

Management der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy – ICP): Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG – Sektion Maternale Erkrankungen)

Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine – Section on Maternal Disorders



Autoren

Carsten Hagenbeck¹, Amr Hamza^{2,3}, Sven Kehl⁴, Holger Maul⁵, Frank Lammert⁶, Verena Keitel⁷, Matthias C. Hütten⁸, Ulrich Pecks⁹

Institute

- 1 Universitätsklinikum Düsseldorf, Frauenklinik, Düsseldorf
- 2 Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Homburg
- 3 Kantonsspital Baden AG, Baden, Schweiz
- 4 Frauenklinik, Friedrich Alexander University Erlangen Nuremberg, Faculty of Medicine, Erlangen
- 5 Section of Prenatal Disgnostics and Therapy, Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg
- 6 Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg
- 7 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf
- 8 Clinique E2 Neonatology, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht, Niederlande
- 9 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kiel

Key words

stillbirth, induction of labour, bile acids, liver disease, ursodeoxycholic acid, pruritus

Schlüsselwörter

Totgeburt, Weheneinleitung, Gallensäuren, Lebererkrankung, Ursodeoxycholsäure, Pruritus

eingereicht 13. 1. 2021
angenommen nach Revision 5. 2. 2021

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 922–939

DOI 10.1055/a-1386-3912

ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Carsten Hagenbeck
Universitätsklinikum Düsseldorf Frauenklinik
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland
Carsten.Hagenbeck@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Schwangerschaftscholestase (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP) ist die häufigste schwangerschaftsspezifische Lebererkrankung. Das Leitsymptom Juckreiz und eine begleitende Konzentrationserhöhung von Gallensäuren im Serum und/oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) sind richtungsweisend für die Diagnosestellung. Insgesamt ist die mütterliche Prognose gut. Das fetale Outcome ist abhängig von der Gallensäurenkonzentration. Die ICP ist sowohl mit einer Frühgeburt als auch mit dem intrauterinem Fruchttod (IUFT) assoziiert. Ursächlich ist eine akute fetale Asphyxie und nicht eine chronische uteroplazentare Dysfunktion. Daher ist ein prädiktives Monitoring, z. B. durch CTG oder Ultraschall nicht möglich. Eine medikamentöse Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bessert den Juckreiz – beeinflusst jedoch das fetale Outcome nicht nachweislich. Eine Entbindungsindikation ergibt sich in Abhängigkeit der Gallensäurenkonzentration und

des Gestationsalters. In Folgeschwangerschaften besteht ein hohes Wiederholungsrisiko.

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most common liver disease specific to pregnancy. The cardinal symptom of pruritus and a concomitant elevated level of bile acids in the serum and/or alanine aminotransferase (ALT) are suggestive for the diagnosis. Overall, the maternal prognosis is good. The fetal outcome depends on the bile acid level. ICP is associ-

ated with increased risks for adverse perinatal outcomes, including preterm delivery, meconium-stained amniotic fluid, and stillbirth. Acute fetal asphyxia and not chronic uteroplacental dysfunction leads to stillbirth. Therefore, predictive fetal monitoring is not possible. While medication with ursodeoxycholic acid (UDCA) improves pruritus, it has not been shown to affect fetal outcome. The indication for induction of labour depends on bile acid levels and gestational age. There is a high risk of recurrence in subsequent pregnancies.

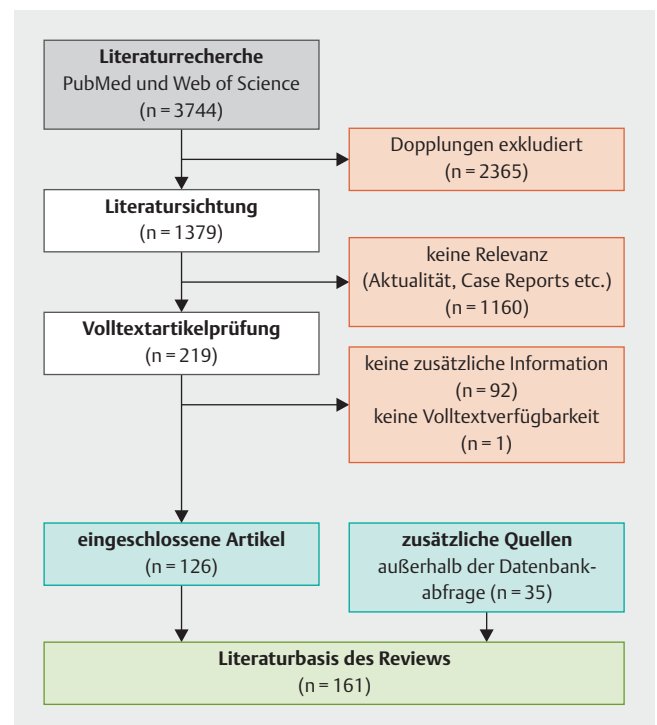
Hintergrund

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (engl. intrahepatic cholestasis of pregnancy; ICP) ist die häufigste Lebererkrankung in der Schwangerschaft. In Westeuropa liegt die Prävalenz bei 0,3–0,7%. Die ICP stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar, da sie mit schwerwiegenden perinatalen Komplikationen wie Frühgeburt, mekoniumhaltigem Fruchtwasser, neonataler Anpassungsstörung bis hin zum intrauterinen Fruchttod assoziiert ist. Es existieren keine einheitlichen internationalen Empfehlungen. Vielmehr variieren länder- bzw. fachgesellschaftsspezifische Handlungsalgorithmen deutlich. Nationale Empfehlungen gibt es nicht.

Das Ziel des vorliegenden Manuskripts ist es, die aktuelle Literatur zur intrahepatischen Schwangerschaftscholestase in strukturierte Hintergrundinformationen zusammenzufassen und interdisziplinäre, konsensbasierte Empfehlungen auf der Grundlage verfügbarer Evidenz zu geben.

Methodik

Für die Erstellung der vorliegenden Empfehlungen wurde im Oktober 2020 eine systematische Literaturrecherche in PubMed und Web of Science durchgeführt. Die Datenbankabfrage erfolgte ohne zeitliche Einschränkung mit den Suchbegriffen „intrahepatic cholestasis of pregnancy“, „obstetric cholestasis“, „intrahepatic cholestasis in pregnancy“ und „Schwangerschaftscholestase“ als „oder“-Verknüpfung und erbrachte nach Ausschluss von Duplikaten 1379 Veröffentlichungen. Die zu dem Zeitpunkt bestehenden Leitlinien verschiedener interdisziplinärer Fachgesellschaften wurden anhand der Literatur auf Aktualität des Wissensstands und Evidenz in ihren Aussagen geprüft. Die Gliederung wurde neukonzipiert und folgt primär einer pragmatischen Reihenfolge für die klinische Anwendung unter Berücksichtigung didaktischer Aspekte. Hierfür wurden von den Publikationen der Recherche, nach den Kriterien Aktualität und Relevanz hinsichtlich des klinischen Managements der ICP, 219 Artikel identifiziert. Nach Abschluss der Volltextprüfung wurden 126 Publikationen für die Erstellung der vorliegenden Empfehlung berücksichtigt. Ergänzend hinzugezogen wurden relevante Quellen der assoziierten Fachdisziplinen Hepatologie/Gastroenterologie und Neonatologie sowie pharmakologische Fachinformationen. Die im November 2020 von der Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) publizierte Leitlinie #53 „Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy“ und das Studienpro-



► **Abb. 1** Flowchart der Literaturrecherche.

tokoll der Turrific-Studie (publiziert am 12.01.2021) wurden nachträglich inkludiert. Somit wurden insgesamt 161 Quellen in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt (► **Abb. 1**).

Definition

Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase ist gekennzeichnet durch einen während der Schwangerschaft auftretenden pathologischen Anstieg hepatobiliärer Retentionsparameter im mütterlichen Blut. Klinische Kennzeichen sind ein Pruritus ohne Hautausschlag in Kombination mit erhöhten Gallensäurenkonzentrationen und/oder Transaminasenwerten im Blut. Komplikationen einer ICP gehen hauptsächlich mit erhöhten Gallensäurenwerten einher, weshalb die Gallensäurenkonzentration bestimmt werden soll. Bei einer Gallensäurenkonzentration $> 10 \mu\text{mol/l}$ (nüchtern) oder $> 14 \mu\text{mol/l}$ (postprandial) ist eine ICP wahr-

scheinlich. Nach der Geburt kommt es typischerweise zu einer spontanen Remission. Die ICP stellt eine Ausschlussdiagnose dar.

AGG-STATEMENT

Eine intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy) liegt bei einer Gallensäurekonzentration > 10 µmol/l (nüchtern) oder > 14 µmol/l (postprandial) vor. Die Diagnose ICP kann auch bei unauffälligen Gallensäurewerten gestellt werden, wenn neben dem Pruritus die Transaminasenwerte erhöht sind.

Epidemiologie

Die ICP ist die häufigste schwangerschaftsbedingte Lebererkrankung [1]. Die Prävalenz variiert stark zwischen geografischen Regionen bedingt durch Ethnizität und ist unter lateinamerikanischen Frauen deutlich höher als unter kaukasischen Frauen [2]. Die Prävalenz der ICP wird weltweit auf 0,1 bis 15% aller Schwangerschaften beziffert [3, 4], in bestimmten Populationen in Chile (Araucanian Indians) sogar bis zu 22% [5]. Fraglich ist die Belastbarkeit dieser mehrheitlich über 50 Jahre alten Daten aufgrund uneinheitlicher Definitionen. Eine aktuelle australische, multiethnische Studie kam zu einer Gesamtprävalenz von 0,7%. Hohe Prävalenzraten zeigen sich bei asiatischen (insbesondere aus Indien und Pakistan) sowie indigenen Schwangeren [6, 7]. In Schweden lag die Inzidenz bei einer populationsbasierten Auswertung von 1 213 668 Einlingsschwangerschaften des schwedischen Geburtenregisters in den Jahren 1997 bis 2009 zwischen 0,32 und 0,58% [8]. Ähnliche Daten werden aus Finnland beschrieben (0,4%) [9]. Exakte Daten zur Inzidenz aus Deutschland gibt es nicht.

AGG-STATEMENT

In Europa liegt die Inzidenz der ICP bezogen auf alle Schwangerschaften < 1%. Sie variiert stark zwischen ethnischen Gruppen.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der ICP ist multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Eine Kombination aus genetischer Disposition, hormonellen Faktoren und Umweltfaktoren scheint das Auftreten zu begünstigen [10–13]. Ursächlich ist eine Störung des hepatobiliären Transports mit der Folge einer Retention von Stoffen, die physiologischerweise mit der Galle ausgeschieden werden. Membranständige Transportsysteme der Hepatozyten sind verantwortlich für die Elimination von Gallensäuren und anderen toxischen Substanzen. Die Prozesse erfolgen über ATP-bindende Kassetten-Transporter (ABC), deren Expression über Transkriptionsfaktoren, wie *FXR* und *SXR/PXR* reguliert wird [14–16]. Diese Transportprozesse können durch verschiedene Mechanismen beeinflusst werden [17–20]:

1. Genetische Mutationen verändern die Expression oder Funktion membranständiger Transporter wie ABCB4, ABCB11 und ATP8B1.
2. Endogene und exogene Substanzen, wie Steroidhormone und Medikamente (Cetirizin, Methyl dopa, Makrolidantibiotika etc.), können Transkriptionsfaktoren beeinflussen, welche die Aktivität des hepatobiliären Transportsystems regulieren [14–16, 21–24].
3. Eine Akkumulation toxischer Stoffe in Folge einer verminderten Exkretion beeinflusst die Funktion und Expression von Transportproteinen negativ [25].

Die Retention hepatobiliärer Substanzen wie Gallensäuren und Progesteronsulfaten führt zu einer Konzentrationserhöhung im Blut mit Akkumulation in Organen mit der Folge zytotoxischer und hormonell vermittelter Organdysfunktion.

