

Aus der Klinik für Geburtsmedizin Charité Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Studie über 5 Jahre
zum Management der Schwangerschaftscholestase
an den Geburtskliniken der Charité**

**Retrospective study about
management of intrahepatic cholestasis of pregnancy
at the obstetric clinics of Charité in a period of 5 years**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tita-Antonia Hagen

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. November 2022

Widmung

Meinen geliebten Eltern

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Abstrakt	6
Abstract	8
1 Einleitung	10
1.1 Allgemeines und Historisches zur intrahepatischen Schwangerschaftscholestase (ICP)	10
1.2 Epidemiologie der ICP	10
1.3 Ätiologie der ICP	11
1.4 Symptome bei ICP	13
1.5 Diagnostik der ICP	14
1.5.1 Laborwerte bei ICP	15
1.5.2 Diagnosekriterien in Leitlinien zur ICP	16
1.5.3 Differentialdiagnostik der ICP	17
1.6 Therapie bei ICP	19
1.6.1 Ursodeoxycholsäure	19
1.6.2 Plasmaaustausch	21
1.7 Risiken der ICP	22
1.7.1 Fetale Risiken	22
1.7.1.1 Frühgeburt	23
1.7.1.2 Intrauteriner Fruchttod	24
1.7.1.3 Erklärungsansätze für die Komplikationen bei ICP	25
1.7.2 Maternale Risiken	27
1.8 Management der ICP	29
1.8.1 Aktives vs. exspektatives Management bei ICP	29
1.8.2 Zeitpunkt der Schwangerschaftsbeendigung	31
1.8.3 Aktives Management bei ICP in Leitlinien	33
1.8.4 Management anhand der maternalen Gallensäure-Werte	33
1.8.5 Folgen des aktiven Managements bei ICP	34
1.9 Überleitung zum Thema der vorliegenden Arbeit	36
2 Patientinnen und Methoden	37
2.1 Patientinnenrekrutierung	37

2.2	Einschlusskriterien.....	37
2.3	Erhobene Parameter	38
2.4	Fehlende Daten zur Geburt.....	42
2.5	Mehrfachaufnahmen.....	42
2.6	Statistische Auswertung	42
2.7	Ethikvotum.....	44
3	Ergebnisse	45
3.1	Allgemeine Beschreibung der Patientinnenkohorte.....	45
3.2	Risikofaktoren der ICP.....	46
3.2.1	ICP in Anamnese	47
3.3	Beschreibung der ICP	48
3.3.1	Zeitpunkt von Manifestation und Diagnose der ICP	48
3.3.2	Pruritus	48
3.3.3	Andere Symptome als Pruritus	49
3.3.4	Abdomen-Sonographie	49
3.4	Laborwerte	50
3.4.1	Gallensäure-Werte.....	50
3.4.1.1	Entwicklung der Gallensäure-Werte	51
3.4.1.2	Wechsel der Risikogruppe im Verlauf	52
3.4.2	Aspartataminotransferase-, Alaninaminotransferase-, Gesamtbilirubinwerte und Präeklampsie-Quotient.....	55
3.4.3	Postpartal kontrollierte Laborwerte	56
3.4.3.1	Gallensäure-Werte	56
3.4.3.2	Aspartataminotransferase-Werte.....	56
3.4.3.3	Alaninaminotransferase-Werte.....	56
3.4.3.4	Gesamtbilirubin-Werte.....	57
3.5	Fetales Monitoring.....	57
3.5.1	Sonographie.....	57
3.5.2	Kardiotokographie.....	57
3.6	Daten zur Geburt.....	58
3.6.1	Allgemeines zur Geburt	58
3.6.2	Vergleich der Studienkohorte (Gebärende) mit dem Gesamtkollektiv der Charité	59
3.6.3	Geburtsmanagement	60
3.6.3.1	Zusammenhang zwischen Geburtsmanagement und peripartalem und -natalem Ergebnis.....	60

3.6.4	Blutverlust unter Geburt	61
3.7	Daten zu den Neugeborenen	63
3.7.1	Allgemeines zu den Neugeborenen	63
3.7.2	Vergleich der Studienkohorte (Neugeborene) mit dem Gesamtkollektiv der Charité	63
3.7.3	APGAR 5' und 10'	64
3.7.4	Nabelschnur-pH-Wert	64
3.7.5	Geburtsgewicht	65
3.8	Eingetretene Risiken	65
3.8.1	Frühgeburt	66
3.8.1.1	Spontane Frühgeburten	66
3.8.1.2	Iatrogene Frühgeburten	66
3.8.2	Asphyxie	67
3.8.3	Intrauteriner Fruchttod	67
3.8.4	Verlegung auf die Neonatologie	68
3.9	Zusammenhang zwischen Risikogruppe und peripartalem und -natalem Ergebnis	69
3.10	Zusammenhang zwischen maternaler Gallensäure-Wert-Entwicklung und peripartalem und -natalem Ergebnis	69
4	Diskussion	70
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	70
4.2	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	71
4.2.1	Beschreibung der ICP	71
4.2.2	Ursodeoxycholsäure-Therapie	73
4.2.3	Entwicklung der Gallensäure-Werte	75
4.2.4	Management der ICP	78
4.2.5	Peripartale und -natale Komplikationen	80
4.3	Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit	84
4.4	Empfehlung und Ausblick	85
5	Literaturverzeichnis	87
6	Eidesstattliche Versicherung	97
7	Lebenslauf	99
8	Danksagung	101
9	Anhang	102
9.1	Statistische Bescheinigung	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der ICP in den verfügbaren Leitlinien im Vergleich.	16
Tabelle 2: DD der ICP im Überblick.....	17
Tabelle 3: Vergleich der englischsprachigen Leitlinien zur ICP hinsichtlich des Zeitpunktes und der Bedingungen für eine Schwangerschaftsbeendigung bei ICP.	33
Tabelle 4: Daten zur allgemeinen Charakterisierung der Patientinnen und der ICP-Diagnose.	45
Tabelle 5: Auffällige Befunde in der im Rahmen der Differentialdiagnostik durchgeführten Abdomensonographie für n=12.	50
Tabelle 6: Entwicklung der GS-Werte nach Gruppen (für insgesamt n=73).	52
Tabelle 7: ASAT-, ALAT- und Gesamtbilirubinwerte und der Quotient sFLT/PIGF zum Diagnosezeitpunkt, deren maximale Werte und Peakwerte im Vergleich, jeweils als Median und (IQR).	55
Tabelle 8: Daten zur Geburt in der Übersicht.	58
Tabelle 9: Anteil der Zwillingschwangerschaften und Geburtsmodi der an der Charité Gebärenden aus der Studienkohorte und aller Geburten an der Charité im Untersuchungszeitraum.....	59
Tabelle 10: Neonataler Schwangerschaftsausgang von allen Kindern, ersten und zweiten Kindern im Vergleich.	63
Tabelle 11: Die Parameter Frühgeburt <37+0 SSW, APGAR 5' <8 und Nabelschnur-pH-Wert <7,10 aller an der Charité Geborenen aus der Studienkohorte im Vergleich mit allen lebendgeborenen Kindern an der Charité (CVK und CCM) im Untersuchungszeitraum.	64
Tabelle 12: Häufigkeiten von Frühgeburt <37+0 SSW, grünem Fruchtwasser, Asphyxie und IUFT in absoluten- und Prozentzahlen bezogen auf alle Schwangeren der Studienkohorte.	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation der GS-Homöostase im Hepatozyten.	12
Abbildung 2: Wirkung von UDCA (orangene Pfeile) auf die GS-Homöostase.	20
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen maternalen GS-Werten ($\mu\text{mol/l}$) und der Wahrscheinlichkeit für Frühgeburt (A), Asphyxie (B), grünes Fruchtwasser (C) und grün gefärbte Plazenta bzw. Membranen.	23
Abbildung 4: Anteil der Patientinnen und der vorgekommenen IUFTs gestaffelt nach maximalen GS-Werten.	25
Abbildung 5: Anteil der IUFTs nach vollendeten SSW und maximalen GS-Werten.....	25
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen maximal gemessenen maternalen GS-Werten bzw. den maternalen GS-Werten zum Geburtszeitpunkt und den GS-Werten im Nabelschnurblut.....	27
Abbildung 7: Risiko einer Geburt (grün) vs. Risiko eines expektativen Verhaltens (blau) in der ICP-Gruppe für den Zeitraum zwischen der vollendeten 34. SSW und der vollendeten 40. SSW.	32
Abbildung 8: Manifestations- und Diagnosezeitpunkt der ICP in SSW im Vergleich.	48
Abbildung 9: Entwicklung des Pruritus unter UDCA-Therapie und bei Patientinnen ohne Angabe einer UDCA-Therapie.....	49
Abbildung 10: Zeitpunkt des Manifestationszeitpunkts (34/73), der Diagnose (55/73), des Therapiebeginns mit UDCA (54/73) und des GS-Peakwerts (68/73) bei den Patientinnen mit GS-Peakwert in SSW im Vergleich.	51
Abbildung 11: Entwicklung der GS-Werte (Median) über den Zeitraum von der 36. SSW bis zur 38. SSW in den Gruppen „Anstieg“, „Abfall“ und „dynamisch“.	52
Abbildung 12: Risikogruppenwechsel in den einzelnen Gruppen der GS-Wert-Entwicklung.	53
Abbildung 13: Patientinnen mit einem Wechsel in eine höhere Risikogruppe in der Übersicht.	54
Abbildung 14: Patientinnen mit einem Wechsel in eine niedrigere Risikogruppe in der Übersicht.	55
Abbildung 15: Aktives Geburtsmanagement und expektatives Vorgehen mit den jeweiligen Indikationen und Geburtsmodi in der Übersicht.	62

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABCB11	ATP binding cassette subfamily B member 11
ABCB4	ATP binding cassette subfamily B member 4
ABCC2	ATP binding cassette subfamily C member 2
ACG	American College of Gastroenterology
ALAT	Alanin-Aminotransferase
aOR	adjusted Odds Ratio
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATP8B1	ATPase class 8B member 1
BMI	Body Mass Index
BSEP	bile salt export pump
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCM	Charité Campus Mitte
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokographie
CVK	Charité Campus Virchow Klinikum
d.h.	das heißt
DD	Differentialdiagnose
dl	Deziliter
EASL	European Society for the Study of the Liver
EBV	Epstein-Barr-Virus
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
g	Gramm
GDM	Gestationsdiabetes mellitus

ggfs.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GS	Gallensäuren
GWADOH	Government of Western Australia Department of Health
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HR	Hazard Ratio
i.S.	im Sinne
ICD	International Classification of Diseases
ICP	intrahepatische Schwangerschaftscholestase
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
inkl.	inklusive
IQR	Interquartilsabstand
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IVF	In-vitro-Fertilisation
l	Liter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIGF	Placental Growth Factor
pTT	partielle Thromboplastinzeit
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RDS	respiratory distress syndrome

RR	relatives Risiko
SAMNCP	South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice
SD	Standardabweichung
sFit-1	soluble fms-like tyrosine kinase-1
SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SMFM	Society for Maternal Fetal Medicine
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TJP2	tight junction protein2
TLCA	Taurolithocholsäure
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
UDCA	Ursodeoxycholsäure
V.a.	Verdacht auf
VE	Vakuumentraktion
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Abstrakt

Einleitung: Die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP) ist die häufigste Lebererkrankung in der Schwangerschaft und manifestiert sich bei der Schwangeren typischerweise mit Pruritus. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der maternalen Gallensäurewerte und peripartalen und -natalen Komplikationen, zu denen der intrauterine Fruchttod zählt. Zur Prävention eines intrauterinen Fruchttods wird ein aktives Geburtsmanagement im Sinne einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung mittels Einleitung bzw. Sectio diskutiert.

Patientinnen und Methodik: In die retrospektive Arbeit wurden zwischen 2014 und 2018 an den Geburtskliniken der Universitätsklinik Charité Berlin betreute ICP-Patientinnen eingeschlossen. Anhand der maximalen Gallensäurewerte wurden drei Risikogruppen definiert: $< 40\mu\text{mol/l}$ (niedriges Risiko), $\geq 40\text{-}99\mu\text{mol/l}$ (mittleres Risiko), $\geq 100\mu\text{mol/l}$ (hohes Risiko). Bei Patientinnen mit mindestens zwei Gallensäurewerten wurde ein Gallensäure-Peakwert ermittelt. Diese Patientinnen wurden auf einen Wechsel der Risikogruppe im Verlauf untersucht. Der Zusammenhang zwischen der Risikogruppe bzw. der Entwicklung der Gallensäurewerte, dem Geburtsmanagement und dem peripartalen und -natalen Ergebnis sowie der Effekt der Therapie mit Ursodeoxycholsäure wurden untersucht.

Ergebnisse: Es wurden 150 Patientinnen eingeschlossen, von denen die meisten Patientinnen in der niedrigen Risikogruppe (65%) waren, gefolgt von der mittleren (27%) und hohen Risikogruppe (8%). In einem Drittel der symptomatischen Fälle lag neben der ICP eine manifeste Präeklampsie vor und in 20% der Fälle ein Gestationsdiabetes. Die Geminirrate war signifikant höher als im Gesamtkollektiv der Charité. Bei 27% der Patientinnen kam es zu einem Risikogruppenwechsel: knapp zwei Drittel dieser Patientinnen wechselten in eine höhere Risikogruppe bzw. die Entwicklung der Gallensäurewerte war dynamisch. In zwei Fällen (1,4%) kam es zu einem intrauterinen Fruchttod, jeweils bei Patientinnen der mittleren Risikogruppe. Die Patientinnen in der mittleren und hohen Risikogruppe hatten signifikant häufiger eine Frühgeburt und einen erhöhten peripartalen Blutverlust als die Patientinnen in der niedrigen Risikogruppe. Zwischen dem Geburtsmanagement und dem peripartalen und -natalen Ergebnis gab es keinen klinisch

signifikanten Zusammenhang. Eine Therapie mit Ursodeoxycholsäure hatte keinen Einfluss auf die Symptomentwicklung.

Schlussfolgerung: Bei ICP-Patientinnen ist das erhöhte Risiko für eine Präeklampsie, einen Gestationsdiabetes und eine Frühgeburt zu berücksichtigen. Zwillingschwangerschaften stellen bei ICP eine relevante Risikogruppe dar. Eine Kontrolle der Gallensäurewerte ist zu empfehlen, da ein Risikogruppenwechsel im Verlauf möglich ist und sich somit das Risiko für Komplikationen erhöht. Eine kausale Therapie zur Pruritus-Linderung existiert nicht. Prospektive Multicenter-Studien zur fetalen Überwachung bei ICP, Prädiktion und möglichen Prophylaxe sind vonnöten.

Abstract

Introduction: Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most common liver disease in pregnancy. The typical symptom is pruritus. There is a correlation between maternal bile acid levels and adverse peripartal as well as perinatal outcome which includes intrauterine death. To prevent this an early term delivery by induction or elective caesarean section is discussed.

Patients and Methods: This is a retrospective study which included patients with ICP at the obstetric clinics of the university hospital Charité Berlin in the period from 2014 until 2018. Based on maximal maternal bile acid levels three risk groups of ICP were defined: $< 40\mu\text{mol/l}$ (mild), $\geq 40\text{-}99\mu\text{mol/l}$ (moderate), $\geq 100\mu\text{mol/l}$ (high). For patients with at least two values of bile acids a peak value of bile acids was identified. Those patients were checked for a change of risk group in the course of ICP. Correlation between risk group and accordingly development of bile acids, birth management and peripartal as well as perinatal outcome was examined, as well as the effect of a therapy with ursodeoxycholic acid.

Results: Of the 150 included patients, most patients were in the mild risk group (65%), followed by patients in the moderate (27%) and high risk group (8%). In one third of symptomatic cases there was preeclampsia and 20% of patients had gestational diabetes. There were significantly more twin pregnancies compared to all women who gave birth at Charité in the study period. A change of risk group was found in 27% of patients: in nearly two thirds of these cases this change was into a higher risk group or development of bile acids was dynamic. In two cases (1,4%) there was an intrauterine death, each in the moderate risk group. In the moderate and high risk group preterm birth and increased peripartal blood loss were significantly more often than in the mild risk group. There was no clinically significant correlation between birth management and peripartal as well as perinatal outcome. Therapy with ursodeoxycholic acid did not influence development of pruritus.

Conclusion: Increased risk for preeclampsia, gestational diabetes and preterm birth in ICP should be kept in mind. Twin pregnancies are important risk groups in ICP. A checkup of bile acids is recommended as a change of risk group is possible which means a higher risk for peripartal and perinatal complications. A causal therapy to relieve from pruritus

does not exist. Prospective, multi-center studies in terms of monitoring fetuses during ICP, prediction and prevention of ICP are needed.

1 Einleitung

Lebererkrankungen in der Schwangerschaft treten bei drei Prozent aller Schwangerschaften auf (1). Darunter ist die ICP die am häufigsten vorkommende (2).

1.1 Allgemeines und Historisches zur ICP

Die Cholestase bezeichnet allgemein eine gestörte Ausscheidung der Galle (3). Diese kann bedingt sein durch eine gestörte Bildung und Sekretion der Galle bzw. deren gestörten Abfluss durch Obstruktion der Gallenwege (3). Je nach Lokalisation der Störung werden eine intra- und extrahepatische Cholestase unterschieden (3). Die ICP ist eine durch eine gestörte Sekretion der Galle erworbene intrahepatische Cholestase (3). Dabei treten die GS durch Diffusion in die Blutbahn über (3). Über die Plazenta erreichen sie den Fetus (4).

Die ICP wurde 1883 erstmalig durch Johann Friedrich Ahlberg beschrieben (5). Er berichtete von zwei Patientinnen: bei der einen kam es bei einer Gelbsucht zu einer spontanen Frühgeburt, die andere erlitt bei einem Sklerenikterus und Gallensteinen eine Totgeburt. Ahlfeld gab die Erklärungen eines anderen Geburtshelfers dazu wider (5): *„(...) und zwar sollen nach seinen Anschauungen die Vergiftung des Blutes durch Gallensäuren das Absterben des Fötus und somit wahrscheinlich auch die Frühgeburt veranlassen.“* Ahlfelds Empfehlung lautete schließlich: *„(...) ich würde, wenn nicht spontan die Frühgeburt in Gang käme, bei Gallenkolik, sobald der Uterus die Leber comprimirt [sic!] und Icterus entsteht, keinen Moment zögern, die Frühgeburt einzuleiten.“*

1.2 Epidemiologie der ICP

Die Inzidenz der ICP ist geographisch und ethnisch sehr unterschiedlich verteilt (2). Allgemein wird eine Inzidenz von 0,2% bis 2% angegeben (2). In Südamerika und Nordeuropa kommt die ICP am häufigsten vor (2). So betrug die Prävalenz der ICP in Chile 1975 14%, 1995 vier Prozent und aktueller (2017) 1% bis 10% (6-8). In Nordeuropa wird eine Inzidenz von 1% bis 1,5% angegeben, während die allgemeine Inzidenz in Europa 0,1% bis 1,5% beträgt (8-10). In den USA wird eine Zahl von 0,1%-0,7% berichtet und in Großbritannien eine Inzidenz von 0,7% (8, 11-14).

Bereits 1978 konnten Reyes et al. (6) Unterschiede in der Prävalenz der ICP bei verschiedenen Ethnien in Chile zeigen. Demnach kam eine ICP signifikant häufiger bei

Araukanerinnen (22%) vor als bei hellhäutigen Patientinnen (13%) bzw. bei den Aymara (12%). In der retrospektiven Studie von Abedin et al. (14) zur Prävalenz der ICP in South Birmingham (Großbritannien) waren pakistanische (OR 2,38) und indische Patientinnen (OR 2,02) signifikant häufiger von einer ICP betroffen als hellhäutige Patientinnen.

1.3 Ätiologie der ICP

Grundsätzlich spielen für die Entstehung der ICP verschiedene Faktoren eine Rolle. Die o.g. geographischen Unterschiede in der Inzidenz der ICP deuten auf eine genetische Komponente hin. In einer finnischen Studie kam eine ICP mehr als zehnmals häufiger bei Müttern und Schwestern von betroffenen Frauen als bei allen Schwangeren im untersuchten Zeitraum vor (15). Kürzlich sind verschiedene Mutationen bei Patientinnen mit ICP nachgewiesen worden. Dixon et al. (16) haben in einer Kohorte von ICP-Patientinnen die DNA auf Varianten in Genen geprüft, die für die Entstehung der ICP relevant sein könnten. Bei 20% der Patientinnen konnten solche gefunden werden, und bei allen Patientinnen handelte es sich um heterozygote Varianten. Am bedeutendsten, da in der untersuchten Kohorte am häufigsten (46%), wurde eine Mutation im ABCB4-Gen beschrieben, das für die Phosphatidylcholin-Flippase MDR3 kodiert (16). MDR3 ist an dem Transport von Phosphatidylcholinen der Hepatozyten in die Gallengänge beteiligt und ein Defekt dieser führt zu einer veränderten Zusammensetzung der Galle (Abb. 1) (17). Ebenso wurden Varianten im für die BSEP kodierenden ABCB11-Gen gefunden. Die BSEP hat einen maßgeblichen Anteil an der Sekretion von GS aus den Hepatozyten in die Galle (18). Bei eingeschränkter Funktion durch diese Mutation kommt es zu einer intrahepatischen Cholestase und Akkumulation von toxischen GS in den Hepatozyten (18). Außerdem fanden Dixon et al. Mutationen in ATP8B1, ABCC2 und erstmalig TJP2. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Mutationsmustern und der Höhe der Leberwerte inkl. der GS-Werte festgestellt werden. Bemerkenswert war aber, dass bei der Hälfte der Patientinnen mit Genmutationen für GS-Transporter die Familienanamnese für biliäre Erkrankungen positiv war, sodass zukünftig Patientinnen mit einer solchen Anamnese gezielt auf o.g. Mutationen gescreent werden könnten (16).

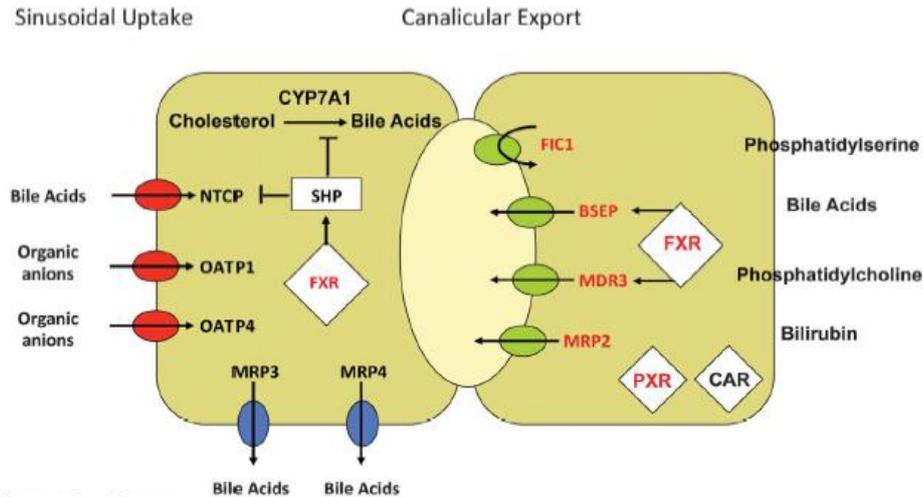


Abbildung 1(2): Regulation der GS-Homöostase im Hepatozyten. Der nukleäre Rezeptor FXR wirkt auf small heterodimer partner (SHP) und hemmt so bei steigenden GS-Spiegeln die GS-Synthese (2). Außerdem fördert er die GS-Sekretion in die Kanalikuli über die Transporter BSEP und MDR3 (2).

