte [40, 41]. Die ICP verschwindet nach Geburt der Plazenta, die den Hauptanteil der Östrogenproduktion im 2. und 3. Trimester übernimmt.

Ebenso scheinen Veränderungen im Progesteronmetabolismus eine Rolle bei der Pathogenese der ICP zu spielen. Große Mengen **sulfatierter Progesteronmetabolite** können zu einer Sättigung hepatozytärer Transportsysteme und cholestaseinduzierender Reduktion der Gallesekretion führen [42]. Vaginale und orale Progesteronsubstitution erhöhen das Risiko für eine ICP signifikant (vaginal: 4,6 % vs. 1,1 %, Odds Ratio [OR]: 4, 95 %-Konfidenzinter-

**Tab. 2** Klinische Diagnosekriterien der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, *ICP*). (Nach [22], aus [47])

Positivkriterien	Negativkriterien
Beginn des Pruritus in der Schwangerschaft	Keine Zeichen einer Hautkrankheit bei der körperlichen Untersuchung
Pruritus bis zur Entbindung	Kein rezidivierender Pruritus außerhalb der Schwangerschaft
Rückbildung des Pruritus <i>post partum</i>	Ausschluss anderer Leberkrankheiten
Anamnestisch Pruritus in vorausgegangenen Schwangerschaften oder durch Kontrazeptiva – bei der Patientin oder weiblichen Verwandten	Ausschluss einer medikamentös induzierten Cholestase

vall [KI]: 1,4–11,7,  $p = 0,03$ ; oral: 64 % vs. 34 %, OR: 3,16, 95 %-KI: 1,29–7,80,  $p = 0,01$ ; [43, 44]).

## Umweltfaktoren

Die saisonal wintermonatsbetonte und geographische Variabilität der ICP legt nahe, dass Umweltfaktoren die Ausprägung der Krankheit modulieren könnten [2, 5]. Spezifische kausale Faktoren in der Umwelt wurden nicht identifiziert. Niedrige ernährungsbedingte Selen- und Vitamin-D-Spiegel (verminderte **Sonnenlichtexposition**) werden diskutiert [45, 46].

## Diagnose

Die Diagnose der ICP wird primär anhand des klinischen Bildes gestellt, basierend auf dem typischen Juckreiz in Verbindung mit erhöhten Serum-GS-Werten und/oder erhöhten ALT-Aktivitäten sowie dem Fehlen von Erkrankungen, die ähnliche Laborbefunde und Symptome hervorrufen können. Die ICP ist dementsprechend eine Ausschlussdiagnose (Tab. 2).

## Klinische Befunde

**Juckreiz** ist das klinische Leitsymptom der ICP. Initial sind typischerweise v. a. Hand- und Fußinnenflächen betroffen. Teilweise kommt es sekundär zu einer Generalisierung der Symptomatik. Das subjektive Intensitätsspektrum wird von „mild“ bis „unerträglich“ beschrieben, mit deutlicher Verstärkung in der Nacht [48]. Begleitsymptome können Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schlafentzug oder Steatorrhoe sein.

Der Manifestationszeitpunkt von Pruritus und anderen Symptomen liegt gewöhnlich im späten 2. und beginnenden 3. Trimenon. Vorübergehende Symptome im 1. Trimenon werden in Zusammenhang mit einem **ovariellen Überstimulationssyndrom** im Rahmen der assistierten Reproduktion gesehen [40], während eine anhaltende und sich verschlechternde Symptomatik charakteristisch für natürlich konzipierte Schwangerschaften ist [49].

Hauteffloreszenzen, die pathognomonisch für eine ICP wären, existieren nicht. Oft imponieren sekundär oberflächliche Kratz-

spuren und Exkoriationen. Das Auftreten eines **Ikterus** als Begleitsymptom etwa 1 bis 4 Wochen nach initialem Pruritus ist ein seltenes Ereignis [50, 51, 52]. Hier ist eine weitergehende Abklärung insbesondere anderer Lebererkrankungen sowie einer **Cholelithiasis** zwingend indiziert.

## Labor

Die diagnosebildenden Laborkriterien variieren zwischen den einzelnen Empfehlungen. Wie in **Tab. 3** dargestellt, werden GS, ALT/Aspartataminotransferase (AST) und  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT) bestimmt [53]. Laborauffälligkeiten treten mitunter erst bis zu 4 Wochen verzögert nach initialem Juckreiz auf. Der Anstieg der Gesamt-GS-Konzentration im Serum tritt in mehr als 90 % der Fälle auf und ist daher wegweisend.

Zur GS-Bestimmung werden verschiedene Testverfahren eingesetzt. Gesamt-GS und fraktionierte GS (Chol-, Chenodeoxychol- und Desoxycholsäure) werden mit Massenspektrometrie und Flüssigchromatographie bestimmt, typischerweise durchgeführt in Speziallaboren. Gesamt-GS-Konzentrationen können auch durch einen enzymatischen Assay gemessen werden. Dieses Verfahren wird auch in einigen Krankenhauslaboren durchgeführt. Im enzymatischen Assay werden fraktionierte GS nicht einzeln nachgewiesen. Die Einnahme von **UDCA** kann dementsprechend medikamentös bedingt zu falsch-hohen Werten führen. Aufgrund der unterschiedlichen Testverfahren kann die Einnahme von UDCA (als tertiäre

GS) die Gesamt-GS-Werte erhöhen. Dieser Umstand sollte durch Kenntnis des jeweiligen Testverfahrens und ggf. durch ein Intervall zwischen Einnahme und Probengewinnung gewürdigt werden.

Es gibt Labore, die nüchtern gewonnene Proben erwarten. Eine Vielzahl an Untersuchungen belegt jedoch, dass die postprandiale Erhöhung der GS-Konzentration nur gering ausfällt [54, 55]. In den meisten Studien wurden keine Nüchternblutwerte bestimmt. Werden in therapienaiven Einzelfällen postprandiale Werte von mehr als 100  $\mu\text{mol/l}$  erreicht, kann in einer Verlaufskontrolle der Nüchternwert auch aus differenzialdiagnostischer Sicht bestimmt werden. Werte von mehr als 10–14  $\mu\text{mol/l}$  postprandial und nüchtern von mehr als 6–10  $\mu\text{mol/l}$  gelten als erhöht [56].

Eine Erhöhung der **ALT** tritt in mehr als 60 % der ICP-Fälle auf [52, 57, 58]. Die ALT-Aktivität ist schwangerschaftsunabhängig und kann in Abwesenheit einer GS-Erhöhung bei entsprechender Klinik zur Diagnosesicherung beitragen. Die Serumaktivität der **GGT** ist normal oder nur mäßig erhöht, was differenzialdiagnostisch hilfreich sein kann.

Unspezifisch für eine Cholestase während der Schwangerschaft, da physiologisch aufgrund einer plazentaren Isoenzymexpression erhöht, ist die **alkalische Phosphatase** (vgl. **Tab. 4**). Eine Erhöhung der Gesamt- und der direkten Bilirubinkonzentration wurde in bis zu 25 % der Fälle beobachtet. Selten übersteigt der Gesamtbilirubin Spiegel 6 mg/dl [23, 51, 52, 59].

Die **Prothrombinzeit** (PT) ist in der Regel unverändert und somit nicht hilfreich zur Diagnosesicherung. Differenzialdiagnostisch

**Tab. 3** Vergleich diagnosebildender Parameter der verschiedenen Fachgesellschaften. (Nach [53])

Parameter	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Juckreiz	Erforderlich	Erforderlich	Erforderlich	Erforderlich	Erforderlich	Erforderlich
GGT	Diagnostisch wenn $\uparrow$	Nicht diagnostisch	Diagnostisch wenn $\uparrow$	–	Nicht diagnostisch	–
Gallensäuren	Diagnostisch wenn $\uparrow$ , nicht notwendig	Erforderlich zur Diagnosestellung: $> 10 \mu\text{mol/l}$ Verdacht auf $> 15 \mu\text{mol/l}$ diagnostisch $> 40 \mu\text{mol/l}$ schwer	Diagnostisch wenn $\uparrow$ , nicht notwendig	$> 10 \mu\text{mol/l}$ diagnostisch		
Transaminasen	Diagnostisch wenn $\uparrow$	$\uparrow$ möglich	Diagnostisch wenn $\uparrow$	$\uparrow$ möglich	$\uparrow$ möglich	$\uparrow$ möglich
Resolution nach Entbindung	Leberwerte: regredient nach 10 Tagen normalisiert nach 6 Wochen	Pruritus: 1–2 Tage Ikterus: 1 Woche Gallensäuren: 1 Woche Leberwerte: 6 Wochen	Pruritus: 1–2 Tage Leberwerte: 4 Wochen	Ja	–	Pruritus: Tage

ACG American College of Gastroenterologists, EASL European Association for the Study of the Liver, GWADOH Government of Western Australia Department of Health, RCOG Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, SAMNCP South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice, SMFM The Society for Maternal-Fetal Medicine, GGT  $\gamma$ -Glutamyltransferase

**Tab. 4** Referenzwerte leberspezifischer Laborparameter in der Schwangerschaft. (Übersetzt aus [52])

Laborwerte	Nicht schwanger	Schwanger	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
ALT (U/l)	0–40	–	6–32	6–32	6–32
AST (U/l)	7–40	–	10–28	11–29	11–30
GGT (U/l)	11–50	–	5–37	5–43	3–41
Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	0–17	–	4–16	3–13	3–14
Alkalische Phosphatase (U/l)	30–130	–	32–100	43–135	133–418
Albumin (g/l)	35–46	28–37	–	–	–
Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ )	0–14	0–14	–	–	–

ALT Alaninaminotransferase, AST Aspartataminotransferase, GGT  $\gamma$ -Glutamyltransferase

kann die Bestimmung bei der Abgrenzung zur akuten Schwangerschaftsfettleber (PT und **aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT]** verlängert; [60]) und zum **HELLP („haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count“)-Syndrom** hilfreich sein [61]. Eine verlängerte PT kann jedoch sekundär durch eine ICP-induzierte Steatorrhoe, besonders unter Einsatz von GS-Komplexbildner (z. B. Colestyramin; [62]) mit konsekutivem Vitamin-K-Mangel entstehen und so das Blutungsrisiko peripartal erhöhen. In einer Zürcher ICP-Kohorte, die ausschließlich UDCA erhielt, unterschied sich der postpartale Blutverlust gegenüber dem Normalkollektiv nicht [6].