Die primären Gallensäuren werden mit Gycin und Taurin konjugiert und ins Duodenum sezerniert. In unauffälligen Schwangerschaften überwiegen die Gycinkonjugate, während bei der ICP die toxischen Taurokonjugate vermehrt im Blut nachweisbar sind [26]. Taurokonjugate haben im In-vitro-Tiermodell einen irreversiblen negativen Effekt auf Rhythmus und Kontraktionsamplitude neonataler Kardiomyozyten [27].

Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entstehung einer ICP sind in ► **Tab. 1** angegeben. Insbesondere genetische Mutationsvarianten (s.o.) und hepatobiliäre Vor- bzw. Begleiterkrankungen [28–30] sowie er-

► **Tab. 1** Risikofaktoren der ICP.

Einflussfaktor	Risiko
genetische Prädisposition: insbesondere ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2, NR1H4, TJP2	unklar, Einfluss eher hoch [41, 42]
Lebererkrankungen:	
▪ Virushepatitis C	OR 20,40 (95%-KI 9,39–44,33) [28]
▪ Virushepatitis B	OR 1,68 (95%-KI 1,43–1,97) [29]
▪ Cholelithiasis	OR 3,29 (95%-KI 2,02–5,36) [30]
Mehrlingsschwangerschaft (Prävalenz)	6–9% [6, 34, 35]
erhöhte Östrogen-/ Progesteronspiegel	unklar
Stimulationsbehandlung bei assistierter Reproduktion (ART)	RR 3,8 (95%-KI 1,0–15,0) [43]
Ernährungsdefizite	Vitamin D [44] Selen [45]
Umwelteinflüsse	unklar, vermehrt in Wintermonaten [46]
ICP in vorausgehender Schwangerschaft (Rezidivrisiko)	45–70% [47]

höhte maternale Östrogenspiegel begünstigen die Entstehung einer ICP [22].

Hohe Östrogenwerte bei Mehrlingsschwangerschaften [31] und auch in der Frühschwangerschaft nach ovarieller Überstimulation [32, 33] sind unabhängige Risikofaktoren. In großen Kohorten werden Prävalenzen bei Zwillingschwangerschaften von 6,2 bis 8,7% angegeben [6, 34, 35]; in Analysen kleiner Fallzahlen bis zu 22% [31]. Auch Veränderungen im Progesteronmetabolismus, die zu großen Mengen sulfatierter Progesteronmetaboliten führen, können zu einer Sättigung hepatozellulärer Transportsysteme und Cholestase-induzierender Reduktion der Gallesekretion beitragen [21].

Es bestehen Hinweise, dass eine vaginale oder orale Progesteronsubstitution im Rahmen der Behandlung bzw. Prophylaxe der Frühgeburt das Risiko für eine ICP erhöht [3, 36]. Andere Arbeiten konnten diesen Zusammenhang nicht bestätigen [37].

Die saisonal wintermonatsbetonte und geografische Variabilität der ICP legt nahe, dass Umweltfaktoren die Ausprägung der Krankheit modulieren könnten [7, 38]. Spezifische kausale Faktoren in der Umwelt wurden nicht identifiziert. Niedrige ernährungsbedingte Selen- und Vitamin-D-Spiegel (verminderte Sonnenlichtexposition) werden diskutiert [39, 40].

AGG-STATEMENT

Hepatobiliäre Erkrankungen sind prädisponierend, insbesondere eine Hepatitis C. Eine Prävention der ICP bei bestehenden Risiken gibt es nicht.

AGG-STATEMENT

Die Wiederholungsrate der ICP in Folgeschwangerschaften ist hoch und wird mit 45–70% angegeben.

Maternale Risiken

Die Prognose für die Mutter in der Schwangerschaft ist günstig. Der überwiegend nächtlich auftretende Pruritus kann stark beeinträchtigend bis quälend sein. Die resultierende psychische Belastung kann durch Schlaflosigkeit und Müdigkeit verstärkt werden. Die Stärke des Pruritus korreliert jedoch nicht mit der Gallensäurenkonzentration im mütterlichen Serum [48, 49].

Darüber hinaus kann der Verlauf der Schwangerschaft durch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus/Gestationsdiabetes und arterielle Hypertonie/Präeklampsie beeinflusst werden [8]. Erhöhte Koinzidenzen bestehen im Vergleich zu Schwangerschaften ohne ICP bei Gestationsdiabetes (13,6% vs. 8,5%, OR 1,68; 95%-KI 1,04–2,72, $p < 0,03$) sowie bei Präeklampsie (7,78% vs. 2,41%, OR 3,74; 95%-KI 12,0–7,02, $p < 0,0001$) [50–52]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Präeklampsie ist umso höher, je früher sich die ICP in der Schwangerschaft manifestiert. Die zeitliche Latenz liegt etwa bei 2–4 Wochen, wobei meist eine Proteinurie der Hypertonie vorausgeht [53]. Das koinzidente Auftreten einer akuten Schwangerschaftsfettleber ist beschrieben, jedoch ohne evidente Kausalität [54]. Eine verlängerte Prothrombinzeit kann sekundär durch eine ICP-induzierte Steatorrhö und den Einsatz von Gallensäuren-Kom-

plexbildnern (z. B. Colestyramin) [55] mit konsekutivem Vitamin-K-Mangel entstehen und so das peripartale Blutungsrisiko erhöhen [56–58]. In einer ICP-Kohorte von 348 ausschließlich mit UDCA therapierten Schwangeren unterschied sich gegenüber dem Normal Kollektiv der postpartale Blutverlust nicht [59].

Eine erhöhte Rate an Herzrhythmusstörungen ist beschrieben worden, deren Ursache ein direkter arrhythmogener Einfluss der Gallensäuren an adulten Kardiomyozyten ist [60–63]. Eine klinische Konsequenz ergibt sich aus dieser Beobachtung nicht.

Langfristig weisen Patientinnen nach durchgemachter ICP ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung verschiedener Leber-, Gallenwegs-, Pankreas-, Stoffwechsel- und immunvermittelten Krankheiten (siehe Absatz „Postpartale Betreuung und Nachsorge“) [10, 30, 64, 65].

AGG-STATEMENT

Die Stärke des Pruritus korreliert nicht mit der Gallensäurenkonzentration. Koinzidenzen bestehen zwischen der ICP und der Entwicklung eines Gestationsdiabetes und einer Präeklampsie.

AGG-STATEMENT

Die maternale Prognose der ICP für die Schwangerschaft ist günstig. Schwere maternale Komplikationen sind nicht zu erwarten.

Fetale und neonatale Risiken bei ICP

Gallensäuren kumulieren in der Plazenta, im Feten und im Fruchtwasser [3, 66]. Sie können so schädigende Wirkungen auf das Ungeborene haben.

Intrauteriner Fruchttod (IUFT)

Die gefürchtetste Komplikation der ICP ist der IUFT. Die Prävalenz liegt für Einlingsschwangerschaften bei 0,83% gegenüber 0,32–0,44% bei gesunden Schwangeren [67, 68]. Derzeit gibt es keine prädiktiven Marker, die das Ereignis eines IUFT vorhersagen können. Die Ätiologie solcher fatalen Ereignisse ist wenig verstanden. Diskutiert wird, dass die Gallensäuren-Peak-Konzentration im Feten entscheidend ist und toxische Konzentrationen der Taurokonjugate fetale Arrhythmien und eine Vasokonstriktion der Chorionvenen induzieren [69–71]. Auch wenn die Plazentamorphologie verändert ist [72, 73], ist das intrauterine Versterben ein akutes Ereignis.

Die Höhe der Gallensäurenkonzentration beeinflusst das Risiko für das Auftreten eines IUFT. Gängige Cluster zur Risikobestimmung sind Werte bis 40 $\mu\text{mol/l}$, 40–99 $\mu\text{mol/l}$ und $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ [74–78]. In einer aktuellen Metaanalyse individueller Patientendaten durch Ovidia et al. von 4936 Frauen mit ICP stieg die IUFT Rate nach der 34. SSW deutlich an, wenn ein Gallensäurewert $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ überschritten wurde. Die Prävalenz unter Einlingsschwangerschaften war 3 auf 2310 Frauen mit Serum-Gallensäurenkonzentration $< 40 \mu\text{mol/l}$ (0,13%; 95%-KI 0,02–0,38), 4 von 1412 Frauen (0,28%; 0,08–0,72) mit Konzentrationen zwischen

40 und 99 $\mu\text{mol/l}$ (HR 2,35; 95%-KI 0,52–10,50; $p = 0,26$) und 18 (3,44%; 2,05–5,37) unter den 524 Frauen mit Werten $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ (HR 30,50; 8,83–105,30); $p < 0,0001$) [68].

AGG-STATEMENT

Es besteht eine Assoziation zwischen der Gallensäurekonzentration, dem Gestationsalter und dem Auftreten eines IUFT.

AGG-STATEMENT

Die ICP ist mit einer erhöhten Rate an intrauterinen Fruchttoden assoziiert. Vermehrt intrauterine Fruchttode wurden beobachtet, wenn Spitzen-Gallensäurewerte $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ unabhängig vom Gestationsalter gemessen wurden.

Frühgeburtlichkeit

Die Assoziation der ICP mit der Frühgeburtlichkeit wird in der Literatur durchgängig beschrieben [3, 8, 56, 57, 74, 79–84]. Die iatrogene Frühgeburt resultierend aus der ärztlichen Entscheidung zur Entbindung ist in Studien durchgängig signifikant erhöht [56, 57, 68, 76, 81–83]. Von ebensolcher klinischer Bedeutung ist die spontane Frühgeburt: die Metaanalyse von Ovidia et al. erbrachte ein beinahe 3,5-fach erhöhtes Risiko (OR 3,47 [95%-KI 3,06–3,95]). Das Risiko steigt demnach mit der Gallensäurekonzentration und ist insbesondere bei Konzentrationen über $100 \mu\text{mol/l}$ deutlich erhöht ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$ vs. $< 40 \mu\text{mol/l}$: HR 2,77 (95%-KI 2,13–3,61; $p < 0,0001$); $40\text{--}99 \mu\text{mol/l}$ vs. $< 40 \mu\text{mol/l}$: HR 1,34 (95%-KI 1,06–1,69; $p = 0,0158$). Die populationsbasierte schwedische Kohortenstudie von Wikström Shemer et al. mit mehr als 1,2 Millionen Einlingsschwangerschaften fand unter Frauen mit ICP zwar eine erhöhte Rate von späten Frühgeburten ($32 + 0$ bis $37 + 0$; aOR 3,30, 95%-KI 3,00–3,63), jedoch weniger Frühgeburten unter $32 + 0$ SSW (aOR 0,47, 95%-KI 0,27–0,81) [8].

AGG-STATEMENT

Das Risiko der spontanen und iatrogenen Frühgeburt bei ICP ist erhöht.

