



SGF Nationella Riktlinjer 2014

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings
styrelse

Nationella riktlinjer
för utredning samt handläggning av

Leversjukdom under graviditet – graviditet vid leversjukdom

2013-10-25

Kontaktperson: Hanns-Ulrich Marschall, Medicinkliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg,
070-8774073, hanns-ulrich.marschall@gu.se

Medlemmar i expertgruppen

Hanns-Ulrich Marschall, Medicinkliniken, Gastroenterologi & hepatologi,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; sammankallande

hanns-ulrich.marschall@gu.se

Martin Lagging, Infektionskliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg,

martin.lagging@medfak.gu.se

Olof Stephansson, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

olof.stephansson@ki.se

LEVERSJKDOM UNDER GRAVIDITET

Av etiska skäl finns nästan inga kontrollerade randomiserade studier av utredning eller behandling av leversjukdom under graviditet.

Samtliga rekommendationer anses således som rekommendationer Grad B –C

Undantag är ursodeoxicholsyrabehandling vid graviditetskolestas (Evidens 1A, Rekommendation Grad A).

Definition

Av praktiska skäl är det av värde att indela i

- Leversjukdomar som är unika för graviditeten
- Andra akuta leversjukdomar under graviditeten
- Kroniska leversjukdomar med debut före graviditeten

Uppkomst

Förhöjda leverprover finns hos 3-5% av alla gravida.

De viktigaste differentialdiagnoser är

Graviditetskolestas (ICP), preeklampsi/HELLP, gallstenssjukdom, viral hepatit

Diagnos

Basdiagnostik vid misstanke om leversjukdom under graviditet är

ALAT, bilirubin, PK, hemoglobin, leukocyter, trombocyter, hepatitserologi (även vid ICP), leverultraljud

Behandling av leversjukdomar unika för graviditeten

Förlossning med antingen induktion eller kejsarsnitt vid

- svår förlopp av preeklampsi
- HELLP och AFLP
- svår ICP med gallsyror >40 µmol/L från och med vecka 37

Medicinering

Ursodeoxycholsyra 10 – 15 mg/kg/dag vid ICP, främst vid gallsyror >40 µmol/L

Behandling av akut hepatit under graviditeten

Akut virushepatit behandlas vanligtvis inte

Vid mycket höga koncentrationer av hepatit B DNA kan behandling med lamivudin eller tenofovir övervägas

Behandling av kronisk hepatit under graviditeten

Vid kronisk virushepatit B kan antiviral behandling fortsättas

Behandling av autoimmun hepatit under graviditeten

Immunsuppressiv behandling med prednisolon och azatioprin ska fortsättas

Behandling av symtomatisk gallstenssjukdom under graviditeten

Konservativ behandling rekommenderas

Vid svårt förlopp i första och andra trimester laparoskopisk, i tredje trimester öppen cholecystektomi

1 Leversjukdomar under graviditet (1-4) kan indelas i:

1.1 *Leversjukdomar som är unika för graviditeten:*

hyperemesis gravidarum (HG),
graviditetskolestas (intrahepatisk cholestasis of pregnancy, ICP),
pre-eklampsi (PE) och eklampsi, HELLP syndromet,
akut graviditetsfettlever (acute fatty liver of pregnancy, AFLP).

1.2 *Akuta leversjukdomar under graviditeten:*

gallstenssjukdom
viral hepatit
läkemedelsutlöst leverskada (DILI)
sepsis
Budd-Chiari syndrom

1.3 *Leversjukdomar med debut före graviditeten:*

kronisk viral hepatit
autoimmun hepatit
primär biliär cirros (PBC)
primär skleroserande cholangit (PSC)
Wilson's sjukdom
cirrhos
leveradenom

2.1 Leversjukdom-relaterade laboratorieundersökningar

Minskar under normal graviditet (5)

Serumalbumin, gamma-globulin, bilirubin och gamma-glutamyltransferas (GGT) minskar på grund av ökad plasmavolym, särskilt under tredje trimestern.

Ökar under normal graviditet

Serumcholesterol, triglycerider, alfa- /beta-globulin, caeruloplasmin, alfa-fetoprotein och framförallt alkaliskt fosfatas (placenta isoenzym). Fibrinogen, leukocyter.