Bei Zwillingsschwangerschaften tritt eine ICP signifikant häufiger auf als bei Einlingschwangerschaften (19). Dieses Ergebnis und die Tatsache, dass eine ICP typischerweise zum Ende der Schwangerschaft auftritt, wenn die Hormonspiegel der Schwangeren am höchsten sind, stützen die Hypothese, dass Hormone für die Entwicklung einer ICP mitverantwortlich sind (20). Dabei spielen vor allem sulphatierte Progesteronmetabolite eine Rolle, die im Serum und Urin von ICP-Patientinnen erhöht sind (21). Sie können die Funktion des nukleären FXR, der zur GS-Homöostase maßgeblich beiträgt, inhibieren (22). Am Beispiel des sulfatierten Progesteronmetaboliten PM4-S wurde gezeigt, dass diese signifikant den GS-Transport über die BSEP reduzieren können (23).

Bei Schwangeren mit ICP sind sowohl der Selen- als auch Vitamin D3-Spiegel im Serum signifikant niedriger als in normalen Schwangerschaften, weswegen ein Vitamin D- bzw. Selenmangel mögliche Risikofaktoren für eine ICP sein könnten (24, 25). Es wird eine saisonale Häufung für die ICP im Winter diskutiert (2). Da im Winter die Vitamin-D- und Selenpiegel allgemein niedriger sind, könnten sich die genannten ätiologischen Faktoren bedingen (2, 24).

Hepatobiliäre Vorerkrankungen erhöhten in einer großen Kohortenstudie das Risiko für eine ICP um das Zweifache (OR 1,98) (26). Dabei prädisponierten vor allem eine chronische Hepatitis (OR 8,66), HCV-Infektion (OR 5,76) und eine präexistente Cholelithiasis (OR 3,29) für eine spätere ICP. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine ICP nach IVF bei Einlingschwangerschaften (RR 3,8) (27). Bei Zwillingsschwangerschaften nach IVF kam

eine ICP ebenso häufiger vor als in der Kontrollgruppe ohne IVF (10% vs. 5%), allerdings ohne statistische Signifikanz.

Eine große Kohortenstudie in Schweden untersuchte Einlingsschwangerschaften über zwölf Jahre und beschrieb 2013 erstmalig, dass Frauen mit ICP ein signifikant erhöhtes Risiko für einen GDM und eine Präeklampsie hatten (28). Zu beachten ist hierbei, dass die Diagnose eines GDM und einer Präeklampsie lediglich anhand der ICD-Codierungen vorgenommen wurden. Die Neugeborenen der Patientinnen mit ICP hatten ein erhöhtes Risiko (aOR 2,27), „large for gestational age“ (hier Gewicht >zwei SD über dem Mediangewicht des Gestationsalters) zu sein. Das Risiko war auch nach Adjustierung der Schwangeren mit GDM erhöht (aOR 2,22). Martineau et al. (29) konnten zeigen, dass Schwangere mit ICP (Einlingsschwangerschaft) einen signifikant höheren postprandialen Blutzuckerspiegel als Schwangere ohne ICP haben. Außerdem hatten Patientinnen mit ICP eine 30-prozentige Inzidenz für einen GDM, während bei keiner der Schwangeren ohne ICP ein GDM vorlag. Es scheint also Zusammenhänge zwischen einem GDM und der ICP zu geben. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist die herabgesetzte Funktion des FXR bei ICP, der auch eine Rolle im Glucosestoffwechsel spielt (30).

Eine weitere retrospektive Studie untersuchte den genauen Zusammenhang zwischen ICP und einer Präeklampsie (31). Dabei kam eine Präeklampsie bei Patientinnen mit ICP (sowohl Einlings- als auch Zwillingschwangerschaften) signifikant häufiger (Einlinge: 7% vs. 2%; Zwillinge: 33% vs. 6%) vor als in der gesunden Kontrollgruppe. Ebenso war die Präeklampsie bei Patientinnen mit ICP signifikant häufiger schwerwiegend. Der Schweregrad der ICP (gemessen an den GS-Werten zum Diagnosezeitpunkt) korrelierte mit der Inzidenz einer Präeklampsie. Bezüglich des Zusammenhangs von Präeklampsie und ICP vermuteten die Autoren, dass bei ICP vermehrt sFLT-1 produziert werden könnte, da es durch hohe GS-Spiegel zu oxidativen Schäden in der Plazenta kommt, wie im Tiermodell gezeigt wurde (32, 33). s-FLT-1 wiederum spielt eine pathophysiologische Rolle bei der Präeklampsie (31).

1.4 Symptome bei ICP

Charakteristisch für die ICP ist ein starker Pruritus, der typischerweise an Händen bzw. Füßen auftritt, sich grundsätzlich aber am gesamten Körper manifestieren kann (2, 34). Die Suche nach möglichen Pruritogenen bei ICP ist Gegenstand der Forschung. Varadi

(35) konnte erstmalig nachweisen, dass unter experimentellen Bedingungen auf der Haut applizierte GS Pruritus induzieren, dabei vor allem freie Dihydroxy-GS (Chenodeoxycholsäure, Deoxycholsäure). Lysophosphatidsäuren und sulfatierte Progesteronmetabolite konnten als pruritogen bei ICP identifiziert werden (36, 37). Bei ICP sind die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-12, Interleukin-18 und TNF-alpha im Serum erhöht, vor allem bei schwerer ICP (GS-Werte $\geq 40 \mu\text{mol/l}$) (38). Auch sie könnten pruritogen wirken, da intradermal appliziertes Interleukin-2 Pruritus verursacht (39). Durch den ausgeprägten Pruritus bei ICP kann es zu Unwohlsein und Schlaflosigkeit kommen (34). Neben dem Pruritus können zusätzlich Exkorationen, Prurigo-ähnliche Effloreszenzen, Schürfwunden und Spannungsblasen vorliegen (2). Ein Ausschlag darf für die Diagnose einer ICP per Definition nicht vorhanden sein (34). Ein dunkler Urin, Steatorrhoen oder ein heller Stuhl sind weitere mögliche Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten (2, 34). Ein Ikterus wird eher selten beschrieben (2).

Die Symptome einer ICP beginnen im Mittel in der 34. SSW und damit im dritten Trimenon (34). Bei HCV-positiven Patientinnen kann sich eine ICP auch schon in der 29. SSW manifestieren (34). Ebenso können bei Schwangeren mit Mehrlingsschwangerschaften schon früher Symptome der ICP auftreten (2). Es gibt Hinweise in der Literatur darauf, dass der Zeitpunkt des Symptombeginns den Schweregrad der ICP bedingt. So konnten z.B. Kawakita et al. (12) zeigen, dass Patientinnen mit GS-Werten $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ einen signifikant früheren Erkrankungsbeginn hatten als Patientinnen mit GS-Werten $< 40 \mu\text{mol/l}$. Auch bei Glantz et al. (9) war eine schwere Form der ICP (definiert als ICP mit GS-Werten $\geq 40 \mu\text{mol/l}$) mit dem spätesten Beginn des Pruritus in der Kohorte (im Mittel vollendete 33. SSW) vergesellschaftet, auch wenn dies nicht signifikant war. Laut einer Studie kann ein Anstieg der GS-Werte der Manifestation des Pruritus vorausgehen (40). Glantz et al. (9) konnten eine signifikante positive Korrelation zwischen subjektivem Pruritusempfinden anhand einer visuellen Analogskala und der Höhe der gemessenen GS-Werte feststellen. Typischerweise sistieren die Symptome einer ICP ab dem Zeitpunkt der Geburt (2, 34).

1.5 Diagnostik der ICP

Die ICP gilt als Ausschlussdiagnose (34). Die Diagnose kann gestellt werden, wenn der charakteristische Pruritus zusammen mit erhöhten Leberwerten vorliegt, und DD, die den Pruritus bzw. die pathologischen Leberwertveränderungen alternativ verursachen könnten, ausgeschlossen wurden (34).

1.5.1 Laborwerte bei ICP

Als am sensitivsten für die Diagnose einer ICP gelten die Gesamt-GS-Werte im Serum (41). Je nach Messtechnik und je nachdem, ob die Patientin nüchtern ist oder nicht, variieren die Normwerte von 10 bis 14 $\mu\text{mol/l}$ (2). Bei einer ICP ist ein Anstieg der primären GS um das Hundertfache möglich (34). Als besonders erhöht wurde dabei die mit Taurin oder Glycerin konjugierte primäre GS Cholsäure nachgewiesen (42). Dass die GS-Werte im Serum erhöht sind, liegt daran, dass sie durch den gestörten Transport von den Hepatozyten über die Gallengänge in die Gallenblase stattdessen ins Blut übergehen (2).

Von den Leberwerten sind vor allem die Werte der Transaminasen ALAT und ASAT für die Diagnostik der ICP relevant. Sie steigen während einer ICP moderat um etwa das Dreifache an (34). Die ALAT-Werte sind in der Diagnostik der ICP sensitiver als die ASAT-Werte (43). Die Alkalische Phosphatase ist zur Diagnose einer ICP nicht geeignet, da sie während der Schwangerschaft in supraphysiologischen Mengen in der Plazenta synthetisiert wird (2). Auch die Messung der GGT gehört nicht zur Routinediagnostik der ICP (2). Sie kann dann relevant werden, wenn genetische Ursachen die ICP bedingen, denn sie ist bei Patientinnen mit Mutationen im ABCB4-Gen eher erhöht (2). Eine Erhöhung des Bilirubins ist bei zehn Prozent der Patientinnen mit ICP möglich und betrifft eher das konjugierte Bilirubin (2, 43). Die Leitlinie zur ICP der SAMNCP (44) weist darauf hin, dass in schweren Fällen (GS-Werte $>40\mu\text{mol/l}$) die Prothrombinzeit verlängert sein könne, und empfiehlt deswegen bei schwerer ICP die Überprüfung der Prothrombinzeit nach Diagnose der ICP und vor der Geburt. Das RCOG (45) spricht sich für die Überprüfung der Gerinnungswerte bei abnormalen Leberwerten aus. Laut der EASL (46) solle die Prothrombinzeit bei persistierendem Pruritus bei normalen Leberwerten überprüft werden.

In jüngster Entwicklung wurde die Lysophospholipase D Autotaxin als sensitiver und zugleich spezifischer Marker der ICP untersucht (36). Sie wandelt Lysophosphatidylcholin durch Spaltung in Lysophosphatidsäure und Cholin um (47). Lysophosphatidsäure wiederum gilt im Mausmodell als pruritogen und ist im Serum von Schwangeren mit ICP signifikant erhöht (48). Von Vorteil an der Messung von Autotaxin verglichen mit dem Gesamt-GS-Spiegel ist, dass es unabhängig von äußeren Einflüssen wie zirkadianem Rhythmus und Nahrungsaufnahme zu sein scheint (36). Autotaxin steigt mit fortgeschrittenem Gestationsalter an und ist bei Schwangeren mit ICP signifikant gegenüber

Vergleichsgruppen erhöht (36). Vor allem die Kombination der Gesamt-GS-Spiegel und des Autotaxinwertes konnte die Diagnose einer ICP präzisieren (36). Zu beachten ist, dass die Autotaxinspiegel im Serum auch bei Einnahme oraler Kontrazeptiva und bei anderen cholestatischen Erkrankungen mit Pruritus erhöht sind (36, 49). Die Aussagekraft der Autotaxinmessung bei ICP muss in größeren Studien bestärkt werden und zur Etablierung in der klinischen Routine ein einfaches Testverfahren für die Autotaxinmessung entwickelt werden (36). Als prognostische Marker wurden unter Studienbedingungen weiterhin verschiedene Progesteronmetabolite gefunden, die im Serum von Patientinnen, die im Verlauf an einer ICP erkranken, bereits vor dem Eintritt der Symptome signifikant gegenüber gesunden Kontrollgruppen erhöht sind (37).

Typischerweise normalisieren sich die Leber- und GS-Werte bei ICP postpartal (2). In der Literatur werden aber auch einige wenige Fälle mit verzögerter Normalisierung dieser erst vier bis sechs Wochen postpartal bzw. postpartaler Verschlechterung beschrieben (34, 50, 51)

1.5.2 Diagnosekriterien in Leitlinien zur ICP

Grundsätzlich unterscheiden sich die verfügbaren Leitlinien zur ICP hinsichtlich der Diagnosekriterien, was eine einheitliche Diagnose erschwert (52). Konsens besteht darin, die ICP am Pruritus und erhöhten Leberwerten festzumachen, siehe Tab. 1.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der ICP in den verfügbaren Leitlinien im Vergleich.

Leitlinie (Ort)	Diagnosekriterien der ICP
ACG (USA) (53)	Pruritus, der postpartal sistiert, und GS-Werte >10µmol/l.
RCOG (Großbritannien) (45)	Pruritus und erhöhte Transaminasen-, GGT- und/oder GS-Werte. DD des Pruritus sind ausgeschlossen und beides normalisiert sich postpartal.
SAMNCP (Südaustralien) (44)	Pruritus ohne Ausschlag und GS-Werte >15µmol/l.
GWADOH (Westaustralien) (54)	Pruritus ohne Ausschlag und erhöhte Transaminasen-, GGT- oder GS-Werte (>10µmol/l). Für beides sind DD ausgeschlossen.

SMFM (USA) (55)	Pruritus ohne Ausschlag und GS-Werte >10µmol/l.
EASL (Europa) (46)	Pruritus und GS-Werte ≥11µmol/l. DD des Pruritus sind ausgeschlossen.

1.5.3 Differentialdiagnostik der ICP

Zur Differentialdiagnostik der ICP gehört eine Leberultraschalluntersuchung (34). In einer Studie wurden bei 13% der ICP-Patientinnen Gallensteine entdeckt (56). Grundsätzlich stellen sich die Gallenwege sonographisch bei ICP unauffällig dar, das Gallenblasenvolumen ist allerdings signifikant gegenüber gesunden Kontrollgruppen erhöht, sowohl im nüchternen Zustand als auch postprandial (57).

Weiterhin sollten zur Differentialdiagnostik serologische Testungen auf Hepatitis A, B, C und E, ebenso für EBV und CMV, durchgeführt werden (34). Auch die Suche nach Autoantikörpern gegen Strukturen in der Leber gehört zur Differentialdiagnostik bei V.a. ICP (34). Wesentliche DD der ICP sind: Pruritus gravidarum, die polymorphe Schwangerschaftsdermatose (polymorphic eruption of pregnancy=PEP/pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy=PUPP), allergische Reaktionen, die akute Schwangerschaftsfettleber, das HELLP-Syndrom, die Präeklampsie, virale Hepatitiden, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis (2, 44). Tab. 2 fasst die wesentlichen Charakteristika der jeweiligen DD zusammen (vgl.2, 58).

Tabelle 2 (vgl. (2)): DD der ICP im Überblick.

DD	Zeitpunkt Schwangerschaft	Klinik	Abgrenzung zur ICP
<u>Auslöser von Pruritus unabhängig von Schwangerschaft</u> allergische Reaktion	jederzeit möglich	Pruritus	Allergenkontakt; makulopapulöser Ausschlag

<u>Auslöser von Pruritus in Schwangerschaft</u> Pruritus gravidarum polymorphe Schwangerschaftsdermatose	 drittes Trimester drittes Trimester	 Pruritus Pruritus	 Leberwerte und GS-Werte unauffällig urtikarielle Papeln bzw. Plaques, Vesiculae, die an Striae mit typischer Nabelaussparung auftreten
<u>Lebererkrankungen unabhängig von Schwangerschaft</u> virale Hepatitiden primär biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Autoimmunhepatitis Gallenwegsobstruktion	 präexistent präexistent präexistent präexistent	 Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen, Ikterus Abgeschlagenheit, Pruritus, Ikterus Abgeschlagenheit, Übelkeit, Ikterus Bauchschmerzen, dunkel gefärbter Urin, heller Stuhl	 akut positive Serologie bzw. PCR evtl. anamnestisch weitere Autoimmunerkrankungen; positive Autoantikörper evtl. anamnestisch weitere Autoimmunerkrankungen; positive Autoantikörper sonographisch Konkrement in Gallenwegen
<u>schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen</u>			

akute Schwangerschaftsfettleber	drittes Trimester	Übelkeit/Erbrechen, Bauch- und Kopfschmerzen, Polyurie und dipsie	schwerwiegendere Klinik; Nierenfunktionsstörungen, Koagulopathien, Hypoglykämie, Präeklampsie sind möglich
HELLP	zweites/drittes Trimester	Kopf- und epigastrische Schmerzen, Sehstörungen, Bluthochdruck, Proteinurie,	Bluthochdruck, Proteinurie
Präeklampsie	zweites/drittes Trimester	Übelkeit/Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Sehstörungen, Bluthochdruck, Proteinurie, Ödeme, Koagulopathie	Bluthochdruck, Proteinurie

1.6 Therapie bei ICP

Die Therapie bei ICP ist bis dato lediglich symptomatisch und dient der Linderung des Pruritus der Schwangeren (59). Verschiedene Wirkstoffe stehen dafür zur Verfügung: UDCA, Rifampicin, Cholestyramin, S-Adenosyl-L-Methionin, Dexamethason, Antihistaminika und topische Cremes (2). UDCA wurde von den genannten Wirkstoffen am meisten in Studien untersucht und hat sich dabei in der Therapie der ICP als am effektivsten erwiesen (2).

1.6.1 UDCA

Der handelsübliche Name in Deutschland für UDCA ist Ursafalk (60). Je nach Ausprägung der maternalen Symptome kann eine Dosis von 500mg bis 2g pro Tag verabreicht werden (2). Laut einer Umfrage unter 215 Geburtshelfern/Hebammen in Großbritannien greifen 97% der Geburtshelfer und 78% der Hebammen auf die Verschreibung von UDCA zurück (61). Alle sechs englischsprachigen verfügbaren Leitlinien (ACG, EASL, GWADOH, RCOG, SAMNCP, SMFM) zur ICP empfehlen UDCA bei ICP als Mittel der Wahl (44-46, 52-55). Die Indikationen für die Verschreibung von UDCA umfassen kleine Cholesterin-Gallensteine, eine Gallenrefluxgastritis und die primäre biliäre Zirrhose, sodass die Verwendung von UDCA in der Schwangerschaft als Off-Label-Use einzustufen ist (60). Unerwünschte Nebenwirkungen für den Fetus sind nicht beschrieben

(34, 59, 60). UDCA ist eine hydrophile GS, die physiologisch im Körper synthetisiert wird (34). Durch Verdrängung verringert sie den Anteil der toxischen hydrophoben GS am Gesamt-GS-Pool (34). Sie steigert die GS-Exkretion durch Hochregulierung verschiedener Enzyme, wie Abb. 2 zeigt (62-66). Außerdem trägt sie zur Plasmamembranstabilisierung und zum Schutz von Cholangiozyten und Hepatozyten bei (67, 68). Grundsätzlich wird UDCA von den Patientinnen gut vertragen, Nebenwirkungen sind vor allem gastro-intestinaler Art wie beispielsweise Diarrhöen und Erbrechen (59, 69, 70).

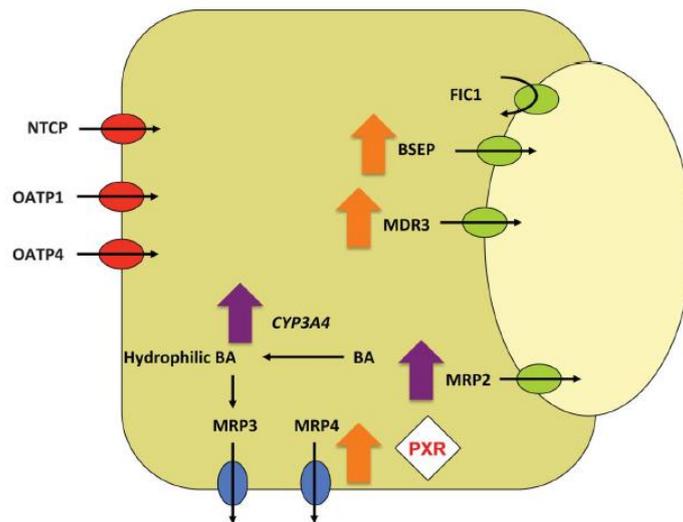


Abbildung 2 (2): Wirkung von UDCA (orangene Pfeile) auf die GS-Homöostase. UDCA fördert die Expression von MDR3 und BSEP und damit die GS-Sekretion in die Kanälkuli, sodass diese nicht im Hepatozyten akkumulieren (2). Ebenso wird durch UDCA der Transport über Multidrug-resistance related protein 4 (MRP4) in der basolateralen Membran gesteigert (2).

Trotz der Beliebtheit von UDCA als Therapie bei ICP wird die klinische Evidenz insgesamt kontrovers diskutiert. In einer placebokontrollierten Studie mit 130 Patientinnen wurden die Effekte von UDCA (1g/Tag) und Dexamethason (12mg/Tag) auf den maternalen Pruritus, die Entwicklung der ASAT-, ALAT-, Bilirubin- und GS-Werte und das Auftreten von fetalen Komplikationen verglichen (69). Auf die Gesamtkohorte bezogen zeigten sich durch UDCA verglichen mit einer Placebogabe lediglich signifikante Änderungen der ALAT- und Bilirubinwerte. Dexamethason hatte keinen Einfluss auf Laborparameter und Pruritus. Bei Patientinnen mit schwerer ICP (in dieser Studie GS-Werte $\geq 40 \mu\text{mol/l}$) reduzierte UDCA sowohl alle Laborparameter als auch den Pruritus signifikant, dabei insgesamt mehr als Dexamethason. Dexamethason hatte in dieser Subgruppe einen signifikanten Effekt auf die GS- und Bilirubinwerte. Die Autoren beobachteten bei den Patientinnen mit schwerer ICP unter UDCA-Einnahme zunächst einen Anstieg der GS-Werte und dann einen konsequenten Abfall dieser. Auch der Juckreiz verschlechterte sich unter

UDCA bei diesen Patientinnen zunächst, wonach er sich konsequent verbesserte. Bei den Patientinnen mit schwerer ICP und einer Dexamethasoneinnahme hingegen stiegen die GS-Werte nach einem initialen Abfall wieder an. Die Autoren der Studie vermuteten nach UDCA-Einnahme eine Dosisakkumulation und damit einen Anstieg der Gesamt-GS-Spiegel und empfahlen eine erneute Messung der GS-Werte frühestens eine Woche nach Therapiebeginn. Hinsichtlich fetaler Komplikationen (spontane Frühgeburt, Asphyxie, Mekoniumabgang) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Therapien, auch nicht bei den Patientinnen mit schwerer ICP. Der Einfluss von Glukokortikoiden auf die fetale Größenentwicklung, inkl. des Kopfumfangs, ist beim Vergleich von Dexamethason mit UDCA zu berücksichtigen (71).