Mekoniumhaltiges Fruchtwasser

Mekoniumhaltiges Fruchtwasser bei Geburt kommt bei ICP etwa 4- bis 7-fach häufiger vor als bei Frauen ohne ICP [83, 85] und hängt von der Höhe der Gallensäurekonzentration ab. Lee et al. fanden bei Frauen mit Gallensäuren $> 20 \mu\text{mol/l}$ mit jeder Erhöhung um $10 \mu\text{mol/l}$ einen Anstieg des mekoniumhaltigen Fruchtwassers um 19,7% [86]. Glantz et al. beobachteten bei einem Wert von $> 40 \mu\text{mol/l}$ in 44% der Fälle mekoniumhaltiges Fruchtwasser [74]. Das Risiko ist 2 aktuellen Studien zufolge bei Gallensäuren zwischen 40 und $100 \mu\text{mol/l}$ um den Faktor 1,6–3,5, bei Werten über $100 \mu\text{mol/l}$ um den Faktor 3,7–4,6 erhöht [76, 85]. Eine seltene, aber ernste Komplikation bei mekoniumhaltigem Fruchtwasser ist die kindliche Mekoniumaspiration [87]. Die Inzi-

denz des Mekoniumaspirationsyndrom bei mekoniumhaltigem Fruchtwasser wird mit bis zu 5% angegeben [87]. Es ist charakterisiert durch ein früh postnatal beginnendes, schweres Atemnotsyndrom mit konsekutiver Hypoxie. Allerdings kann die Symptomatik auch verzögert eintreten. Bis zu einem Drittel der Neugeborenen mit Mekoniumaspiration benötigen eine Intubation mit mechanischer Beatmung zur Sicherstellung der Oxygenierung [88]. Ein routinemäßiges intrapartales Absaugen von mekoniumhaltigem Fruchtwasser wird nicht empfohlen [89].

AGG-STATEMENT

Das häufig beobachtete mekoniumhaltige Fruchtwasser bei ICP erhöht das Risiko eines Mekoniumaspirationssyndroms bei Neugeborenen.

Die Diagnose ICP sollte daher im perinatalen Management Beachtung finden. Neonatolog*Innen sollten bereits antenatal informiert sein und das Risiko kennen.

Komplikationen in der Neonatalperiode

Das Risiko für die Aufnahme des Neugeborenen auf eine neonatologische Station ist bei schwerer mütterlicher Cholestase mehr als verdoppelt (12% vs. 5,6%) [34, 68]. Wichtigster Faktor hierfür ist die Frühgeburtlichkeit [90]. Unabhängig hiervon wurden spezifische Risiken der ICP in einem neonatalen Atemnotsyndrom gesehen (aOR 2,56; 95%-KI 1,26–5,18) [91]. Es wird vermutet, dass erhöhte Gallensäurespiegel die alveoläre Enzymfunktion beeinflussen, was eine Surfactantinaktivierung sowie eine pulmonale Entzündungsreaktion mit resultierendem Atemnotsyndrom zur Folge hat [92–94]. Assoziationen von ICP und anderen neonatologischen Komplikationen wurden bisher nur in kleinen Kohorten beschrieben. Herrera et al. zeigten in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Kindern von Müttern mit einer Gallensäurekonzentration $> 100 \mu\text{mol/l}$ ein adjustiert nach SSW bei Entbindung um den Faktor 5,6 erhöhtes Risiko für neonatale Morbidität, definiert als hypoxisch ischämische Enzephalopathie (HIE), schwere intraventrikuläre Blutung (IVH, Grad 3–4), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), nekrotisierende Enterokolitis (NEC) oder postnatales Versterben. Allerdings war die Gesamtzahl der Ereignisse (30 bei 785 Schwangerschaften) in dieser Studie gering, und IVH oder HIE isoliert traten bei keinem Patienten auf [85]. Demgegenüber konnten Kawakita et al. in einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie mit 233 Frauen nach Adjustierung (Alter, Ethnizität, Hypertonie, Diabetes, BMI, Schwangerschaftsdauer, Gallensäurespiegel, der intrahepatischen Cholestase der Schwangerschaft, Einnahme von UDCA, Transaminasenspiegel und vorbestehende Lebererkrankungen) keine signifikante neonatale Morbidität nachweisen [76].

AGG-STATEMENT

Es gibt Hinweise für eine unabhängig von der Frühgeburtlichkeit erhöhte Rate neonatologischer Aufnahmen von exponierten Neugeborenen, Daten über erhöhte neonatale Langzeitmorbidität bei ICP sind hingegen inkonsistent.

Symptome und Manifestationszeitpunkt

Pruritus ist das klinische Leitsymptom der ICP. Initial sind typischerweise vor allem Hand- und Fußinnenfläche 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 [95]. Der Manifestationszeitpunkt von Pruritus und anderen Symptomen liegt meist im späten 2. und beginnenden 3. Trimenon. Vorübergehende Symptome im 1. Trimenon werden in Zusammenhang mit einem ovariellen Überstimulationssyndrom nach In-vitro-Fertilisation in Verbindung gebracht [32], während anhaltende und sich verschlechternde Symptomatik charakteristisch für natürlich konzipierte Schwangerschaften ist [96]. Lokalisierter oder generalisierter Pruritus ist ein häufiges Symptom in der Schwangerschaft, und in bis zu 9% der Fälle handelt es sich dabei um eine ICP [47, 97, 98]. Allerdings wird eine ICP in mehr als 80% der Fälle durch einen Pruritus auffällig [34, 56]. Obwohl die Gallensäurenablagerungen in der Haut für den Pruritus verantwortlich gemacht werden, korreliert die Stärke des Pruritus nicht mit der Gallensäurenkonzentration im Serum [48, 49]. Es existieren keine typischen Hautveränderungen. Durch Kratzen kann es zu Sekundäreffloreszenzen (Dermatographica artefacta) kommen, die von anderen Schwangerschaftsdermatosen abgegrenzt werden müssen. Hierzu zählen die atopische Schwangerschaftsdermatose (AEP: atopic eruption of pregnancy), die polymorphe Schwangerschaftsdermatose (PEP: Polymorphic eruption of pregnancy, früher PUPP: pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy) und das Pemphigoid gestationis (syn.: Pemphigus gravidarum, Herpes gestationis) [99, 100]. Begleitsymptome können Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schlafentzug oder Steatorrhö sein. Ein Ikterus als Begleitsymptom ist eher selten beschrieben, tritt dann mit einer zeitlichen Latenz von ca. 1 bis 4 Wochen nach initialem Pruritus auf. Einzelne regionale Daten beziffern die Inzidenz des Ikterus bis zu 25% [74, 100–103]. Symptomausprägungen eines Ikterus, wie dunkler Urin und heller bis gräulichen Stuhl, sollen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

AGG-STATEMENT

Pruritus, insbesondere nachts und beginnend an Hand- und Fußinnenflächen, gilt als Leitsymptom der ICP. Begleitsymptome können Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schlafentzug oder Steatorrhö sein.

Diagnose

Die ICP ist eine Ausschlussdiagnose. Das Leitsymptom Juckreiz ist richtungsweisend und sollte zu weiteren Untersuchungen veranlassen [104]. Eine Anamnese mit Familienanamnese und körperlicher Untersuchung ist obligat. In unklaren Fällen, insbesondere bei primären Hauteffloreszenzen, sollte eine konsiliarische dermatologische Mitbetreuung erfolgen. Laborchemische Bestimmungen können die Verdachtsdiagnose weiter erhärten [57]. Eine internistische Vorstellung mit Lebersonografie zum differen-

zialdiagnostischen Ausschluss anderer Cholestase bildender Erkrankungen ist empfohlen. Einen Überblick differenzialdiagnostischer Erkrankungen gibt ► **Tab. 2**.

Laborchemische Untersuchungen

Gallensäuren

Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin gebildet. Zunächst werden die primären Gallensäuren (Chenodesoxycholsäure und Cholsäure) mit Glycin oder Taurin konjugiert und in das Duodenum sezerniert. Im Darm entstehen hauptsächlich durch Einwirkung bakterieller Enzyme aus primären die sekundären bzw. tertiären Gallensäuren. Diese werden im terminalen Ileum resorbiert und unterliegen so dem enterohepatischen Kreislauf. Die im Blut nachweisbaren Gallensäuren entstammen der intestinalen Reabsorption.

In der Gallensäurenbestimmung kommen verschiedene Testverfahren zum Einsatz. Gesamt-Gallensäuren (Total serum bile acids, TSBA) und fraktionierte Gallensäuren können mit Massenspektrometrie und Flüssigchromatografie bestimmt werden, was typischerweise in Speziallaboren durchgeführt wird. Gesamt-Gallensäuren können auch durch einen enzymatischen Assay gemessen werden. Dieses Verfahren wird auch in einigen Krankenhauslaboren durchgeführt. Im enzymatischen Assay werden keine fraktionierten Gallensäuren einzeln nachgewiesen. Dementsprechend kann es unter medikamentöser Therapie mit der tertiären Gallensäure Ursodeoxycholsäure zu falsch hohen Werten kommen.

Die Referenzwerte der unterschiedlichen Testverfahren sind auf Nüchternproben (Nahrungskarenz entsprechend den meisten Herstellern > 12 h) ausgelegt. Postprandiale Bestimmungen sind jedoch möglich. Eine Vielzahl an Untersuchungen belegt, dass die postprandiale Erhöhung der Gallensäurenkonzentration nur gering ausgeprägt ist [105, 106]. Sollten in Einzelfällen postprandiale Werte $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ erreicht werden (ohne UDCA-Einnahme – je nach Testverfahren [s. o.]), so kann in einer Verlaufskontrolle der Nüchternwert auch aus differenzialdiagnostischer Sicht bestimmt werden.

Bei nüchternen gesunden Schwangeren liegt ein normaler Gallensäurenspiegel zwischen 6–10 $\mu\text{mol/l}$ vor und postprandial zwischen 10–14 $\mu\text{mol/l}$. In der Metaanalyse von Ovidia et al. zeigte sich unter nüchtern gemessenen Schwangeren mit ICP ($n = 1726$) ein Median von 23,0 $\mu\text{mol/l}$ (IQR 14,7–41) gegenüber postprandialen Patientinnen ($n = 2795$) von 32,0 $\mu\text{mol/l}$ (IQR 19,0–61,5) [68]. Unberücksichtigt der Nüchternheit und einer UDCA-Therapie ist die Erhöhung der Gesamt-Gallensäuren im Serum in verschiedenen Analysen ein sensitiver und spezifischer Marker (OR = 4,17, $p = 0,0037$, AUC = 0,62, $p = 0,046$) für die Diagnose einer ICP und des damit verbundenen ungünstigen perinatalen Outcomes [107, 108].

Normale Gallensäurenwerte bei Pruritus schließen die Diagnose einer ICP zudem nicht aus, da es mitunter Wochen dauern kann, bis laborchemische Veränderungen eintreten [3, 56, 79–83, 109, 110]. Verlaufsuntersuchungen sind in diesen Fällen bei fortbestehendem unerklärtem Juckreiz indiziert, und die Gallensäurenwerte sollten stets im Zusammenhang mit dem gesamten klinischen Bild interpretiert werden.

► **Tab. 2** Differenzialdiagnosen der ICP [99, 100, 116 – 118].