Im Rahmen von Studien [63] wurden **Autotaxin** und sein Produkt **Lysophosphatidsäure** als sensitiver, prädiktiver Marker für ICP-assoziierten Pruritus evaluiert, da sie als Mediatoren der Pruritusentstehung identifiziert wurden [64]. Zudem ist die Wertebestimmung unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme [65]. Eine alltagsrelevante Anwendbarkeit besteht zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

## Abdomensonographie

Die Abdomensonographie dient im Rahmen der ICP-Diagnostik dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen. ICP-typische, sonomorphologische Veränderungen existieren nicht [66]. Nach Meinung der Autoren soll in der differenzialdiagnostischen Abklärung, insbesondere zum Ausschluss einer möglichen obstruktiven Cholestase, die Indikation zu einer Abdomensonographie gestellt werden.

## Differenzialdiagnostische Abgrenzung

Um die Ausschlussdiagnose einer ICP zu stellen, gilt es, das Leitsymptom Pruritus, das etwa bei jeder vierten Schwangerschaft auftritt [67], von anderen Ursachen abzugrenzen (siehe **Tab. 5**). Das Fehlen primärer Hautläsionen ist für die Unterscheidung von schwangerschaftsspezifischen und nicht schwangerschaftsbedingten prurigenen Dermatosen von zentraler Bedeutung. Der Juckreiz selbst wiederum ist das zentrale Unterscheidungsmerkmal in Abgrenzung zu Erkrankungen mit spezifischen hepatogenen Laborveränderungen. Diese können sowohl schwangerschaftsinduziert (HELLP, Präeklampsie, akute Schwangerschaftsfettleber) sein oder auch andere Ursachen (Virushepatitiden, Zirrhose, primär biliäre Cholangitis u. a.) haben. Aufgrund der lebensbedrohlichen Prognose sollte der Ausschluss der akuten Schwangerschaftsfettleber und des HELLP-Syndroms durch Anamnese und Labor mit Blutzuckerbestimmung vorrangig erfolgen.

## Pathophysiologie und Komplikationen

Der eher günstigen peripartalen Prognose der Mutter stehen die möglichen fetalen Komplikationen, allen voran der IUFT, gegenüber. Die vielgestaltige Pathophysiologie der diaplazentar zirkulierenden mütterlichen Serum-GS auf den Organismus des Fetus ist nicht vollständig verstanden. Ein konzentrationsabhängiger Effekt der Taurinkonjugate auf fetale Kardiomyozyten könnte eine zentrale Rolle zu spielen.

## Maternale Aspekte

Die größte Beeinträchtigung ist der überwiegend nächtlich auftretende Pruritus. Die resultierende psychische Belastung kann durch Schlaflosigkeit und Müdigkeit verstärkt werden. Die Stärke des Pruritus korreliert jedoch nicht mit der GS-Konzentration im mütterlichen Serum [65, 70].

Ein arrhythmogener Einfluss von GS auf adulte Kardiomyozyten ist beschrieben worden [71, 72, 73, 74]. Der kardiogene Effekt von Taurinkonjugaten bei Erwachsenen ist dabei unklar [73, 75]. Empfehlungen für kardiologisches Monitoring, etwa bei Risikoschwangeren, gibt es nicht.

Koinzidenzen bestehen zwischen der ICP und der Entwicklung eines **Gestationsdiabetes** (13,6% vs. 8,5%; OR: 1,68; 95%-KI: 1,04–2,72;  $p < 0,03$ ) sowie einer **Präeklampsie** (7,78% vs. 2,41%; OR: 3,74; 95%-KI: 12,0–7,02;  $p < 0,0001$ ; [76, 77, 78]). Je früher eine ICP auftritt, desto höher ist dabei die Wahrscheinlichkeit für eine Präeklampsie. Die zeitliche Latenz liegt etwa bei 2 bis 4 Wochen, wobei meist eine Proteinurie der Hypertonie vorausgeht [79]. Unklar ist, ob die Inzidenz der Präeklampsie abhängig von der GS-Serumkonzentration ist. Das koinzidente Auftreten einer akuten Schwangerschaftsfettleber ist beschrieben, jedoch ohne evidente Kausalität. [80].

Langfristig weisen Patientinnen nach durchgemachter ICP ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung verschiedener Leber-, Gallenwegs-, Pankreas-, Stoffwechsel- und immunvermittelter Krankheiten auf [9, 15, 81, 82].

Das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Leberfibrose, -zirrhose oder eines Malignoms (hepatozelluläres Karzinom, Cholangiokarzinom) bei ICP-Patientinnen lässt sich einerseits auf die hohe Rate koinzidenter chronischer Hepatitis-C-Virus(**HCV**)-**Infektionen** und andererseits auf das Vorliegen von heterozygoten, seltenen, krankheitsassoziierten **ABCB4**-Varianten zurückführen [15, 82, 83].

## Fetale Aspekte

GS passieren die Plazenta und reichern sich gradientenfolgend im Fetus und im Fruchtwasser an [43, 84]. Sie können damit direkt schädigende Einwirkungen auf das Ungeborene haben.

### Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt

Die gefürchtetste Komplikation der ICP ist der IUFT. Er tritt mit einer Prävalenz von 0,83% bei Einlingsschwangerschaften gegenüber 0,32–0,44% bei gesunden Schwangeren auf [85, 86].

Es besteht eine Assoziation zwischen der Höhe der GS-Konzentration im Blut sowie dem Gestationsalter und dem Auftreten des IUFT.

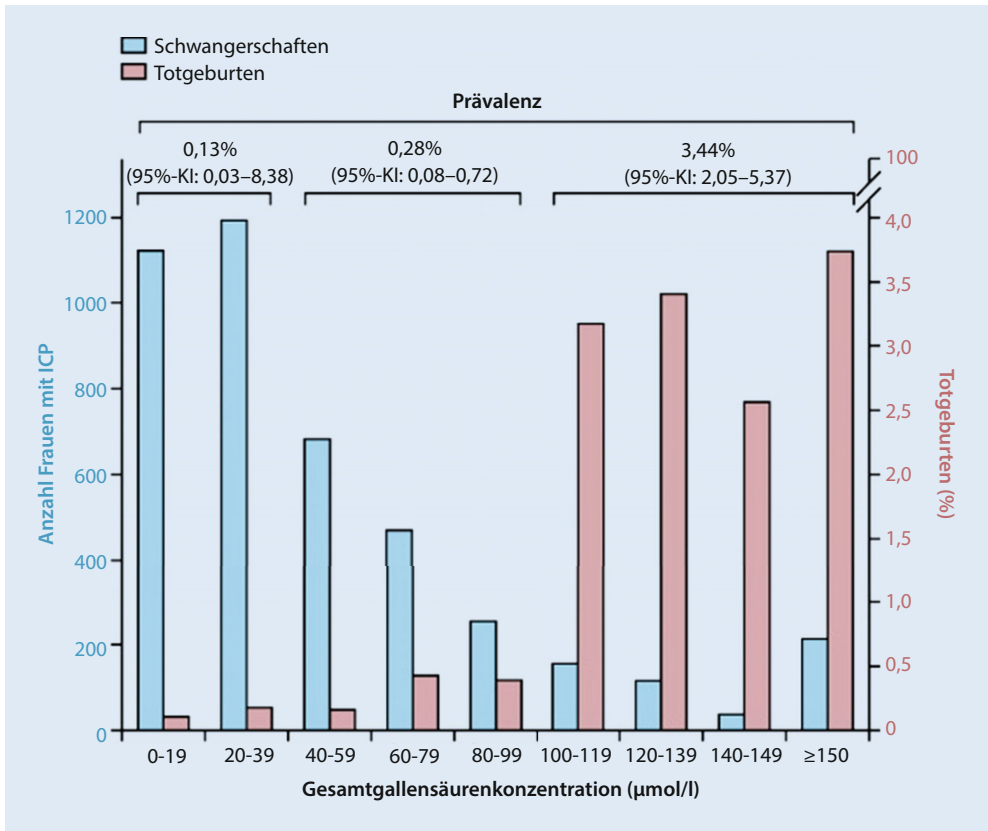
Der bislang umfangreichste Review umfasst die Daten von 5269 Schwangeren mit ICP [86]. Als Grundlage wurden Spitzenwerte der GS gewertet, unabhängig vom Zeitpunkt in der Schwangerschaft, des Nüchternstatus oder der UDCA-Therapie. Ab einem Wert von mehr als 100  $\mu\text{mol/l}$  steigt die IUFT-Rate ab der 34. SSW signifikant auf eine Prävalenz von 3,44% an, was ein über 30-fach erhöhtes Risiko darstellt im Vergleich zur Gruppe mit Werten unter 40  $\mu\text{mol/l}$  (Hazard Ratio [HR]: 30,5; 95%-KI: 8,83–105,3). Dagegen unterscheidet sich das Risiko für einen IUFT bei GS-Werten zwi-