Chappell et al. (70) fanden 2012 mit einer randomisierten, verblindeten und placebokontrollierten Studie einen signifikant Pruritus lindernden Effekt und einen signifikant selteneren Mekoniumabgang unter Geburt durch UDCA (Startdosis 1g/Tag). Eine klinisch bedeutsame Reduktion des Pruritus (definiert als eine Verbesserung um 30mm auf einer visuell analogen Skala) wurde allerdings nur bei 32% der Patientinnen erreicht. Eine aktuelle randomisierte, placebokontrollierte, doppelt-verblindete Studie namens „Phase III trial in intrahepatic cholestasis of pregnancy to evaluate ursodeoxycholic acid in improving perinatal outcomes“ (PITCHES) (72) untersuchte UDCA (Startdosis 1g/Tag) an über 600 Patientinnen auf einen möglichen fetoprotektiven Effekt. Bezüglich der Ausgangsparameter (IUFT oder perinataler Tod innerhalb von sieben Tagen nach Geburt, Frühgeburt und Verlegung auf die Neonatologie) unterschieden sich die beiden untersuchten Kohorten unabhängig vom Schweregrad der ICP nicht (23% in UDCA-Gruppe vs. 27% in Placebogruppe mit eingetretenen Ausgangsparametern). Wenn auch diese Studie einen signifikanten Effekt von UDCA auf die Reduktion des Pruritus zeigte, war dieser wiederum in den meisten Fällen klinisch nicht bedeutsam.

1.6.2 Plasmaaustausch

Ein neuer Therapieansatz bei ICP ist der Plasmaaustausch, der die Pruritogene aus dem Plasma der Patientin extrakorporal eliminieren und damit den Juckreiz insgesamt lindern soll (73). Der Plasmaaustausch findet bei Schwangeren nur sehr zurückhaltend, vor allem bei Autoimmunerkrankungen, ausgeprägten Gerinnungsstörungen und unter Studienbedingungen, Anwendung. Ein therapeutischer Plasmaaustausch wurde an vier ICP-Patientinnen mit persistierend hohen GS-Werten $>100\mu\text{mol/l}$ trotz Pharmakotherapie mit

UDCA und Rifampicin untersucht (73). Dabei konnte der Plasmaaustausch den Pruritus lindern, allerdings waren die Dauer und das Ausmaß des Effektes unterschiedlich. Zudem wurden abgesehen von UDCA die GS-Spiegel gesenkt, am meisten die für die ICP pathophysiologisch relevante Cholsäure. Dennoch sanken die GS-Spiegel in keinem Fall durch den Plasmaaustausch in den Normbereich. Auch eine signifikante Reduktion der sulphatierten Progesteronmetabolite wurde herbeigeführt. Die Aktivität von Autotaxin wurde insgesamt reduziert, wenn auch nicht signifikant.

1.7 Risiken der ICP

1.7.1 Fetale Risiken

Die ICP ist mit verschiedenen Risiken für den Feten assoziiert. Dazu zählen Frühgeburt (4-60%), grünes Fruchtwasser (12-62%), Asphyxie (7%), fetaler Stress mit niedrigen APGAR- und Nabelschnur-pH-Werten (1-10%), eine postnatale Verlegung auf die Neonatologie (16%) und der IUFT (0,3%-7%) (10, 12, 28, 56, 72, 74-79). Grundsätzlich sind die veröffentlichten Zahlen dazu sehr verschieden, da die vorhandenen Studien keine einheitlichen Diagnosekriterien verwenden (2). Langfristig haben Kinder von Schwangeren mit ICP ein erhöhtes Risiko metabolische Störungen (80). So wurden bei diesen ein erhöhter BMI und ein erhöhter Hüften- und Taillenumfang sowie erhöhte Nüchtern-Insulinspiegel und erniedrigte HDL-Cholesterolvereife gefunden (80).

Das Risiko für fetale Komplikationen bei ICP hängt grundsätzlich von der Höhe der maternalen GS-Spiegel ab. Glantz et al. (9) konnten 2004 erstmalig zeigen, dass das Risiko für fetale Komplikationen bei Patientinnen mit Nüchtern-GS-Werten $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ signifikant erhöht war. Konkret stieg bei diesen Patientinnen das Risiko für fetale Komplikationen (hier Frühgeburt, Asphyxie, grünes Fruchtwasser) bei jeder Zunahme der GS-Werte um $1 \mu\text{mol/l}$ um ein bis zwei Prozent an, siehe Abb. 3. Bei Patientinnen mit GS-Werten $< 40 \mu\text{mol/l}$ war das Risiko für fetale Komplikationen vergleichbar mit gesunden Schwangeren.

In der Folge untersuchten Geenes et al. (81) in Großbritannien ausschließlich Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft und einer schweren ICP ($n=669$), d.h. mit nicht nüchtern kontrollierten GS-Werten $\geq 40 \mu\text{mol/l}$. Die auf der Grundlage der Studie geschätzte Inzidenz einer schweren ICP in Großbritannien betrug 1/1000 Schwangeren. Verglichen mit der Kontrollgruppe bestehend aus gesunden Schwangeren hatten die Patientinnen mit schwerer ICP ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (25% vs. 7%), sowohl spontan als auch iatrogen, für eine Verlegung der Neugeborenen auf die Neonatologie

(12% vs. 6%) und einen IUFT (2% vs. 0,5%). Das Risiko für eine (spontane) Frühgeburt, einen IUFT und grünes Fruchtwasser korrelierte signifikant mit der Höhe der GS-Werte.

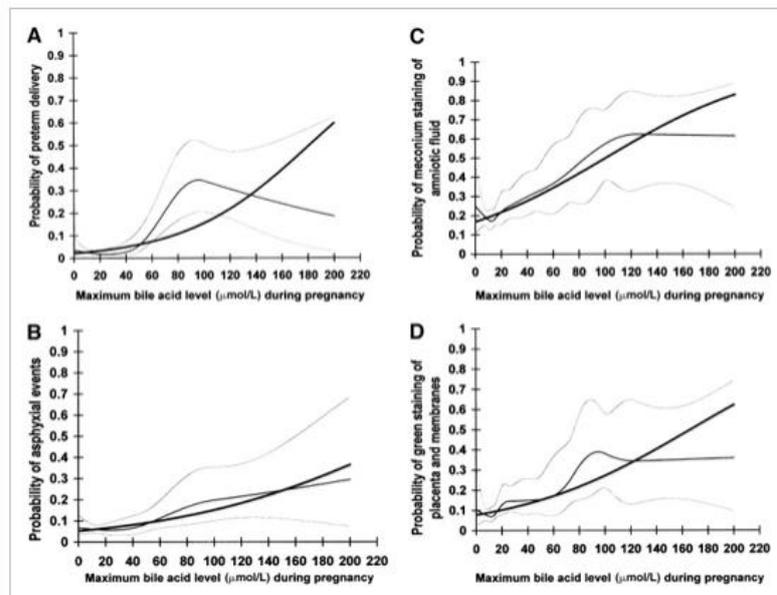


Abbildung 3 (9): Zusammenhang zwischen maternalen GS-Werten ($\mu\text{mol/l}$) und der Wahrscheinlichkeit für Frühgeburt (A), Asphyxie (B), grünes Fruchtwasser (C) und grün gefärbte Plazenta bzw. Membranen.

1.7.1.1 Frühgeburt

In der Kohortenstudie von Wikström Shemer et al. (28) hatten ICP-Patientinnen (Einlingschwangerschaften) verglichen mit Schwangeren ohne ICP ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt zwischen 32+0 SSW bis 36+6 SSW (aOR 3,30). Das Risiko für eine Frühgeburt vor diesem Zeitraum war verglichen mit der Vergleichskohorte niedriger (aOR 0,47). Insgesamt war das Risiko bei den Schwangeren mit ICP für eine iatrogene Frühgeburt (aOR 5,95) deutlich größer als für eine spontane (aOR 1,60). Auch die Meta-Analyse von Ovadia et al. (82) zeigte ein erhöhtes Risiko (OR 3,54) für eine Frühgeburt bei ICP, sowohl spontan (OR 3,47) als auch iatrogen (OR 3,65). Dabei konnte für Einlingschwangerschaften kein Laborparameter (maximale Werte von GS, ALAT, ASAT, Bilirubin) gefunden werden, der stark mit dem Risiko für eine Frühgeburt korrelierte. Dennoch stieg das Risiko für eine Frühgeburt grundsätzlich mit steigenden maximalen maternalen GS-Werten und für eine spontane Frühgeburt zusätzlich mit zunehmendem Gestationsalter. Eine iatrogene Frühgeburt kam sowohl bei Patientinnen mit maximalen GS-Werten $<40\mu\text{mol/l}$ (17%) als auch zwischen 40 und $99\mu\text{mol/l}$ (19%) und $\geq 100\mu\text{mol/l}$ (31%) häufig vor.

1.7.1.2 IUFT

Eine besonders gefürchtete Komplikation der ICP ist der IUFT. 2007 wurde die ICP offiziell zu einer IUFT verursachenden Erkrankung erklärt (83). Geenes et al. (81) konnten als Erste 2014 einen signifikanten Zusammenhang zwischen schwerer ICP und IUFT zeigen. Bei insgesamt zehn IUFTs hatten sieben der betroffenen Patientinnen Begleiterkrankungen wie z.B. eine Präeklampsie oder einen GDM. Die maximalen GS-Werte der betroffenen Patientinnen waren durchschnittlich (Median) signifikant höher als bei den Patientinnen mit Lebendgeborenen ($137\mu\text{mol/l}$ vs. $72\mu\text{mol/l}$). Ovadia et al. (82) legten in einer Meta-Analyse mit 5269 Patientinnen erstmalig einen Cut-Off-Wert für maternale GS-Werte fest, der das Risiko eines IUFTs bei Einlingsschwangerschaften vorhersagt. Bei Patientinnen mit maximalen GS-Werten $\geq 100\mu\text{mol/l}$, unabhängig davon, ob im nüchternen oder postprandialen Zustand gemessen, stieg das Risiko für einen IUFT signifikant (Abb. 4). Verglichen mit nationalen Prävalenzen eines IUFT war bei Patientinnen mit maximalen GS-Werten unter dem Cut-Off-Wert bei Einlingsschwangerschaften bis zur vollendeten 39. SSW das Risiko für einen IUFT nicht erhöht. Insgesamt erhöhte sich das Risiko für einen IUFT mit steigendem Gestationsalter (Abb. 5). Eine Befragung von 227 ICP-Patientinnen zu dem Ausgang ihrer Schwangerschaften ergab, dass 18 der 20 IUFTs bei ICP bei Einlingsschwangerschaft ab der vollendeten 37. SSW auftraten (56). Bei den Zwillingschwangerschaften hingegen traten alle IUFT ($n=3$) vor der vollendeten 37. SSW auf.

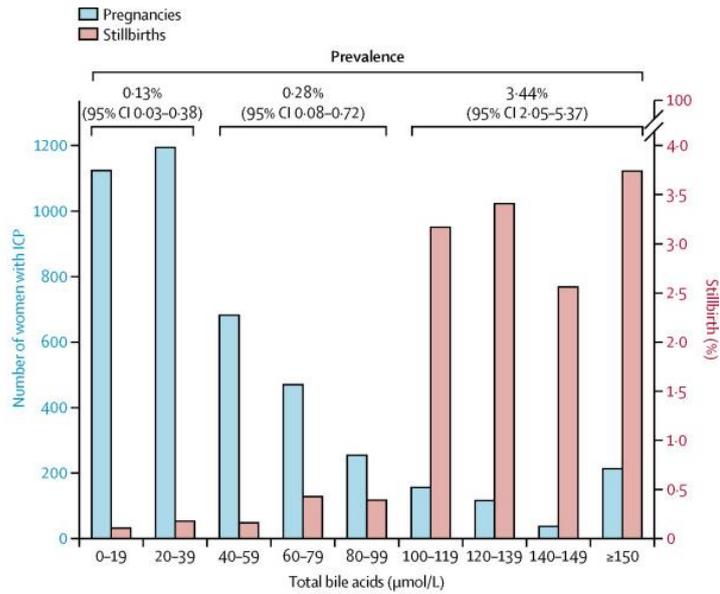


Abbildung 4 (82): Anteil der Patientinnen und der vorgekommenen IUTs gestaffelt nach maximalen GS-Werten. Insgesamt hatten deutlich mehr Patientinnen maximale GS-Werte $<100\mu\text{mol/l}$. Die Prävalenz für einen IUT war bei den Patientinnen mit maximalen GS-Werten $\geq 100\mu\text{mol/l}$ deutlich höher als bei denen mit maximalen GS-Werten $<100\mu\text{mol/l}$.

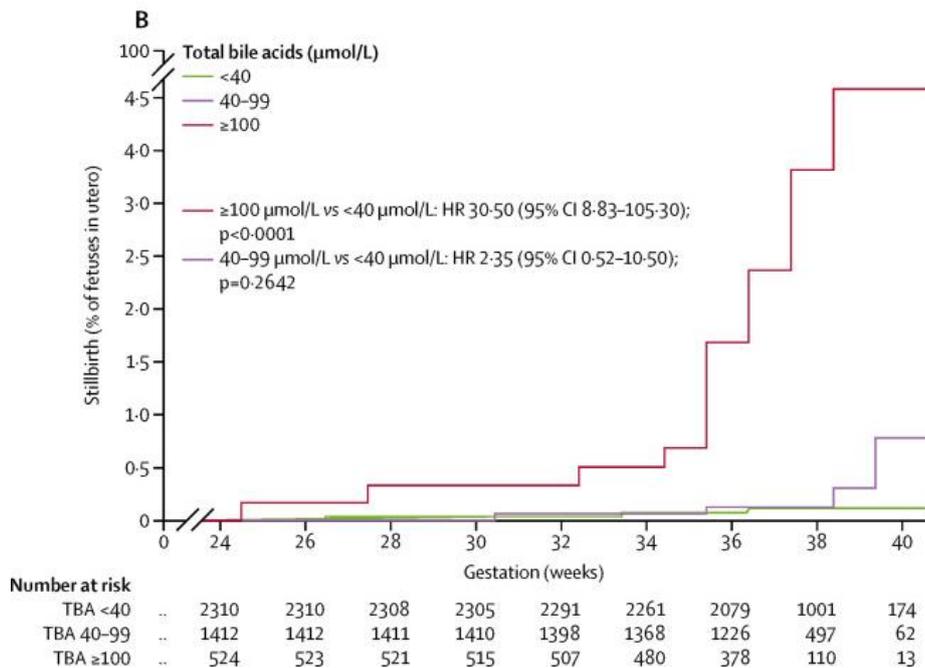


Abbildung 5 (82): Anteil der IUTs nach vollendeten SSW und maximalen GS-Werten.

1.7.1.3 Erklärungsansätze für die Komplikationen bei ICP

Die GS aus dem maternalen Blutstrom passieren die Plazenta (4). Je höher die bei der Patientin maximal gemessenen GS-Werte bzw. die GS-Werte zum Geburtszeitpunkt, desto höher sind einer retrospektiven Studie von Brouwers et al. (84) zufolge die GS-

Spiegel im Nabelschnurblut (Abb. 6). Dies wurde allerdings nur bei einer kleinen Fallzahl überprüft (n=35).

Folgende Einflüsse von GS auf die Patientin und den Feten, die die Komplikationen bei ICP bedingen könnten, werden diskutiert: spontane Frühgeburten treten bei ICP auf, da GS (am Beispiel von Cholsäure) im Myometrium in vivo und in vitro zu erhöhter Oxytocin-sensitivität und in vitro zu verstärkter Expression von Oxytocinrezeptoren führen (85). Ein Erklärungsansatz für grünes Fruchtwasser ist eine gesteigerte Darmmotilität durch GS im Feten, da im Tiermodell die Injektion hoher Dosen Cholsäure den Abgang von grünem Fruchtwasser verursachte (86). Eine Asphyxie bei ICP wird durch eine Lungenschädigung mit Surfactantmangel und Inflammation erklärt, denn im Tiermodell mit Hunden waren eine Abnahme der arteriellen Sauerstoffkonzentration und ein Lungenödem die Folge einer intratrachealen Injektion verschiedener GS (8, 87). Bei Neugeborenen mit postnatalem RDS von ICP-Patientinnen wurden in der bronchoalveolären Lavage GS nachgewiesen, während diese in zwei Kontrollgruppen bestehend aus Neugeborenen mit RDS und beatmeten Neugeborenen ohne Lungenerkrankung nicht vorhanden waren (88). Gleichzeitig waren bei Neugeborenen von ICP-Patientinnen die GS-Werte im Serum signifikant gegenüber den Kontrollgruppen erhöht, sodass vermutet wird, dass diese über den Blutkreislauf die Lunge erreichen. Das Auftreten von IUFTs bei ICP wird zum einen damit erklärt, dass es in der Plazenta durch GS (vor allem Cholsäure) dosisabhängig zu Vasokonstriktionen in Venen des Chorions und damit zu einer Mangelversorgung mit Sauerstoff des Feten kommt (89). Zum anderen inhibierte die GS Taurocholsäure im Tiermodell im fetalen Herzen Kalziumkanäle vom T-Typ, die für die fetale Entwicklung spezifisch sind, und verlängerte die PQ-Zeit (90, 91). Dies könnte die Entstehung fetaler Arrhythmien bei ICP erklären. Die gleichzeitige Gabe von UDCA wirkte im fetalen Herzen sowohl der Verlängerung der PQ-Zeit als auch der Blockade von Kalziumkanälen durch Taurocholsäure entgegen (90).

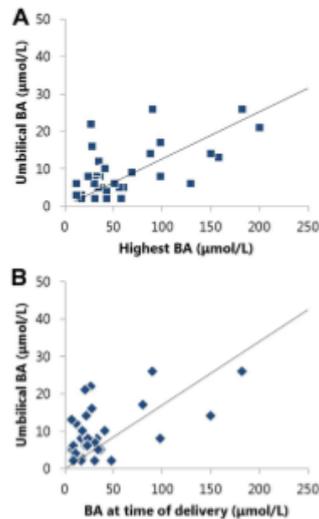


Abbildung 6 (84): Zusammenhang zwischen maximal gemessenen maternalen GS-Werten bzw. den maternalen GS-Werten zum Geburtszeitpunkt und den GS-Werten im Nabelschnurblut.

1.7.2 Maternale Risiken

Durch die verminderte enterohepatische Zirkulation von GS kann es bei der Patientin zu einer Malabsorption fettlöslicher Vitamine wie Vitamin K im terminalen Ileum kommen (2). Der Mangel an Vitamin K kann zu intra- und postpartalen Hämorrhagien führen (2, 59). Die Zahlen in Studien dazu variieren deutlich. In einer retrospektiven Studie mit Einlingschwangerschaften hatten ICP-Patientinnen verglichen mit einer Kontrollgruppe signifikant häufiger eine postpartale Hämorrhagie (25% vs. 14%), definiert als Blutverlust ≥ 500 ml unter Geburt (92). Die Autoren führten dies auf die signifikant höhere Einleitungs- und Sectorate in der ICP-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe zurück. Eine andere retrospektive Studie fand hinsichtlich des durchschnittlichen (Median) intrapartalen Blutverlustes keinen signifikanten Unterschied zwischen den ICP-Patientinnen (unabhängig vom Schweregrad) und einer Kontrollgruppe (93). DeLeon et al. (94) untersuchten retrospektiv verschiedene Gerinnungsparameter bei ICP-Patientinnen, um das Blutungsrisiko bei einer Regionalanästhesie abzuschätzen. Patientinnen mit anderen Lebererkrankungen (inkl. schwangerschaftsspezifischer Lebererkrankungen), die zu einer eingeschränkten Gerinnung führen können, und antikoagulierte Patientinnen wurden ausgeschlossen. Keine der 319 eingeschlossenen Patientinnen hatte eine abnormale Prothrombinzeit ($>14,5$ Sekunden), unabhängig von der Höhe der Leberwerte. Auch bezüglich anderer Gerinnungsparameter (pTT und Thrombozytenzahl) gab es bei keiner Patientin Auffälligkeiten. Bei 2% der Patientinnen mit Vaginalgeburt und 6% der Patientinnen mit Sectio kam es zu einer postpartalen Hämorrhagie.

Die Substitution von Vitamin K bei ICP ist also insgesamt fraglich. Die Leitlinie der GWADOH (54) empfiehlt diese grundsätzlich bei allen ICP-Patientinnen, weist aber auf die Notwendigkeit einer Aufklärung der Patientin über mangelnde Evidenz bei normaler Prothrombinzeit hin. Das RCOG, die SAMNCP und EASL empfehlen die Substitution erst bei verlängerter Prothrombinzeit (44-46).

Für ICP-Patientinnen gibt es ein Wiederholungsrisiko für eine erneute ICP in einer Folgeschwangerschaft (55). Grundsätzlich wird dieses mit 50-60% angegeben, bei einer positiven Familienanamnese sogar mit bis zu 92% (55). Patientinnen mit ICP sollten vor einer erneuten Schwangerschaft über das Wiederholungsrisiko aufgeklärt werden (2).

Es wurden Fälle beschrieben, bei denen eine orale Kontrazeption zu Pruritus und Leberwerterhöhungen bzw. zur Cholestase führte (74, 95, 96). Deswegen wird diskutiert, ob die Verwendung oraler Kontrazeptiva nach einer ICP zu empfehlen ist. Während das RCOG von östrogenhaltigen Kontrazeptiva nach einer ICP abrät, ist die orale Kontrazeption für die SMFM nach ICP nicht kontraindiziert (45, 52, 55). Die GWADOH empfiehlt statt Kombinationspillen zur Kontrazeption nach ICP niedrigdosierte östrogen- bzw. progesteronbetonte Pillen (52, 54). Eine Studie zeigte, dass Frauen nach ICP signifikant seltener die Pille zur oralen Kontrazeption nutzten als Frauen ohne ICP in der Vergangenheit (52% vs. 63%) (97). Tendenziell verhüteten die Frauen mit ICP in der Vergangenheit häufiger mittels reiner Gestagenpille als die Kontrollgruppe (21% vs. 16%) (97). Eine gründliche Kontrolle der Leberwerte bei oraler Kontrazeption nach ICP wird empfohlen (34). Bei Mölsä et al. (97) waren die Leberwerte bei Frauen mit oraler Kontrazeption nach einer Schwangerschaft mit ICP verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant häufiger erhöht (31% vs. 6%), wobei die Erhöhung der Leberwerte in keinem Fall zu Komplikationen führte.