Differenzialdiagnosen	klinisches Bild	Manifestationszeitraum	Unterscheidungsmerkmale zur ICP
schwangerschaftsassoziierter Pruritus			
Pruritus gravidarum	Pruritus (generalisiert)	meist 3. Trimenon	wie ICP, keine Laborveränderung (AST/ALT, GS)
atopische Schwangerschaftsdermatose (AEP, atopic eruption of pregnancy)	Pruritus, flächig-ekzematöse Papeln Beugeseitenbetont (70%) oder disseminierte Papeln und Prurigo-läsionen streckseitig (30%)	75% vor 3. Trimenon auftretend	keine Laborveränderung (AST/ALT, GS), typische Hauteffloreszenzen
Pemphigoid gestationis (syn.: Pemphigus gravidarum, Herpes gestationis)	Pruritus Tage bis Wochen vor blasigem Exanthem. Periumbilikal pralle Blasen auf juckenden urtikariellen Erythemen.	Beginn im 3. Trimenon, postpartal	Typische Hauteffloreszenzen, komplementfixierende Autoantikörper binden auch an Basalmembran des Chorion- und Amnionepithels (→ SGA, IUGR). Immunfluoreszenz zur Diagnosesicherung. Labor: Eosinophilie, keine Erhöhung von AST/ALT, GS
polymorphe Schwangerschaftsdermatose (PEP, früher: PUPP)	Pruritus – häufig Beginn in Striae cutis distensae. Exanthem (Knötchen, Plaques) am Abdomen (periumbilikale Aussparung), Oberschenkel, Gesäß, Arme und seitliche Rumpfpforten.	letzte Schwangerschaftswochen oder unmittelbar postpartal (15%)	keine Laborveränderung (AST/ALT, GS), typische Hauteffloreszenzen
vorbestehende Ursachen für Pruritus			
atopische Dermatitis	Pruritus	gesamte Schwangerschaft	Anamnese, Neurodermitis
allergische Hautreaktionen	Pruritus	gesamte Schwangerschaft	Anamnese
schwangerschaftsspezifische Krankheitsbilder mit Leberfunktionsstörung			
HELLP-Syndrom	Oberbauchschmerzen, Hypertonus, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle	2. + 3. Trimenon und postpartal	Oberbauchschmerzen, Hämolyse, neurologische Ausfälle. Labor: Haptoglobin ↓, AST/ALT ↑, Thrombozytopenie, Proteinurie
akute Schwangerschaftsfettleber	allg. Krankheitsgefühl, Polydipsie, Polyurie, Ikterus, Übelkeit, Erbrechen	2. + 3. Trimenon und postpartal	Hypoglykämie, Leukozytose, Hyperbilirubinämie, Antithrombin ↓, Prothrombinzeit ↑, (Kreatinin ↑)
Hyperemesis gravidarum	Übelkeit, Erbrechen	hauptsächlich 1. Trimenon	meist begrenzt auf 1. Trimenon, AST/ALT ↑ – rasch normalisiert nach Symptomende, Ketonurie, -ämie
sonstige Leberfunktionsstörungen			
Virushepatitiden (A, B, C, D, E)	Ikterus, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen	gesamte Schwangerschaft	Allgemeinsymptomatik, Antikörpernachweis im Blut
primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Zirrhose (PBC)	Pruritus, Ikterus, Übelkeit, Lethargie, Fatigue, Leistungsknick	Symptomatik vor der Schwangerschaft	Leberultraschall, MRCP. Antikörper: PSC: pANCA PBC: AMA
Autoimmunhepatitiden	Ikterus, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitverlust	Symptomatik vor der Schwangerschaft	AK-Konstellation: ANA, SMA, SLA
Obstruktion der Gallengänge (z. B. Cholelithiasis)	abdominale Schmerzsymptomatik	gesamte Schwangerschaft	Leberultraschall, MRT
Medikamente, Drogen	Juckreiz, Ikterus	jederzeit möglich	Anamnese, zeitlicher Zusammenhang von Applikation/Abusus und Symptomatik
Abkürzungen: PEP – Polymorphic Eruption of Pregnancy, PUPP – Pruritic urticarial Papules and Plaques of Pregnancy, MRCP-Magnetresonanztomographie-Cholangiogram, SMA – Smooth Muscle Antibody, SLA – Soluble Liver Antigen, pANCA – Perinuclear Staining Pattern of anti-neutrophil cytoplasmic Antibodies, AMA – Anti-mitochondrial Antibody, ANA – Anti-nuclear Antibody, AST – Aspartat-Aminotransferase, ALT – Alanin-Aminotransferase, GS – Gallensäuren			

► **Tab. 3** Differenzialdiagnose von Lebererkrankungen in der Schwangerschaft (aus [119]).

Kriterien	HELLP	akute Schwangerschaftsfettleber	akute Virushepatitis	ICP
Hämolyse	++	(+)	–	–
Transaminasen ↑	++	++	+++	+
Thrombozytopenie	++	sekundär +	–	–
Hypertonie	++	+	–	–
Proteinurie	+++	+	–	–
Leukozytose	–	+++	++	–
Nierenversagen	+ → +++	sekundär +	–	–
neurologische Symptome	+ → +++	++	–	–
Ikterus	(+)	+	+++	(+)
andere	DIG	Hypoglykämie DIG → Blutungen	Bilirubin ↑ Virusserologie	Pruritus Cholestase

AGG-STATEMENT

- Der obere Referenzbereich der Gallensäurenkonzentration im Nüchternblut liegt bei 6–10 µmol/l, postprandial zwischen 10–14 µmol/l.
- Laborauffälligkeiten treten mitunter erst bis zu 4 Wochen verzögert nach initialem Juckreiz auf.
- Normale Gallensäurenwerte bei Pruritus schließen die Diagnose einer ICP nicht aus.
- Die Einnahme von Ursodeoxycholsäure kann in Abhängigkeit des Testverfahrens falsch hohe Werte ergeben.

Transaminasen

Bei Vorliegen eines Pruritus im Rahmen einer ICP ist bei 60% der Patientinnen mit einer Erhöhung von AST/ALT um das 2- bis 30-Fache über der Norm zu rechnen. Der Anstieg der Transaminasen korreliert nicht mit den Gallensäurensiegeln [111–113]. Die ALT-Aktivität ist schwangerschaftsunabhängig und kann auch in Abwesenheit einer Gallensäurenerhöhung bei entsprechender Klinik zur Diagnoseerhärtung beitragen [109, 112].

Gerinnungsdiagnostik

Die ICP beeinflusst die Blutgerinnung nicht. Sekundär kann es in Fällen von vorbestehendem Vitamin-K-Mangel im Rahmen einer Steatorrhö oder dem Einsatz von Gallensäuren-Komplexbildnern (z.B. Colestyramin) zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit kommen. Ursächlich ist die Verminderung Vitamin K-abhängiger Faktoren (II, VII, IX oder X) und somit besteht dann ein erhöhtes peripartales Blutungsrisiko [56–58].

Weitere Laborparameter

In bis zu 20% finden sich erhöhte direkte Bilirubinspiegel [57]. Die Serumaktivität der γGT ist normal oder nur mäßig erhöht, was differenzialdiagnostisch hilfreich sein kann. Erhöhte Werte können bei familiärer Genmutation im Zusammenhang mit der ICP auftreten, z.B. ABCB4 (MDR3) [3, 113, 114]. Die alkalische Phosphatase spielt aufgrund der plazentaren Isozymexpression und daraus

resultierender erhöhter Werte in der Diagnostik einer ICP keine Rolle.

AGG-EMPFEHLUNG

Zur Diagnosesicherung der ICP sollen die Laborparameter Gallensäuren, Transaminasen, γGT sowie Gesamt-Bilirubin und Prothrombinzeit bestimmt werden.

Leberultraschall

Die sonografische Darstellung der Leber dient der differenzialdiagnostischen Abklärung (siehe Absatz „Differenzialdiagnosen“). Spezifische, ICP-typische Befunde bestehen nicht; die Gallengänge sind unauffällig [115].

AGG-EMPFEHLUNG

Differenzialdiagnosen, insbesondere Hepatitiden, sollen zur Diagnosestellung der ICP ausgeschlossen werden. Hierzu sind eine Anamneseerhebung, klinische Untersuchung sowie laborchemische und ggf. sonografische Abklärungen erforderlich.

AGG-EMPFEHLUNG

Eine Abdomensonografie sollte zur differenzialdiagnostischen Abklärung, insbesondere zum Ausschluss einer möglichen obstruktiven Cholestase, durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen

Ein Überblick über die verschiedenen Differenzialdiagnosen der ICP unter Berücksichtigung des klinischen Bildes, des Manifestationszeitraumes sowie der jeweiligen spezifischen Charakteristika gibt ► **Tab. 2**. Eine Gegenüberstellung der unterschiedlichen Ausprägungen verschiedener Parameter von Lebererkrankungen in der Schwangerschaft bietet ► **Tab. 3**.

Management der intrahepatischen Cholestase

Derzeit gibt es keine einheitlichen internationalen Empfehlungen zur Überwachung von Schwangeren mit ICP. Ein gemeinsames Therapieziel soll mit der Schwangeren in Abhängigkeit der Symptomschwere, der Gallensäurenkonzentration und der subjektiven Belastungssituation der Schwangeren vereinbart werden. Dieses umfasst auch die Festlegung des Entbindungszeitraumes vor dem Hintergrund der Risikokonstellation und bedarf ggf. einer Neuausrichtung im Verlauf.

Überwachung der Schwangeren

Wie und in welcher Frequenz eine Überwachung sinnvoll ist, ist unklar und Gegenstand der Diskussion. Laborveränderungen treten mitunter verzögert auf. Daher kann eine Verlaufskontrolle sinnvoll sein. Bei entsprechender Dynamik der klinischen Symptomatik sowie bei $GS \geq 100 \mu\text{mol/l}$, ALT und/oder AST $> 200 \text{ IU/l}$ sollten die Laborkontrollen (Gallensäuren, ALT, AST, γGT , Bilirubin und Prothrombinzeit) öfter erfolgen und ggf. eine stationäre Überwachung erwogen werden. Evidenzbasierte Kontrollintervalle gibt es nicht, serielle Untersuchungen (z. B. wöchentlich) werden nicht empfohlen [120].

Eine rasche, exzessive Zunahme oder eine Normalisierung der Leberwerte sollte Anlass dazu geben, die Diagnose ICP infrage zu stellen und Differenzialdiagnosen abzuklären.

Therapie relevant sind Gallensäurenwerte $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ (siehe Absatz „Entbindungszeitraum“). Unklar ist, ob eine klinische Konsequenz auch dann gezogen werden sollte, wenn die Werte initial über den Cut-offs lag, dann aber z. B. durch medikamentöse Therapie gesenkt werden konnten. Ausgehend von der Theorie, dass Spitzengallensäurenwerte das Outcome beeinflussen, sollte dies in der Wahl des Entbindungszeitraumes berücksichtigt werden.

In der Bestimmung der Gallensäurenwerte ist das laborspezifische Analyseverfahren relevant (vgl. Absatz „Gallensäuren“). Um die Ungenauigkeit zu reduzieren, sollte die Einnahme von UDCA erst nach Blutabnahme erfolgen.

AGG-STATEMENT

Wie und in welcher Frequenz eine Überwachung der Schwangeren sinnvoll ist, ist unklar.

AGG-EMPFEHLUNG

Laborkontrollen mit Beurteilung der Wertedynamik sollten durchgeführt werden. Typische Parameter hierbei sind Gallensäuren, ALT, AST, γGT , Gesamt-Bilirubin und Prothrombinzeit. Die Abnahmeintervalle richten sich nach der individuellen Symptomatik.

Überwachung des Feten

Weder CTG noch Doppler-Sonografie können den Zeitpunkt einer möglichen ICP-spezifischen Komplikation vorhersagen [121]. Daher wird die antenatale Überwachung kontrovers diskutiert. CTG-Veränderungen bei ICP wurden zwar beschrieben, sind jedoch

nicht mit dem Auftreten eines intrauterinen Fruchttodes (IUFT) assoziiert [38]. Der IUFT bei einer ICP ist ein plötzliches Ereignis ohne den Nachweis einer plazentaren Dysfunktion. Eine Assoziation besteht weder zur fetalen Wachstumsrestriktion noch zu einem Oligohydramnion [3, 82, 84, 109]. Andere Techniken zur fetalen Überwachung, wie Amniozentese oder transzervikale Amnioskopie (zum Mekoniumnachweis im Fruchtwasser) [83], fetales Elektrokardiogramm [122] oder fetales Kinetogramm bzw. die Überwachung fetaler Bewegungsmuster sind nicht ausreichend in Studien untersucht. Die fetale Echokardiografie mit Bestimmung des linksventrikulären Myocardial Performance Index (MPI) bietet vielversprechende prädiktive Ansätze [123–125], hat jedoch in der Regelversorgung bisher keinen Stellenwert.

Auch ohne evidenten Wirksamkeitsnachweis sind in der klinischen Routine regelmäßige Kontrollen etabliert, meist mittels CTG und Sonografie. Kontrollintervalle außerhalb der Mutterschaftsrichtlinien sollten sich durch bestehende Komorbiditäten der Schwangeren und das ICP-spezifische Risikoprofil bei $GS \geq 100 \mu\text{mol/l}$ ergeben. Unter Geburt soll eine kontinuierliche Ableitung der fetalen Herztöne erfolgen.