<b>Tab. 5</b> Differenzialdiagnosen der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP; [47, 52, 61, 68, 69])	
Differentialdiagnosen	Klinisches Bild, Charakterisierung, Unterscheidungsmerkmale zur ICP
<i>Schwangerschaftsassoziierter Pruritus</i>	
Pruritus gravidarum	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pruritus (generalisiert)</li> <li>– meist 3. Trimenon</li> <li>– ohne Laborveränderung (ALT/AST, GS)</li> </ul>
Atopische Schwangerschaftsdermatose („atopic eruption of pregnancy“, AEP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pruritus</li> <li>– flächig-ekzematöse Papeln beugeseitenbetont (70 %) oder disseminierte Papeln und Prurigolesionen streckseitig (30 %)</li> <li>– häufig vor 3. Trimenon, keine Laborveränderung</li> </ul>
Pemphigoid gestationis (syn.: Pemphigus gravidarum, Herpes gestationis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pruritus Tage bis Wochen vor blasigem Exanthem</li> <li>– periumbilikal pralle Blasen auf juckenden urtikariellen Erythemen</li> <li>– Beginn im 3. Trimenon oder postpartal</li> <li>– typische Hauteffloreszenzen</li> <li>– komplementfixierende Autoantikörper binden auch an Basalmembran des Chorion- und Amnionepithels (→ SGA, IUGR), Immunfluoreszenz zur Diagnosesicherung</li> <li>– Labor: Eosinophilie, keine Erhöhung von ALT/AST, GS</li> </ul>
Polymorphe Schwangerschaftsdermatose (PEP, früher: PUPP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pruritus: häufig Beginn in Striae cutis distensae</li> <li>– Exanthem (Knötchen, Plaques) am Abdomen (periumbilikale Aussparung), Oberschenkel, Gesäß, Arme und seitliche Rumpfpforten</li> <li>– Ende der Schwangerschaft oder direkt postpartal</li> </ul>
<i>Vorbestehende Ursachen für Pruritus</i>	
Atopische Dermatitis	Pruritus in gesamter Schwangerschaft vorkommend
Allergische Hautreaktionen	Pruritus in gesamter Schwangerschaft vorkommend
<i>Schwangerschaftsspezifische Krankheitsbilder mit Leberfunktionsstörung</i>	
HELLP-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oberbauchschmerzen, Hypertonus, Hämolyse, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle</li> <li>– 2. + 3. Trimenon und postpartal</li> <li>– Labor: Haptoglobin ↓, ALT/AST ↑, Thrombozytopenie, Proteinurie</li> </ul>
Akute Schwangerschaftsfettleber	<ul style="list-style-type: none"> <li>– allgemeines Krankheitsgefühl, Polydipsie, Polyurie, Ikterus, Übelkeit, Erbrechen im 2. + 3. Trimenon und postpartal</li> <li>– Labor: Hypoglykämie, Leukozytose, Hyperbilirubinämie, Antithrombin ↓, Prothrombinzeit ↑, (Kreatinin ↑)</li> </ul>
Hyperemesis gravidarum	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Übelkeit, Erbrechen</li> <li>– hauptsächlich 1. Trimenon</li> <li>– Labor: Ketonurie/-ämie; ALT/AST selten ↑</li> </ul>
<i>Sonstige Leberfunktionsstörungen</i>	
Virushepatitiden (A, B, C, D, E)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ikterus, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen</li> <li>– Labor: Antikörpernachweis im Blut</li> </ul>
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Zirrhose (PBC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pruritus, Ikterus, Übelkeit, Lethargie, Fatigue, Leistungsknick</li> <li>– Leberultraschall, MRCP</li> <li>– Antikörper (PSC: pANCA; PBC: AMA)</li> </ul>
Autoimmunhepatitiden	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ikterus, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitverlust</li> <li>– AK-Konstellation: ANA, SMA, SLA</li> </ul>
Obstruktion der Gallengänge (z. B. Cholelithiasis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– abdominale Schmerzsymptomatik</li> <li>– Diagnosestellung: Leberultraschall, MRT</li> </ul>
Medikamente, Drogen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Juckreiz, Ikterus</li> <li>– Diagnosestellung: Anamnese, zeitlicher Zusammenhang von Applikation/Abusus und Symptomatik</li> </ul>
<p><i>ALT</i> Alaninaminotransferase, <i>AST</i> Aspartataminotransferase, <i>GS</i> Gallensäuren, <i>SGA</i> „small for gestational age“, <i>IUGR</i> „intrauterine growth retardation“, <i>PEP</i> „polymorphic eruption of pregnancy“, <i>PUPP</i> „pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy“, <i>HELLP</i> „haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count“, <i>MRCP</i> Magnetresonanztomographie, <i>SMA</i> „smooth muscle antibody“, <i>SLA</i> „soluble liver antigen“, <i>LKM</i> „liver kidney microsome“, <i>pANCA</i> „perinuclear staining pattern of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies“, <i>AMA</i> „anti-mitochondrial antibody“, <i>ANA</i> „anti-nuclear antibody“, <i>MRT</i> Magnetresonanztomographie</p>	

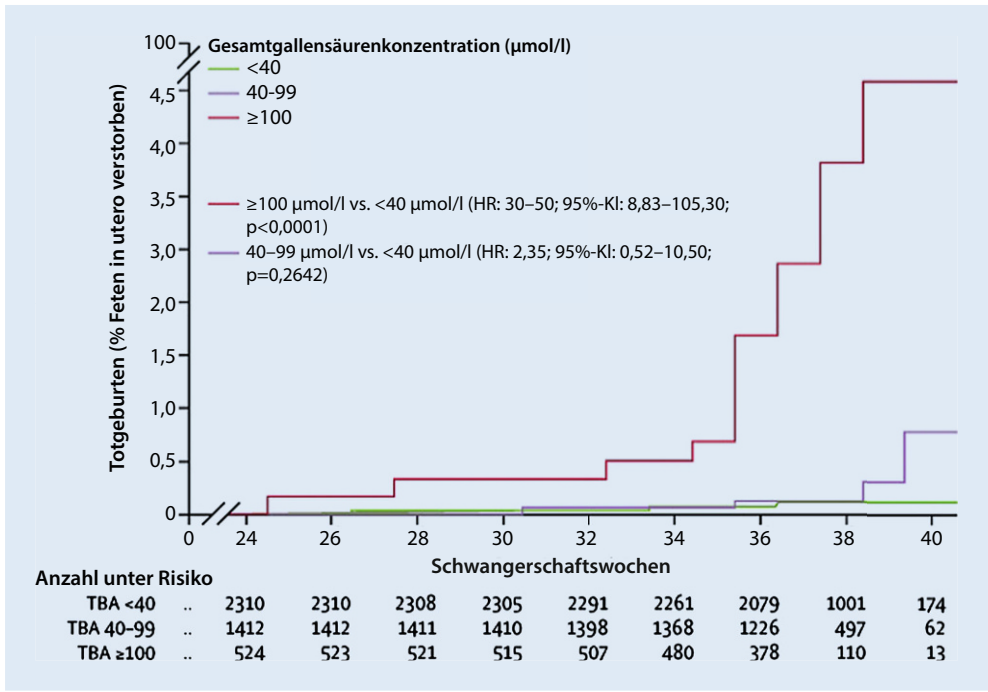
schen 40–99 µmol/l und weniger als 40 µmol/l nicht signifikant von demjenigen gesunder Schwangerer und liegt bei einer Prävalenz von 0,28 % bzw. 0,13 % (siehe **Abb. 1 und 2**).