In der großen Kohortenstudie von Marschall et al. (26) wurde außerdem gezeigt, dass ICP-Patientinnen verglichen mit Schwangeren ohne ICP ein signifikant erhöhtes Risiko (HR 2,62) für die Entwicklung hepatobiliärer Erkrankungen hatten. Das Risiko stieg dabei mit jedem Jahr nach der ICP um ca. 1%. Das höchste Risiko bestand für die Entwicklung einer chronischen Hepatitis (HR 5,96), gefolgt von einer Leberfibrose- bzw. Zirrhose (HR 5,11), Cholangitis (HR 4,22) und HCV-Infektion (HR 4,16).

1.8 Management der ICP

Die mit der ICP assoziierten fetalen und maternalen Risiken werfen die Frage auf, wie ein adäquates Management bei ICP zu gestalten ist. Dies betrifft zum einen die fetale Überwachung. Bis dato hat sich keine Methode etabliert, um gefährdete Feten zu detektieren (2). Nur eine Leitlinie (SMFM) zur ICP (55) empfiehlt eine gesonderte fetale Überwachung, weist aber auf die fehlende Evidenz dafür hin. In der Literatur wird von intrauterin verstorbenen Feten berichtet, bei denen im Verlauf die CTG-Kontrollen unauffällig waren (69). Grundsätzlich sollten ICP-Patientinnen deswegen darüber aufgeklärt werden, dass Unklarheit bezüglich des Nutzens einer gesonderten fetalen Überwachung herrscht (98).

Bezüglich des Geburtsmanagements werden ein aktives Management und ein exspektatives Vorgehen diskutiert. Das aktive Management bedeutet eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung mittels Einleitung oder elektiver Sectio, insbesondere zur Prävention eines IUFT (2). Verschiedene Studien versuchten, den optimalen Geburtszeitpunkt bei ICP zur Vorbeugung eines IUFT herauszuarbeiten, und das Ergebnis bei einem aktiven Management und exspektativen Vorgehen zu vergleichen. Grundsätzlich sind große kontrollierte randomisierte Studien zum optimalen Geburtszeitpunkt bei ICP unter ethischen Gesichtspunkten und hinsichtlich einer ausreichend großen Studienkohorte schwierig durchzuführen.

1.8.1 Aktives vs. exspektatives Management bei ICP

Die Studie von Roncaglia et al. (78) untersuchte an 206 ICP-Patientinnen von 1989 bis 1997 ein aktives Managementprotokoll. Dazu gehörten neben regelmäßigen Leberwertmessungen die wöchentliche transzervikale Amnioskopie oder Amniozentese ab der vollendeten 36. SSW (bzw. früher bei Patientinnen mit starkem Pruritus und erhöhten Transaminasen über 300mg/dl) zur Beurteilung der Fruchtwasserfarbe. Zusätzlich wurden ab dem Zeitpunkt der fetalen Lebensfähigkeit halbwochentlich Non-Stress-Tests und Messungen des Fruchtwasservolumens durchgeführt. Grundsätzlich wurde die Geburt nach der vollendeten 37. SSW und bei Diagnose nach der vollendeten 37. SSW zum Diagnosezeitpunkt eingeleitet. Indikationen für eine frühere Einleitung waren grünes Fruchtwasser in der Amnioskopie/Amniozentese und ein auffälliger Non-Stress-Test. Die Totgeburtenrate wurde mit der in der Literatur berichteten Totgeburtenrate bei ICP mit exspektativem Management zwischen 1980 und 2000 verglichen und war bei Roncaglia

et al. signifikant niedriger (0/218 vs. 14/888). Die Frühgeburtenrate war mit 27% gegenüber dem Gesamtkollektiv in der Geburtsklinik Monza (9%), in der die Studie durchgeführt wurde, signifikant erhöht.

Bei Al Shobaili et al. (99) war das Geburtsmanagement rein expektativ. Zwischen 2008 und 2010 wurden insgesamt 76 ICP-Patientinnen in die prospektive Studie (Saudi-Arabien) eingeschlossen. Der spontane Geburtsbeginn wurde bis spätestens zur vollendeten 40. SSW abgewartet, danach war eine elektive Entbindung indiziert. Bis dahin wurden die maternalen Leberwerte alle zwei bis drei Wochen, das biophysikalische Profil wöchentlich und die fetale Herzrate ebenfalls wöchentlich und ab der vollendeten 37. SSW halbwohentlich kontrolliert. Der Nabelschnurblutfluss wurde erstmalig zwischen der vollendeten 34. SSW und der vollendeten 36. SSW und erneut nach der vollendeten 38. SSW mittels Dopplersonographie gemessen. Bei auffälligen Befunden wurde der Nabelschnurblutfluss wöchentlich nach der erstmaligen Messung kontrolliert. Verglichen mit unauffälligen Schwangerschaften (n=200) war die Totgeburtenrate bei ICP nicht signifikant erhöht (1,0% vs. 1,32%). Der durchschnittliche Geburtszeitpunkt lag bei 36,63 SSW und unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Intrapartale CTG-Auffälligkeiten (11% vs. 3%) und grünes Fruchtwasser (24% vs. 3%) waren in der ICP-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant häufiger. Zudem wurden die Neugeborenen signifikant häufiger auf die Neonatologie verlegt (16% vs. 5%).

In der prospektiven Studie von Jain et al. (100) wurden insgesamt 69 ICP-Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft in Indien von 2007 bis 2008 randomisiert zwei Gruppen zugeordnet. In der einen Gruppe wurden die Patientinnen nach der vollendeten 37. SSW eingeleitet, in der anderen Gruppe wurde die spontane Geburt bis zur vollendeten 38. SSW abgewartet, mit einer fetalen Überwachung bis zu diesem Zeitpunkt. In beiden Gruppen wurden ab der vollendeten 34. SSW die maternal wahrgenommenen Kindsbewegungen täglich überprüft und das biophysikalische Profil des Feten erfasst (wöchentlich bis zur vollendeten 36. SSW und halbwohentlich danach). Es gab in der gesamten Studienkohorte keinen IUFT und hinsichtlich der Parameter zum Schwangerschaftsausgang (Geburtszeitpunkt in SSW, Einleitung, Geburtsmodus, grünes Fruchtwasser, fetaler Stress unter Geburt, IUFT, APGAR 1', APGAR 5', Nabelschnur-pH-Wert, Mekoniumaspirationssyndrom und Geburtsgewicht) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht

signifikant voneinander. Ein Neugeborenes (zwischen 37+0 SSW und 38+0 SSW geboren) verstarb postnatal an einem RDS.

Chappell et al. (70) haben Patientinnen mit ICP (Einlingsschwangerschaften) zwischen 34+1 SSW und 37+6 SSW im Zeitraum von 2008 bis 2010 in die Gruppen einer frühzeitigen Geburt (Spontanpartus bzw. eine Einleitung zwischen 37+0 und 37+6 SSW) und eines exspektativen Vorgehens (abgewarteter Spontanpartus oder Sectio nach vollendeter 39. SSW) randomisiert zugeteilt. Die Studie erstreckte sich über neun Krankenhäuser in Großbritannien. In der Gruppe mit einer frühzeitigen Geburt waren 30 Patientinnen, in der mit einem exspektativen Vorgehen 32 Patientinnen. Sowohl die maternalen als auch fetalen perinatalen Parameter (u.a. maternaler Blutverlust unter Geburt, durchschnittliches Geburtsgewicht und APGAR 5' der Neugeborenen, grünes Fruchtwasser) unterschieden sich innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikant.

Henderson et al. (101) sahen in einem Review die Evidenz für ein aktives Management bei ICP kritisch. Sie schlossen 16 Studien, die über IUFTs bei ICP berichteten, aus dem Zeitraum von 1967 bis 2011 in die Analyse ein. Sechs dieser Studien (1967 bis 1983) evaluierten die IUFT-Rate bei ICP vor Etablierung des aktiven Managements bei ICP, die anderen zehn (1983 bis 2011) danach. Die IUFT-Raten dieser beiden Gruppen wurden dann mit der allgemeinen IUFT-Rate im jeweiligen Zeitraum und Land verglichen. Dabei unterschied sich die IUFT-Rate der ersten Gruppe (1,2%) nicht signifikant von denen in 1967 (1,1%) und 2011 (0,6%) und auch die zweite Gruppe unterschied sich nicht signifikant von den allgemeinen IUFT-Raten. Die Schlussfolgerung der Autoren daraus war, dass erstens das Risiko für einen IUFT nach der vollendeten 37. SSW verglichen mit der jeweiligen Hintergrundpopulation bei ICP nicht erhöht war, und dass zweitens ein aktives Management bei ICP nicht vor einem IUFT schützte. Stattdessen wurden eine individuelle Beratung und ein individuelles Management der Patientinnen gefordert.

1.8.2 Zeitpunkt der Schwangerschaftsbeendigung

Lo et al. (102) haben 2014 in einer Modellstudie in den USA die optimale Strategie zur Beendigung der Schwangerschaft bei ICP anhand der kombinierten maternalen und fetalen „quality-adjusted life years“ ermittelt. Diese spiegeln das Produkt aus Lebenserwartung und Lebensqualität der verbleibenden Lebensjahre wider. Es wurde die

Schwangerschaftsbeendigung zwischen der vollendeten 35. SSW und der vollendeten 38. SSW mit/ohne Amniozentese zur Lungenreifepfung und mit/ohne Gabe von Steroiden evaluiert. Lo et al. ermittelten mit dieser Methode als optimale Strategie die Schwangerschaftsbeendigung nach der vollendeten 36. SSW ohne Amniozentese und ohne Gabe von Steroiden. Die Autoren nahmen anhand eines Reviews von 18 Studien zur ICP eine durchschnittliche IUFT-Rate von 1,74% bei ICP an. Das Modell ließ sich auf eine IUFT-Rate 30% über und 60% unter dieser Rate anwenden.

Puljic et al. (103) ermittelten in ihrer großen retrospektiven Fall-Kontrollstudie mit Einlingsschwangerschaften jeweils das Risiko einer Geburt und das Risiko eines exspektativen Vorgehens für den Zeitraum zwischen der vollendeten 34. SSW und der vollendeten 40. SSW. Das Risiko für eine Geburt in der jeweiligen Woche wurde anhand des Totgeburtenrisikos in der jeweiligen Woche ermittelt, das Risiko für ein exspektatives Vorgehen anhand des IUFT-Risikos in der jeweiligen Woche und dem Totgeburtenrisiko bei einer Geburt in der folgenden Woche. Da das Verhältnis dafür zum Zeitpunkt der vollendeten 36. SSW am günstigsten war, ermittelten die Autoren die vollendete 36. SSW bzw. eine sofortige Geburt bei einer Diagnose danach als optimalen Geburtszeitpunkt bei ICP (Abb. 7). Die Studie berücksichtigte allerdings nicht das perinatale Risiko als Folge einer Frühgeburt. Außerdem wurde die Diagnose ICP anhand des ICD-Codes und nicht anhand der maternalen GS-Werte festgemacht.

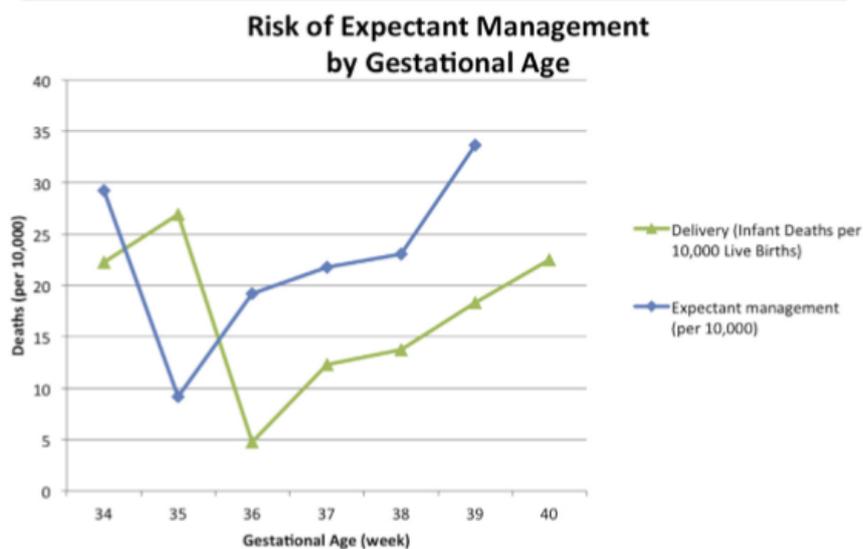


Abbildung 7 (103): Risiko einer Geburt (grün) vs. Risiko eines exspektativen Verhaltens (blau) in der ICP-Gruppe für den Zeitraum zwischen der vollendeten 34. SSW und der vollendeten 40. SSW.

1.8.3 Aktives Management bei ICP in Leitlinien

Alle sechs verfügbaren (englischsprachigen Leitlinien) zur ICP diskutieren eine frühzeitige Schwangerschaftsbeendigung. Die Zeitpunkte und Bedingungen dafür unterscheiden sich allerdings, siehe Tab. 3.

Tabelle 3: Vergleich der englischsprachigen Leitlinien zur ICP hinsichtlich des Zeitpunktes und der Bedingungen für eine Schwangerschaftsbeendigung bei ICP. /=keine Angabe, Pat.=Patientin.

Leitlinie (Ort)	Zeitpunkt der Schwangerschaftsbeendigung	zusätzliche Erläuterung zur Schwangerschaftsbeendigung
ACG (USA) (53)	37+0 SSW	/
RCOG (Großbritannien) (45)	37+0 SSW	Pat. Möglichkeit der Einleitung anbieten; Einleitung bei stark erhöhten GS-/Transaminasen-Werten (keine Definition dafür)
SAMNCP (Südaustralien) (44)	38+0 SSW oder früher bei GS-Werten >100µmol/l	gilt nur für schwere ICP (GS-Werte >40µmol/l oder ALAT-Werte >200U/l)
GWADOH (Westaustralien) (54)	37+0 SSW bis 38+0 SSW	Schwangerschaftsbeendigung ggfs. früher bei Risiko für maternale Morbidität oder fetaler Gefährdung; bei Beendigung vor 36+6 SSW Gabe von Kortikosteroiden erwägen
SMFM (USA) (55)	37+0 SSW bis 38+0 SSW oder früher bei dokumentierter Lungenreife	Angabe des Zeitpunkts „ohne Evidenz“; Schwangerschaftsanamnese, Ergebnisse der präpartalen Untersuchungen und Gestationsalter sollten berücksichtigt werden
EASL (Europa) (46)	36+0 SSW bis 38+0 SSW	Zeitpunkt „ohne Evidenz, scheint IUFT vorzubeugen“

1.8.4 Management anhand der maternalen GS-Werte

Einige Studien schlagen als Konzept bei ICP ein Management anhand der maternalen GS-Werte vor. So forderten Glantz et al. (9) aus Schweden bei Patientinnen mit maximalen Nüchtern-GS-Werten <40µmol/l ein exspektatives Vorgehen und ggfs. eine

symptomatische Therapie mit UDCA, weil bei ihnen das Risiko für fetale Komplikationen nicht signifikant erhöht war. Ein aktives Management sollte auch aus finanzieller Sicht den Patientinnen mit GS-Werten $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ vorbehalten sein. Geenes et al. (81) empfahlen für Patientinnen mit schwerer ICP (maximale GS-Werte $\geq 40 \mu\text{mol/l}$) und Begleiterkrankungen ein engmaschigeres Monitoring, da die meisten IUFTs bei Patientinnen mit Begleiterkrankungen wie Präeklampsie und GDM auftraten. Zudem befürworteten die Autoren die Schwangerschaftsbeendigung nach der vollendeten 37. SSW bei Patientinnen mit schwerer ICP. Grundsätzlich sprachen sie sich für eine regelmäßige Kontrolle der GS-Werte aus, da Patientinnen mit schwerer ICP verglichen mit gesunden Schwangeren ein signifikant erhöhtes Risiko für fetale Komplikationen hatten. Auch Ovadia et al. (82) empfahlen bei Einlingsschwangerschaften mit ICP ein Management anhand der maximalen maternalen GS-Werte und deren regelmäßige Kontrolle.

Friberg et al. (104) evaluierten retrospektiv das Management der ICP am Universitätsklinikum Roskilde, Dänemark, anhand fetaler und maternaler perinataler Ausgangsparameter (u.a. Geburtsmodus, Dauer der Einleitung, APGAR 5', Verlegung auf die Neonatologie). Dort wurden Patientinnen mit maximalen Nüchtern-GS-Werten $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ als Hochrisiko-Patientinnen eingestuft. Patientinnen mit maximalen Nüchtern-GS-Werten $< 40 \mu\text{mol/l}$ bzw. maximalen ALAT-Werten $\geq 45 \text{mmol/l}$ galten als Niedrigrisiko-Patientinnen. Hochrisiko-Patientinnen (n=58) wurden in 37+0 SSW eingeleitet bzw. bekamen eine elektive Sectio, bei Niedrigrisiko-Patientinnen (n=55) war das Vorgehen exspektativ. Erwartungsgemäß unterschieden sich der mittlere Geburtszeitpunkt (Median) in SSW (37+1 SSW in der Hochrisiko- vs. 38+4 SSW in der Niedrigrisikogruppe) sowie das durchschnittliche Geburtsgewicht der Neugeborenen der Einlingsschwangerschaften (3143g vs. 3439g) signifikant. Hinsichtlich der restlichen Parameter gab es keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere gab es auch keinen IUFT in beiden Kohorten. Friberg et al. rechtfertigten damit eine Einleitung in 37+0 SSW bzw. eine elektive Sectio bei Hochrisiko-Patientinnen, da diesen durch das aktive Management verglichen mit den Niedrigrisiko-Patientinnen kein Nachteil entstand.

1.8.5 Folgen des aktiven Managements bei ICP

Die möglichen Folgen der vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung müssen stets gegen ihre möglichen Nutzen abgewogen werden. So machen den größten Teil der

Frühgeburten bei ICP die iatrogenen Frühgeburten durch eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung aus. Das Risiko für eine iatrogene Frühgeburt war bei Wikström Shemer et al. (28) bei Patientinnen mit ICP (Einlingsschwangerschaften) verglichen mit den Schwangeren ohne ICP fünffach erhöht. Gleichzeitig wurden die Patientinnen mit ICP elffach so häufig wie Schwangere ohne ICP eingeleitet. Unter diesem aktiven Management war das Risiko für einen IUFT bei ICP allerdings gegenüber der Kontrollgruppe auch nicht erhöht (aOR 0,92). Auch bei Ovadia et al. (82) war das Risiko für eine iatrogene Frühgeburt bei ICP-Patientinnen signifikant erhöht (OR 3,65) und das Vorkommen von iatrogenen Frühgeburten unabhängig vom Schweregrad der ICP hoch. Die Risiken einer Frühgeburt für die Neugeborenen sollten immer berücksichtigt werden. Dazu gehören neben typischen Erkrankungen des Frühgeborenen die Verlegung auf die Neonatologie, das RDS, postnatale Anpassungsstörungen und langfristig kognitive Beeinträchtigungen (105-108). Puljic et al. (103) schätzten, dass bei einer vorzeitigen Entbindung nach der vollendeten 36. SSW zehn Neugeborene für die Verhinderung eines IUFT beatmet werden müssten.

Eine vorzeitige Einleitung kann außerdem zu weiteren Interventionen wie einer Sectio führen (109). In der unter 1.8.1 vorgestellten Studie von Chappell et al. (70) wurde auch die Sectorate zwischen der Gruppe mit einer frühzeitigen Geburt und der exspektativen Gruppe verglichen. Diese unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (23% in der Gruppe mit frühzeitiger Geburt vs. 33% in der exspektativen Gruppe; RR 0,70).

Wikstrom et al. (110) analysierten in ihrer retrospektiven Studie, ob bei ICP-Patientinnen (Einlingsschwangerschaften) bei einem spontanen Geburtsbeginn bzw. einer Einleitung zwischen 37+0 SSW und 38+0 SSW verglichen mit Schwangeren ohne ICP das Risiko für eine Notsectio erhöht war. Bei einem spontanen Geburtsbeginn war das Risiko bei den ICP-Patientinnen dafür nicht signifikant erhöht (13% vs. 9%; aOR 1,33). Bei einer Einleitung war das Risiko für eine Notsectio bei den ICP-Patientinnen signifikant niedriger (9% vs. 17%; aOR 0,47). Auch nachdem für Präeklampsie/GDM/SIH adjustiert wurde, blieben diese Ergebnisse gleich. Wikström Shemer et al. vermuteten auf Grund der erhöhten Oxytocinsensitivität bei ICP erfolgreichere Einleitungen als bei Schwangeren ohne ICP. Sowohl bei den Patientinnen mit bzw. ohne ICP war ein Geburtsstillstand die häufigste Indikation für eine sekundäre Sectio (69% vs. 54%). Auch für die Indikation der fetalen Asphyxie gab es keine Unterschiede (31% vs. 35%).

1.9 Überleitung zum Thema der vorliegenden Arbeit

Bis dato gibt es in Deutschland weder eine Leitlinie zur Therapie und zum Management der ICP noch Daten zur ICP. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung der Patientinnen mit schwerer ICP unterschiedlich gehandhabt wird. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Analyse eines größeren Patientinnenkollektivs mit ICP an den Geburtskliniken CVK und CCM der Universitätsklinik Charité Berlin. Dabei sollten der Verlauf der ICP und das peripartale und -natale Ergebnis untersucht werden. Der Schwerpunkt war der Vergleich eines aktiven Managements mit einem expektativen Vorgehen hinsichtlich der aufgetretenen Komplikationen. Grundsätzlich wird bei Patientinnen mit ICP am CVK/CCM eine Einleitung bzw. eine selektive Sectio ab 37+0 SSW angestrebt. Außerdem wird den Patientinnen eine Therapie mit UDCA angeboten. Die Patientinnen werden stets individuell geführt.

Ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war die genaue Analyse der Entwicklung der GS-Werte der Patientinnen. In vielen Studien wird eine regelmäßige Kontrolle der GS-Werte empfohlen. Daten zu den individuellen GS-Werten im Verlauf der Schwangerschaft gibt es nicht. Unklar ist auch, ob und inwiefern diese zu einem verbesserten Management der ICP beitragen könnten. Bei der Analyse der GS-Werte war vor allem von Interesse, ob sich die GS-Werte so veränderten, dass damit ein Wechsel der Risikogruppe einherging.