AGG-STATEMENT

Weder die Sonografie/Doppler-Sonografie noch die Kardiotokografie sind in der Lage, den IUFT bei ICP vorherzusagen. Evidenzbasierte Kontrollintervalle gibt es daher nicht.

AGG-EMPFEHLUNG

Außerhalb der Mutterschaftsrichtlinien sollte sich ein pränatales Monitoring an bestehenden Komorbiditäten und dem ICP-spezifischen Risikoprofil bei $GS \geq 100 \mu\text{mol/l}$ orientieren.

AGG-EMPFEHLUNG

Unter Geburt soll eine kontinuierliche Ableitung der fetalen Herztöne erfolgen.

Therapie

AGG-STATEMENT

Zwei Therapieziele werden in der Betreuung der ICP verfolgt:

1. Die Behandlung mütterlicher Symptome, insbesondere des Juckreizes.
2. Die Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität.

AGG-STATEMENT

Medikamentöse Therapien können ICP-typische Symptome lindern, verbessern jedoch das fetale Outcome nicht. Die kausale Therapie ist die Beendigung der Schwangerschaft.

Topische Präparate

Verschiedene Cremes und Salben kommen zum Einsatz: Zum Beispiel kann 2% Mentholcreme auf Wasserbasis oder Dimetindemal-Gele zur Linderung des Juckreizes führen. Die topische Behandlung wirkt sich nicht auf Laborparameter oder das perinatallogische Outcome aus [126].

AGG-EMPFEHLUNG

Topische Anwendungen gehören zur Basistherapie und sollen angeboten werden.

Ursodeoxycholsäure (UDCA)

UDCA ist ein natürlich vorkommendes Gallensäurederivat mit einer beim Menschen anticholestatischen Wirkung. UDCA ist im Off-Label-Einsatz zur Therapie der ICP gängige Praxis. UDCA hat mehrere Cholestase vermeidende Wirkungen, insbesondere führt die Induktion hepatischer Stoffwechsellzyme und Gallensäuretransporter zu vermehrter Ausscheidung von Gallensäuren, zum Schutz der Cholangiozyten des Gallenepithels vor der Zytotoxizität der Gallensäuren sowie zum Schutz der Hepatozyten vor gallensäureinduzierter Apoptose.

Mehrere prospektiv randomisierte Studien wurden zur Behandlung der ICP durchgeführt [127–131]. Die 2019 veröffentlichte PITCHES-Studie hatte zum Ziel, durch die Gabe von UDCA Totgeburten zu verhindern. 605 Schwangere mit ICP wurden prospektiv doppelblind in den Studienarm UDCA (initial 2 × 500 mg tgl.) oder Placebo randomisiert: In der UDCA-Gruppe konnte eine Verminderung des Juckreizes und der ALT-Konzentration gezeigt werden. Das kombinierte perinatale Outcome (neonatale Mortalität, Frühgeburt, Aufnahme auf die NICU) wurde durch die UDCA-Behandlung im Vergleich zu Placebo nicht verbessert: 23 vs. 27% (RR 0,85; 95%-KI 0,62–1,15). Die Anzahl der Totgeburten (n = 3) in der Studie war dabei insgesamt jedoch sehr gering [127]. Hierzu mag die strikte Einleitungspolitik ab 37 + 0 SSW der in England und Wales durchgeführten Studie beigetragen haben [57]. In einer sekundär durchgeführten Subgruppenanalyse konnte kein Kollektiv identifiziert werden, bei dem UDCA die GS-Konzentration oder den Juckreiz signifikant reduziert [132]. In den Analysen wurde nicht berücksichtigt, welche Dosis UDCA die einzelnen Schwangeren über welchen Zeitraum eingenommen hatten, was die Aussagekraft erheblich senkt [133]. Eine im Juli 2020 veröffentlichte Cochrane-Analyse zum Einsatz von UDCA bei ICP unterstreicht den Nutzen bei der Reduktion des Pruritus, nicht jedoch zur Vermeidung der Totgeburt oder der spontanen Frühgeburt [126]. Allerdings bestehen folgende Tendenzen in Bezug auf das perinatale Outcome bei der Gabe von UDCA im Vergleich zu Placebo:

- IUFT/Totgeburten: RR 0,33 (95%-KI 0,08–1,37; 6 Studien, n = 955).
- Neonatale Verlegung auf die Intensivstation: RR 0,77 (95%-KI 0,55–1,08; 2 Studien, n = 764).
- Spontane Frühgeburt: RR 0,78 (95%-KI 0,49–1,23; 3 Studien, n = 749).
- Frühgeburten spontan und iatrogen: RR 0,60 (95%-KI 0,37–0,97; 3 Studien, n = 819).

Neben den perinatalen Effekten werden auch langfristige Auswirkungen vermutet. So konnte kürzlich der Nachweis erbracht werden, dass die Behandlung mit UDCA den fetalen Lipidstoffwechsel günstig beeinflusst [134].

Die Therapie mit UDCA ist sicher und nebenwirkungsarm [127]. Die Nebenwirkungen beschränken sich auf gastrointestinale Symptome wie breiförmige Stühle bis Diarrhö [135]. Gängige Startdosis ist somit 3 × 250 mg bzw. 2 × 500 mg peroral. Entsprechend der maternalen Symptomatik kann eine Dosisanpassung erfolgen. Die in Studien oft verwandte Maximaldosis liegt bei 2000 mg UDCA. Der Einsatz stellt einen Off-Label-Use dar. Dosierungsempfehlungen variieren und liegen meist bei 10–15 mg/kgKG [104, 127].

AGG-STATEMENT

Ursodeoxycholsäure kann sowohl die maternalen Symptome als auch die Leberfunktionen im Rahmen einer ICP verbessern. Die Therapie verändert das perinatale Outcome nach derzeitiger Evidenz nicht.

AGG-EMPFEHLUNG

Vor Beginn der Therapie soll eine Bestimmung der Gallensäurenkonzentration erfolgen. Die Einnahme von Ursodeoxycholsäure liefert in Abhängigkeit vom Laborverfahren falsch hohe Gallensäurekonzentrationen im Serum und sollte berücksichtigt werden.

AGG-EMPFEHLUNG

Bei klinischem Verdacht einer ICP soll, auch ohne Erhöhung der Gallensäuren, eine perorale Therapie mit Ursodeoxycholsäure begonnen werden, mit dem Ziel, die mütterliche Symptomatik zu lindern.

Rifampicin

Rifampicin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum und wird in der Schwangerschaft zur Behandlung der Tuberkulose angewandt [136]. Die Substanz senkt bei Cholestase außerhalb der Schwangerschaft die Serum-Gallensäurenkonzentration [137]. Erfahrungen zur Therapie der ICP sind auf wenige Berichte zu Schwangeren in der kombinierten Anwendung mit UDCA nach frustranter Monotherapie beschränkt [138, 139]. Die tägliche Gesamtdosis von Rifampicin lag hierbei zwischen 300 und 1200 mg. Der Juck-

reiz verbesserte sich bei 11 von 16 (69%), bei 14 von 27 (54%) kam es zu einer Verringerung der Gallensäurenwerte. Alle Säuglinge wurden zwischen der 32 und 37 SSW mit unauffälligem Outcome entbunden. Daten zum Vergleich Rifampicin vs. UDCA adressiert der rekrutierende australische TURRIFIC-trial (EudraCT-Nummer: 2018-004011-44) [140].

AGG-EMPFEHLUNG

Bei persistierendem Pruritus unter Therapie mit Urso-deoxycholsäure kann die zusätzliche Gabe von Rifampicin im Einzelfall erwogen werden.

Colestyramin

Colestyramin vermeidet als Anionenaustauscherharz die Rückresorption von Gallensäuren im enterohepatischen Kreislauf. Folge der malabsorptiven Therapie ist eine Steatorrhö mit Ausscheidung fettlöslicher Vitamine. Erniedrigte Vitamin-K-Spiegel können zu relevanten peripartalen Blutungskomplikationen bei Mutter und Neonaten führen [141]. In einer Studie mit 84 Schwangeren zum Vergleich von UDCA mit Colestyramin war der Anionentauscher in sämtlichen Outcome-Parametern unterlegen (Reduktion von Pruritus, Gallensäuren und AST/ALT) und zudem schlechter verträglich (29% Übelkeit/Erbrechen/Diarrhö vs. 0% Nebenwirkungen in der UDCA-Gruppe) [142]. Eine kombinierte Therapie mit UDCA ist aufgrund des Wirkmechanismus pharmakokinetisch kontraproduktiv.

AGG-EMPFEHLUNG

Eine Behandlung der ICP mit Colestyramin soll nicht erfolgen.

S-Adenosyl-L-Methionin (SAME)

SAME wird u. a. in der Leber metabolisiert und dient als Methylgruppendonator bei der Biosynthese von Phospholipiden zur Ausscheidung von Östrogenmetaboliten [143, 144]. Im Tiermodell konnte durch SAME eine Cholestase reduziert werden; der genaue Wirkmechanismus dabei ist unklar [145]. Untersuchungen zu SAME bei Schwangerschaften mit ICP als Monotherapie oder Additivum mit einer Dosierung von 400–1600 mg pro Tag zeigten zur alleinigen Behandlung mit UDCA keine klinische Überlegenheit [131, 146–148].

AGG-EMPFEHLUNG

SAME kann nach derzeitigem Stand in der Behandlung der ICP nicht empfohlen werden.

Dexamethason

Drei Beobachtungsstudien erbrachten eine Verbesserung der Symptome und Laborparameter bei Anwendung von Dexamethason in der Behandlung der ICP [149–151]. In einer prospektiv randomisierten Studie zu Dexamethason oral und in einer Dosierung von 10–12 mg/d im Vergleich zu UDCA konnte kein therapeuti-

scher Vorteil festgestellt werden [128]. Zudem bestehen bei wiederholt hohen Dosen erhebliche Bedenken in Bezug auf Langzeitauswirkungen beim Kind [152].

AGG-EMPFEHLUNG

Die 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 Pruritus bewirken zu können – inwiefern diesbezüglich ein sedativer Nebeneffekt Einfluss hat, ist ungewiss [126].

Bei langfristiger Anwendung einiger H1-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 [153].

AGG-EMPFEHLUNG

Der systemische Einsatz von Antihistaminika zur Linderung des Pruritus kann erwogen werden.

Sonstige Therapieansätze

Bei starkem, therapierefraktärem Pruritus kann die endoskopische Anlage einer nasobiliären Sonde, eine MARS-(Molecular-Adsorbent-Recirculating-System-)Therapie oder eine Plasmapherese kurzfristig und effektiv Linderung des Juckreizes verschaffen [154]. Zu anderen Behandlungsmethoden, wie UV-Licht, pflanzliche Heilmittel und Phenobarbital, können aufgrund unzureichender Studien keine Wirksamkeitsnachweise gegeben werden.