Bör omedelbart utredas

Ökade transaminaser (ALT, AST), GGT och bilirubin. Ikterus är alltid patologisk; teleangiektasier och palmarerytem ses hos upp till 60% av normala graviditeter.

En prospektiv studie från Wales fann förhöjda leverprover hos 3% av alla gravida (6). Proverna togs vid buksmärtor, illamående/kräkningar, klåda, PE eller infektion. Avvikande ALT, GGT eller bilirubin (gallsyror togs inte) berodde på

63% leversjukdom unika för graviditet;

23% postoperativa komplikationer eller sepsis

8% incidenta (akuta) eller prevalenta (kroniska) leversjukdomar (6)

2.2 Leversjukdom-relaterade bildgivande och histologiska undersökningar

Gastroskopi

För diagnostik och behandling av esofagusvaricer under sedering med kortverkande bensodiazepiner (Midazolam) och opiater (Petidin).

Ultraljud (US)

Säkert under hela graviditeten. Kontrastförstärkt US (CEUS) bör undvikas. Gallstensdiagnostik, framförallt gällande gallgångssten, osäker under tredje trimestern.

Endoskopiskt ultraljud (EUS)

Vid lägre misstanke om gallgångskonkrement där MRCP inte är tillgänglig eller genomförbar pga klaustrofobi. Sedering som vid gastroskopi.

Magnetkameraundersökningar (MR, MRCP)

Sannolikt säkert under hela graviditeten. Gadoliniumkontrast bör undvikas under första trimestern. MRCP vid misstanke om flödeshinder i gallträdet..

Endoskopisk cholangiopancreaticografi (ERCP)

Vid hög misstanke om gallgångskonkrement där stenextraktion behövs. Bör göras av mycket erfaren skopist, vanligtvis i allmän narkos. Minst möjliga exponeringsfält och -tid. Blyskydd över uterus rekommenderas inte under tredje trimestern.

Datortomografi (CT)

Vid misstanke om leverblödning eller –ruptur, med kontrast.

Leverbiopsi

Sällan indicerad. Kan göras percutant eller transjugulärt vid försämrad koagulation.

3. Leversjukdomar unika för graviditet

Leversjukdomar som är unika för graviditeten har i motsats till övriga akuta och kroniska leversjukdomar samband med graviditetsförloppet: HE inträffar i första trimestern, ICP vanligtvis först från mitten av andra trimestern, PE, HELPP samt AFLP i tredje trimestern, PE och AFLP även efter förlossning.

Första trimestern	Andra trimestern	Tredje trimestern
Leversjukdomar unika för graviditeten		
Hyperemesis gravidarum	Graviditetscholestatas (ICP)	Preeklampsi HELLP syndrom Akut fettlever
Akuta leversjukdomar		
Viral hepatit; läkemedelsbiverkan; gallstenssjukdom; sepsis		
Kroniska leversjukdomar		
Hepatit B, C; autoimmun hepatit; Wilson's; PBC, PSC; cirrhos		

3.1 Hyperemesis gravidarum (HG)

Klinik och diagnos

HG är svårt illamående och kräkningar som uppstår vid ungefär 1% av alla graviditeter och är den enda graviditetsrelaterade gastrointestinala sjukdomen som inträffar under den första trimestern. Orsaken är oklar men HG finns oftare hos unga kvinnor med övervikt, diabetes mellitus, hypertyreos, första samt mola- eller flerbördssgraviditet. HG uppvisar i upp till två tredjedelar av fallen förhöjda transaminaser (AST > ALT, upp till 20 gånger) och ibland ikterus, framförallt vid sen debut av HG och svår ketonuri.

Behandling

Leverprover förbättras snabbt under intensiv rehydrering och antiemetisk behandling (metoklopramid, prometazin), i svåra fall ges hydrocortison och ondansetron iv. Tiamin ges förebyggande mot Wernicke's. Akut virushepatit utesluts serologiskt.