Die Ätiologie des IUFT ist wenig verstanden. Erhöhte GS, insbesondere toxische Taurinkonjugate, stehen im Verdacht, Dysrhythmien in fetalen Kardiomyozyten zu induzieren [25, 87, 88] sowie eine Vasokonstriktion der Chorionvenen [89] zu bewirken. Diskutiert wird, ob die fetale GS-Spitzenkonzentration entscheidend für

ein negatives Outcome ist. Den **Kortisolmetabolismus** betreffende immunologische und inflammatorische Effekte durch eine Verminderung der plazentaren Metalloprotease **ADAMTS12** („a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1, motif 12“) oder eine verringerte Expression von 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (**11βHSD2**) werden diskutiert [90, 91]. Auch wenn die Plazentamorphologie verändert ist [92, 93], ist das intrauterine Versterben ein akutes asphyktisches Ereignis



**Abb. 1** ◀ Anzahl der Einlingschwangerschaften mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP; *blaue Säulen*) und IUFT (intrauteriner Fruchttod)-Anteil (*rote Säulen*) je Gesamtgallensäurenkonzentration: Die IUFT-Prävalenz nach Gallensäuregruppen (<math>< 40 \mu\text{mol/l}</math>, <math>40\text{--}99 \mu\text{mol/l}</math> und  $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ ) ist oben in der Grafik dargestellt (KI Konfidenzintervall). (Modifiziert nach [86])



**Abb. 2** ◀ Anteil der Feten mit intrauterinem Fruchttod (IUFT) zwischen 24. und 40. Schwangerschaftswoche bei Einlingschwangerschaften in Abhängigkeit vom Gallensäurespiegel (Kaplan-Meier-Kurve; HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, TBA „total bile acids“). (Modifiziert nach [86])

ohne chronische Insuffizienzzeichen und ohne in der Routinediagnostik detektierbare Prodromi. Die fetale Echokardiographie mit Bestimmung des linksventrikulären **myokardialen Performance-Index (MPI)** bietet vielversprechende prädiktive Ansätze [94, 95, 96], hat in der Regelversorgung aber bisher keinen Stellenwert.

### CTG-Auffälligkeiten

Auffälligkeiten in der **Kardiotokographie (CTG)**; Brady- und Tachykardien, Dezelerationen, Oszillationsverlust) können in Verbindung mit der ICP stehen. Sie korrelieren jedoch nicht mit der mütterlichen GS-Konzentration. ICP-spezifische CTG-Veränderungen für die Vorhersage eines negativen Geburts-Outcome sind nicht bekannt [97].

### Frühgeburt

Es besteht ein erhöhtes Risiko für spontane Frühgeburten (OR: 3,47; 95 %-KI: 3,06–3,95) und iatrogene Frühgeburten (OR: 3,65; 95 %-KI: 1,94–6,85; [86, 98]). Es besteht eine *in vivo* gemessene erhöhte Sensitivität der **Oxytocinrezeptoren** durch die GS [99], zudem ist die Kontraktilität des Myometriums *in vitro* konzentrationsabhängig gesteigert [100].

### Mekoniumhaltiges Fruchtwasser

In linearer Abhängigkeit zur GS-Konzentration steigt die Rate an mekoniumhaltigem Fruchtwasser und beträgt bei GS-Werten von mehr als 40 µmol/l bereits 44 % [50], sodass Kinder ICP-erkrankter Mütter häufiger mekoniumhaltiges Fruchtwasser aufweisen (OR: 2,60; 95 %-KI: 1,62–4,16; [86]). In Tiermodellen wurde eine GS-Konzentrations-abhängige Steigerung der Darmmotilität mit Mekoniumabgang bei ICP nachgewiesen [101, 102]. Ein Zusammenhang mit fetaler Hypoxämie gilt als unwahrscheinlich [5].

### Anpassungsstörung/RDS („respiratory distress syndrome“)

Die Wahrscheinlichkeit intensivmedizinischer Betreuung eines Neugeborenen ICP-erkrankter Mütter ist erhöht (OR: 2,12; 95 %-KI: 1,48–3,03; [86]). Neben der durch Frühgeburt bedingten Unreife stellt das Atemnotsyndrom, auch nach Adjustierung für die Schwangerschaftsdauer, ein hohes Risiko dar (OR: 2,56; 95 %-KI: 1,26–5,18; [103]). Es gibt Hinweise aus verschiedenen Tiermodellen [104, 105], dass erhöhte GS-Spiegel die alveoläre Enzyffunktion beeinflussen, was eine **Surfactant**-Inaktivierung sowie eine pulmonale Entzündungsreaktion mit resultierendem RDS bedingt [106].

### Therapie

In der Betreuung der ICP werden 2 Therapieziele verfolgt:

- Behandlung mütterlicher Symptome, insbesondere des Juckreizes;
- Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität.

## Medikamentöse Therapieansätze

### Ursodeoxycholsäure

UDCA ist zur Therapie der ICP Mittel der Wahl. UDCA ist eine natürlich vorkommende tertiäre GS, die beim Menschen in geringen Mengen vorhanden ist. Sie hat mehrere cholestasevermeidende Wirkungen:

- durch Hochregulation der Expression hepatischer Stoffwechsellenzyme und GS-Transporter vermehrte Ausscheidung von GS,
- Stimulation der hepatozellulären Sekretion durch posttranskriptionelle Mechanismen,
- Schutz der Cholangiozyten des Galleneithels vor der Zytotoxizität der GS,
- Schutz der Hepatozyten vor GS-induzierter Apoptose.

Derzeit existierende Leitlinien und Empfehlungen von Fachgesellschaften (Aktualität: 2009, 2011, 2014, 2016, 2019, 2020) empfehlen UDCA als Erstlinienbehandlung der ICP [107, 108, 109, 110, 111, 112]. Die bis 2019 publizierten Metaanalysen untermauerten die Wirksamkeit von UDCA hinsichtlich der Reduktion sowohl der mütterlichen Symptome als auch des negativen perinatalen Outcome [113, 114, 115]. Allerdings sind Aussagekraft und Anwendbarkeit aufgrund limitierter Patientenzahlen, heterogener Patientenpopulationen, niedriger Inzidenz negativer Verläufe und abweichender Interventionen stark begrenzt. Die 2019 veröffentlichte **PITCHES-Studie** [116] vergleicht prospektiv randomisiert und doppelblind bei 605 Schwangeren mit ICP die Therapie mit UDCA (initial 2-mal 500 mg tgl.) vs. Placebo: In der UDCA-Gruppe konnte eine signifikante Verminderung des Juckreizes und von ALT bei unveränderter GS-Konzentration gezeigt werden. In dieser Studie, in die auch Patientinnen mit milder ICP eingeschlossen wurden, wurde das kombinierte perinatale Outcome (neonatale Mortalität, Frühgeburt, Aufnahme NICU [„neonatal intensive care unit“]) durch die UDCA-Behandlung im Vergleich zu Placebo jedoch nicht verbessert: 23 vs. 27 % (Risk Ratio [RR]: 0,85; 95 %-KI: 0,62–1,15). In sekundärer Analyse konnte keine Subgruppe identifiziert werden, in der UDCA die GS-Konzentration oder den Juckreiz signifikant reduziert [117]. In der Studie wurde nicht berücksichtigt, wie viel UDCA über welchen Zeitraum eingenommen wurde, was die Aussagekraft senkt [118].

Über den Effekt von UDCA auf die die Anzahl an Totgeburten lässt sich in der britischen PITCHES-Studie aufgrund der niedrigen Zahl von Ereignissen keine belastbare Aussage treffen. Gemäß den nationalen Empfehlungen wurde bereits ab SSW 37 + 0 die Geburt eingeleitet [107], sodass aufgrund früher Entbindungszeitpunkte kein kritisches Schwangerschaftsalter erreicht wurde. Die im Juli 2020 veröffentlichte Cochrane-Analyse bestätigt eine signifikante Reduktion des Juckreizes unter UDCA-Therapie gegenüber Placebo. In einigen Studien wurde die Reduktion von den Probandinnen als nicht lohnenswert bewertet [119].

Folgende Trends leiten sich aus der Cochrane-Analyse zur UDCA-Therapie ab:

- IUFT/Totgeburten (1 in der UDCA-Gruppe vs. 6 in der Placebo-Gruppe; RR: 0,33; 95 %-KI: 0,08–1,37; 6 Studien,  $n = 955$ , Low-quality-Evidenz),



- Neugeborenenintensivstation (RR: 0,77; 95 %-KI: 0,55–1,08; 2 Studien,  $n = 764$ , High-quality-Evidenz),
- Frühgeburtenrate (spontan, nicht iatrogen; RR: 0,78; 95 %-KI: 0,49–1,23; 3 Studien,  $n = 749$ , High-quality-Evidenz),
- Frühgeburtenrate gesamt (spontan u. iatrogen; RR: 0,60; 95 %-KI: 0,37–0,97; 3 Studien,  $n = 819$ , Low-quality-Evidenz).

Die Therapie mit UDCA ist sicher und nebenwirkungsarm [116]. Der Einsatz ist ein „off-label use“, die Nebenwirkungen beschränken sich auf gastrointestinale Symptome wie breiförmige Stühle bzw. Durchfall [120]. Dosierungsempfehlungen variieren und liegen bei 10–15 mg/kg Körpergewicht [53]. Die gängige Startdosis beträgt 3-mal 250 mg bzw. 2-mal 500 mg peroral. Eine Dosisanpassung erfolgt anhand der maternalen Symptomatik. Die in Studien oft verwandte Maximaldosis liegt bei 2000 mg.

#### ► Merke

Eine Therapie mit UDCA sollte bereits bei klinischem Verdacht auf eine ICP begonnen werden mit dem Ziel, die mütterliche Symptomatik zu lindern.