2 Patientinnen und Methoden

2.1 Patientinnenrekrutierung

Die vorliegende Arbeit beruht auf der retrospektiven Auswertung von Daten der Patientinnen, die vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2018 mit ICD-Codes verschiedener Lebererkrankungen in der Schwangerschaft im SAP-System der Geburtskliniken der Charité (CVK und CCM) codiert worden sind.

Es handelte sich um folgende ICD-Codes:

- O26.6 Leberkrankheiten während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes
- O26.60 Schwangerschaftscholestase
- O26.68 Sonstige Leberkrankheiten während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes
- K71.0 Toxische Leberkrankheit mit Cholestase
- K71.8 Toxische Leberkrankheit mit sonstigen Affektionen der Leber
- K71.88 Toxische Leberkrankheit mit fokaler nodulärer Hyperplasie/Lebergranulomen/Peliosis hepatis
- K71.9 Toxische Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet

All diese Fälle wurden in einem ersten Schritt im SAP- und Viewpoint System der Geburtskliniken des CVK/CCM gesichtet und auf die Erfüllung der Einschlusskriterien geprüft.

2.2 Einschlusskriterien

Die eingeschlossenen Patientinnen wurden in einem Zeitraum von fünf Jahren wegen einer ICP an der Klinik für Geburtsmedizin CVK bzw. CCM ambulant oder stationär betreut. Eingeschlossen wurden auch Schwangere, bei denen die Geburt nach dem 31.12.2018 und außerhalb der Geburtskliniken der Charité erfolgte.

Weiterhin mussten die Patientinnen zum Zeitpunkt der Geburt mindestens 18 Jahre gewesen sein und folgende Diagnosekriterien der ICP erfüllen:

- Pruritus und erhöhte GS-Werte ($\geq 10 \mu\text{mol/l}$) zum Diagnosezeitpunkt und/oder

- ausschließlich erhöhte GS-Werte ($\geq 10 \mu\text{mol/l}$) ohne dokumentierten bzw. mit vermeintem Pruritus und/oder
- Pruritus und erhöhte Transaminasenwerte:
 - ASAT: $\geq 35 \text{U/l}$
 - ALAT: $\geq 35 \text{U/l}$
 - die Transaminasen konnten dabei isoliert oder kombiniert erhöht vorliegen.

2.3 Erhobene Parameter

Bei Erfüllung der o.g. Einschlusskriterien wurden die geeigneten Patientinnen zur Erhebung der Parameter von Interesse in eine Excelliste (Excel 2016 Microsoft 365) aufgenommen. Die Werte der jeweiligen Parameter wurden dem SAP-System (750 1993-2019) bzw. dem Viewpoint-System (5.6.28.58) entnommen. Genutzte Dokumente waren dabei: Erste Hilfe-Scheine, Arztbriefe, Abschlussberichte, Sonographie- und Laborbefunde, Einträge zu Konsultationen bzw. Geburten und Angaben zur Anamnese im SAP- und Viewpointssystem.

Die Werte folgender Parameter wurden für die eingeschlossenen Patientinnen erhoben:

- allgemeine Daten zur Patientin/Schwangerschaft:
 - Patientinnenummer SAP zur Anonymisierung
 - Geburtsdatum
 - Alter bei Geburt
 - BMI vor der betreffenden Schwangerschaft
 - Gravidität
 - Parität
 - bei Zwillingschwangerschaft: Chorion/Amnion-Verhältnis
 - Vorerkrankungen und gynäkologische Vorerkrankungen
- Risikofaktoren für eine ICP:
 - ICP in der Anamnese und wenn ja, Häufigkeit
 - zusätzliche Präeklampsie, GDM, Hypertonus (präexistent oder SIH) in der betreffenden Schwangerschaft
 - als Präeklampsie wurde dabei eine entsprechende Codierung/Erwähnung im SAP/Viewpoint gewertet bzw. ein sFlt-1/PIGF Quotient ≥ 38 .

- als GDM und Hypertonus galten eine entsprechende Codierung/Erwähnung im SAP/Viewpoint.
 - Hormonbehandlung bzw. künstliche Befruchtung
 - Cholelithiasis (bekannt oder während betreffender Schwangerschaft diagnostiziert)
 - HCV- bzw. HBV-Infektion
 - Selenmangel
 - Vitamin D-Mangel
 - Diagnose im Winter
 - als Winter wurden dabei die Monate inkl. Oktober-März definiert.
 - Familienanamnese für ICP
- ICP:
 - Manifestationszeitpunkt der ICP (in SSW in ganzen Wochen)
 - Diagnosezeitpunkt der ICP (Datum und SSW in ganzen Wochen)
 - Pruritus und wenn ja, Lokalisation
 - weitere Symptome der ICP (dunkler Urin, farbloser Stuhl, anderes)
 - Abdomensonographie im Verlauf und bei auffälligem Befund eine entsprechende Beschreibung
- Diagnostik:
 - Laborwerte zum Diagnosezeitpunkt:
 - GS-Werte in $\mu\text{mol/l}$, ASAT/ALAT-Werte in U/l, Bilirubinwerte (Gesamt-/ direktes/indirektes Bilirubin jeweils in mg/dl), GGT-Werte in U/l, Alkalische Phosphatase-Werte in U/l, CRP-Werte in mg/l, sFLT/PIGF Quotient
 - Laborwerte im Verlauf:
 - GS-Werte in $\mu\text{mol/l}$, ASAT/ALAT-Werte in U/l, Bilirubinwerte (gesamt) in mg/dl, GGT-Werte in U/l, Alkalische Phosphatase-Werte in U/l, sFLT/PIGF Quotient
 - daraus zusammengefasst wurden maximale Laborwerte für:
 - GS, ASAT/ALAT, Bilirubin (gesamt), sFLT/PIGF Quotient
 - für die GS-Werte wurde entsprechend des maximalen Wertes eine Einteilung in Risikogruppen vorgenommen: GS-Werte $<40\mu\text{mol/l}$

(niedriges Risiko), GS-Werte $\geq 40-99 \mu\text{mol/l}$ (mittleres Risiko), GS-Werte $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ (hohes Risiko).

- bei ≥ 2 Werten von GS, ASAT/ALAT und Bilirubin (gesamt) wurde der Peakwert erhoben. Wenn es einen Peak gab, war dieser zugleich der maximale Wert des jeweiligen Parameters. Dabei wurde für jeden dieser Werte anhand der analytischen Sensitivität definiert, ab wann von einem Peak gesprochen werden konnte (111):
 - GS-Werte: Änderung um $\geq 1 \mu\text{mol/l}$
 - für die GS-Werte wurde zusätzlich der Zeitpunkt des Peakwertes in SSW angegeben.
 - Je nach Zeitpunkt des Peaks wurden die Patientinnen mit GS-Peakwert den Gruppen „Anstieg“ (bei einem Peak im Verlauf), „Abfall“ (bei einem Peak zum Diagnosezeitpunkt), „dynamisch“ (bei sich dynamisch entwickelnden GS-Werten), „konstant“ (bei Änderungen der GS-Werte im nicht analytisch sensitiven Bereich) bzw. „postpartal“ (bei einem GS-Peakwert postpartal) zugeteilt.
 - die Patientinnen mit einem GS-Peakwert wurden auf einen Risikogruppenwechsel im Verlauf untersucht. Dazu wurden die initialen GS-Werte und die entsprechende Risikogruppe mit den GS-Werten und der Risikogruppe im Verlauf verglichen.
 - ASAT/ALAT-Werte: Änderung um 3,5U/l
 - Bilirubinwerte (gesamt): Änderung um 0,1mg/dl
 - für die Werte GS, ASAT/ALAT, Bilirubin (gesamt) wurde der Verlauf des Laborwertes anhand dessen beschrieben, wann im Verlauf der Schwangerschaft der Peak vorlag.
 - postpartale Werte für GS, ASAT/ALAT, Bilirubin (gesamt)
 - als postpartal galt dabei jeder Tag nach der Geburt im Rahmen der stationären Betreuung.
- Therapie:
 - UDCA-Therapie und wenn ja, Dosis

- bei einem ermittelten GS-Peakwert zusätzlich Start der UDCA-Therapie in SSW
 - andere Medikamente zur Linderung des Pruritus
 - Symptomverbesserung im Verlauf
- Monitoring Fetus:
 - Sonographie des Feten im Verlauf der Schwangerschaft und bei Auffälligkeiten Beschreibung dieser
 - CTG im Verlauf der Schwangerschaft und bei Auffälligkeiten entsprechende Beschreibung
- allgemeine Daten zur Geburt:
 - Einleitung und wenn ja, Mittel zur Einleitung und Zeitpunkt der Einleitung in SSW
 - Datum der Geburt
 - Zeitpunkt der Geburt in SSW
 - Geburtsmodus
 - bei vaginal operativer Geburt oder Sectio: Indikation
 - bei Sectio: primäre oder sekundäre Sectio
 - Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung
 - Bezüglich des Geburtsmanagements wurden exspektativ behandelte Patientinnen und Patientinnen mit einem aktiven Management unterschieden. Als exspektatives Vorgehen galten ein spontaner Geburtsbeginn, ein vorzeitiger Blasensprung und eine Terminüberschreitung. Jeder andere Schwangerschaftsausgang wurde als aktives Management betrachtet.
 - Blutverlust unter Geburt in ml
 - ≤500ml bzw. >500ml für vaginale Geburt (Spontanpartus und vaginal operativ)
 - ≤1000ml bzw. >1000ml für Sectio
- Geburtsausgang des Neugeborenen:
 - Geschlecht
 - Geburtsgewicht in g
 - APGAR 5' <7 und APGAR 10' <7
 - Nabelschnur-pH-Wert <7,10

- Verlegung auf die Neonatologie und wenn ja, Indikation
- Risiken der ICP:
 - Frühgeburt <37+0 SSW (iatrogen oder spontan; <34+0 SSW bzw. ≥34+0 SSW)
 - grünes Fruchtwasser
 - Asphyxie
 - IUFT und wenn ja, Zeitpunkt in SSW

2.4 Fehlende Daten zur Geburt

Mit den Patientinnen, bei denen die Daten zur Geburt fehlten, da die Geburt an einer Geburtsklinik außerhalb der Charité CVK/CCM stattfand, wurden zur Datenerhebung Telefonate geführt. Ein erstes Telefonat diente der Erläuterung der Studie und der Aufklärung über den Datenschutz. Nach einer Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden, Zusendung der Studienunterlagen und der Einwilligung der Patientin wurden im Rahmen eines zweiten Telefonats die Daten zur Geburt bzw. zum Geburtsausgang anhand eines Fragebogens erfragt.

2.5 Mehrfachaufnahmen

Bei den Patientinnen, welche im Untersuchungszeitraum mehrmals auf Grund einer ICP am CVK/CCM betreut wurden, wurde bei Erfüllung der Diagnosekriterien jeweils der erste Fall im entsprechenden Zeitraum analysiert. Trotzdem wurden die Eckdaten zu den folgenden Fällen derselben Patientin aufgenommen, um einen Vergleich zwischen den einzelnen ICP-Fällen ziehen zu können.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25). Dazu gehörten die deskriptive Auswertung der Daten sowie statistische Testungen. Zusammenhänge von nominalen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. Fishers exakten Tests geprüft. Folgende Zusammenhänge wurden statistisch untersucht:

- UDCA-Einnahme und Entwicklung des Pruritus
- Risikogruppe und Pruritus/Entwicklung des Pruritus/UDCA-Therapie
- Risikogruppe/Entwicklung der GS-Werte und peripartales und -natales Ergebnis

- aktives Management auf Grund von ICP vs. exspektatives Management und peripartales und -natales Ergebnis

Bei statistischen Testungen hinsichtlich des perinatalen Ergebnisses wurden die Daten der Erst- bzw. Einlingsgeborenen berücksichtigt, da diese bei Zweitgeborenen bei Zwillingschwangerschaften schlechter ausfallen können (112-114). Die Parameter des peripartalen und -natalen Ergebnisses waren: grünes Fruchtwasser, Frühgeburt, Geburtsmodus inkl. Sectioart, maternaler Blutverlust unter Geburt >500ml für vaginale Geburten bzw. >1000ml im Falle einer Sectio, Verlegung auf die Neonatologie, APGAR 5' bzw. 10' <7 und Nabelschnur-pH-Wert <7,10. Für die statistische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Risikogruppe und dem peripartalen und -natalen Ergebnis wurden zusätzlich die Parameter Einleitung und Asphyxie berücksichtigt. Weiterhin wurden die an der Charité Gebärenden aus der Studienkohorte mit allen Geburten an der Charité im Untersuchungszeitraum verglichen, ebenso alle an der Charité Neugeborenen aus der Studienkohorte mit allen im Untersuchungszeitraum an der Charité Neugeborenen. Die Anteile folgender Parameter wurde dafür mittels Binomialtests verglichen: Zwillingschwangerschaft, Geburtsmodus (Spontanpartus, vaginal operative Geburt und primäre bzw. sekundäre Sectio), Frühgeburt, APGAR 5' <8 und Nabelschnur-pH-Wert <7,10. Die jeweiligen Daten zu den Geburten und Neugeborenen an der Charité im Untersuchungszeitraum wurden dafür aus dem SAP-System gefiltert. Als signifikant galt bei allen statistischen Testungen ein p-Wert <0,05. Standardabweichungen eines ermittelten Wertes wurden in der vorliegenden Arbeit wie folgt angegeben: ermittelter Wert±SD. In der Regel wurden die SSW in vollendeten bzw. ganzen Wochen angegeben, d.h. 37 SSW meint z.B. 37+0 SSW und 37. SSW meint z.B. 36+5 SSW.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, war die Datenerhebung abhängig von der Dokumentation der Werte der gefragten Parameter in SAP/Viewpoint. Teilweise gab es Parameter, bei denen Werte fehlten. Die Parameter, bei denen dies überwiegend der Fall war, wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Dies betraf folgende Parameter:

- Vorerkrankungen und gynäkologische Erkrankungen
- Selen- bzw. Vitamin D-Mangel
- Familienanamnese

- Werte für direktes/indirektes Bilirubin in mg/dl, GGT-Werte in U/l, Alkalische Phosphatase-Werte in U/l und CRP-Werte in mg/l zum Diagnosezeitpunkt
- GGT-Werte in U/l und Alkalische Phosphatase-Werte in U/l im Verlauf
- andere Medikamente als UDCA zur Linderung von Pruritus
- Dosis UDCA

Ebenso gab es Patientinnen, die auf Grund überwiegend fehlender Daten zu den untersuchten Parametern von der Datenerhebung ausgeschlossen werden mussten, trotz dem sie die Einschlusskriterien erfüllten.

2.7 Ethikvotum

Als Grundlage für die Erhebung und Auswertung von Patientinnendaten für die vorliegende Arbeit wurde ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité Berlin eingeholt (EA4/220/19 vom 22.01.2020).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Beschreibung der Patientinnenkohorte

Insgesamt konnten 150 Patientinnen in die Arbeit eingeschlossen werden. Dies entspricht bei insgesamt 24165 Geburten an der Charité (CVK und CCM) im untersuchten Zeitraum 2014 bis 2018 einem Anteil von 0,62% bzw. 6 von 1000 Gebärenden. In 12% lag bei den eingeschlossenen Patientinnen eine Zwillingschwangerschaft vor. Über die Hälfte der Patientinnen waren Multigravida bzw. Primipara. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen zum Geburtszeitpunkt betrug $31,98 \pm 5,84$ Jahre. Tab. 4 zeigt die Daten zur allgemeinen Charakterisierung der Patientinnenkohorte und zur ICP-Diagnose in der Übersicht.

Tabelle 4: Daten zur allgemeinen Charakterisierung der Patientinnen und der ICP-Diagnose.

Charakteristika	
durchschnittliches Alter bei Geburt (SD)	31.98 (5.84)
Gravida	
Primigravida	58/141 (41%)
Multigravida	83/141 (59%)
Para	
Primipara	81/141 (57%)
Multipara	60/141 (43%)
durchschnittlicher BMI vor Schwangerschaft (SD)	24.55 (5.36)
Zwillingschwangerschaft	18 (12%)
Präeklampsie	21/65 (32%)
GDM	30/147 (20%)
Hypertonus	8/148 (5%)
präexistent	5/148 (3%)
SIH	3/148 (2%)
Erkrankungen der Leber, Gallenwege, Gallenblase	
Cholelithiasis	6/34 (18%)
	3/130 (2%)

HBV-positiv	1/27 (4%)
HCV-positiv	
Hormonbehandlung	18/124 (15%)
ICSI/IVF	13/18 (72%)
Insemination	3/18 (17%)
ja, unklar, welche Art	1/18 (6%)
andere	1/18 (6%)
Diagnose im Winter	56/113 (50%)
ICP in Anamnese	12/18 (67%)
durchschnittlicher Manifestationszeitpunkt in SSW (SD)	31.20 (5.47)
durchschnittlicher Diagnosezeitpunkt in SSW (SD)	34.20 (4.10)
GS-Werte zum Diagnosezeitpunkt (µmol/l)	
<40	84/117 (72%)
≥40-99	25/117 (21%)
≥100	8/117 (7%)
Risikogruppe anhand der GS-Werte	
niedrig	91/140 (65%)
mittel	38/140 (27%)
hoch	11/140 (8%)
Pruritus	137/140 (98%)
Lebersonographie	37 (25%)
UDCA-Therapie	121/121 (100%)

3.2 Risikofaktoren der ICP

Als begleitende Schwangerschaftserkrankung lag zu 20% ein GDM vor. Knapp ein Drittel der Patientinnen mit Symptomen einer Präeklampsie hatte neben der ICP eine manifeste Präeklampsie. Hinsichtlich anderer Erkrankungen der Leber bzw. Gallenblase- und -wege bestand am häufigsten (18%) eine Cholelithiasis. Drei Patientinnen (2%) waren HBV- und eine Patientin (4%) HCV-infiziert. 18 Patientinnen (12%) wurden vor der Schwangerschaft, in der die ICP auftrat, künstlich befruchtet, am häufigsten (72%) mittels

ICSI oder IVF. Es wurden nahezu genauso viele Fälle der ICP im Winter wie im Sommer diagnostiziert, ein Fall mehr aber im Sommer (n=57, =50%).

3.2.1 ICP in Anamnese

Bei 12% der Patientinnen wurde eine zurückliegende ICP in der Anamnese erfragt. Zwölf dieser Patientinnen (67%) bejahten die Frage. Bei zwei der Patientinnen mit ICP in der Anamnese sind Mutationen in Transportern des GS-Stoffwechsels bekannt:

So war bei einer der beiden Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft (IVG/IIP, Alter zum Geburtszeitpunkt 40 Jahre) nach der ersten Schwangerschaft mit ICP eine genetische Untersuchung der GS-Transporter durchgeführt worden, nachdem sich die Leberwerte nach der Schwangerschaft nicht normalisiert hatten. Diese ergab eine Homozygotie im ABCB4c-Transporter und heterozygote Varianten für die Transporter ABCB4 und ABCB11. In der zweiten Schwangerschaft wurde die ICP in der 31. SSW mit GS-Werten von 16,3µmol/l diagnostiziert, die in der 34. SSW einen Peak von 71,8µmol/l erreichten. Die Patientin hatte Pruritus, in einer durchgeführten Leberultraschalluntersuchung stellte sich die Gallenblase dys- bzw. hypomotil mit großen Sludgespiegeln dar. Aufgrund der ICP wurde die Patientin in der 38. SSW eingeleitet, und es kam zu einem unkomplizierten Spontanpartus.

Die zweite Patientin (VIG/IVP, Alter bei Geburt 32 Jahre) war mit maximalen GS-Werten von 317,4µmol/l die Patientin mit den höchsten GS-Werten in der Studienkohorte. Aufgrund einer bekannten familiären Hepatopathie wurde diese Patientin bereits vor Beginn der Schwangerschaft in der Leberfachsprechstunde betreut. Es wurde eine heterozygote Variante im ABCB11-Transporter festgestellt. Die Patientin hatte bereits fünfmal vor der in der Studie untersuchten Schwangerschaft eine ICP. Dreimal kam es in ihrer Schwangerschaftsanamnese zu einer Frühgeburt und einmal zum Tod des Neugeborenen nach der Geburt. In der untersuchten Einlingsschwangerschaft hatte die Patientin Pruritus (unbekannte Lokalisation), der sich unter UDCA nicht verbesserte. Die GS-Werte entwickelten sich von 248µmol/l (24. SSW) auf 159,3µmol/l (28.SSW) bis 317,4µmol/l (31.SSW) dynamisch nach oben und unten. In der 35. SSW nach spontanem Geburtsbeginn wurde bei der Patientin aufgrund eines pathologischen CTGs mit grünem Fruchtwasser die sekundäre Sectio indiziert. Das Kind wurde nach der Geburt aufgrund der Frühgeburtlichkeit auf die Neonatologie verlegt.

Bei beiden Patientinnen entwickelten sich die ASAT-, ALAT- und Gesamtbilirubinwerte dynamisch nach oben und unten.

3.3 Beschreibung der ICP

3.3.1 Zeitpunkt von Manifestation und Diagnose der ICP

Die Patientinnen berichteten von einem durchschnittlichen Beginn der Symptome in $31,20 \pm 5,47$ SSW. Drei Wochen später ($34,20 \pm 4,10$ SSW) wurde durchschnittlich die Diagnose der ICP gestellt, siehe Abb. 8.

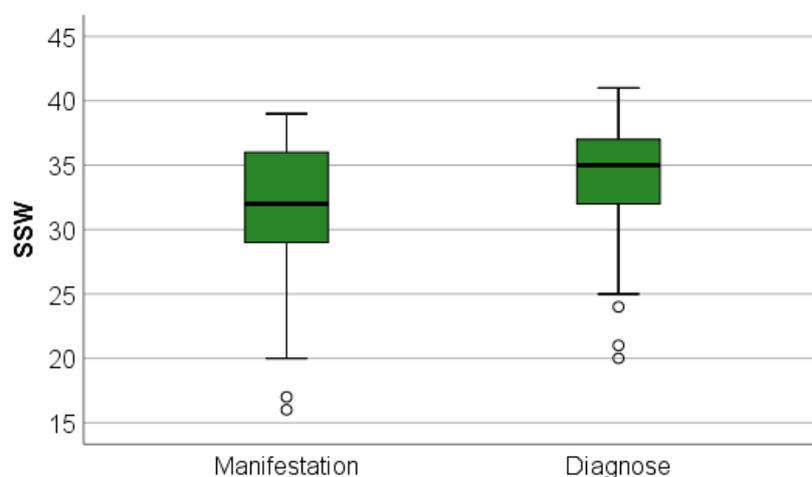


Abbildung 8: Manifestations- und Diagnosezeitpunkt der ICP in SSW im Vergleich.