3.2 Graviditetscholestatas (ICP)

Klinik och diagnos

ICP är den vanligaste leversjukdom under graviditeten. I Sverige drabbas upp till 1,5 % av alla gravida kvinnor av ICP (7, 8). Kvinnor med tidigare kolestatas orsakade av p-piller och en familjehistoria av ICP löper större risk att utveckla ICP, liksom kvinnor som har flerbarnsgraviditet eller gallsten. ICP är definierad som annars oförklarlig svår klåda, främst i handflator och fotsulor och är värst under natten, och förhöjda gallsyror ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$ fastande, $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ postprandiellt, upp till $500 \mu\text{mol/L}$) (9, 10). Debut i andra hälften av graviditeten, främst efter vecka 30. Tidigare debut även före vecka 10 har beskrivits. ALAT är förhöjt i >80 % (upp till 20 gånger).

Bilirubin är förhöjt i 1/5 fall (vid svår ICP, sällan över 100 µmol/L); är ICP efter viral hepatit näst vanligaste orsaken till ikterus under graviditeten. Diagnosen anses säkerställd givet att alla förändringar försvinner inom 4 veckor efter förlossningen.

Komplikationer och risker

Kvarstående klåda och förhöjda leverprover tyder på kronisk hepatit C (HCV) eller gallvägssjukdom inklusive PBC/PSC som manifesterat sig under graviditeten (11). Kvinnor med ICP under graviditet diagnostiseras oftare med leversjukdom senare i livet och då framför allt gallstenssjukdom, HCV och levercirros (11). Omvänt har kvinnor med HCV ökad risk för ICP vilket dessutom är associerat med gestationsdiabetes (GDM; aOR, 2.81; 95% CI 2.32-3.41) och PE (aOR 2.62, 95% CI 2.32-2.78) (8).

Främst betyder ICP dock en aktuell risksituation för fostret med framförallt prematur förlossning, mekoniumavgång och antepartum eller peripartum asfyxi, men även intrauterin fosterdöd (IUFD), som enligt äldre undersökningar fanns i upp till 1,6 % av fallen. En svensk undersökning av >45.000 graviditeter visade att risken för komplikationer stiger kontinuerligt med ökade gallsyrenivåer, signifikant jämfört med en vanlig graviditet dock först vid *svår ICP* med gallsyror ≥ 40 µmol/L (7). Incidensen för IUFD vid ICP i Sverige 1997-2009 var ca 0,5 %, vilket inte skiljer sig signifikant från en normal graviditet (8). Den enda prospektiva undersökning som gjorts är från Storbritannien och visade förhöjd risk för IUFD vid svår ICP (aOR 2.58, 95% CI 1.03 to 6.49), som dock i 7 av de rapporterade 10 fallen var associerad med andra graviditetskomplikationer såsom PE (n=2) och GDM (n=3) (12).

Behandling

Behandling av ICP har två mål: Minska eller främst häva klådan hos mamman samt reducera komplikationsrisken för barnet. Ursodeoxycholsyra (UDCA), en hydrofil gallsyra som finns i gallan med upp till 5 %, är idag det enda läkemedlet som rekommenderas för behandling av ICP. I en dos av 10-15 mg/kg kroppsvikt (i upptrappande dos då fulldos initialt kan förvärra klåda) minskar UDCA klådan. Effekten är dock begränsad, ca 20-30% förbättring, främst vid svår ICP (7, 13-15).

Cholestyramin är mindre effektivt och medför dessutom risk för malabsorption av fettlösliga vitaminer, främst vitamin K som allmänt behöver substitueras vid långvarig kolestas eller steatorré (16). Dexametason (12 mg/dag i 7 dagar) förbättrar lungmognad före graviditetsvecka 34 men har ingen signifikant påverkan på klådan (15, 17). *S*-Adenosyl-L-methionine är mindre effektiv än UDCA som enkel substans men kan ha en additiv effekt (15). Vid svår klåda före graviditetsvecka 37 som inte förbättras med UDCA kan rifampicin ges (600 mg/dag med snabb dosreducering vid effekt). Antihistaminer har utöver sedering ingen påvisbar effekt på klådan vid ICP.

Det är fortfarande oklart om behandling med UDCA förbättrar prognosen för barnet (13, 15). Studier visar minskad andel fetal distress och asfyxi vid UDCA-behandling men signifikansen av fyndet är omdiskuterad (13, 15). Det bör understrykas att nedgång, och även normalisering av serumgallsyror och transaminaser under UDCA-behandling inte nödvändigtvis betyder minskad risk för barnet. I många länder rekommenderas aktiv handläggning av (svår) ICP, vilket innebär förlossningsinduktion från och med vecka 37, då de flesta IUFD inträffar vecka 37-38

(10), trots att evidensen saknas (14). Aktuellt induceras i Sverige ca 60% av alla ICP graviditeter (8).