#### Rifampicin

Rifampicin ist ein Breitspektrumantibiotikum und wird in der Schwangerschaft in der Erstlinientherapie der Tuberkulose angewandt [121]. Die Substanz senkt in der Behandlung der Cholestase außerhalb der Schwangerschaft die Serum-GS [122]. Erfahrungen zur Therapie der ICP gibt es derzeit nur in der kombinierten Anwendung mit UDCA nach frustraner Monotherapie und beschränken sich auf weniger als 30 Schwangere [123, 124]. Die tägliche Gesamtdosis von Rifampicin lag hierbei zwischen 300 und 1200 mg. Der Juckreiz verbesserte sich bei 11 von 16 Schwangeren (69%), bei 14 von 27 (54%) kam es zu einer Verringerung der Serum-GS-Werte. Alle Kinder wurden mit unauffälligem Outcome zwischen der 32. und der 37. SSW geboren. Eine Therapie sollte nur mit Anbindung an ein Perinatalzentrum erfolgen – idealerweise unter Studienbedingungen. Derzeit liegen keine Daten zum Vergleich von Rifampicin mit UDCA vor. Diese Fragestellung adressiert die rekrutierende australische **TURRIFIC-Studie** bei Schwangeren mit GS von mehr als 40  $\mu\text{mol/l}$  in der 14. bis 34 SSW [125].

#### ► Merke

Bei persistierendem Juckreiz unter UDCA-Therapie kann die zusätzliche Gabe von Rifampicin im Einzelfall erwogen werden.

#### Colestyramin

Colestyramin ist ein Anionenaustauscherharz, das seine gebundenen Chloridionen gegen Gallensalze austauscht. Das resultierende Makromolekül kann nicht enteral rückresorbiert werden und wird ausgeschieden. Eine simultane Therapie mit UDCA wäre daher pharmakokinetisch kontraproduktiv [126]. Folge der malabsorptiven Therapie ist eine **Steatorrhoe** mit Ausscheidung fettlöslicher Vitamine. Erniedrigte Vitamin-K-Spiegel können zu relevanten peripartalen Blutungskomplikationen bei der Mutter und dem Neugeborenen führen [127]. In der bisher einzigen Studie mit 84 Schwangeren, welche UDCA mit Colestyramin verglichen hat, war der Anionenaustauscher in sämtlichen Outcome-Parametern un-

terlegen (Reduktion von Pruritus, GS und ALT/AST) und zudem schlechter verträglich (29% Übelkeit/Erbrechen/Diarrhö vs. 0% Nebenwirkungen in der UDCA-Gruppe; [128]).

#### ► Merke

Colestyramin wird in der Behandlung der ICP nicht empfohlen.

#### S-Adenosyl-L-Methionin

S-Adenosyl-L-Methionin (SAME) wird u.a. in der Leber metabolisiert und dient als Methylgruppendoron bei der Biosynthese von Phospholipiden zur Ausscheidung von Östrogenmetaboliten [129, 130]. Im Tiermodell konnte durch SAME eine Cholestase reduziert werden; der genaue Wirkmechanismus dabei ist unklar [131]. In bisherigen Untersuchungen zeigte sich mit SAME als Monotherapie oder als Additivum zu UDCA zur Behandlung der ICP kein Nutzen [132, 133, 134, 135].

#### ► Merke

SAME kann zur Behandlung der ICP nicht empfohlen werden.

#### Dexamethason

Dexamethason ist gegenüber UDCA hinsichtlich der Linderung des Juckreizes sowie der Verringerung von GS, ALT und Bilirubin unterlegen [136].

#### ► Merke

Eine systemische Anwendung von Dexamethason zur Behandlung der ICP soll nicht erfolgen.

#### Antihistaminika

Die Anwendung von Antihistaminika bei ICP wurde nicht in klinischen Studien getestet, scheint aber eine symptomatische Linderung des Juckreizes bewirken zu können – inwiefern dies bezüglich ein sedativer Nebeneffekt Einfluss hat, ist ungewiss [119].

Bei langfristiger Anwendung einiger H1-Rezeptor-Antagonisten der 1. Generation (Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Hydroxyzin) wurden Zitterigkeit und Diarrhö bei den Neugeborenen beobachtet. Bei den in Deutschland üblicheren Substanzen **Clemastin** (1. Generation) oder **Ceterizin** (2. Generation) wurden diese Nebenwirkungen bisher nicht beschrieben [137].

#### ► Merke

Zur Linderung der Pruritus-symptomatik kann der systemische Einsatz von Antihistaminika erwogen werden.

#### Topische Maßnahmen

Verschiedene Cremes und Salben kommen zur Linderung des Pruritus zum Einsatz, wie z. B. 2%ige Mentholcreme oder **Dimetindenmaleat**-Gel (H1-Antihistaminikum). Ein nachweisbarer Effekt auf laborchemische Veränderungen oder ein Einfluss auf das perinatalogische Outcome ist nicht zu erwarten [119].

#### ► Merke

Topische Anwendungen gehören zur Basistherapie und sollen angeboten werden.

## Sonstige diskutierbare Therapieansätze

Bei starkem, therapierefraktärem Pruritus kann die endoskopische Anlage einer **nasobiliären Sonde**, eine „Leberdialyse“ oder eine **Plasmapherese** kurzfristig Linderung des Juckreizes verschaffen [138].

Zu anderen Behandlungsmethoden wie Ultraviolett(UV)-Licht, pflanzliche Heilmittel und Phenobarbital können aufgrund geringer Fallzahlen keine Wirksamkeitsnachweise gegeben werden, und sie sollten mit Vorsicht angewendet werden.

## Geburtshilfliches Management

### Überwachung des Schwangerschaftsverlaufs

Es existieren keine einheitlichen internationalen Empfehlungen zur Überwachung von Schwangeren mit ICP. Eine nationale Leitlinie gibt es nicht. In Abhängigkeit von der Symptomschwere, der GS-Konzentration und der Belastungssituation der Schwangeren ist das gemeinsame Therapieziel respektive der Entbindungszeitraum zu definieren. Dies muss im Verlauf reevaluiert und ggf. angepasst werden. Wie und in welcher Frequenz eine Überwachung sinnvoll ist, ist unklar und Gegenstand aktueller Diskussion.

Laborkontrollen (GS, ALT, AST, GGT, Bilirubin) werden von Fachgesellschaften empfohlen [53]. Eine evidenzbasierte Festlegung der Kontrollintervalle gibt es nicht. Da Laborveränderungen mitunter verzögert auftreten, kann eine Verlaufskontrolle in bestimmten, z. B. therapierefraktären Fällen sinnvoll sein.

Obwohl CTG-Veränderungen bei einer ICP beschrieben sind, waren diese nicht mit dem Auftreten eines IUFT assoziiert [2]. CTG und Dopplersonographie sind nicht in der Lage, bei der ICP den Zeitpunkt einer möglichen Komplikation vorherzusagen [139]. Evidenzbasierte Kontrollintervalle gibt es daher nicht. Das pränatale Monitoring sollte sich nach den maternalen Komorbiditäten und der GS-Konzentration (z. B. häufiger bei  $GS > 100 \mu\text{mol/l}$ ) richten. Diese Vorgehensweise steht im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen der Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) von 2020 [140].

### Entbindungszeitpunkt und -modus

Im Dialog mit der Schwangeren sollen die heterogene und teils unzureichende Datenlage sowie das seltene Ereignis eines IUFT angemessen adressiert werden [141]. In Abhängigkeit von der GS-Konzentration werden das Morbiditäts- und das Mortalitätsrisiko der Frühgeburt [142] gegenüber dem IUFT-Risiko abgewogen, und es wird ein Konsens hinsichtlich des Entbindungszeitraums erzielt.

**Tab. 6** Einleitungsempfehlung (analog Expertenconsens der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF]) nach Schwangerschaftswoche (SSW) unter Berücksichtigung der Gallensäurenkonzentration

$> 100 \mu\text{mol/l}$	Zwischen SSW 34 + 0 und SSW 36 + 6 kann eine Geburtseinleitung empfohlen werden
$< 100 \mu\text{mol/l}$	Ab SSW 37 + 0 sollte eine Geburtseinleitung empfohlen werden Ab SSW 38 + 0 soll eine Geburtseinleitung empfohlen werden

Als Orientierung für eine individuelle Entscheidungsfindung kann die in **Tab. 6** zusammengefasste Empfehlung der aktuellen S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Geburtseinleitung dienen [143]. Diese Empfehlung basiert auf Expertenconsens.

Eine Geburtseinleitung zwischen SSW 37 + 0 und 39 + 6 bei ICP erhöht die Rate von Kaiserschnitten oder vaginal operativen Entbindungen nicht [144, 145, 146]. Die Wahl des Entbindungsmodus soll nach geburtshilflichen Kriterien erfolgen.

## Nachsorge und Beratung

Postpartal normalisieren sich die laborchemischen und klinischen Veränderungen vollständig. Bei Persistenz über einen Zeitraum von 4 bis 8 Wochen hinaus ist eine differenzialdiagnostische hepatologische Abklärung zwingend erforderlich. Es besteht eine hohe Wiederholungsrate von bis zu 70 %. Ein erhöhtes Risiko für hepatobiliäre Erkrankungen, wie für eine chronische Hepatitis (HR: 5,96; 95 %-KI: 3,43–10,33), eine Leberfibrose/Zirrhose (HR: 5,11; 95 %-KI: 3,29–10,33), eine Hepatitis C (HR: 4,16; 95 %-KI: 3,14–5,51) und eine Cholangitis (HR: 4,22; 95 %-KI: 3,13–5,69) besteht auch außerhalb von Schwangerschaften. Auch für die Entwicklung eines Malignoms (hepatozelluläres Karzinom, Cholangiokarzinom) ist das Risiko erhöht.