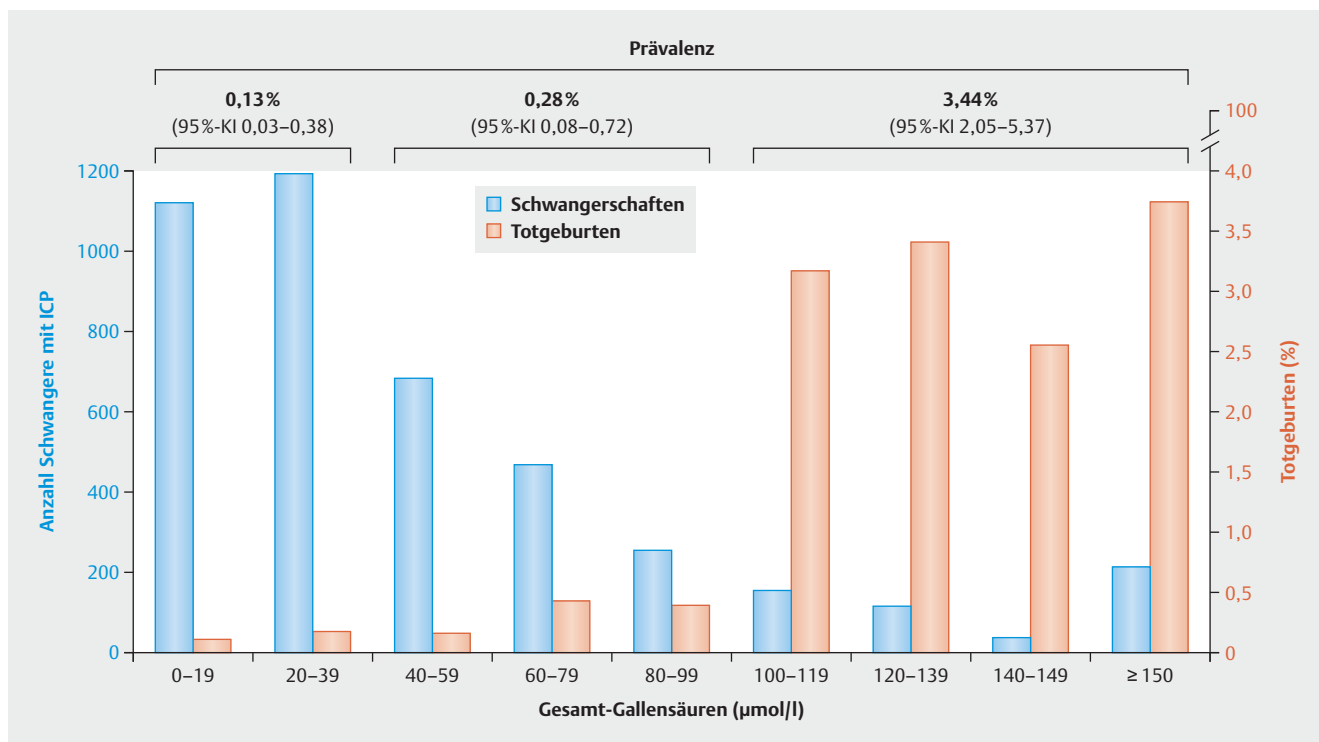
AGG-EMPFEHLUNG

In seltenen, individuellen schweren Verläufen mit ausgeprägter maternaler Symptomatik können nach Ausschöpfung der Standardtherapie mit dem Ziel der Symptomverbesserung zur Prolongation der Schwangerschaft invasive Verfahren sinnvoll sein.

Entbindungsmanagement

Entbindungszeitraum

Bei der Wahl des Entbindungszeitpunktes gilt es, das Risiko eines IUFT gegenüber der iatrogenen Frühgeburtlichkeit mit ihren Folgen für das Neugeborene abzuwägen [155, 156]. Die Höhe des Gallensäurenwertes spielt als prädiktiver Marker für Totgeburt und neonatale Komplikationen eine entscheidende Rolle. Der Cut-off hierfür variiert in Studien zwischen $> 40 \mu\text{mol/l}$ und $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ [68, 74–76]. In der Studie mit der höchsten Evidenz von Ovidia et



► **Abb. 2** Anzahl der Einlingsschwangerschaften mit ICP (blaue Säulen) und Anteil mit IUFT (rote Säulen), nach Gallensäurenkonzentration. Die IUFT-Prävalenz nach Gallensäuregruppen ($<40 \mu\text{mol/l}$, $40-99 \mu\text{mol/l}$ und $\ge 100 \mu\text{mol/l}$) ist oben in der Grafik dargestellt (Daten aus [68]).

al. bei 5269 Frauen mit ICP steigt ab einer Gallensäurenkonzentration $\ge 100 \mu\text{mol/l}$ die IUFT-Rate ab $34 + 0$ SSW signifikant auf eine Prävalenz von 3,44% an, was ein über 30-fach erhöhtes Risiko darstellt, verglichen mit der Gruppe $<40 \mu\text{mol/l}$ (HR 30,5; 95%-KI 8,83–105,3) (► **Abb. 2** und **3**). Dagegen unterscheidet sich das Risiko für einen IUFT bei Gallensäurenwerten zwischen $40-99 \mu\text{mol/l}$ und $<40 \mu\text{mol/l}$ nicht signifikant im Vergleich zu gesunden Schwangeren und liegt bei einer Prävalenz von 0,28% bzw. 0,13% [67, 68].

Prospektiv randomisierte klinische Studien zur Frage des optimalen Geburtszeitpunkts bei ICP fehlen. Williamson et al. fanden in einer retrospektiven britischen Studie 23 (7%) IUFTs unter den 352 untersuchten Patientinnen. Bei Einlingsschwangerschaften traten die IUFTs im Median um $38 + 0$ SSW auf; bei den 3 Geminigraviden vor $37 + 0$ SSW [77].

In der PITCHES-Studie zum Vergleich einer Behandlung mit UDCA versus Placebo wurden unter den 604 ausgewerteten Patientinnen mit ICP 3 IUFTs (0,5%) verzeichnet [127]. Hier erfolgte das Entbindungsmanagement der Patientinnen entsprechend der Routineversorgung. Diese richtete sich bei der in Großbritannien durchgeführten Studie nach der dort üblichen NICE-Guideline, welche die Empfehlung zur Entbindung ab $37 + 0$ SSW ausspricht. So lag das Gestationsalter bei Entbindung in der PITCHES-Studie im Median in der 38. SSW, was zu einer Reduktion der IUFT-Rate beigetragen haben dürfte. Die Gallensäurenkonzentration war in dieser Studie bei den meisten Patientinnen lediglich moderat erhöht, sodass es sich eher um ein Niedrigrisiko-Kollektiv unter den ICP handelt hat.

AGG-STATEMENT

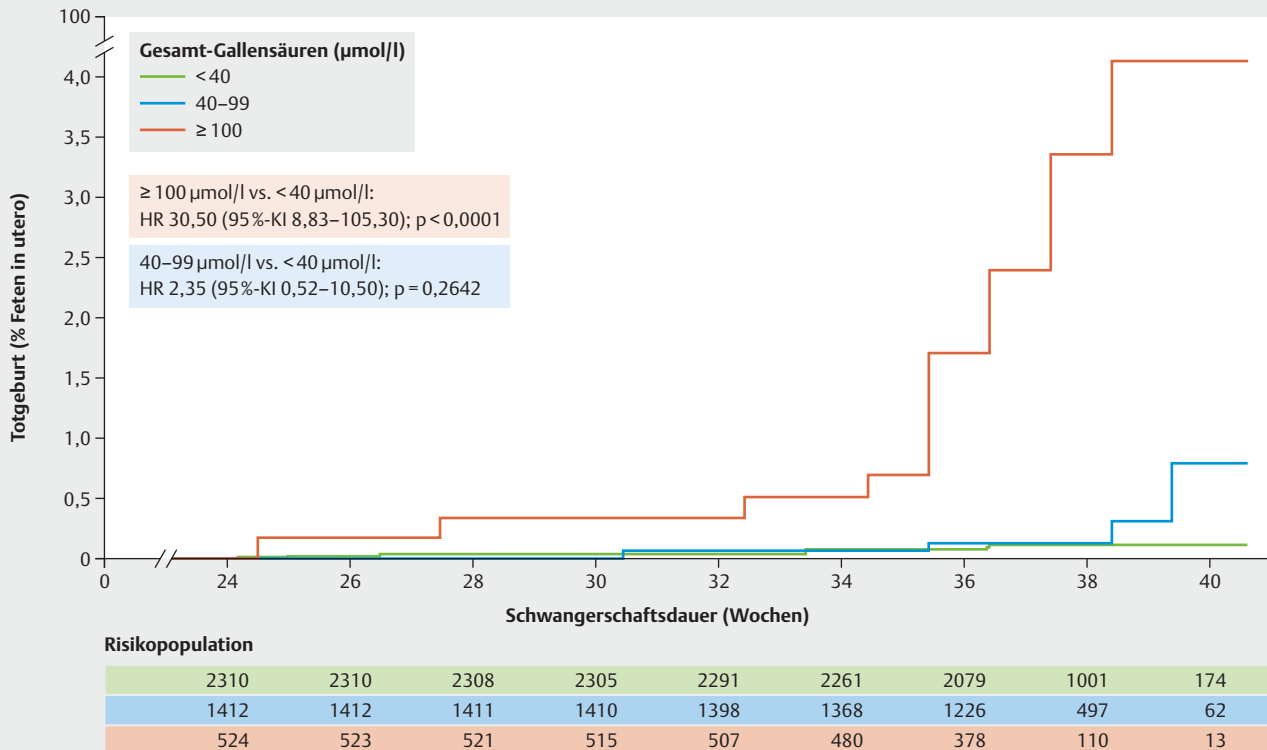
Ein Gallensäurenwert $\ge 100 \mu\text{mol/l}$ ist ein prädiktiver Marker für Totgeburt und neonatale Komplikationen. Der Zeitpunkt im Schwangerschaftsverlauf, zu dem die Gallensäuren bestimmt werden sollten, ist dabei nicht definiert.

AGG-STATEMENT

Die Entscheidung zur Entbindung erfolgt unter Abwägung des Risikos eines intrauterinen Fruchttodes gegenüber der iatrogenen Frühgeburtsmorbidity und -mortalität.

AGG-EMPFEHLUNG

Die Höhe der Gallensäurenkonzentration im maternalen Blut soll bei der Entscheidungsfindung in Bezug auf den optimalen Entbindungszeitpunkt mit einbezogen werden. Die Festlegung des Entbindungszeitpunktes erfolgt individuell, in einem ergebnisoffenen Beratungsgespräch gemeinsam mit der Schwangeren.



► **Abb. 3** Kaplan-Meier-Kurve – Anteil der Feten mit IUFT zwischen 24 und 40 SSW bei Einlingschwangerschaften mit ICP (Daten aus [68]).

AGG-EMPFEHLUNG

Analog der AWMF S2k-Leitlinie Geburtseinleitung (Expertenkonsens) [157]:

$\geq 100 \mu\text{mol/l}$:

- kann zwischen 34 + 0 und 36 + 6 SSW eine Geburtseinleitung empfohlen werden.

$< 100 \mu\text{mol/l}$:

- sollte ab 37 + 0 SSW eine Geburtseinleitung empfohlen werden
- soll ab 38 + 0 SSW eine Geburtseinleitung empfohlen werden

Entbindungsmodus

Mit dem Ziel, das Risiko eines Notfall-Kaiserschnitts nach aktivem Einleitungsmanagement der ICP zwischen der 37 + 0 und 39 + 0 SSW zu ermitteln, werteten Wickström Shemer et al. in einer retrospektiven Analyse 25 780 Geburten aus. Hierunter kam es bei 231 Frauen mit ICP in diesem Zeitraum zur Entbindung. Bei spontanem Geburtsbeginn ergab sich bei Frauen mit ICP ebenso häufig (aOR, 1,33; 95%-KI 0,60–2,96) und nach Geburtseinleitung seltener ein Notfall-Kaiserschnitt (aOR, 0,47; 95%-KI 0,26–0,86) im Vergleich zu Nicht-ICP-Frauen. Im Risiko fetaler Asphyxien ergab sich kein Unterschied [158]. Eine weitere retrospektive Fallkontrollstudie mit 64 Geburtseinleitungen wegen

ICP erbrachte kein erhöhtes Risiko für eine vaginal-operative Entbindung oder Kaiserschnitt. Die weitere Komplikationsrate z. B. für postpartale Blutung war vergleichbar zur Kontrollgruppe aus Geburtseinleitungen ohne ICP [159].