3.3 Preeklampsi (PE), eklampsi

Klinik och diagnos

PE eller havandeskapsförgiftning uppstår efter vecka 20 i 5-10 % av alla graviditeter och definieras som hypertoni (BT \geq 140/90 mmHg) med proteinuri (\geq 0.3 g/L). En del av patienterna beskriver illamående och kräkningar och i upp till hälften av fallen finns förhöjda leverenzymnivåer (ALAT 1,5-5 gånger över normalt, bilirubin $<$ 100 μ mol/L) vilket alltid betyder en allvarlig situation med ökad perinatal morbiditet och mortalitet. PE är den vanligaste orsaken till trycksmärtor över levern under graviditet.

Preeklampsi är ett multisystemsyndrom som tros utlösas av placentapatologi och omfattar endoteldysfunktion, vasokonstriktion, aktivering av koagulationskaskaden, ökad trombocytadhesion och förstärkta inflammatoriska reaktioner. Leverskada, orsakad av arteriell vasospasm med portal och periportal fibrindeposition, resulterar i lobulär ischemi och hepatocytnekros. Risken för PE är ökad hos kvinnor som har en familjehistoria av PE, vid hypertoni, diabetes, fetma, kollagenoser, första eller flerbarnsgraviditet och stiger med moderns ålder. Rökning under graviditet minskar risken för PE.

Komplikationer och behandling

Obehandlad PE kan leda till eklampsi med neurologiska symptom (krampanfall), leverruptur eller levernekros, se även HELPP. Kvinnor med preeklampsi behöver noggrann övervakning och behandling med antihypertensiva läkemedel samt ibland vid svåra fall även magnesiumsulfat för att förebygga komplikationer (kramper) (18). Leverfunktionen är oftast stabil och kräver ingen särskild behandling. Vid dålig kontroll av blodtrycket och ökade symptom är dock förlossning enda terapi.

3.4 HELLP

Klinik och diagnos

HELLP, som ibland anses som en distinkt klinisk enhet, komplicerar en PE i 2-12 % av fallen (0,2-0,6 % av alla graviditeter) med hemolys (H), förhöjda nivåer av leverenzymmer (EL) och låga trombocytvärden (LP). HELLP utvecklas under den andra eller tredje trimestern, men i 20 % av fallen inom 2 dagar efter förlossningen, särskild hos kvinnor med PE. Kliniska symptom på HELLP-syndrom är huvudvärk, visuella förändringar, epigastriesmärter och illamående.

HELLP är liksom PE en multisystemiskt sjukdom med mikroangiopatisk hemolytisk anemi, endoteldysfunktion, trombocyttaggregation, aktivering av komplement och koagulationskaskaden. HELLP kräver en snabb laborutredning, ibland även CT buk. Mississippi klassifikationen hjälper att bedöma allvarlighetsgraden av HELLP.

	Mississippi klassifikation		
HELLP	ALAT	LDH	Trombocyter
I (svår)	>1,2	>10	<50
II (moderat)	>1,2	>10	50-100
III (mild)	>0,7	>10	100-150

Komplikationer och behandling

HELLP kompliceras ibland av subkapsulärt hematom eller leverruptur, främst vid trombocyter < 20 G/L. Disseminerad intravasal koagulation (DIC) eller njursvikt kan komplicera situationen. Den enda definitiva terapin vid HELLP-syndromet är förlossning med antingen induktion eller kejsarsnitt beroende på allvarlighetsgrad. Hos kvinnor med debut av HELLP före vecka 34 rekommenderas behandling med kortikosteroider för att påskynda barnets lungmognad och för att stabilisera moderns trombocyter.

De flesta patienter återhämtar sig snabbt efter förlossningen, men trombocytopeni över 5 dagar och lever- och njursvikt som kräver IVA-behandling är inte ovanligt. Heparin rekommenderas inte på grund av ökad blödningsrisk. Ruptur av subkapsulära hematom kräver akutkirurgi som har en mortalitet av ca 50 %. I enstaka fall är levertransplantation indicerad, pga kontinuerlig blödning från leverhematom, leverruptur eller leversvikt. Den sammanlagda HELLP-mortaliteten ligger vid 1-3,5 % för modern och ca 10 % för barnet.