Wurden in genetischer Testung krankheitsassoziierte *ABCB4*-Varianten nachgewiesen, sollten eine lebenslange UDCA-Gabe sowie regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen erwogen werden. Die Autoren empfehlen in Abhängigkeit von der nachgewiesenen Variante 1-mal jährliche Ultraschalluntersuchungen der Leber (ggf. mit **Elastographie**) und Laborwertkontrollen.

Hinsichtlich der postpartalen Kontrazeptionsberatung ist zu berücksichtigen, dass eine perorale Östrogensubstitution ICP-ähnliche Symptome hervorrufen kann. Bei reinen Gestagenpräparaten (systemisch oder IUD [„**intrauterine device**“]) ist das Risiko gering, sodass deren Anwendung bevorzugt empfohlen werden sollte [147]. Ebenso kann es unter reproduktionsmedizinischer Stimulationsbehandlung zu transienter Rezidivsymptomatik kommen. Eine Behandlung kann dann im natürlichen oder modifiziert natürlichen Zyklus stattfinden. Die Lebenserwartung ist nicht beeinträchtigt [148]. Alle ICP-Patientinnen sollen über das erhöhte Risiko für das Auftreten von Folgeerkrankungen aufgeklärt werden.

### Fazit für die Praxis

- Die ICP („**intrahepatic cholestasis of pregnancy**“) tritt im 2. und 3. Trimenon auf und ist durch Pruritus und erhöhte Gallensäurenspiegel und/oder Alaninaminotransferase charakterisiert.
- Differenzialdiagnostisch sollen vorrangig ein HELLP („**haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count**“)-Syndrom und die akute Schwangerschaftsfettleber sowie weitere Lebererkrankungen ausgeschlossen werden.
- Die IUFT(intrauteriner Fruchttod)-Rate steigt mit den maternalen Gallensäurenwerten  $> 100 \mu\text{mol/l}$  ab der 35. Schwangerschaftswoche (34+0 SSW) rasant an.

- **Kardiotokographie(CTG)-Untersuchungen und Dopplersonographie können ICP-spezifische Komplikationen nicht vorhersagen. Evidenzbasierte Kontrollintervalle der fetalen Überwachung gibt es nicht.**
- **Laborkontrollen der Schwangeren sollten zur Beurteilung der Werdynamik durchgeführt werden. Die Frequenz ergibt sich aus der individuellen Symptomatik.**
- **Eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bessert Juckreiz, Gallensäurenkonzentrationen und Leberfunktion.**
- **Ein signifikanter Einfluss von UDCA auf das fetale Outcome konnte in einer randomisierten Studie (wenige Hochrisikopatientinnen) nicht nachgewiesen werden. Eine Entscheidungsgrundlage zur Bestimmung des Entbindungszeitraums stellt die maternale Serumgallensäurenkonzentration dar, diese muss jedoch individuell adjustiert werden.**
- **Postpartal normalisiert sich die Symptomatik rasch – bei Beschwerdepersistenz muss weitere Diagnostik erfolgen.**
- **Über ein erhöhtes Risiko für hepatobiliäre Folgeerkrankungen sowie das Rezidivrisiko in Folgeschwangerschaften soll aufgeklärt werden. Regelmäßige Kontrollintervalle werden dabei individuell festgelegt.**

### Korrespondenzadresse

#### Dr. med. Carsten Hagenbeck

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität Düsseldorf  
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland  
Carsten.Hagenbeck@med.uni-duesseldorf.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren. C. Hagenbeck:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Springer Verlag (CME-Beitrag als Webinar: COVID-19: Bedeutung für Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett), INTAMT (Weltbankprojekt „Development of tools on implementing Clinical Guidelines on healthcare delivery to pregnant women, women in labor, new mothers and newborns into practical healthcare of the Republic of Kazakhstan“: Webinar „Geburt und Anästhesie bei Frauen mit bestätigter COVID-19-Erkrankung“). – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberarzt, Koordinator Perinatalzentrum, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf | Mitgliedschaften: DGGG, AGG, DEGUM, DGPM, DGPGM, BVF. **U. Pecks:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Krumme-Stiftung, nicht im Zusammenhang mit dem hier behandelten Thema. – Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: z. B. Roche, Serag-Wiessner, nicht im Zusammenhang mit dem hier behandelten Thema. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztlicher Leiter der Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (Vorstand), Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe (Vorstand) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DEGUM, DGPM, F. **Lammert:** A. Finanzielle Interessen: F. Lammert gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Direktor, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Universität des Saarlandes, Homburg. **M. C. Hütten:** A. Finanzielle Interessen: M. C. Hütten gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Kinderarzt, Neonatologe, Neonatologie, Kinderheilkunde Universitätsklinikum Maastricht (MUMC), Niederlande | Mitgliedschaften: Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde (NVK), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). **F. Borgmeier:** A. Finanzielle Interessen: F. Borgmeier gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinan-

zielle Interessen: Gynäkologin mit Fokus auf Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität Düsseldorf. **T. Fehm:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Roche, Pfizer, AstraZeneca, TEVA, Daiichi Sankyo, MSD. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Klinikdirektorin, Uniklinikum Düsseldorf | Mitgliedschaften: AGO, DGGG, BLVG, ASCO, ESMO, ESGO. **E. Schleußner:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: DFG: Pentaerithrylthetranitrat (PETN) zur Sekundärprophylaxe der intrauterinen Wachstumsretardierung, EudraCT-Nummer 2016-004396-51; GlaxoSmithKline: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Retosiban und Atosiban bei der Behandlung von Frauen bei spontaner vorzeitiger Wehentätigkeit – eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie (ZINN-Studie), EudraCT-Nummer: 2014-001826-13; Humana: Auswirkung einer zusätzlichen Einnahme von Piulatte Plus durch die Mutter im Vergleich zu Placebo auf die Entwicklung neugeborener Kinder nach Kaiserschnittentbindung, Protokollnummer: HUM-PIU-001. – Wissenschaftlicher Leiter, Referent Fortbildungskongress: Bayer Jenapharm, Vortrags-honorar: Kade Besins. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Klinikdirektor, Department für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Jena | Mitgliedschaften und Funktionen: DGGG, DEGUM, BVF, Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin, Past-Präsident der Mitteldeutschen Gesellschaft für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. **H. Maul:** A. Finanzielle Interessen: Als Honorar des Veranstalters. Keine Pharmahonorare. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefarzt, Asklepios Kliniken Hamburg | Mitgliedschaften: DGGG, AGG, VLK, DGPM, DGPGM. **S. Kehl:** A. Finanzielle Interessen: Honorar, Reisekosten: COOKMedical, Linde, Nestlé, Qiagen. – Advisory Board: Azanta. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Akademischer Direktor, Oberarzt, Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen | Mitgliedschaften: AGCPC, AGE, AGG, ARGUS, BGGF, DEGUM, DGGG, DGPGM, DGPM. **A. S. Hamza:** A. Finanzielle Interessen: Eingeladener Referent: DGGG 2016, 2018, 2020 (Kongressgebühren, Hotel), eingeladen Referent und AGG-Kassenprüferfunktion: DGPM 2019 (Kongressgebühren, Hotel), gesponserte Fortbildung: Masterclass Vacca Method Amsterdam 2016 (Fortbildungsgebühren, Hotel). – Advisory Board: Clinical Innovations. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leitender Arzt, Departement für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Kantonsspital Baden, Aargau, Schweiz | Mitgliedschaften: DGGG, DGPM, DGPGM, AGG (Kassenprüfer), ISUOG, DEGUM, AGE, SGGG, SGUM. **V. Keitel:** A. Finanzielle Interessen: Referent, Honorar für Vortrag und Vorbereitung: Abbvie, Falk Foundation, Albireo. – Patente, Geschäftsanteile, Aktien o. Ä. an einer im Medizinbereich aktiven Firma: Madrigal (Ehemann). – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leitende Oberärztin, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universität Düsseldorf.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Bacq Y (1999) Liver and pregnancy. *Pathol Biol (Paris)* 47:958–965
2. Geenes V, Williamson C (2009) Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 15:2049–2066
3. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J et al (1978) Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 88:487–493
4. Wikström Shemer E, Marschall H, 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
5. Smith DD, Rood KM (2020) Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 63:134–151
6. Furrer R, Winter K, Schäffer L et al (2016) Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 128:1048–1052
7. Dixon PH, Williamson C (2016) The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 40:141–153
8. Lammert F, Marschall HU, Matern S (2003) Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 6:123–132
9. Ropponen A, Sund R, Riikonen S et al (2006) Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 43:723–728