3.3.2 Pruritus

Fast alle Patientinnen (98%) gaben Pruritus an, am häufigsten dabei einen Ganzkörperpruritus (36%). Ein ausschließlich palmarer und/oder plantarer Pruritus wurde in 14% der Fälle berichtet. Drei Patientinnen (2%) verneinten Pruritus. Bei 81% der Patientinnen war eine UDCA-Einnahme dokumentiert.

Von den Patientinnen mit Pruritus wurden die meisten (85%) mit UDCA behandelt (Abb. 9). Im Verlauf gaben insgesamt mehr Patientinnen, nämlich fast drei Viertel (72%), eine Verbesserung des Pruritus an als eine Verschlechterung (27%). Bei einer Patientin (1%) fluktuierte die Symptomatik. Unter UDCA-Therapie waren 97% der Patientinnen mit Verbesserung des Pruritus, 96% der Patientinnen ohne Verbesserung des Pruritus und die Patientin mit fluktuierender Symptomatik ($p=1.0$).

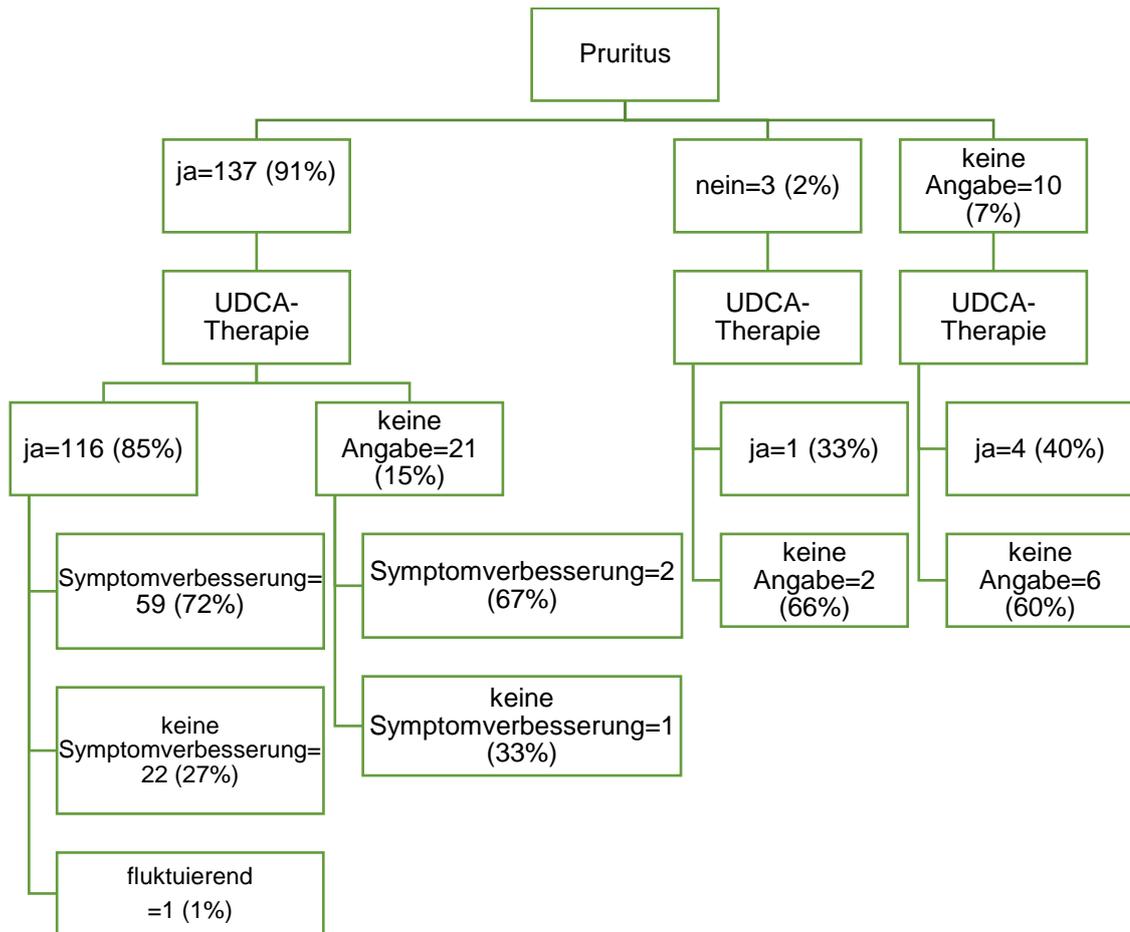


Abbildung 9: Entwicklung des Pruritus unter UDCA-Therapie und bei Patientinnen ohne Angabe einer UDCA-Therapie. Bei Patientinnen mit Pruritus und UDCA-Therapie wurde die Symptomentwicklung in n=82 Fällen dokumentiert, bei denen mit Pruritus ohne Angabe von UDCA-Therapie in drei Fällen. Bei 39 Patientinnen unter UDCA-Therapie wurde keine Symptomentwicklung dokumentiert.

3.3.3 Andere Symptome als Pruritus

Insgesamt 52 Mal wurden andere Symptome als Pruritus dokumentiert, dabei zur Hälfte gastroenterologische Symptome, in 29% dermatologische Symptome sowie in 21% Symptome einer Präeklampsie. Gastroenterologisch wurden am häufigsten (23%) Übelkeit und/oder Erbrechen dokumentiert. Fünf Patientinnen (19%) waren ikterisch. Dermatologisch wurde am häufigsten (33%) ein Exanthem befundet. Die häufigsten präeklampsieartigen Symptome waren zu 55% Kopfschmerzen.

3.3.4 Abdomen-Sonographie

In einem Viertel der Fälle wurde im Verlauf der Schwangerschaft zur weiteren Abklärung eine sonographische Untersuchung des Abdomens vorgenommen. In den meisten Fällen (68%) war diese unauffällig. Bei den Patientinnen mit auffälliger Abdomensonographie

(n=12) wurde am häufigsten (42%) ein Steinleiden in der Gallenblase bzw. in den Gallenwegen befundet (Tab. 5).

Tabelle 5: Auffällige Befunde in der im Rahmen der Differentialdiagnostik durchgeführten Abdomensonographie für n=12.

Cholelithiasis	n=5 (42%)
Leberveränderung	n=3 (25%)
Leberzyste	n=1
i.S. fokale noduläre Hyperplasie	n=1
Leberläsion DD Leberhämangiom	n=1
Veränderung der Gallenblase	n=3 (25%)
dys-bzw. hypomotile Gallenblase	n=1
Sludgebildung	n=1
V.a. Steinabgang mit Pankreatitis	n=1
anderes	n=1 (8%)
Milz-Vergrößerung	n=1

3.4 Laborwerte

3.4.1 GS-Werte

Zum Diagnosezeitpunkt hatten 72% der Patientinnen einen GS-Wert von $<40\mu\text{mol/l}$ und 7% der Patientinnen einen GS-Wert von $\geq 100\mu\text{mol/l}$. Der durchschnittliche GS-Wert (Median) zum Diagnosezeitpunkt betrug $23,9\mu\text{mol/l}$ und der höchste GS-Wert zum Diagnosezeitpunkt war $231,2\mu\text{mol/l}$. Bei den Zwillingsschwangerschaften waren mehr Patientinnen in der hohen und mittleren Risikogruppe und weniger Patientinnen in der Niedrigrisikogruppe als bei den Einlingsschwangerschaften (12% und 35% vs. 7% und 26% und

53% vs. 67%). Durchschnittlich (Median) betrug der maximale GS-Wert aller Patientinnen 28,8 μ mol/l und der höchste maximale GS-Wert lag bei 317,4 μ mol/l.

Zwischen den einzelnen Risikogruppen und den Parametern Pruritus, Entwicklung des Pruritus und UDCA-Einnahme gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

3.4.1.1 Entwicklung der GS-Werte

Bei fast der Hälfte der Patientinnen (n=73, =49%) konnte ein GS-Peakwert ermittelt werden. Bei den meisten dieser Patientinnen (64%) war er <40 μ mol/l. Bei einem Viertel der Patientinnen lag der GS-Peakwert im mittleren Risikobereich und bei 11% der Patientinnen bei \geq 100 μ mol/l. Der GS-Peakwert betrug durchschnittlich (Median) 29,6 μ mol/l und der maximale GS-Peakwert war 317,4 μ mol/l. Der Peak an GS lag am häufigsten zum Diagnosezeitpunkt vor (n=28, =38%) und wurde durchschnittlich in 33,56 \pm 4,09 SSW erreicht. Er lag damit jeweils knapp vier Wochen nach dem durchschnittlichen Manifestationszeitpunkt (29,38 \pm 5,83 SSW), über eine Woche nach dem durchschnittlichen Diagnosezeitpunkt (32,36 \pm 3,94 SSW) und knapp eine Woche nach dem Therapiestart mit UDCA (32,43 \pm 4,37 SSW) der Patientinnen mit GS-Peakwert, siehe Abb. 10. Von den Patientinnen mit einem Peakwert an GS waren insgesamt 95% unter UDCA-Therapie.

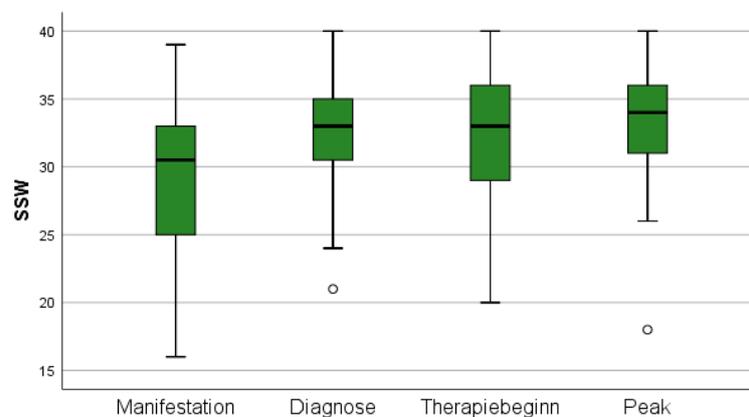


Abbildung 10: Zeitpunkt des Manifestationszeitpunkts (34/73), der Diagnose (55/73), des Therapiebeginns mit UDCA (54/73) und des GS-Peakwerts (68/73) bei den Patientinnen mit GS-Peakwert in SSW im Vergleich.

Unter den Patientinnen mit GS-Peakwert waren 49% mit einem Abfall und 51% ohne Verbesserung bzw. dynamischer Entwicklung der GS-Werte (siehe Tab. 6). Abb. 11 zeigt die Entwicklung der durchschnittlichen GS-Werte (Median) in den Gruppen „Anstieg“, „Abfall“ und „dynamisch“ exemplarisch zwischen der 36. und 38. SSW.

Tabelle 6: Entwicklung der GS-Werte nach Gruppen (für insgesamt n=73).

Anstieg	n=12 (16%)
Abfall	n=36 (49%)
dynamisch	n=18 (25%)
konstant oder postpartal	n=7 (10%)

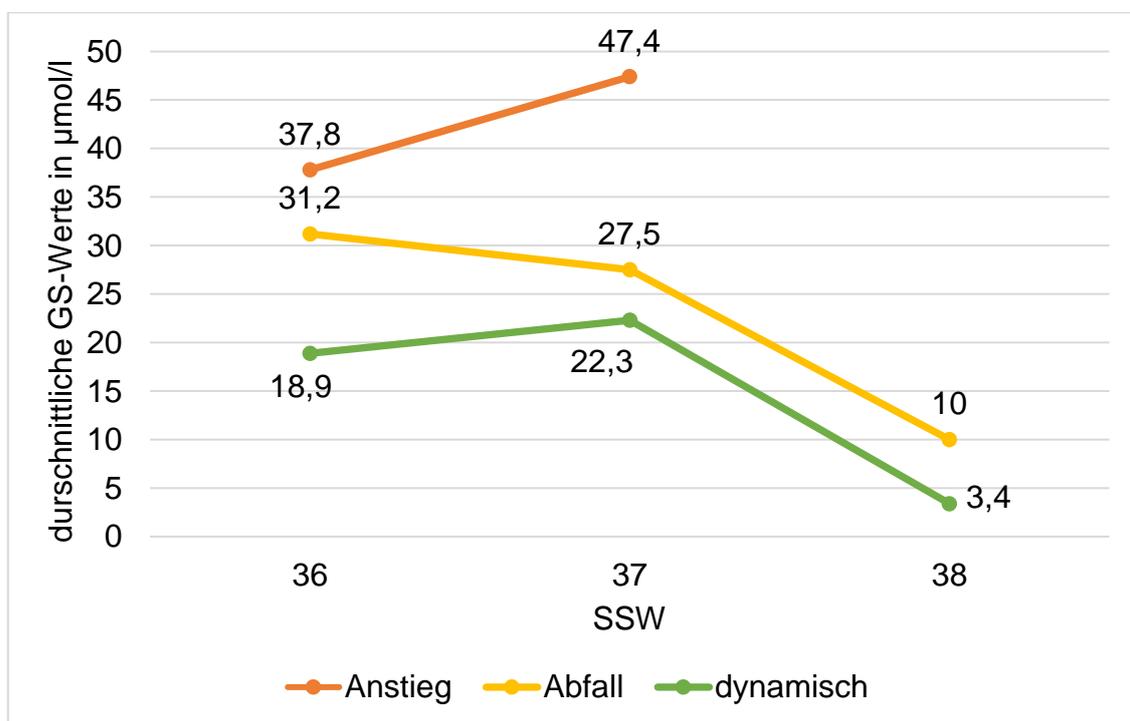


Abbildung 11: Entwicklung der GS-Werte (Median) über den Zeitraum von der 36. SSW bis zur 38. SSW in den Gruppen „Anstieg“, „Abfall“ und „dynamisch“. In den jeweiligen Gruppen lagen so viele GS-Werte vor: „Anstieg“: SSW 36 1/12, SSW 37 1/12, SSW 38 0/12; „Abfall“: SSW 36 8/36, SSW 37 6/36, SSW 38 8/36; „dynamisch“: SSW 36 6/18, SSW 37 6/18, SSW 38 3/18.

Alle Patientinnen (100%) mit einem Anstieg, dynamischer und konstanter Entwicklung der GS-Werte und einem postpartalen GS-Peakwert waren unter UDCA-Therapie, ebenso 89% der Patientinnen mit einem Abfall der GS-Werte.

3.4.1.2 Wechsel der Risikogruppe im Verlauf

Insgesamt hatten über alle Gruppen (Abfall, Anstieg, dynamisch, postpartal bzw. konstant) hinweg zwanzig Patientinnen (27%) einen Risikogruppenwechsel zu verzeichnen.

Abb. 12 stellt den Anteil der Risikogruppenwechsel in den jeweiligen Gruppen dar. Einen Wechsel in eine höhere Risikogruppe gab es dabei in sechs Fällen (30%). Bei acht Patientinnen (40%) kam es zu einem Wechsel in eine niedrigere Risikogruppe. Bei insgesamt sechs Patientinnen (30%) wechselten die GS-Werte sowohl in eine höhere als auch niedrigere Risikogruppe. Patientinnen mit einem postpartalen GS-Peakwert hatten keinen Wechsel der Risikogruppe zu verzeichnen.

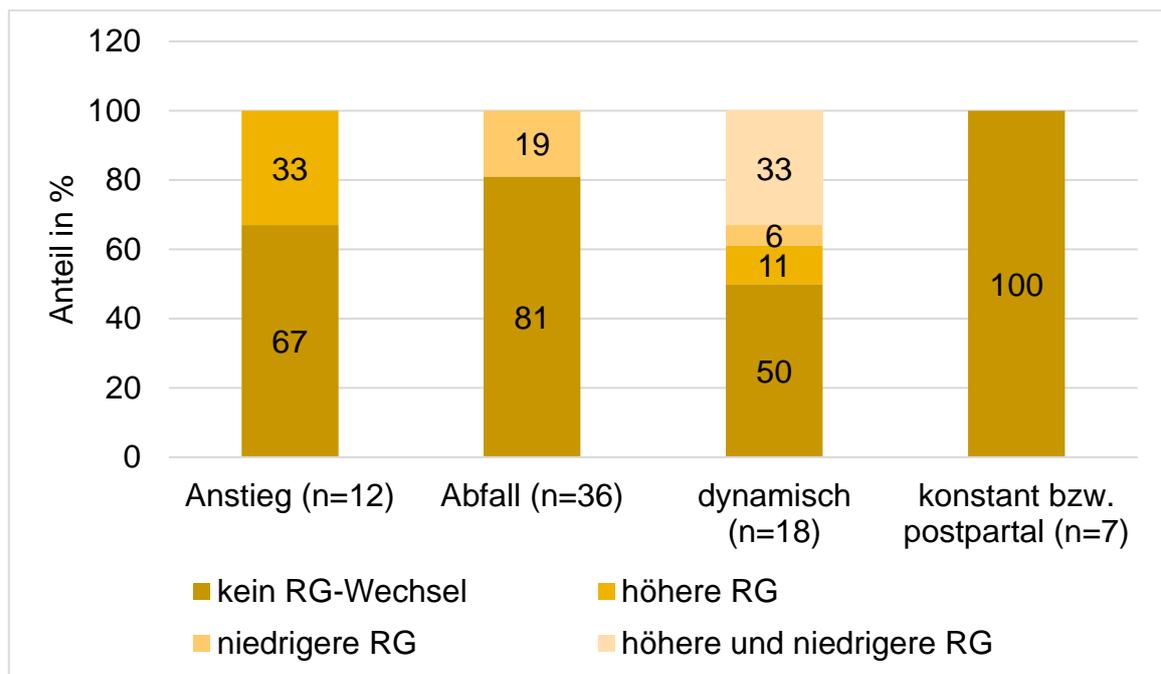


Abbildung 12: Risikogruppenwechsel in den einzelnen Gruppen der GS-Wert-Entwicklung. RG=Risikogruppe.

Bei allen Patientinnen (100%) mit Wechsel in eine höhere Risikogruppe war der Wechsel in die nächsthöhere Risikogruppe, siehe Abb. 13. Dabei wechselte eine Patientin (17%) in die Hochrisikogruppe.

Unter den Patientinnen mit einem Wechsel in eine niedrigere Risikogruppe waren vier Patientinnen (50%) in der Hochrisikogruppe, von denen zwei Patientinnen (50%) in die nächstniedrigere Risikogruppe und die anderen zwei Patientinnen (50%) in die Niedrigrisikogruppe wechselten, siehe Abb. 14.

Von den Patientinnen mit einem dynamischen Wechsel zwischen den Risikogruppen wechselte die Hälfte der Patientinnen (n=3, 50%) von der Niedrigrisikogruppe über die mittlere Risikogruppe in die Niedrigrisikogruppe zurück. Bei den anderen drei Patientinnen mit einem dynamischen Wechsel zwischen den Risikogruppen sah die Entwicklung

der GS-Werte wie folgt aus: eine Patientin (17%) wechselte von der Niedrigrisikogruppe über die Hochrisikogruppe in die Niedrigrisikogruppe zurück. In einem anderen Fall (17%) war der Risikogruppenwechsel von der Hochrisikogruppe über die mittlere Risikogruppe in die Niedrigrisikogruppe, dann erneut in die Hochrisikogruppe und schließlich in die Niedrigrisikogruppe. Eine andere Patientin (17%) mit dynamischem Wechsel zwischen den Risikogruppen wechselte mehrmals zwischen der Niedrigrisikogruppe und der mittleren Risikogruppe.

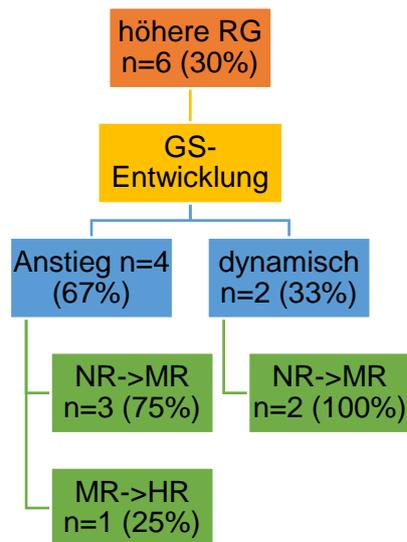


Abbildung 13: Patientinnen mit einem Wechsel in eine höhere Risikogruppe in der Übersicht. RG=Risikogruppe, NR=niedrige Risikogruppe, MR=mittlere Risikogruppe, HR=hohe Risikogruppe.

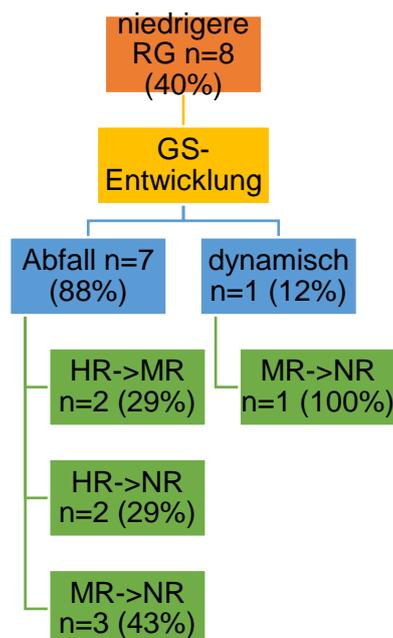


Abbildung 14: Patientinnen mit einem Wechsel in eine niedrigere Risikogruppe in der Übersicht. RG=Risikogruppe, NR=niedriges Risiko, MR=mittleres Risiko, HR=hohes Risiko.

3.4.2 ASAT-, ALAT-, Gesamtbilirubinwerte und Präeklampsie-Quotient

Zum Diagnosezeitpunkt hatten die Patientinnen durchschnittlich (Median) einen ca. zweifach erhöhten ASAT-Wert (73U/l) und einen ca. dreifach erhöhten ALAT-Wert (108U/l). Sowohl der Gesamtbilirubin-Wert (0,74mg/dl) als auch der Präeklampsie-Quotient sFLT/PIGF (21) waren zum Diagnosezeitpunkt im Durchschnitt (Median) nicht pathologisch erhöht. Auch der durchschnittliche (Median) maximale Gesamtbilirubin-Wert bzw. vom Präeklampsie-Quotienten sFLT/PIGF war im Durchschnitt (Median) nicht pathologisch erhöht (0,55mg/dl bzw. 18).

Bei Patientinnen mit einem Peakwert lag der ASAT-Peakwert am häufigsten (n=42, =36%) zum Diagnosezeitpunkt vor, sowohl die ALAT- als auch Gesamtbilirubin-Peakwerte entwickelten sich am häufigsten (34% bzw. 28%) dynamisch nach oben und unten. Der ALAT-Peakwert war dabei durchschnittlich (Median) ca. vierfach erhöht (152U/l), der ASAT-Peakwert ca. zweifach (91U/l). Tab. 7 zeigt die ASAT-, ALAT- und Gesamtbilirubinwerte und den sFLT/PIGF-Quotienten zu verschiedenen Zeitpunkten der ICP im Vergleich.