3.5 Akut fettlever under graviditeten (AFLP)

Klinik och diagnos

AFLP är en sällsynt (5 per 10.000 graviditeter), men mycket allvarlig sjukdom i tredje trimestern (19). Sjukdomen är vanligare hos kvinnor med PE men i motsats till HELLP i 40-50% av fallen hos förstföderskor; ökad risk vid flerbördsgraviditet (19).

Den kliniska bilden kan variera från närmast asymptomatiska former till akut fulminant leversvikt. AFLP diagnosen ges där 6 av 14 fynd är positiva: kräkningar, buksmärtor, polydipsi/polyuri, encefalopati; förhöjd ALAT/ASAT, bilirubin, LPK, ammonium, kreatinin, urea; förlängd INR/APTT, hypoglykemi; "vit" leversteatos vid ultraljud; mikroversikulär steatos i leverbiopsi. HELLP och fulminant viral hepatit är de viktigaste differentialdiagnoserna.

Behandling och profylax

Enda behandlingen är omedelbar förlossning, helst vaginalt vid INR >1,5 och trombocyter <50 G/L, för att minska risken för allvarliga blödningar. Med modern IVA-vård ligger mortaliteten idag vid 1-10% för modern och 10-20% för barnet (19).

En del av AFLP beror på rubbningar i intramitokondrial beta-oxidation av fettsyror (FAO). Mest associerat med AFLD är autosomt medfödda mutationer av den mitokondriala trifunktionala enzymen och dess enheter, den långkedjiga 3-hydroxyacyl-coenzym A dehydrogenas (LCHAD). Man spekulerar i huruvida mödrar som har foster med FAO och själva är heterozyga för LCHAD-mutationer, har nedsatt kapacitet att omsätta fettsyror i placentan och levern, vilket leder till ökade mängder

av levertoxiska metaboliter (20). Kvinnor med LCHAD-mutationer har en återupprepningsrisk mellan 20-70% för AFLD vid ny graviditet varför alla barn av ska testas genetisk för FAO rubbningar. Dessa kvinnor ska övervakas noggrant och ha en fettfattig, kolhydratrik diet samt undvika fasta.

3.6 Differentialdiagnos av leversjukdomar unika under graviditeten (kursivt: *HELLP*)

	ICP	PE / HELLP	AFLP
<u>Incidens</u>	1,5%	5-7% 0,2-0,6%	0,005-0,01%
<u>Debut</u>	(2-)3 trimestern flerbarnsgraviditet	3 (postpartum)	3 (postpartum) första graviditeten
<u>Hereditet</u>	ofta	nej	ibland
<u>Överkänslighet</u>	ofta p-piller	nej	nej
<u>Preeklampsi</u>	nej	alltid (ödem)	50% (ödem)
<u>Symptom</u>	klåda	buksmärtor illamående kräkningar huvudvärk	som HELLP ikterus ascites encefalopati
<u>Labprover</u>	gallsyror ↑ bilirubin (↑) transaminaser ↑ koagulation (↓)	<i>hemolys</i> + <i>trombocyter</i> ↓ bilirubin (↑) transaminaser ↑-↑↑ (<i>koagulation</i> ↓↓↓)	trombocyter (↓)-↓↓↓ bilirubin (↑)-↑↑↑ transaminaser ↑-↑↑↑ koagulation (↓)-↓↓↓
<u>Ultraljud/MR lever</u>	normal (gallsten)	hematom ruptur infarkt	fettlever
<u>Histologi</u>	normal mild kolestas	nekroser blödningar	diffus fettinfiltration mikrovesikulärt fett
<u>Mortalitet</u>	fetus 0.4-1.4% mamma 0%	<i>fetus 10%</i> <i>mamma 1-10%</i>	fetus 10-20% mamma 1-10%
<u>Återfall</u>	45-70%	4-19%	vid LCHAD (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) defekt