10. Turunen K, Molsa A, Helander K et al (2012) Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91:679–685
11. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J et al (2017) An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep* 7:11823
12. Droge C, Haussinger D, Keitel V (2015) Genetic variants in adult liver diseases. *Z Gastroenterol* 53:1436–1446
13. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankee A et al (2017) Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 41:39–45
14. Jiang R, Wang T, Yao Y et al (2020) Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 99:e21416
15. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF et al (2013) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 58:1385–1391
16. Koivurova S, Hartikainen A-L, Karinen L et al (2002) The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990–1995. *Hum Reprod* 17:2897–2903
17. Gardiner FW, Mccuaig R, Arthur C et al (2019) The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective clinical audit review. *Obstet Med* 12:123–128
18. 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
19. Liu X, Landon MB, Chen Y et al (2016) Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:2176–2181
20. Wikstrom 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
21. Kauppila A, Korpela H, Makila UM et al (1987) Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294:150–152
22. Berg B, Helm G, Petersohn L et al (1986) Cholestasis of pregnancy: clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:107–113
23. Lammert F, Marschall HU, Glantz A et al (2000) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 33:1012–1021
24. 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
25. Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M et al (2004) Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 111:867–870
26. Pataia V, Dixon PH, Williamson C (2017) Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 313:G1–G6
27. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D et al (2001) The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 120:1448–1458
28. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E et al (1998) Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:282–287
29. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al (1999) Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 353:210–211
30. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ et al (2000) Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 9:1209–1217
31. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J et al (2003) A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 124:1037–1042
32. Mullenbach R, Linton KJ, Wiltshire S et al (2003) ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 40:e70
33. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y et al (2004) Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 14:91–102
34. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H et al (2007) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 56:265–270
35. Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F et al (2009) ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 46:711–715
36. Keitel V, Vogt C, Haussinger D et al (2006) Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 131:624–629
37. Sookoian S, Castano G, Burguena A et al (2008) Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 48:125–132
38. Pecks U, Rath W, Kleine-Eggebrecht N et al (2016) Maternal serum lipid, estradiol, and progesterone levels in pregnancy, and the impact of placental and hepatic pathologies. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 76:799–808
39. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M et al (1989) Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 9:84–90
40. Mutlu MF, Aslan K, Guler I et al (2017) Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol* 37:547–549
41. Wanggren K, Sparre LS, Wramsby H (2004) Severe jaundice in early IVF pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 112:228–229
42. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T et al (2016) Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 63:1287–1298
43. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC et al (1997) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 26:358–364
44. Zipori Y, Bachar G, Farago N et al (2020) Vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 253:117–120
45. Floreani A, Gervasi MT (2016) New insights on Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 20:177–189
46. Parizek A, Duskova M, Vitek L et al (2015) The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Physiol Res* 64:S203–209
47. Lammert F (2020) Leber und Schwangerschaft. In: Tannapfel A, Klöppel G (Hrsg) *Pathologie: Leber, Gallenwege und Pankreas*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 429–436
48. Bacq Y, Sentilhes L (2014) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 4:58–61
49. Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V (2016) Severe first trimester recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case report and literature review. *AJP Rep* 6:e38–41
50. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA (2004) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 40:467–474
51. Reyes H (1992) The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 21:905–921
52. Williamson C, Geenes V (2014) Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 124:120–133
53. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP (2018) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 231:180–187
54. Adams A, Jacobs K, Vogel RI et al (2015) Bile acid determination after standardized glucose load in pregnant women. *AJP Rep* 5:e168
55. Egan N, Bartels A, Khashan A et al (2012) Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG* 119:493–498
56. Engelking LR, Dasher CA, Hirschowitz BI (1980) Within-day fluctuations in serum bile-acid concentrations among normal control subjects and patients with hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 73:196–201
57. Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P et al (1981) Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 88:240–245
58. Lunzer M, Barnes P, Byth K et al (1986) Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 91:825–829
59. Reyes H (1997) Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 12:211–216
60. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ et al (2008) A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 57:951–956
61. Rath W, Tsikouras P, Stelzl P (2020) HELLP syndrome or acute fatty liver of pregnancy: a differential diagnostic challenge: common features and differences. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 80:499–507
62. Jiang ZH, Qiu ZD, Liu WW et al (1986) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and its complications. Analysis of 100 cases in Chongqing area. *Chin Med J (Engl)* 99:957–960
63. Beuers U, de Vries E (2020) Reply to: “UDCA therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy?”. *J Hepatol* 72:587–588
64. Kremer A, Martens J, Kulik W et al (2010) Autotaxin und sein Produkt Lyso-phosphatidsäure sind potentielle Mediatoren des cholestatischen Juckreizes. *Z Gastroenterol* 48:V2\_01

65. Kremer AE, Bolier R, Dixon PH et al (2015) Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 62:897–904
66. Ylotalo P, Kirkinen P, Heikkinen J et al (1981) Gallbladder volume in cholestasis of pregnancy. *N Engl J Med* 304:359
67. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C et al (2010) Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 3:25–29
68. Ambros-Rudolph CM, Sticherling M (2017) Specific dermatoses of pregnancy. *Hautarzt* 68:87–94
69. Herold G (2015) *Innere Medizin*
70. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G (1977) Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and topuritus. *Gastroenterology* 73:1125–1130
71. Biberoglu EH, Kirbas A, Kirbas O et al (2015) Prediction of cardiovascular risk by electrocardiographic changes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28:2239–2243
72. Desai MS, Penny DJ (2013) Bile acids induce arrhythmias: old metabolite, new tricks. *Heart* 99:1629–1630
73. Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S et al (2013) Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium—implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation. *Heart* 99:1685–1692
74. Vasavan T, Ferraro E, Ibrahim E et al (2018) Heart and bile acids—clinical consequences of altered bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1864:1345–1355
75. Adeyemi O, Alvarez-Laviada A, Schultz F et al (2017) Ursodeoxycholic acid prevents ventricular conduction slowing and arrhythmia by restoring T-type calcium current in fetuses during cholestasis. *PLoS ONE* 12:e183167
76. Arafa A, Dong JY (2020) Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy* 39:354–360
77. Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D et al (2019) Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekol Pol* 90:458–463
78. Martineau M, Raker C, Powrie R et al (2014) Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 176:80–85
79. Raz Y, Lavie A, Vered Y et al (2015) Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 213(3):e391–398
80. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J et al (1991) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 100:1123–1125
81. Keitel V, Droge C, Stepanov S et al (2016) Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol* 54:1327–1333
82. Wikström Shemer EA, 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
83. Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA et al (2015) Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet* 47:435–444
84. Geenes V, Lovgren-Sandblom A, Benthin L et al (2014) The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 9:e83828
85. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB et al (2016) National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 4:e98–e108
86. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A et al (2019) Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 393:899–909
87. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM et al (2001) The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci* 100:363–369
88. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S et al (2011) Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis* 29:58–61
89. Sepulveda WH, Gonzalez 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
90. Martineau M, Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S et al (2014) Cholestatic pregnancy is associated with reduced placental 11betaHSD2 expression. *Placenta* 35:37–43
91. Oztas E, Ozler S, Ersoy AO et al (2016) Placental ADAMTS-12 levels in the pathogenesis of preeclampsia and Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Reprod Sci* 23:475–481
92. Geenes VL, Lim YH, Bowman N et al (2011) A placental phenotype for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 32:1026–1032
93. Wikström Shemer E, Thorsell M, Ostlund E et al (2012) Stereological assessment of placental morphology in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 33:914–918
94. Henry A, Welsh AW (2015) Monitoring intrahepatic cholestasis of pregnancy using the fetal myocardial performance index: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46:571–578
95. Sanhal CY, Kara O, Yucel A (2017) Can fetal left ventricular modified myocardial performance index predict adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med* 30:911–916
96. Vasavan T, Williamson C (2020) Sex and cardiac electrophysiology: fetal arrhythmia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Sex and cardiac electrophysiology*. Elsevier, 5727–735
97. Sheibani L, Uhrinak A, Lee RH et al (2014) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the effect of bile acids on fetal heart rate tracings. *Obstet Gynecol* 123:785–795
98. Ovadia R, Lam P, Tegoulia V et al (2020) Quantifying the vial-capping process: reexamination using micro-computed tomography. *PDA J Pharm Sci Technol* 74:171–184
99. 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
100. Campos G, Castillo R, Toro F (1988) Effect of bile acids on the myometrial contractility of the isolated pregnant uterus. *Rev chil obstet ginecol* 53:229–233
101. Campos G, Guerra F, Israel E (1986) Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:23–26
102. Snape W Jr, Shiff S, Cohen S (1980) Effect of deoxycholic acid on colonic motility in the rabbit. *Am J Physiol* 238:G321–G325
103. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H et al (2020) Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: an 8-year case-control study. *PLoS ONE* 15:e228213
104. 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
105. Porembka DT, Kier A, Sehlhorst S et al (1993) The pathophysiologic changes following bile aspiration in a porcine lung model. *Chest* 104:919–924
106. Zecca E, De Luca D, Marras M et al (2006) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 117:1669–1672
107. Kenyon AP, Girling JC, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011) *Obstetric cholestasis (Green-top Guideline No. 43)*
108. Government of Western Australia Department of Health (2019) *Cholestasis in pregnancy*. <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/Files/Hospitals/WNHS/For%20health%20professionals/Clinical%20guidelines/OG/WNHS.OG.CholestasisInPregnancy.pdf>. Zugegriffen: 14. Dez. 2020
109. Lee RH, Pettker CM, Medicine SFM-F (2021) Society for maternal-fetal medicine (SMFM) consult series# 53: intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 224(2):B2–B9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.002>
110. European Association for the Study of the Liver (2009) *EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol* 51:237–267
111. South Australia Maternal & Neonatal Community of Practice (2016) *Clinical practice guideline on the management of obstetric cholestasis*
112. Tran TT, Ahn J, Reau NS (2016) ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 111:176–194 (quiz 196)
113. 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
114. Gurung V, Middleton P, Milan SJ et al (2013) Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD493
115. Kong X, Kong Y, Zhang F et al (2016) Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine* 95:e4949
116. Chappell LC, Bell JL, Smith A et al (2019) Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 394:849–860
117. Fleminger J, Seed P, Smith A et al (2020) Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. *BJOG*. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16567>
118. Haslinger C (2020) The problem of uncertain adherence to study interventions: what can we conclude? *BJOG*. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16613>
119. Walker KF, Chappell LC, Hague WM et al (2020) Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD493
120. Fachinformation (2018) *Ursosfalk® 250 mg Kapseln*. <https://www.fachinfo.de/pdf/002220>. Zugegriffen: 14. Dez. 2020
121. Loto OM, Awolole I (2012) Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy* 2012:379271
122. Marschall HU, Wagner M, Zollner G et al (2005) Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 129:476–485