AGG-STATEMENT

Eine Geburtseinleitung bei ICP zwischen 37 + 0 und 39 + 0 SSW ist nicht mit einem erhöhten Risiko für Kaiserschnitte oder vaginal-operative Entbindungen assoziiert.

AGG-EMPFEHLUNG

Die Wahl des Entbindungsmodus soll nach geburtshilflichen Kriterien erfolgen.

Postpartale Betreuung und Nachsorge

Postpartal normalisieren sich die laborchemischen und klinischen Veränderungen vollständig. Bei Persistenz über einen Zeitraum von 4–8 Wochen hinaus ist die Diagnose ICP infrage zu stellen.

Es besteht eine hohe Rezidivrate von bis zu 70% in folgenden Schwangerschaften [47]. Auch unter reproduktionsmedizinischer Stimulationsbehandlung kann es zu transienter Rezidivsymptomatik kommen, eine Behandlung kann dann im natürlichen oder

modifiziert natürlichem Zyklus stattfinden. Zudem ist auch außerhalb der Schwangerschaft das Cholestaserisiko erhöht. Östrogenhaltige Medikamente wie Kontrazeptiva können dabei eine ICP-ähnliche Symptome hervorrufen. Bei reinen Gestagenpräparaten (systemisch oder IUD) ist das Risiko gering [160].

Neue Erkenntnisse deuten auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung verschiedener Leber-, Gallenwegs-, Pankreas-, Stoffwechsel- und immunvermittelter Krankheiten hin. Unklar bleibt, ob die Schwangerschaft die Erkrankungskaskade aktiviert oder ob diese Erkrankungen bereits vor der Schwangerschaft subklinisch vorlagen [10, 30, 64, 65].

Die Hazard Ratios für spätere hepatobiliäre Erkrankung beträgt nach Erstdiagnose einer ICP 2,62 (95%-KI 2,47–2,77) mit einer kumulativen jährlichen Zunahme von ~ 1%. Dazu besteht für die Diagnose einer chronischen Hepatitis (HR 5,96, 95%-KI 3,43–10,33), Leberfibrose/Zirrhose (HR 5,11, 95%-KI 3,29–10,33), Hepatitis C (HR 4,16, 95%-KI 3,14–5,51) und Cholangitis (HR 4,22, 95%-KI 3,13–5,69) im Verlauf nach ICP das höchste Risiko [30].

Begünstigend für hepatobiliäre Folgeerkrankungen ist das Vorliegen von heterozygoten, krankheitsassoziierten ABCB4-Varianten [161]. Wurden in genetischer Testung bestimmte ABCB4-Varianten nachgewiesen, werden eine lebenslange UDCA-Gabe sowie jährliche Untersuchungen mit Ultraschall (ggf. Elastografie) und Laborwertkontrollen empfohlen. Eine Aufklärung über das erhöhte Auftreten von Folgeerkrankungen ist obligat.

AGG-STATEMENT

Postpartal normalisieren sich die laborchemischen und klinischen Veränderungen vollständig. Es besteht ein hohes Wiederholungsrisiko in Folgeschwangerschaften. Außerhalb von Schwangerschaften ist das Risiko für hepatobiliäre Erkrankungen erhöht. Die Lebenserwartung ist nicht beeinträchtigt.

AGG-STATEMENT

Der Einsatz östrogenhaltiger Substanzen folgt der Nutzen-Risiko-Abwägung. Zur Kontrazeption nach ICP eignen sich reine Gestagenpräparate.

AGG-EMPFEHLUNG

Frauen mit ICP sollten über das erhöhte Risiko für das Auftreten von Folgeerkrankungen aufgeklärt werden. Eine Kontrolle der Leberwerte, insbesondere der Transaminasen, sollte spätestens nach 6 Wochen erfolgen. Bei persistent erhöhten Transaminasen soll eine hepatologische Abklärung erfolgen. Weitergehende regelmäßige Kontrollintervalle sollen individuell festgelegt werden.

Danksagung

Herzlichen Dank an alle, die sich an der Erstellung aktiv beteiligt haben.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Sasamori Y, Tanaka A, Ayabe T. Liver disease in pregnancy. *Hepato Res* 2020; 50: 1015–1023. doi:10.1111/hepr.13540
- [2] Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J et al. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006; 26: 527–532. doi:10.1038/sj.jp.7211545
- [3] Bacq Y, Sapey T, Brechot MC et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358–364. doi:10.1002/hep.510260216
- [4] Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 1–13
- [5] Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487–493. doi:10.7326/0003-4819-88-4-487
- [6] Gardiner FW, McCuaig R, Arthur C et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. *Obstet Med* 2019; 12: 123–128. doi:10.1177/1753495x18797749
- [7] Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2020; 63: 134–151. doi:10.1097/GRF.0000000000000495
- [8] Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717–723. doi:10.1111/1471-0528.12174
- [9] Rissanen AS, Jernman RM, Gissler M et al. Maternal complications in twin pregnancies in Finland during 1987–2014: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 337. doi:10.1186/s12884-019-2498-x
- [10] Ropponen A, Sund R, Riikonen S et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723–728. doi:10.1002/hep.21111
- [11] Turunen K, Molsa A, Helander K et al. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 679–685. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01403.x
- [12] Lammert F, Marschall HU, Matern S. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 123–132. doi:10.1007/s11938-003-0013-x
- [13] Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 141–153. doi:10.1016/j.clinre.2015.12.008
- [14] Pecks U, Mohaupt MG, Hütten MC et al. Cholesterol acceptor capacity is preserved by different mechanisms in preterm and term fetuses. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 251–258. doi:10.1016/j.bbap.2013.11.008
- [15] Zollner G, Marschall HU, Wagner M et al. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: pathogenetic and therapeutic considerations. *Mol Pharm* 2006; 3: 231–251. doi:10.1021/mp060010s
- [16] Di Guida F, Pirozzi C, Magliocca S et al. Galactosylated Pro-Drug of Urso-deoxycholic Acid: Design, Synthesis, Characterization, and Pharmacological Effects in a Rat Model of Estrogen-Induced Cholestasis. *Mol Pharm* 2018; 15: 21–30. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00626

- [17] Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1209–1217. doi:10.1093/hmg/9.8.1209
- [18] Gendrot C, Bacq Y, Brechot MC et al. A second heterozygous MDR3 non-sense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40: e32. doi:10.1136/jmg.40.3.e32
- [19] Floreani A, Carderi I, Paternoster D et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1649–1653. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02869.x
- [20] Painter JN, Savander M, Ropponen A et al. Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 435–439. doi:10.1038/sj.ejhg.5201355
- [21] Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016; 63: 1287–1298. doi:10.1002/hep.28265
- [22] Pecks U, Rath W, Kleine-Eggebrecht N et al. Maternal Serum Lipid, Estradiol, and Progesterone Levels in Pregnancy, and the Impact of Placental and Hepatic Pathologies. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 799–808. doi:10.1055/s-0042-107078
- [23] Aleksunes LM, Yeager RL, Wen X et al. Repression of hepatobiliary transporters and differential regulation of classic and alternative bile acid pathways in mice during pregnancy. *Toxicol Sci* 2012; 130: 257–268. doi:10.1093/toxsci/kfs248
- [24] Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ et al. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53: 1377–1387. doi:10.1002/hep.24229
- [25] Geier A, Wagner M, Dietrich CG et al. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 283–308. doi:10.1016/j.bbamcr.2006.04.014
- [26] Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP et al. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 585–595. doi:10.1038/ajg.2009.633
- [27] Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M et al. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 2004; 111: 867–870. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00166.x
- [28] Wijampreecha K, Thongprayoon C, Sanguaneko A et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 39–45. doi:10.1016/j.clinre.2016.07.004
- [29] Jiang R, Wang T, Yao Y et al. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21416. doi:10.1097/MD.00000000000021416
- [30] Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013; 58: 1385–1391
- [31] Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9: 84–90. doi:10.1016/0168-8278(89)90079-2
- [32] Mutlu MF, Aslan K, Guler I et al. 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* 2017; 37: 547–549. doi:10.1080/01443615.2017.1286302
- [33] Wanggren K, Sparre LS, Wrambsy H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 228–229. doi:10.1016/s0301-2115(03)00339-7
- [34] Geenes V, Chappell LC, Seed PT et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59: 1482–1491. doi:10.1002/hep.26617
- [35] Liu X, Landon MB, Chen Y et al. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2176–2181. doi:10.3109/14767058.2015.1079612
- [36] Zipori Y, Bachar G, Farago N et al. Vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 253: 117–120. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.08.043
- [37] Jie Z, Yiling D, Ling Y. Association of assisted reproductive technology with adverse pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med* 2015; 13: 169
- [38] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2049–2066. doi:10.3748/wjg.15.2049
- [39] Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 177–189. doi:10.1016/j.cld.2015.08.010
- [40] Parizek A, Duskova M, Vitek L et al. The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Physiol Res* 2015; 64: S203–S209. doi:10.33549/physiolres.933117
- [41] Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCB2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep* 2017; 7: 11823. doi:10.1038/s41598-017-11626-x
- [42] Droge C, Haussinger D, Keitel V. Genetic variants in adult liver diseases. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1436–1446. doi:10.1055/s-0035-1566903
- [43] Koivurova S, Hartikainen A-L, Karinen L et al. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990–1995. *Hum Reprod* 2002; 17: 2897–2903
- [44] Wikstrom Shemer E, Marschall HU. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1420–1423. doi:10.3109/00016349.2010.515665
- [45] Kauppila A, Korpela H, Makila UM et al. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 150–152. doi:10.1136/bmj.294.6565.150
- [46] Berg B, Helm G, Petersohn L et al. Cholestasis of pregnancy: clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 107–113
- [47] Lammert F, Marschall HU, Glantz A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012–1021. doi:10.1016/s0168-8278(00)80139-7
- [48] Kremer AE, Bolier R, Dixon PH et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2015; 62: 897–904. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.041
- [49] Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977; 73: 1125–1130
- [50] Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy* 2020; 39: 354–360. doi:10.1080/10641955.2020.1758939
- [51] Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D et al. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekol Pol* 2019; 90: 458–463. doi:10.5603/GP.2019.0079
- [52] Martineau M, Raker C, Powrie R et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 80–85. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.037
- [53] Raz Y, Lavie A, Vered Y et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 395.e1–395.e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.011