4. Akuta leversjukdomar under graviditeten

4.1 Gallstensjukdom

Klinik och diagnostik

Gallsten finns hos 5-12 % av alla gravida kvinnor. Incidensen av symptomatisk gallstensjukdom under graviditet ligger vid 0.3-0.5%. Symptomen är huggande smärta i högra övre delen av buken (biliär kolik som orsakar 5% av gulsot under graviditet), illamående och kräkningar och intolerans av fet mat. Feber och CRP-stegring tyder på cholecystit som är dock mindre vanligt än biliär pankreatit med ytterligare amylasstegring. Sten i gallblåsan och cholecystit diagnosticeras med transabdominellt ultraljud som dock är en osäker metod och i tredje trimestern helt olämpligt för bedömning av sten i gallgången. Dessa diagnosticeras med magnetresonans-cholangiopankreatikografi (MRCP) eller, om ERCP kan göras vid samma undersökningstillfälle, med endoskopiskt ultraljud (EUS).

Behandling

Behandling av gravida kvinnor med symptomatisk gallblåsesjukdom under första och tredje trimestern är konservativ, med fasta, smärtstillande och antibiotika. Konservativ behandling är framgångsrik i 80% av fallen, utan ökad risk för kvinnan eller barnet. Vid kvarstående symptom, svår cholecystit eller biliär pankreatit samt på grund av 50% risk för återkommande kolik, bör i första hälften av graviditeten laparoskopisk cholecystektomi övervägas. På grund av risk för narkos-relaterade missfall ska operationen dock om möjligt skjuts upp till den andra trimestern. I tredje trimestern rekommenderas öppen cholecystektomi på grund av risk för uterusskada och uteruskontraktioner vid laparoskopisk teknik (21).

Hos patienter med gallgångssten görs endoskopisk retrograd cholangiopankreatografi (ERCP) och papillotomi (EPT) med stenextraktion. Risken anses något ökad jämfört med icke gravida kvinnor. Exponering för röntgenstrålning ska begränsas så mycket som möjligt.

4.2 Akut hepatit

Klinik och diagnostik

Akut viral hepatit med hepatit A, B (22), C eller D (23), herpes simplex (HSV) eller cytomegalovirus (CMV) (24) är den vanligaste orsaken till gulsot under graviditet. Incidensen och förloppet av akut hepatit A, B, C eller D är detsamma hos gravida som hos ickegravida kvinnor, och graviditeten påverkas vanligtvis inte med undantag av sen hepatit A, som kan bidra till för tidig förlossning. Däremot är hepatit E, som är endemisk i stora områden av Asien, Afrika och Centralamerika, mycket allvarlig för gravida kvinnor, med en ökad risk för ett fulminant förlopp och en mödradödlighet så hög som 25%. I Sverige finns framförallt HEV genotyp 3 med gynnsammare förlopp

Behandling

Akut hepatit med A, B, C eller D, HSV eller CMV behandlas med understödjande terapi, och är ingen indikation för abort eller sectio. Kongenitala missbildningar finns

beskrivna vid CMV-infektion i tidig graviditet. Herpes simplex hepatit i tredje trimestern har ett svårt eller fulminant, ofta anikteriskt förlopp. Det är viktigt att ha denna ovanliga diagnos i åtanke, då behandling med acyclovir eller vidarabin räddar livet på modern.

Hos kvinnor som är seropositiva för hepatit Be eller Bs antigen är perinatal och/eller neonatal överföring av viruset mycket hög (60-90%), lägre hos mödrar med anti-HBe (25%) eller hepatit B carriers (5%). Viruset överförs inte via placentan, utan vid förlossningen. Infektion av barnet kan förhindras med aktiv-passiv immunprofylax genom att barnet får hyperimmunglobulin vid förlossningen och hepatit B vaccin inom 2 dagar, samt 1 och 6 månader senare. Vid mycket höga viruskoncentrationer i moderns blod (HBV-DNA log 7 – 8 IU) kan i tredje trimestern en antiviral behandling med lamivudin eller tenofovir som vid kronisk hepatit B diskuteras. Alla gravida ska dock testas för hepatit B vid första kontakten med mödravården och en vaccination ska erbjudas till alla kvinnor med risk för smittspridning. Risken vid vaccination under tidig graviditet är väldigt låg.

Vid akut hepatit A i tredje trimestern ska barnet får hyperimmunglobulin inom 2 dagar efter förlossningen. Ännu finns ingen vaccination mot hepatit C där risken för överföring av hepatit C ligger vid 1-5%, mestadels vid samtidig infektion med HIV eller höga viruskoncentrationer. Hepatit är ingen anledning att avråda från amning.