123. 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
124. Liu J, Murray AM, Mankus EB et al (2018) Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 132:678–681
125. Australian New Zealand Clinical Trials Registry (2020) Trial of ursodeoxycholic acid versus rifampicin in severe early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: the TURRIFIC study
126. Haslinger C, Gonser M (2015) Schwangerschaftscholestase. *Gynäkologe* 48:817–827
127. Sadler LC, Lane M, North R (1995) Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 102:169–170
128. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L (2005) Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 129:894–901
129. Boelsterli UA, Rakhit G, Balazs T (1983) Modulation by S-adenosyl-L-methionine of hepatic Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol-induced cholestasis. *Hepatology* 3:12–17
130. Antoni G (1952) The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate 1, 2. *J Am Chem Soc* 74:2942–2943
131. Stramentinoli G, Di Padova C, Gualano M et al (1981) Ethinylestradiol-induced impairment of bile secretion in the rat: protective effects of S-adenosyl-L-methionine and its implication in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 80:154–158
132. Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M et al (1998) A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 105:1205–1207
133. 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
134. Triunfo S, Tomaselli M, Ferraro MI et al (2020) Does mild intrahepatic cholestasis of pregnancy require an aggressive management? Evidence from a prospective observational study focused on adverse perinatal outcomes and pathological placental findings. *J Matern Fetal Neonatal Med.* <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1714583>
135. Zhang L, Liu XH, Qi HB et al (2015) Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19:3770–3776
136. Glantz A, Marschall HU, Lammert F et al (2005) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 42:1399–1405
137. Embryotox.de (2020) Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
138. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P et al (2012) Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 56:1391–1400
139. Toprak V, Kafadar MT (2020) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Is fetoplacental doppler ultrasound useful in the diagnosis and follow-up?
140. SMFM—Society for Maternal-Fetal Medicine (2020) Understanding intrahepatic cholestasis of pregnancy
141. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala 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
142. Cheng YW, Kaimal AJ, Bruckner TA et al (2011) Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation. *BJOG* 118:1446–1454
143. Kehl S, Abou-Dakn M, Hösl I et al (2020) Induction of labour. Guideline of the German society of gynecology and obstetrics (S2k, AWMF Registry No. 015-088, December 2020)
144. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3799>
145. Wikström Shemer EA, 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
146. Webster JR, Chappell L, Cheng F et al (2011) Operative delivery rates following induction of labour for obstetric cholestasis. *Obstet Med* 4:66–69
147. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC et al (2016) US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:1–103
148. Hamalainen ST, Turunen K, Mattila KJ et al (2019) Long-term survival after intrahepatic cholestasis of pregnancy: a follow-up of 571 mothers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 240:109–112



## Schwangerschaftscholestase

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-gynaekologe](http://www.springermedizin.de/kurse-der-gynaekologe)

- ?** In Ihrer Praxis stellt sich eine 25-jährige Erstgebärende bei 29 + 3 Schwangerschaftswochen (SSW) vor und berichtet über zunehmenden Juckreiz an den Handinnenflächen. Der Schwangerschaftsverlauf war bislang unauffällig. Welche diagnostische(n) Maßnahme(n) ergreifen Sie, um die Diagnose einer Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) nach Abschluss der Anamneseerhebung zu stellen?
- Inspektion der Haut und Blutentnahme
  - Fetale Biometrie und Dopplersonographie
  - Kardiotokographie (CTG)
  - Blutdruck und EKG
  - Urinuntersuchung
- ?** Sie entscheiden sich bei einer Schwangeren mit Verdachtsdiagnose einer Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) für eine medikamentöse Therapie zur Linderung des neu aufgetretenen Pruritus. Der Einsatz welcher Substanz ist in dieser Situation indiziert?
- Colestyramin
  - Rifampicin
  - Ursodeoxycholsäure
  - Dexamethason
  - S-Adenosyl-L-Methionin
- ?** Welche der folgenden Aussagen trifft für die Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) *nicht* zu?
- Die ICP ist eine Ausschlussdiagnose.
  - Das Leitsymptom ist ein Ikterus.
  - Eine Progesteronsubstitution kann die Erkrankung begünstigen.
  - Die ICP ist die häufigste schwangerschaftsspezifische Lebererkrankung.
  - Es existieren genetische Prädispositionen und familiäre Häufungen für das Auftreten einer ICP.
- ?** Welche Aussage zur Diagnostik der Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) trifft zu?
- Charakteristische Hauteffloreszenzen sind flächig-ekzematoöse Papeln an den Beugeseiten.
  - Erhöhte Transaminasewerte schließen eine ICP aus.
  - Die Diagnosesicherung erfolgt über Antikörpernachweis („perinuclear staining pattern of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies“, pANCA).
  - Eine Begleitsymptomatik, wie Schlaflosigkeit, Erschöpfung und Oberbauchschmerzen, fehlt.
  - Die klinische Symptomatik beginnt typischerweise im 2. und 3. Trimenon.
- ?** Was ist für den Pruritus bei einer Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) untypisch?
- Beginn in der Schwangerschaft
  - Meist schubförmiger Verlauf am Tag
  - Rückbildung *post partum*
  - Anamnestisch auch in Vorschwangerschaften oder im Rahmen von Kontrazeptivaeinnahme berichtet
  - Beginn oft an Handflächen und Fußsohlen
- ?** Welche schwere Komplikation ist mit einer Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) assoziiert?
- Intrauteriner Fruchttod (IUFT)
  - Vorzeitige Plazentalösung
  - Uterusruptur
  - Periventrikuläre Verkalkung
  - Interventrikuläre Hämorrhagie
- ?** Die Änderung welches Laborparameters ist für die Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) charakteristisch?
- Direktes Bilirubin
  - Thrombozyten
  - Alkalische Phosphatase
  - Prothrombinzeit
  - Gallensäuren

### Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

#### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

**? Welche der folgenden Aussagen zur Ätiologie der Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) trifft zu?**

- Eine genetische Ursache konnte bisher nicht gefunden werden.
- Stimulationsbehandlungen im Rahmen assistierter Reproduktion wirken sich günstig auf den Verlauf einer ICP aus.
- Mehrlingsschwangerschaften weisen eine erniedrigte Inzidenz auf.
- Vitamin-D-Mangel hat einen protektiven Effekt.
- Eine Virushepatitis C erhöht die Erkrankungswahrscheinlichkeit.

**? Welche Aussage zur medikamentösen Therapie der Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) trifft zu?**

- Vor Beginn einer medikamentösen Therapie sollten Laborbestimmungen abgewartet werden.
- Ziel der Therapie ist neben der Linderung maternaler Symptomatik die Senkung der perinatalen Mortalität.
- Antihistaminika und topische Applikationen stellen die Basistherapie dar.
- Colestyramin ist das Mittel der ersten Wahl zur Senkung der Gallensäurenspiegel.
- Die medikamentöse Therapie mit Ursodeoxycholsäure kann die intrauterine Sterblichkeit signifikant vermindern.

**? Eine Patientin stellt sich 10 Monate nach der Geburt ihres Sohnes bei Ihnen vor. Während der Schwangerschaft wurde eine Schwangerschaftscholestase („intrahepatic cholestasis of pregnancy“, ICP) diagnostiziert. Die Patientin plant in 1 Jahr eine weitere Schwangerschaft und wird sich dann wie bei der ersten Schwangerschaft auch im Kinderwunschzentrum vorstellen. Worüber informieren Sie die Patientin?**

- Ein Fortbestehen des Pruritus bis zu 1 Jahr *post partum* ist nach ICP normal.
- Für eine Kontrazeption sollten nach ICP vorzugsweise östrogenhaltige Präparate verwendet werden.
- Es besteht kein erhöhtes Cholestaserisiko außerhalb von Schwangerschaften.
- Eine prophylaktische Therapie mit Ursodeoxycholsäure mit Beginn vor der Schwangerschaft senkt das Risiko für eine ICP.
- Bei einer Folgeschwangerschaft muss mit der Wiederholung einer ICP gerechnet werden.