Tabelle 7: ASAT-, ALAT- und Gesamtbilirubinwerte und der Quotient sFLT/PIGF zum Diagnosezeitpunkt, deren maximale Werte und Peakwerte im Vergleich, jeweils als Median und (IQR). In [] steht die Anzahl der dokumentierten Werte.

	ASAT (U/l)	ALAT (U/l)	Gesamtbilirubin (mg/dl)	Präeklampsie-Quotient sFLT/PIGF
Diagnosezeitpunkt	73 (44-147.75) [112/150]	108 (56-269.5) [113/150]	0.74 (0.37-1.29) [34/150]	21 (6-48.5) [25/150]
maximaler Wert	80 (42-157) [147/150]	117 (48-269.75) [148/150]	0.55 (0.32-0.87) [78/150]	18 (5-45) [63/150]
Peakwert	91 (54.5-167.5) [117/150]	152 (66.5-279) [117/150]	0.74 (0.44-1.51) [40/150]	/

3.4.3 Postpartal kontrollierte Laborwerte

3.4.3.1 GS-Werte

Bei 13 Patientinnen lag ein postpartal kontrollierter GS-Wert vor. Dabei hatten 11 Patientinnen (85%) postpartal einen Abfall der GS-Werte zu verzeichnen. Bei zwei Patientinnen kam es postpartal allerdings zu einem Anstieg der GS-Werte. Dies betraf zum einen eine zum Geburtszeitpunkt 44-jährige VG/IVP mit einer Einlingsschwangerschaft, bei der die GS-Werte von $34\mu\text{mol/l}$ zum Diagnosezeitpunkt in der 33. SSW auf $39\mu\text{mol/l}$ postpartal stiegen. Sie präsentierte sich zum Diagnosezeitpunkt mit einem Sklerenikterus, deutlich erhöhten Transaminasenwerten (ASAT 475U/l / ALAT 468U/l), welche im Verlauf sanken, und einem erhöhten Gesamtbilirubinwert von $1,98\text{mg/dl}$, der im Verlauf bis auf $3,39\text{mg/dl}$ anstieg. Der sFLT/PIGF-Quotient war mit 131 pathologisch erhöht. Eine Lebersonographie war unauffällig. Auf Grund eines pathologischen CTGs wurde bei der Patientin in der 35. SSW eine Sectio indiziert. Bei einer weiteren Patientin stiegen die GS-Werte von $10\mu\text{mol/l}$ zum Diagnosezeitpunkt in der 36. SSW auf $29,6\mu\text{mol/l}$ postpartal. Es handelte sich dabei um eine 38-jährige IIIG/IP mit Einlingsschwangerschaft, die mit einem ASAT-Wert von 56U/l und einem ALAT-Wert von 95U/l eine moderate Transaminasenerhöhung zum Diagnosezeitpunkt hatte, die im Verlauf rückläufig war. Der ASAT-Wert stieg postpartal nochmal minimal auf 37U/l an. Die Patientin wurde in der 39. SSW eingeleitet und auf Grund eines Geburtsstillstandes wurde bei ihr eine VE indiziert. Bei beiden Patientinnen wurden die Werte nach der postpartalen Erhöhung nicht noch einmal kontrolliert.

3.4.3.2 ASAT-Werte

Insgesamt wurde bei 48 Patientinnen (32%) postpartal ein ASAT-Wert kontrolliert. Bei 21 Patientinnen (44%) sank er postpartal. Fast zu gleichen Anteilen entwickelte der ASAT-Wert sich postpartal dynamisch ($n=10$, =21%) bzw. stieg an ($n=9$, =19%). Bei den Patientinnen mit einem postpartalen Anstieg des ASAT-Wertes stieg der Wert meist (78%) auf Werte unter 100U/l an, bei zwei Patientinnen (22%) auf Werte zwischen 100U/l und 200U/l .

3.4.3.3 ALAT-Werte

Wie bei den ASAT-Werten lag auch bei den ALAT-Werten bei insgesamt 48 Patientinnen (32%) ein postpartaler Wert vor. Bei den meisten dieser Patientinnen ($n=19$, =40%) sank der ALAT-Wert postpartal, in zehn Fällen (21%) stieg er nach der Geburt des Kindes an.

Wie bei den ASAT-Werten stiegen die Werte in diesen Fällen postpartal meist auf Werte unter 100U/l an (80%). In zwei Fällen (20%) stieg der ALAT-Wert postpartal auf Werte zwischen 200U/l und 300U/l.

3.4.3.4 Gesamtbilirubin-Werte

Bei 16 Patientinnen lag ein postpartaler Wert des Gesamtbilirubins vor. In fast der Hälfte dieser Fälle (44%) fiel der Gesamtbilirubinwert, in sechs Fällen (38%) war sein Verlauf postpartal dynamisch. Bei zwei Patientinnen (13%) stieg der Gesamtbilirubinwert postpartal an. Nur bei einer dieser Patientinnen bewegte sich der Anstieg oberhalb des Normwerts des Gesamtbilirubins von 1,1 mg/dl.

3.5 Fetales Monitoring

3.5.1 Sonographie

In 89% der Fälle war die fetale Sonographie im Verlauf unauffällig. Bei 17 Patientinnen (11%) ergaben sich auffällige Befunde: bei sieben Feten wurde der Verdacht auf eine Makrosomie und bei vier Feten der auf ein SGA geäußert. In jeweils einem Fall lagen ein fetofetales Transfusionssyndrom, eine fetale Nierenbeckenerweiterung und ein muskulärer Ventrikelseptumdefekt vor. Zusätzlich zu den fetalen Sonographiebefunden wurde bei fünf Patientinnen (3%) ein erhöhter Widerstand in den uterinen Arterien befundet. Darunter waren zwei der Patientinnen, bei denen die fetale Sonographie außerdem den Verdacht auf eine Makrosomie bzw. SGA ergab.

3.5.2 CTG

Bei allen stationär betreuten Patientinnen wurde zweimal täglich ein CTG geschrieben. Nur in einem Fall war das CTG zum Diagnosezeitpunkt auffällig und zeigte variable Dezelerationen. Dies betraf eine Patientin mit Zwillingsschwangerschaft, die in der 34. SSW auf Grund von Symptomen einer ICP und Präeklampsie mit einem moderat erhöhten sFLT/PIGF-Quotienten von 49 stationär aufgenommen wurde. Maximal wurden bei ihr GS-Werte von 88,1µmol/l gemessen. Die Patientin wurde schließlich in der 37. SSW von ihren Zwillingen entbunden.

3.6 Daten zur Geburt

3.6.1 Allgemeines zur Geburt

Bei 143 (95%) der eingeschlossenen Patientinnen lagen Daten zur Geburt vor. Tab. 8 zeigt die Daten zur Geburt in der Übersicht.

Unter den eingeleiteten Patientinnen waren 12 mit vorzeitigem Blasensprung. Diese wurden nach dem gängigen Schema an den Geburtskliniken CVK/CCM bei vorzeitigem Blasensprung betreut. Eine Einleitung wurde dann vorgenommen, wenn die Patientinnen 12 Stunden nach Blasensprung keine Wehen entwickelten. Das Schema umfasst außerdem 18 Stunden nach Blasensprung bzw. bei erhöhten Leukozyten- und CRP-Werten im Blut eine Antibiose.

Zu den eingeleiteten Patientinnen gehörten zudem zwei Patientinnen mit Terminüberschreitung. Eine Terminüberschreitung wird als eine erreichte Schwangerschaftsdauer ab 41+0 SSW definiert. An den Geburtskliniken CVK/CCM wird den Patientinnen mit mindestens einem Risikofaktor in 41+0 SSW und den Patientinnen ohne Risikofaktoren spätestens ab 41+3 SSW die Einleitung empfohlen. Ab einer erreichten Schwangerschaftsdauer von 41+0 SSW wird bei den Schwangeren an den Geburtskliniken CVK/CCM alle zwei Tage, ab 41+3 SSW alle ein bis zwei Tage ein CTG geschrieben.

Tabelle 8: Daten zur Geburt in der Übersicht.

Daten zur Geburt	
Einleitung	71/143 (50%)
Prostaglandine	56/66 (85%)
Oxytocin	3/66 (5%)
Prostaglandine und Oxytocin	4/66 (6%)
anderes	3/66 (5%)
durchschnittlicher Zeitpunkt der Einleitung in SSW (SD)	38.72 (1.22)
durchschnittlicher Zeitpunkt der Geburt in SSW (SD)	38.35 (2.03)
Geburtsmodus	
Spontanpartus	61/143 (43%)
vaginal operativ	16/143 (11%)
Sectio	66/143 (46%)

primäre Sectio	41/66 (62%)
sekundäre Sectio	25/66 (38%)
Blutverlust (ml) bei vaginaler Geburt	
≤500	62/68 (91%)
>500	6/68 (9%)
Blutverlust (ml) bei Sectio	
≤1000	59/59 (100%)
>1000	0/59 (0%)

3.6.2 Vergleich der Studienkohorte (Gebärende) mit dem Gesamtkollektiv der Charité

An der Charité haben insgesamt 125 der 143 Patientinnen (83%), bei denen die Daten zur Geburt vorlagen, geboren. Tab. 9 vergleicht die Daten dieser Patientinnen mit allen Geburten an der Charité (CVK und CCM) im Untersuchungszeitraum. Der Anteil an Zwillingsschwangerschaften war in der Studienkohorte signifikant höher als in dem Gesamtkollektiv der Charité. Zudem kam es in der Studienkohorte verglichen mit dem Gesamtkollektiv der Charité signifikant seltener zu einem Spontanpartus und signifikant häufiger zu einer Sectio.

Tabelle 9: Anteil der Zwillingsschwangerschaften und Geburtsmodi der an der Charité Gebärenden aus der Studienkohorte und aller Geburten an der Charité im Untersuchungszeitraum.

	Geburten an Charité aus Studienkohorte (n=125)	Geburten an Charité gesamt 2014-2018 (n=24165)	p
Zwillinge	14 (11%)	858 (4%)	<0.001
Geburtsmodus			
spontan	52 (42%)	13602 (56%)	0.001
vaginal operativ	14 (11%)	2265 (9%)	0.44
Sectio	59 (47%)	8498 (35%)	0.006
primär	35 (59%)	4442 (52%)	0.3

sekundär	24 (41%)	4056 (48%)	0.3
-----------------	----------	------------	-----

3.6.3 Geburtsmanagement

Unter den Patientinnen mit Daten zur Geburt war das Geburtsmanagement bei 98 Patientinnen (69%) aktiv und bei 45 Patientinnen (32%) exspektativ. Bei den Patientinnen mit aktivem Management wurde in insgesamt 54 Fällen (55%) auf Grund der ICP in die Schwangerschaft eingegriffen. Abb. 15 stellt das aktive dem exspektativen Vorgehen jeweils mit Indikationen und Geburtsmodi gegenüber.

Keine Zwillingsschwangerschaft wurde auf Grund der ICP beendet. Zwei Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaft (11%) gehörten zu den exspektativ behandelten Patientinnen, eine andere Patientin (6%) mit Zwillingsschwangerschaft gebar nicht an der Charité und wurde telefonisch nicht erreicht, sodass der Schwangerschaftsausgang unbekannt ist. Bei allen anderen Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaft (83%) war das Management aktiv. Werden das aktive Geburtsmanagement und das exspektative Vorgehen gemeinsam betrachtet, so wurde eine sekundäre Sectio insgesamt am häufigsten bei Patientinnen indiziert, bei denen wegen einer ICP in die Schwangerschaft eingegriffen wurde (n=14, =56%). In diesen Fällen war ein pathologisches CTG die häufigste Indikation (43%) für eine sekundäre Sectio, gefolgt von einem Geburtsstillstand (36%) und einer frustranen Einleitung bzw. maternalen Erschöpfung (14%).

3.6.3.1 Zusammenhang zwischen Geburtsmanagement und peripartalem und -natalem Ergebnis

In der exspektativen Gruppe gab es signifikant häufiger spontane Frühgeburten als in der Gruppe mit aktivem Management (86% vs. 0%, $p < 0.05$). Somit waren bei den Patientinnen mit aktivem Management die Frühgeburten signifikant häufiger iatrogen als bei den Patientinnen mit exspektativem Vorgehen (100% vs. 14%, $p < 0.05$). Hinsichtlich der allgemeinen Frühgeburtenrate und der anderen Parameter zum peripartalen und -natalen Ergebnis unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. In beiden Gruppen hatte kein erstgeborenes Kind einen APGAR 5' bzw. 10' < 7 .

3.6.4 Blutverlust unter Geburt

Der Median des Blutverlustes unter Geburt lag bei 500ml. Der höchste Blutverlust bei Patientinnen mit Spontanpartus bzw. vaginal operativer Geburt wurde mit 1500ml bei jeweils zwei Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft dokumentiert. Beide Patientinnen hatten maximale GS-Werte von über 100µmol/l. Bei der einen Patientin war eine Atonie °III dokumentiert, bei der anderen Patientin fehlten Angabe zur Ursache des hohen Blutverlusts.

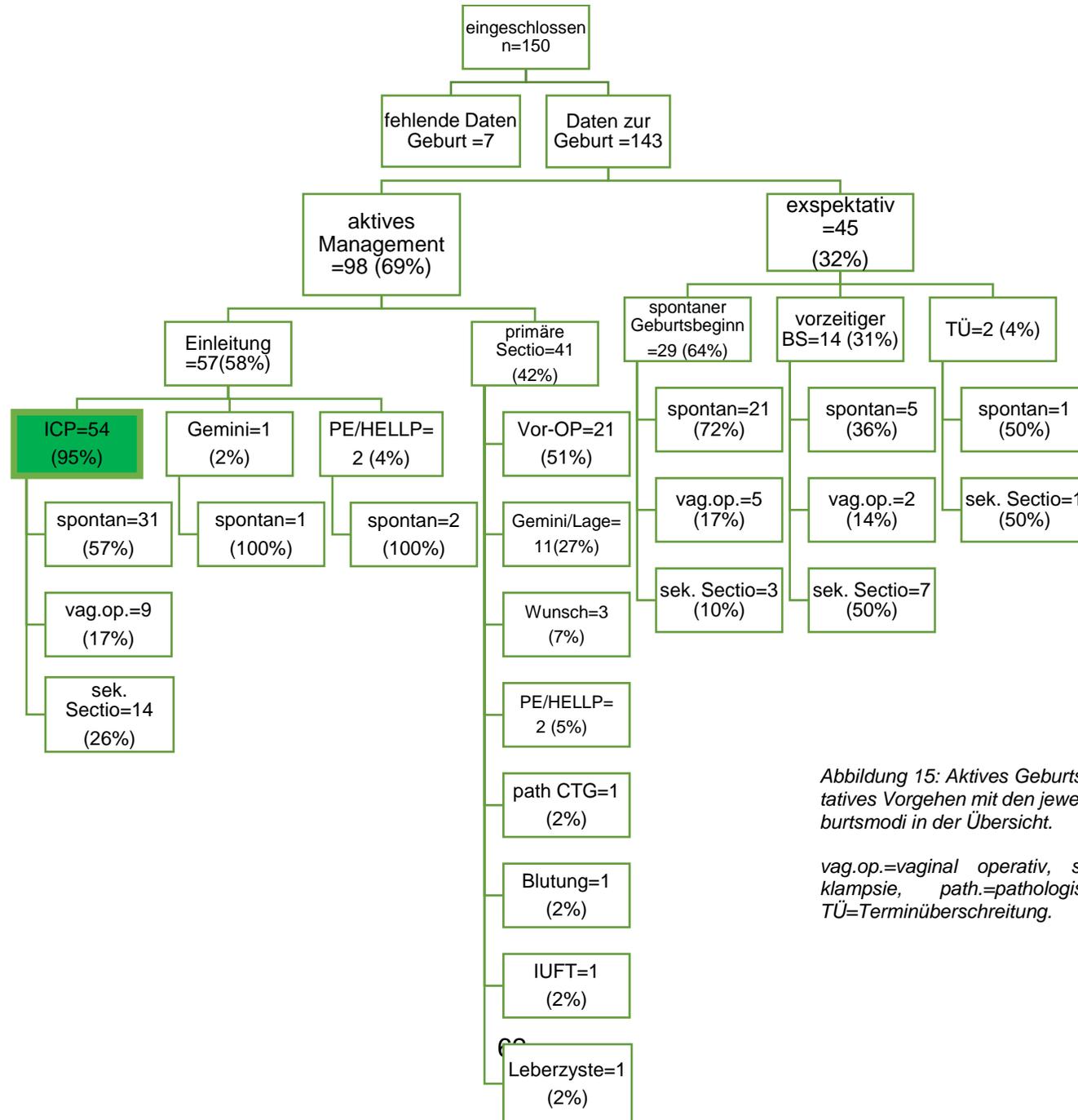


Abbildung 15: Aktives Geburtsmanagement und exspektatives Vorgehen mit den jeweiligen Indikationen und Geburtsmodi in der Übersicht.

vag.op.=vaginal operativ, sek.=sekundär, PE=Präeklampsie, path.=pathologisch, BS=Blasensprung, Tü=Terminüberschreitung.

3.7 Daten zu den Neugeborenen

3.7.1 Allgemeines zu den Neugeborenen

Insgesamt gab es in der Studienkohorte 168 Neugeborene, davon 36 von Geminigraviden. Tab. 10 vergleicht den neonatalen Schwangerschaftsausgang von allen, den erst- und zweitgeborenen Kindern.

Tabelle 10: Neonataler Schwangerschaftsausgang von allen Kindern, ersten und zweiten Kindern im Vergleich. Min.=Minimum; Max.=Maximum.

	alle Kinder	erste Kinder	zweite Kinder
Anzahl	168	150	18
Geschlecht			
weiblich	82/159 (52%)	71/142 (50%)	11/17 (65%)
männlich	77/159 (48%)	71/142 (50%)	6/17 (35%)
Geburtsgewicht (g) Median (Min.-Max.)	3055 (1330-4660)	3160 (1330-4660)	2130 (1470-2780)
APGAR 5' <7	2/145 (1%)	1/131 (1%)	1/15 (7%)
APGAR 10' <7	0/144 (0%)	0/130 (0%)	0/15 (0%)
Nabelschnur-pH-Wert <7,10	4/142 (3%)	3/128 (2%)	1/14 (7%)
Verlegung auf die Neonatologie	26/152 (17%)	19/135 (14%)	7/17 (41%)

3.7.2 Vergleich der Studienkohorte (Neugeborene) mit dem Gesamtkollektiv der Charité

Von den insgesamt 168 Neugeborenen wurden 139 (83%) an der Charité geboren. Tab. 11 vergleicht die Daten dieser Neugeborenen mit allen an der Charité (CVK und CCM) Lebendgeborenen im Untersuchungszeitraum.

Tabelle 11: Die Parameter Frühgeburt <37+0 SSW, APGAR 5' <8 und Nabelschnur-pH-Wert <7,10 aller an der Charité Geborenen aus der Studienkohorte im Vergleich mit allen lebendgeborenen Kindern an der Charité (CVK und CCM) im Untersuchungszeitraum.

	an Charité Geborene aus Studienkohorte (n=139)	an Charité Geborene gesamt 2014-2018 (n=24826)	p
Frühgeburt <37+0 SSW	28 (20%)	5424 (22%)	0.68
APGAR 5' <8	8/138 (6%)	1377 (6%)	0.85
Nabelschnur-pH-Wert <7,10	4/136 (3%)	618 (2%)	0.78

3.7.3 APGAR 5' und 10'

Der durchschnittliche APGAR-Wert (Median) 5' bzw. 10' aller Neugeborener betrug 10, ebenso für die ersten und die zweiten Kinder einzeln betrachtet. Das eine Neugeborene mit APGAR 5' <7 wurde in der 40. SSW mit grünem Fruchtwasser unter Geburt per Resectio geboren wurde und hatte einen APGAR 5' von 6. Ein weiteres Neugeborenes (ebenso APGAR 5' von 6) kam als zweiter Zwilling in der 30. SSW per Sectio bei vorzeitiger Plazentalösung auf die Welt.

3.7.4 Nabelschnur-pH-Wert

Der durchschnittliche Nabelschnur-pH-Wert aller Neugeborenen lag bei 7,26. Bei den ersten Kindern betrug er durchschnittlich 7,26, bei den zweiten Kindern 7,28. Folgende Erstgeborene hatten einen Nabelschnur-pH-Wert <7,10: bei einem Neugeborenen lag der pH-Wert bei 7,09 (5- und 10-Minuten-APGAR-Wert: 9 und 10) bei einem Geburtsgewicht von 3445g nach Spontangeburt nach Einleitung wegen ICP in der 39. SSW. Die maximalen GS-Werte der Mutter waren mit 12,1µmol/l nur leicht erhöht. Ein weiteres Neugeborenes hatte nach sekundärer Sectio nach Einleitung wegen ICP in der 39. SSW bei einem Geburtsgewicht von 2800g einen pH-Wert von 7,08 (5- und 10-Minuten-APGAR-Wert: 8 und 9). Die maximalen GS-Werte der Mutter lagen bei 64µmol/l. Ein anderes Neugeborenes war das der einen unter 3.4.3.4 beschriebenen Schwangeren mit postpartalem Anstieg des Gesamtbilirubins. Es hatte bei einem Geburtsgewicht von

3530g nach sekundärer Sectio mit grünem Fruchtwasser und erfolgter Einleitung in der 37. SSW wegen ICP einen pH-Wert von 7,03 (5- und 10-Minuten-APGAR-Wert: 9 und 10).

Ein weiteres Zweitgeborenes einer Schwangeren mit chronischer HBV-Infektion und ICP in der Vergangenheit hatte bei einem Geburtsgewicht von 2130g einen pH-Wert von 7,07 (5- und 10-Minuten-APGAR-Wert: 8 und 9), nachdem es in der 35. SSW spontan auf die Welt gekommen war. Die Mutter hatte maximale GS-Werte von 100µmol/l bei einer unauffälligen Leberultrasonographie. Der erstgeborene Zwilling hatte einen unauffälligen pH-Wert. Keines der Neugeborenen mit einem Nabelschnur-pH-Wert <7,10 wurde auf die Neonatologie verlegt.

3.7.5 Geburtsgewicht

Das durchschnittliche Geburtsgewicht (Median) von allen Neugeborenen war 3055g. Bei den erstgeborenen Kindern betrug das Geburtsgewicht durchschnittlich (Median) 3160g und bei den Zweitgeborenen 2130g. Die Mutter des leichtesten Neugeborenen (1330g) insgesamt hatte eine Geminischwangerschaft und wurde in der 31. SSW auf Grund eines vorzeitigen Blasensprungs und Vasa praevia und insertio velomentosa des führenden Feten entbunden. Ihr maximaler GS-Wert lag bei 90,9µmol/l. Das insgesamt schwerste Neugeborene (4660g) kam in der 40. SSW mittels Sectio bei zurückliegender Myomenukleation und anderen Uterus-OPs auf die Welt. Die maximalen GS-Werte der Mutter lagen bei 28,1µmol/l.