4.3 Läkemedels- och sepsisutlöst leverskada

Klinik och diagnostik

Ikterus, aptitlöshet/illamående, klåda utan ultraljudstecken på gallvägspåverkan kan bero på läkemedelsutlöst leverskada (DILI), vanligast 1-3 v efter introduktion av ett nytt läkemedel. Tiden från insättning till symtom kan dock vara så lång som 3 månader, och i enstaka fall upp till 1 år. Diagnosen är ibland svår att ställa och är ofta en exklusionsdiagnos, men tidssamband, typ av reaktion som stämmer med misstänkt läkemedel och förväntad reaktion efter utsättning bör vägleda.

Sepsisutlöst leverskada i samband med graviditet står vanligtvis i samband med abdominella infektioner vid operationer eller cholecystit/cholangit. Även här är anamnesen mest betydelsefull.

DILI-leverreaktionerna uppdelas i idiosynkratiska och dosberoende (t.ex. paracetamol). Leverprover kan uppvisa ett hepatocellulärt (främst ökning av ALAT/ASAT), kolestatiskt (främst ökning av ALP, bilirubin; gallsyror mindre vanligt förhöjd!) eller ett blandat skademönster. Hepatocellulära skador, som uppvisar bilirubinökning på grund av nekroser, inte stas, har risk för leversvikt och därmed dålig prognos med undantag av paracetamolskador där effektiv antidot finns.

Vid sepsis överväger kolestatiska skador som tenderar att ha ett mer långdraget förlopp över månader.

Behandling

Vid DILI ska misstänkta läkemedel, även naturläkemedel och hälsokost, utsättas omedelbart. Någon specifik behandling finns inte. Symtomatisk behandling med klådstillande medel ges.

Vid sepsisrelaterad leverskada är omedelbar antibiotisk behandling samt sanering av sepsis-utlösande faktorer (buk-/urinvägsinfektion, kateter) livräddande.

4.4 Budd-Chiari syndrom (BC)

Klinik and diagnostik

Graviditet med hög halt av östrogen och minskad ATIII i blodet medför trombosbenägenhet och således ökad incidens av BC-syndromet. Smärtor under höger arcus och snabbt utvecklande ascites tyder på BC som diagnosticeras med Doppler-ultraljud eller MR.

Behandling

Vid stabil leverfunktion ges Fragmin (200 E/kg/dygn). Vid progredierande trombos av levervenor och sviktande leverfunktion görs försök för rekanalisering med transjugulär intrahepatisk stent-shunt (TIPPS) som dock medför stora röntgendoser. Vid fulminant BC är levertransplantation indicerad.

5. Graviditet vid kronisk leversjukdom

5.1 Kronisk viral hepatit

Kvinnor med kronisk viral hepatit (25) och stabil leverfunktion kan ha en normal graviditet. Vid kronisk hepatit B anses fortsatt behandling med lamivudin eller tenofovir som låg risk, även under första trimestern. Endast begränsade uppgifter finns om användning av adefovir, dipivoxil eller entecavir under graviditeten varför deras användning inte rekommenderas. Behandling av kronisk hepatit C med pegylerat interferon plus ribavirin är kontraindicerat under graviditeten. Ribavirin är känt teratogen och kan spåras i blod 4 veckor efter utsättande, så en exponeringsfri period på minst 6 månader rekommenderas före konception. Vid samtidig infektion med HIV ska bromsmediciner inte utsättas för att undvika smitta till barnet under förlossningen. Amerikanska registeruppgifter visar att missbildningar inte ökar signifikant under pågående HIV-behandling som dock kräver högspecialiserad kompetens (26).

5.2 Autoimmun hepatit (AIH)

Förloppet av AIH under graviditet är mycket varierande. Hos de flesta (50-73%) kvinnor förbättras leverfunktionen från andra trimestern men försämrad leverfunktion har beskrivits i 21-50%. Pågående immunsuppression ska fortsättas eller försiktigt reduceras, inklusive azatioprin då risken för fosterskada numera anses väldigt låg. Skov som uppstår framförallt efter förlossning (30-52% av kvinnor), behandlas med ökade prednisolon och azatioprin doser (27). Fetala komplikationer såsom för tidig förlossning och även fosterdöd uppstår i upp till 26% av graviditeterna.