- [54] Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991; 100: 1123–1125. doi:10.1016/0016-5085(91)90292-s
- [55] Jiang ZH, Qiu ZD, Liu WW et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and its complications. Analysis of 100 cases in Chongqing area. *Chin Med J (Engl)* 1986; 99: 957–960
- [56] Kenyon AP, Piercy CN, Girling J et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109: 282–288
- [57] AP Kenyon, Girling JC; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis (Green-top Guideline No. 43)*. 2011. Online (Stand: 14.12.2020): <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>
- [58] Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017: 5646247. doi:10.1155/2017/5646247
- [59] Furrer R, Winter K, Schäffer L et al. Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 1048–1052
- [60] Biberoglu EH, Kirbas A, Kirbas O et al. Prediction of cardiovascular risk by electrocardiographic changes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 2239–2243
- [61] Rainer PP, Primessnig U, Harenkamp S et al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium—implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2013; 99: 1685–1692
- [62] Desai MS, Penny DJ. Bile acids induce arrhythmias: old metabolite, new tricks. *Heart* 2013; 99: 1629–1630. doi:10.1136/heartjnl-2013-304546
- [63] Vasavan T, Ferraro E, Ibrahim E et al. Heart and bile acids – Clinical consequences of altered bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864 (4 Pt B): 1345–1355. doi:10.1016/j.bbdis.2017.12.039
- [64] Keitel V, Droge C, Stepanow S et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1327–1333. doi:10.1055/s-0042-118388
- [65] Shemer EAW, Stephansson O, Thuresson M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456–461
- [66] Geenes V, Lovgren-Sandblom A, Benthin L et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 2014; 9: e83828. doi:10.1371/journal.pone.0083828
- [67] Blencowe H, Cousens S, Jassir FB et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e98–e108
- [68] Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 899–909. doi:10.1016/S0140-6736(18)31877-4
- [69] Williamson C, Gorelik J, Eaton BM et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 363–369
- [70] Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S et al. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis* 2011; 29: 58–61. doi:10.1159/000324130
- [71] Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA et al. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 211–215. doi:10.1016/0028-2243(91)90222-7
- [72] Wikstrom Shemer E, Thorsell M, Ostlund E et al. Stereological assessment of placental morphology in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2012; 33: 914–918. doi:10.1016/j.placenta.2012.08.005
- [73] Geenes VL, Lim YH, Bowman N et al. A placental phenotype for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2011; 32: 1026–1032. doi:10.1016/j.placenta.2011.09.006
- [74] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–474. doi:10.1002/hep.20336
- [75] Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100.e1–100.e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.026
- [76] Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 570.e1–570.e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.021
- [77] Williamson C, Hems LM, Goulis DG et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111: 676–681. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00167.x
- [78] Puljic A, Kim E, Page J et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 667.e1–667.e5. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.012
- [79] Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 189–193. doi:10.1016/s0029-7844(99)00254-9
- [80] Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH et al. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1: 870–872. doi:10.1136/bmj.1.6014.870
- [81] Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137–1143. doi:10.1111/j.1471-0528.1988.tb06791.x
- [82] Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890–895. doi:10.1016/s0002-9378(94)70304-3
- [83] Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167–170
- [84] Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957–960. doi:10.1016/s0002-9378(96)80031-7
- [85] Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1913–1920. doi:10.1080/14767058.2017.1332036
- [86] Lee RH, Kwok KM, Ingles S et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008; 25: 341–345. doi:10.1055/s-2008-1078756
- [87] Hutton EK, Thorpe J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: what does the evidence tell us? *Early Hum Dev* 2014; 90: 333–339. doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.04.005
- [88] Dargaville PA, Copnell B, Australian et al. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics* 2006; 117: 1712–1721. doi:10.1542/peds.2005-2215
- [89] Walsh MC, Fanaroff JM. Meconium stained fluid: approach to the mother and the baby. *Clin Perinatol* 2007; 34: 653–665, viii. doi:10.1016/j.clp.2007.10.005
- [90] Ovadia C, Chappell LC, Williamson C. Intrahepatic cholestasis: suggested future investigations – Authors' reply. *Lancet* 2019; 394: e18. doi:10.1016/s0140-6736(19)31389-3
- [91] Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *PLoS One* 2020; 15: e0228213. doi:10.1371/journal.pone.0228213
- [92] Porembka DT, Kier A, Sehlhorst S et al. The pathophysiologic changes following bile aspiration in a porcine lung model. *Chest* 1993; 104: 919–924

- [93] Kaneko T, Sato T, Katsuya H et al. Surfactant therapy for pulmonary edema due to intratracheally injected bile acid. *Crit Care Med* 1990; 18: 77–83
- [94] Zecca E, De Luca D, Marras M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006; 117: 1669–1672
- [95] Bacq Y, Sentilhes L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Diagnosis and management. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2014; 4: 58–61. doi:10.1002/cld.398
- [96] Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V. Severe First Trimester Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *AJP Rep* 2016; 6: e38–e41. doi:10.1055/s-0035-1565922
- [97] Ikoma A, Steinhoff M, Stander S et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 535–547. doi:10.1038/nrn1950
- [98] Szczęch J, Wiatrowski A, Hirnle L et al. Prevalence and Relevance of Pruritus in Pregnancy. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4238139. doi:10.1155/2017/4238139
- [99] Ambros-Rudolph CM, Sticherling M. [Specific dermatoses of pregnancy]. *Hautarzt* 2017; 68: 87–94. doi:10.1007/s00105-016-3922-z
- [100] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 120–133. doi:10.1097/AOG.0000000000000346
- [101] Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 905–921
- [102] Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5781–5788. doi:10.3748/wjg.14.5781
- [103] Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211–216. doi:10.1111/j.1440-1746.1997.tb00410.x
- [104] Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 180–187. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.041
- [105] Adams A, Jacobs K, Vogel RI et al. Bile acid determination after standardized glucose load in pregnant women. *AJP reports* 2015; 5: e168
- [106] Egan N, Bartels A, Khashan A et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG* 2012; 119: 493–498
- [107] Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 105–113. doi:10.1258/0004563021901856
- [108] Guszczynska-Losy M, Wirstlein PK, Wender-Ozegowska E et al. Evaluation of predictive value of biochemical markers for adverse obstetrics outcomes in pregnancies complicated by cholestasis. *Ginekol Pol* 2020; 91: 269–276. doi:10.5603/gp.2020.0051
- [109] Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA et al. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621–625. doi:10.1016/s0002-9378(16)32430-9
- [110] Berg B, Helm G, Petersohn L et al. Cholestasis of pregnancy. *Clinical and laboratory studies. Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 107–113. doi:10.3109/00016348609158363
- [111] Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988; 28: 172–176. doi:10.1111/j.1479-828x.1988.tb01657.x
- [112] Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581–587
- [113] Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 313–318
- [114] Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J et al. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1283–1286. doi:10.1046/j.1440-1746.2003.03171.x
- [115] European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol* 2009; 51: 237–267
- [116] Lammert F. *Leber und Schwangerschaft*. In: Tannapfel A, Klöppel G, Hrsg. *Pathologie: Leber, Gallenwege und Pankreas*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020: 429–436. doi:10.1007/978-3-642-04557-8_12
- [117] Rath W, Tsikouras P, Stelzl P. HELLP Syndrome or Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Differential Diagnostic Challenge: Common Features and Differences. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80: 499–507. doi:10.1055/a-1091-8630
- [118] Herold G. *Innere Medizin-Ausgabe* 2013. In: Herold G, Hrsg. Köln: 2014: 514–539
- [119] Kainer F. *Facharztwissen Geburtsmedizin*. 3. Aufl. Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2016
- [120] Lee RH, Greenberg M, Metz TD et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: B2–B9. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.002
- [121] Toprak V, Kafadar MT. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Is fetoplacental doppler ultrasound useful in the diagnosis and follow-up? *Ann Clin Anal Med* 2020. doi:10.4328/ACAM.20203
- [122] Joutsiniemi T, Ekblad U, Rosén KG et al. Waveform analysis of the fetal ECG in labor in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 306–312. doi:10.1111/jog.13812
- [123] Sanhal CY, Kara O, Yucel A. Can fetal left ventricular modified myocardial performance index predict adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 911–916. doi:10.1080/14767058.2016.1190824
- [124] Henry A, Welsh AW. Monitoring intrahepatic cholestasis of pregnancy using the fetal myocardial performance index: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 571–578. doi:10.1002/uog.14769
- [125] Vasavan T, Williamson C. Chapter 65 – Sex and cardiac electrophysiology: fetal arrhythmia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Malik M, ed. *Sex and Cardiac Electrophysiology*. New York: Academic Press; 2020: 727–735. doi:10.1016/B978-0-12-817728-0.00065-6
- [126] Walker KF, Chappell LC, Hague WM et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (7): CD000493. doi:10.1002/14651858.CD000493.pub3
- [127] Chappell LC, Bell JL, Smith A et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 849–860. doi:10.1016/s0140-6736(19)31270-x
- [128] Glantz A, Marschall HU, Lammert F et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399–1405. doi:10.1002/hep.20952
- [129] Palma J, Reyes H, Ribalta J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022–1028. doi:10.1016/s0168-8278(97)80146-8
- [130] Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 541–547. doi:10.1007/s00404-013-2995-5
- [131] Zhang L, Liu XH, Qi HB et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3770–3776

- [132] Fleminger J, Seed PT, Smith A et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. *BJOG* 2020. doi:10.1111/1471-0528.16567
- [133] Haslinger C. The problem of uncertain adherence to study interventions: what can we conclude? *BJOG* 2020. doi:10.1111/1471-0528.16613
- [134] Borges Manna L, Papacleovoulou G, Flaviani F et al. Ursodeoxycholic acid improves fetoplacental and offspring metabolic outcomes in hypercholanemic pregnancy. *Sci Rep* 2020;10: 10361. doi:10.1038/s41598-020-67301-1
- [135] Fachinformation. Ursofalk® 250 mg Kapseln. 2018. Online (Stand: 14.12.2020): <https://www.fachinfo.de/pdf/002220>
- [136] Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy* 2012; 2012: 379271. doi:10.1155/2012/379271
- [137] Marschall HU, Wagner M, Zollner G et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005; 129: 476–485. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.009
- [138] Liu J, Murray AM, Mankus EB et al. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 678–681. doi:10.1097/AOG.0000000000002794
- [139] Geenes V, Chambers J, Khurana R et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 59–63. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.03.020
- [140] Hague WM, Callaway L, Chambers J et al. A multi-centre, open label, randomised, parallel-group, superiority Trial to compare the efficacy of Ursodeoxycholic acid with Rifampicin in the management of women with severe early onset Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: the TURRIFIC randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21: 51. doi:10.1186/s12884-020-03481-y
- [141] Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 169–170. doi:10.1111/j.1471-0528.1995.tb09077.x
- [142] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894–901. doi:10.1053/j.gastro.2005.06.019
- [143] Boelsterli UA, Rakhit G, Balazs T. Modulation by S-adenosyl-L-methionine of hepatic Na⁺,K⁺-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol-induced cholestasis. *Hepatology* 1983; 3: 12–17. doi:10.1002/hep.1840030102
- [144] Cantoni G. The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate¹, 2. *J Am Chem Soc* 1952; 74: 2942–2943
- [145] Stramentinoli G, Di Padova C, Gualano M et al. Ethinylestradiol-induced impairment of bile secretion in the rat: protective effects of S-adenosyl-L-methionine and its implication in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1981; 80: 154–158
- [146] Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17–21. doi:10.1046/j.1471-0528.2003.00029.x
- [147] Triunfo S, Tomaselli M, Ferraro MI et al. 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* 2020. doi:10.1080/14767058.2020.1714583
- [148] Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M et al. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1205–1207. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb09976.x
- [149] Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 109–111. doi:10.1111/j.1471-0528.1992.tb14465.x
- [150] Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 110–114. doi:10.1080/01443610500443246
- [151] Kretowicz E, McIntyre HD. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, worsening after dexamethasone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 211–213. doi:10.1111/j.1479-828x.1994.tb02695.x
- [152] Melamed N, Asztalos E, Murphy K et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open* 2019; 9: e031197. doi:10.1136/bmjopen-2019-031197
- [153] embryotox.de. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. 2020. Online (Stand: 14.12.2020): <https://www.embryotox.de/arzneimittel>
- [154] Kremer AE, van Dijk R, Leckie P et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012; 56: 1391–1400. doi:10.1002/hep.25748
- [155] Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S et al. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 189–196
- [156] Cheng YW, Kaimal AJ, Bruckner TA et al. Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation. *BJOG* 2011; 118: 1446–1454
- [157] Kehl S, Abou-Dakn M, Hösl I et al. Induction of labour. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF Registry No. 015–088, December 2020). 2020. Online (Stand: 22.12.2020): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-088ladd_S2k_Geburtseinleitung_2021-04.pdf
- [158] Wikstrom Shemer EA, Thorsell M, Marschall HU et al. 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* 2013; 4: 17–22. doi:10.1016/j.srhc.2012.11.005
- [159] Webster JR, Chappell L, Cheng F et al. Operative delivery rates following induction of labour for obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2011; 4: 66–69. doi:10.1258/om.2011.110080
- [160] Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC et al. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1–103
- [161] Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet* 2015; 47: 435–444. doi:10.1038/ng.3247