5.3 Primär biliär cirros (PBC), primär skleroserande cholangit (PSC)

Kvinnor med PBC är vanligtvis äldre än 40 år och graviditet är således sällsynt. Förloppet är allmänt bra. Behandling med UDCA är på grund av bristfällig dokumentation inte rekommenderad i första trimestern men ska fortsättas i andra och tredje trimestern. Graviditet hos kvinnor med PSC är ännu mer sällsynt (28) och associerade med prematuritet och kejsarsnitt dock inte med malformation eller andra

komplikationer varför man inte bör avråda från graviditet (29). Akut försämrad leverfunktion men även svår klåda och förhöjda gallsyror tydande på associerade ICP bör utredas med MRCP för bedömning av gallträdet.

5.4. Wilsons sjukdom

Vid Wilsons sjukdom krävs adekvat behandling före graviditet (trientine, zink) som ska fortsättas under hela graviditeten, för att undvika ett fulminant förlopp.

5.5 Levercirros

Graviditeter är ovanliga hos kvinnor som har svår kronisk leversjukdom eftersom dessa kvinnor tenderar att ha hypogonadism, anovulation och amenorré. Men graviditeter hos dessa kvinnor har blivit vanligare genom förbättrade behandlingsmetoder. Kvinnor med kompenserad cirros (Child A och lindrig portal hypertension) kan få barn men behöver noggrann kontroll, främst för utveckling av varicer som kan blöda med 20-25% risk under tredje trimestern risk eller vid förlossningen. Varicerblödning ska förbyggas med betablockerare (propranolol), trots risk för negativa effekter på fostret, och behandlas endoskopiskt med ligaturer. Glypressin är kontraindicerad. Vid förekomst av stora varicer ska vaginal förlossning undvikas.

5.6 Leveradenom

Växt och blödning från leveradenom är hormonrelaterade. Främst adenom >5 cm visar större benägenhet till blödningar under graviditeten. Ultraljudskontroller rekommenderas. Enstaka fall av laparoskopisk resektion och även levertransplantation för blödningar har rapporterats.

5.7 Graviditet efter levertransplantation

Kvinnor i fertil ålder kan i ca 70% av alla graviditeter få friska barn efter levertransplantation. Ett år avvaktande efter transplantation rekommenderas för att ha stabil immunsuppression, främst tacrolimus +/- prednisolon. Komplikationer av graviditeten är PE och rejektion av transplantatet (30).

Litteratur

1. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067-1076.
2. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008;53:2334-2358.
3. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010;375:594-605.
4. Kia L, Rinella ME. Interpretation and management of hepatic abnormalities in pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1392-1398.
5. Bacq Y, Zarka O, Brechot JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, Weill J. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996;23:1030-1034.
6. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51:876-880.
7. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474.
8. Wikstrom Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013;120:717-723.
9. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-1021.
10. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-2066.
11. Marschall HU, Wikstrom Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58:1385-1391.
12. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2013.
13. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, Nicastri PL, et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2012.
14. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *Bmj* 2012;344:e3799.
15. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD000493.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
17. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
18. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-192.

19. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, System UKOS. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008;57:951-956.
20. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723-1731.
21. Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008;196:599-608.
22. Wikstrom Shemer EA, Thorsell M, Marschall HU, Kaijser M. 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.
23. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2011;18:e394-398.
24. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006;5:231-236.
25. Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006;5:190-197.
26. Naver L, Bohlin AB, Albert J, Flamholc L, Gisslen M, Gyllensten K, Josephson F, et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish Recommendations 2007. *Scand J Infect Dis* 2008;40:451-461.
27. Werner M, Bjornsson E, Prytz H, Lindgren S, Almer S, Broome U, Wallerstedt S, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:986-991.
28. Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, Rust C, Franke A, Schreiber S, Berg T, et al. Pregnancy in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2011;60:1117-1121.
29. Ludvigsson JF, Bergquist A, Ajne G, Kane S, Ekbohm A, Stephansson O. A Population-based Cohort Study of Pregnancy Outcomes Among Women With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013.
30. Blume C, Sensoy A, Gross MM, Guenter HH, Haller H, Manns MP, Schwarz A, et al. A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95:222-227.

*