3.8 Eingetretene Risiken

Die am häufigsten eingetretenen Komplikationen in der Studienkohorte waren zu je 17% eine Frühgeburt und die Verlegung eines Neugeborenen auf die Neonatologie (siehe Tab. 12). Die Verlegung auf die Neonatologie betraf 14% der Erstgeborenen und 41% aller Zweitgeborenen. Einen IUFT gab es in zwei Fällen (1,4%).

Tabelle 12: Häufigkeiten von Frühgeburt <37+0 SSW, grünem Fruchtwasser, Asphyxie und IUFT in absoluten- und Prozentzahlen bezogen auf alle Schwangeren der Studienkohorte.

Frühgeburt <37+0 SSW	24/143 (17%)
iatrogen	18 (75%)
spontan	6 (25%)

<34+0 SSW	7 (29%)
grünes Fruchtwasser	24/141 (17%)
Asphyxie	1/93 (1%)
IUFT	2/143 (1,4%)

3.8.1 Frühgeburt

In drei Vierteln der Fälle war die Frühgeburt iatrogen bedingt und 29% der Frühgeburten waren vor 34+0 SSW.

3.8.1.1 Spontane Frühgeburten

Zwei Drittel der Schwangeren mit spontanen Frühgeburten hatten einen spontanen Geburtsbeginn. Darunter waren drei Einlingsschwangerschaften mit Spontangeburt jeweils in der 34., 36. und 37. SSW und eine Zwillingsschwangerschaft mit Spontangeburt in der 35. SSW. Eine weitere spontane Frühgeburt kam bei der in 3.2.1 beschriebenen Patientin mit ICP in der Vergangenheit auf Grund einer Mutation in einem GS-Transporter vor. Nach spontanem Geburtsbeginn in 34+5 SSW erfolgte bei pathologischem CTG eine sekundäre Sectio. Die andere Schwangere mit spontaner Frühgeburt wurde auf Grund eines vorzeitigen Blasensprungs in der 37. SSW eingeleitet. Insgesamt waren 60% der Patientinnen mit spontaner Frühgeburt in der hohen Risikogruppe, jeweils eine weitere Patientin (20%) war in der mittleren und niedrigen Risikogruppe.

3.8.1.2 Iatrogene Frühgeburten

Bei den iatrogenen Frühgeburten wurde die Schwangerschaft am häufigsten und zwar in einem Drittel der Fälle wegen einer Zwillingsschwangerschaft beendet, zwei davon vor 34+0 SSW. Insgesamt war bei einem Drittel der Patientinnen mit iatrogener Frühgeburt die Geburt vor 34+0 SSW. Drei Geburten (17%) wurden wegen der ICP eingeleitet. Weitere drei Schwangerschaften (17%) wurden auf Grund einer Präeklampsie bzw. eines HELLP-Syndroms beendet. Weitere Ursachen für eine iatrogene Frühgeburt waren: vorzeitiger Blasensprung bei Zwillingen mit folgender sekundären Sectio in der 31. SSW, ein pathologisches CTG mit primärer Sectio in der 35. SSW, eine Blutung bei vorzeitiger Plazentalösung bei Zwillingen mit primärer Sectio in der 30. SSW, eine primäre Sectio in der 31. SSW bei IUFT eines Zwillinges, primäre Sectio bei Querlage in der 33. SSW und eine Resectio in der 37. SSW. Von den Patientinnen mit iatrogener Frühgeburt waren

56% in der mittleren Risikogruppe, gefolgt von der niedrigen Risikogruppe (39%). Nur eine Patientin mit iatrogenen Frühgeburt (6%) war in der hohen Risikogruppe. Die Diagnose wurde bei dieser Patientin in der 36. SSW mit sehr hohen GS-Werten (231,2µmol/l) gestellt, woraufhin die Geburt eingeleitet wurde, und es zu einem Spontanpartus kam.

3.8.2 Asphyxie

Eine Asphyxie wurde einmal (1%) dokumentiert. Sie betraf das Neugeborene (5- und 10-Minuten-APGAR-Wert: 7 und 7; Nabelschnur-pH-Wert: 7,89) einer Patientin, die in der 40. SSW nach Einleitung gebar, und maximale GS-Werte von 22,6µmol/l aufzuweisen hatte. Die Ursache der Asphyxie blieb unklar.

3.8.3 IUFT

Zu einem IUFT kam es in zwei Fällen. Der eine IUFT ist bei einer 37-jährigen Erstgravida mit GDM bei dichorial-diamnioter Geminischwangerschaft nach IVF aufgetreten. Bei der Patientin war ein Caroli-Syndrom mit erfolgter Hemihepatektomie bekannt. Die ICP wurde in der 26. SSW mit maximalen GS-Werten von 92,8µmol/l diagnostiziert, die im Verlauf unter UDCA-Therapie auf 47,9µmol/l sanken. Auch der anfängliche Pruritus besserte sich unter UDCA zunächst, nahm dann aber laut Patientin in der 28. SSW erneut zu. In 29+0 SSW stellte sich die Patientin mit V.a. vorzeitige Wehen bzw. vorzeitige Zervixreifung vor. Das daraufhin durchgeführte CTG zeigte keine Wehen und in der fetalen Sonographie ließen sich rege Kindsbewegungen beider Feten darstellen. In 30+3 SSW wurde extern der IUFT des zweiten Zwillings festgestellt, worauf die Patientin noch am selben Tag in der Charité vorstellig wurde. Vorerst wurde eine Lungenreifeinduktion durchgeführt und nach einem interdisziplinären Gespräch mit den Neonatologen und Geburtshelfern in 30+5 SSW entschied sich die Patientin schließlich für eine Entbindung per Sectio, die noch am selben Tag durchgeführt wurde. Im Befund der Pathologie wurden schwerwiegende Plazentafunktionsstörungen sowie gestaute Blutgefäße und Mikroblutungen im Gehirn des verstorbenen Feten beschrieben.

Der zweite IUFT betraf eine 44-jährige Erstgravida ohne bekannte Vorerkrankungen mit einer Einlingsschwangerschaft. Die ICP wurde extern in der 36. SSW mit GS-Werten von 66,9µmol/l diagnostiziert. In 36+6 SSW stellte sich die Patientin erstmalig mit starkem Juckreiz in der Charité vor. Die kontrollierten GS-Werte lagen bei 63µmol/l. In 37+0 SSW wurde die Patientin erneut zur Verlaufskontrolle vorstellig, ein durchgeführtes CTG und

die fetale Sonographie waren unauffällig. Die Patientin wurde wegen ihres Alters und der bestehenden ICP über das Risiko für einen IUFT aufgeklärt und die deswegen empfohlene Einleitung in 38+0 SSW wurde besprochen. Zudem wurde eine Therapie mit UDCA begonnen. In 37+1 SSW stellte sich die Patientin mit starken Schmerzen und subjektiv fehlenden Kindsbewegungen in der Charité vor. In der sonographischen Untersuchung war die fetale Herzaktion negativ. In 37+2 SSW wurde das intrauterin verstorbene Kind ohne Einleitung spontan geboren. Die Untersuchung der Plazenta durch die Pathologie zeigte sowohl Entzündungszeichen als auch chronische Infarkte.

3.8.4 Verlegung auf die Neonatologie

Von den auf die Neonatologie verlegten Neugeborenen waren insgesamt 11 Neugeborene (9%) aus Einlingsschwangerschaften und 15 Neugeborene (44%) aus Zwillingschwangerschaften. Die häufigste Indikation für eine Verlegung auf die Neonatologie generell war in etwas mehr als einem Drittel der Fälle eine Frühgeburt (n=9, =35%). Bei Einlingsschwangerschaften wurden die Neugeborenen zu 27% wegen einer Frühgeburt und ebenso zu 27% wegen anderer Gründe auf die Neonatologie verlegt. Diese waren: eine gleichzeitig bestehende Atemnot und Infektion, ein anderes Mal eine „Schädigung des Neugeborenen durch von der Mutter übertragene Noxen“ und in einem weiteren Fall ein gleichzeitig bestehendes niedriges Geburtsgewicht und Atemnot. Weitere Indikationen für eine Verlegung auf die Neonatologie bei den Einlingsschwangerschaften waren: Atemnot (18%) und in jeweils einem Fall (9%) Hypoglykämie, eine nicht näher bezeichnete Fehlbildung und eine Infektion.

Bei Zwillingen war eine Frühgeburt die häufigste Indikation (40%) für eine Verlegung auf die Neonatologie. Zu 27% erfolgte die Verlegung auf die Neonatologie wegen eines niedrigen Geburtsgewichtes. Zwei Neugeborene (13%) aus Zwillingschwangerschaften wurden wegen Atemnot verlegt und ein Neugeborenes (7%) wegen Hypoglykämie. Weitere dokumentierte Indikationen für eine Verlegung auf die Neonatologie bei Zwillingen waren in jeweils einem Fall (7%): „Zustand mit Ursprung in Perinatalperiode“ und „Schädigung bei Zwillingschwangerschaft“.

3.9 Zusammenhang zwischen Risikogruppe und peripartalem und -natalem Ergebnis

In der mittleren und hohen Risikogruppe gab es signifikant häufiger Frühgeburten als in der niedrigen Risikogruppe (33% und 36% vs. 9%, $p < 0.05$). Bei den Patientinnen in der mittleren und hohen Risikogruppe kam es unter einer Vaginalgeburt häufiger zu einem Blutverlust $> 500\text{ml}$ als bei den Patientinnen in der niedrigen Risikogruppe (21% und 33% vs. 2%, $p < 0.05$). Zwischen den einzelnen Risikogruppen und den anderen Parametern des peripartalen und -natalen Ergebnisses, einer Einleitung und Asphyxie gab es keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

3.10 Zusammenhang zwischen maternaler GS-Wert-Entwicklung und peripartalem und -natalem Ergebnis

Bei den Patientinnen mit einer dynamischen Entwicklung der GS-Werte sowohl nach oben als auch nach unten kam es signifikant häufiger zu einer Frühgeburt als bei Patientinnen mit kontinuierlich ansteigenden GS-Werten (44% vs. 0%, $p < 0.05$). Bei der Betrachtung der spontanen und iatrogenen Frühgeburten war dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant. Zwischen der Entwicklung der GS-Werte und den anderen Parametern zum peripartalen und -natalen Ergebnis gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Am häufigsten waren die eingeschlossenen Patientinnen in der niedrigen Risikogruppe (65%), gefolgt von der mittleren (27%) und hohen Risikogruppe (8%). Der für die ICP charakteristische Pruritus begann durchschnittlich in der 31. SSW und die Diagnose wurde durchschnittlich drei Wochen später gestellt. Eine UDCA-Einnahme war bei 81% der Patientinnen dokumentiert. Es gab keinen Zusammenhang zwischen einer Verbesserung des Pruritus und der UDCA-Einnahme. Bei einem Drittel der Patientinnen mit Präeklampsiesymptomen lag neben der ICP eine manifeste Präeklampsie vor und 20% der eingeschlossenen Patientinnen hatten zusätzlich zur ICP einen GDM. Verglichen mit allen Geburten an der Charité im Untersuchungszeitraum gab es in der untersuchten Patientinnenkohorte signifikant mehr Zwillingschwangerschaften.

Der durchschnittliche Geburtszeitpunkt betrug 38 SSW. Die Hälfte der Patientinnen wurde eingeleitet. Der Geburtsmodus war zu 43% ein Spontanpartus, zu 11% eine vaginal operative Geburt und zu 46% eine Sectio, wobei eine primäre Sectio häufiger als eine sekundäre Sectio vorgenommen wurde (62% vs. 38%). Bei 1% der Neugeborenen war der APGAR 5' <7 und 3% der Neugeborenen hatten einen Nabelschnur-pH-Wert <7,10. Die häufigsten peripartalen und -natalen Komplikationen waren zu je 17% eine Frühgeburt, wobei diese zu 25% spontan und zu 75% iatrogen war, und die Verlegung auf die Neonatologie. In insgesamt zwei Fällen (1,4%) kam es zu einem IUFT.

Die Gesamt-GS-Werte entwickelten sich im Verlauf individuell unterschiedlich, was bei 27% der Patientinnen mit einem Risikogruppenwechsel einherging. Dabei wechselten knapp zwei Drittel der Patientinnen in eine höhere Risikogruppe bzw. die Entwicklung der GS-Werte war dynamisch. Die Patientinnen der mittleren und hohen Risikogruppe hatten häufiger eine Frühgeburt und einen Blutverlust bei Vaginalgeburten >500ml als die Patientinnen der niedrigen Risikogruppe. Spontane Frühgeburten kamen überwiegend bei Patientinnen der hohen Risikogruppe vor, während die meisten Patientinnen mit iatrogenen Frühgeburten der mittleren Risikogruppe angehörten.

Erwartungsgemäß waren die Frühgeburten in der exspektativen Gruppe häufiger spontan als bei den Patientinnen mit aktivem Management, während bei einem aktiven Management die iatrogenen Frühgeburten überwogen. Zwischen dem Geburtsmanagement und

den anderen Parametern zum peripartalen und -natalen Ergebnis gab es keinen Zusammenhang.

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

4.2.1 Beschreibung der ICP

Die Diagnosekriterien der ICP variieren zwischen den einzelnen veröffentlichten Leitlinien und Studien, was für Unklarheit bezüglich einer präzisen Diagnose sorgt. Den Diagnosekriterien des RCOG (45) entsprechend wurden in die Analyse der vorliegenden Arbeit sowohl Schwangere mit Erhöhung der GS- und/oder Transaminasenwerte und Pruritus als ICP-Patientinnen eingeschlossen. Laut EASL (46) hingegen gelten nur Schwangere mit Pruritus und GS-Erhöhung als ICP-Patientinnen, aber auch ICP-Fälle mit isolierter Erhöhung der GS-Werte sind selten möglich. Das RCOG (45) betont, dass bei unauffälligen GS-Werten eine ICP nicht ausgeschlossen ist. Eine zukünftige deutsche Leitlinie für einheitliche Diagnosekriterien der ICP ist erforderlich, denn es kann davon ausgegangen werden, dass die ICP jeweils unterschiedlich diagnostiziert wird. Auch sollte zukünftig untersucht werden, welche diagnostische Methode bei ICP am sensitivsten ist. Bis dato ist zur Diagnostik der ICP eine gründliche Differentialdiagnostik sowohl des Pruritus in der Schwangerschaft als auch der Erhöhung der GS-bzw. Transaminasenwerte von Bedeutung, wie das RCOG und die EASL betonen (45, 46). Das RCOG empfiehlt, andere klinische Hinweise auf eine Cholestase wie Stuhl- und Urinveränderungen bzw. einen Ikterus abzufragen und zu untersuchen (45). Ebenso sollte eine ausführliche Medikamenten- und Eigen- bzw. Familienanamnese durchgeführt werden (45). Postnatal sollte erfragt werden, ob sich der Pruritus verbessert hat, und die Leberwerte kontrolliert werden, um eine Normalisierung dieser sicherzustellen (45).

Die Prävalenz der ICP betrug in der Patientinnenkohorte der vorliegenden Arbeit 0,62%. Es gibt dazu keine Zahlen aus Deutschland zum Vergleich. Die Prävalenz entspricht derjenigen anderer europäischer Länder (8-10, 13, 14). Prospektive Studien mit klar definierten Diagnosekriterien sind notwendig, um die ICP-Prävalenz in Deutschland weiter einzuordnen.

Der Anteil an Geminischwangerschaften in der untersuchten Kohorte war im Vergleich mit der durchschnittlichen Geminirate an der Charité signifikant höher (11% vs. 4%). Dies unterstützt die Hypothese, dass eine ICP wegen der höheren maternalen

Hormonkonzentrationen gehäuft bei Zwillingsschwangerschaften vorkommt (19). In der israelischen Studie von Batsry et al. (115) betrug der Anteil von Zwillingen an der ICP-Kohorte knapp 25%. Bezogen auf das gesamte Krankenhaus waren 2% der Zwillingsschwangerschaften und 0,3% der Einlingsschwangerschaften von einer ICP betroffen. Die Prävalenz der ICP lag bei Batsry et al. bei 0,4% und die Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaften hatten wie in der vorliegenden Arbeit höhere maximale GS-Werte als Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft. Bei Liu et al. (116) kam es bei 4% der ICP-Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaft zu einem IUFT. Andere ICP-Studien (28, 117) schlossen Zwillingsschwangerschaften auf Grund der Unterschiede zu Einlingsschwangerschaften kategorisch aus. Bei Zwillingsschwangerschaften sollte also das erhöhte Risiko für eine ICP berücksichtigt werden. Außerdem sollte genauer untersucht werden, ob Feten bei Zwillingsschwangerschaft und ICP einem höheren Risiko ausgesetzt sind als Feten bei Einlingsschwangerschaft und ICP. Mei et al. (118) fanden in einer retrospektiven Studie bei dichorial-diamnioten Zwillingsschwangerschaften und ICP als Risikofaktoren für neonatale Komplikationen (Verlegung auf die Neonatologie, Asphyxie, Aspirationssyndrom, RDS, Hyperbilirubinämie, Pneumonie, Hypoglykämie, Atemunterstützung bzw. Intubation, Enzephalopathie) einen Diagnosezeitpunkt <30 vollendeten SSW (OR 5,23) und maximale GS-Werte $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ (OR 2,14). Diese Ergebnisse könnten für die Betreuung von Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaft und ICP hilfreich sein (118).

Entsprechend der Literatur (28, 29, 31) war in der untersuchten Studienkohorte der Anteil an Patientinnen mit GDM und Präeklampsie erwartungsgemäß hoch. Die Zahlen dazu liegen über denen bei Wikström Shemer et al. (28) und Raz et al. (31). Dabei machten Wikström Shemer et al. (28) eine ICP anhand der ICD-Codierung und nicht anhand der Klinik/GS-Werte fest, was den Vergleich der Zahlen beeinflussen könnte. Für die vorliegende Arbeit wurde bei der Diagnose der Präeklampsie neben den klinischen Kriterien der sFLT/PIGF-Quotient berücksichtigt, welcher ein diagnostischer Marker zusätzlich zu der Klinik bei Präeklampsie ist (119). Dadurch könnte es zu einer Übererfassung an Präeklampsiefällen gekommen sein. Auch der Einschluss von Zwillingsschwangerschaften könnte den Anteil an Patientinnen mit Präeklampsie beeinflussen, da das Risiko für eine Präeklampsie bei Zwillingsschwangerschaften um ca. das Dreifache erhöht ist (120). Zudem betreuen die Geburtskliniken der Charité CVK/CCM schwerpunktmäßig u.a. Risikoschwangerschaften, ein Umstand, der den höheren Anteil an Patientinnen mit

GDM/Präeklampsie erklären könnte. Aufgrund der eindeutigen Korrelation zwischen ICP und Präeklampsie ist ein Screening auf Präeklampsie unter ICP-Patientinnen zu empfehlen. Bei Raz et al. (31) manifestierte sich diese in den meisten Fällen zwei bis vier Wochen nach der Diagnose der ICP, woraus die Autoren schlussfolgerten, dass das Risiko für eine Präeklampsie bei ICP insbesondere im Verlauf erhöht ist.

Mit durchschnittlich drei Wochen lag zwischen der Manifestation des Pruritus und der Diagnose in der untersuchten Kohorte ein relativ langer Zeitraum. Fraglich ist, ob bei den Patientinnen die GS-Werte erst spät erstmalig kontrolliert wurden. Der Pruritus kann sich bei ICP bereits manifestieren, bevor die Laborwerte pathologisch ansteigen, weswegen eine regelmäßige Leberwertmessung bei persistierendem Pruritus in der Schwangerschaft und unauffälligen Laborwerten empfohlen wird (121). Möglicherweise verging bei den eingeschlossenen Patientinnen der vorliegenden Arbeit Zeit durch die Ausschlussdiagnostik und durch die Überweisung an Schwangerschaftsambulanzen in Krankenhäuser zur weiteren Diagnostik. Denkbar wäre auch, dass die Patientinnen erst im Verlauf und bei ausbleibender Besserung des Pruritus ärztliche Hilfe suchten. Bei Geenes et al. (81) lag das durchschnittliche Intervall zwischen Manifestation und Diagnose bei einer Woche. Die prospektive Studie konzentrierte sich ausschließlich auf schwere ICP-Fälle (GS-Werte $\geq 40 \mu\text{mol/l}$) und kontrollierte unter Studienbedingungen die GS-Werte vermutlich zeitnah nach Pruritusbeginn. Möglicherweise steigen die GS-Werte bei schwerer ICP auch schneller an.

4.2.2 UDCA-Therapie

Eine UDCA-Einnahme hatte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Symptomentwicklung, wobei hier berücksichtigt werden muss, dass nicht bei allen Patientinnen eine Entwicklung des Pruritus im Verlauf dokumentiert war. Dieses Ergebnis passt zu denen anderer Studien (70, 72), die zwar eine statistisch signifikante Verbesserung des Pruritus zeigten, jedoch keinen klinisch relevanten Effekt. Tribe et al. (42) analysierten die GS-Profile von ICP-Patientinnen, denen im Rahmen eines aktiven Managements eine UDCA-Einnahme angeboten wurde, und zeigten, dass bei den Patientinnen mit besonders schwerem Pruritus verglichen mit solchen mit leichtem Pruritus die Serumkonzentration der GS TLCA fast dreifach erhöht war. Gleichzeitig war der TLCA-Spiegel bei ICP-Patientinnen signifikant erhöht und veränderte sich unter UDCA-Therapie nicht signifikant. Möglicherweise ist also bei Patientinnen ohne Symptomverbesserung unter

UDCA der Spiegel an TLCA besonders hoch oder es gibt Patientinnen, bei denen UDCA eher zu einer Veränderung des TLCA-Spiegels führt als bei anderen.

Insgesamt ist das Symptom des Pruritus ein äußerst subjektives, was die Einschätzung der Symptomverbesserung erschwert haben könnte (122). Zur Beurteilung des Pruritus wäre deswegen eine Quantifizierungsmethode wie die visuell analoge Skala, wie in einigen Studien (69, 72, 123) verwendet, hilfreich gewesen. Dies könnte eine Idee für die zukünftige Betreuung von ICP-Patientinnen an der Charité sein. Pruritus beeinträchtigt die Lebensqualität erheblich (124, 125). Einige Patientinnen schilderten während der Telefongespräche den Pruritus als so beeinträchtigend, dass sie deswegen keine weitere Schwangerschaft wünschen. Die Einstellung des Pruritus in der Betreuung von ICP-Patientinnen ist somit von großer Bedeutung. Es gibt bis dato keine Studien, die die Beeinträchtigung der Lebensqualität von ICP-Patientinnen durch den Pruritus untersuchen, weswegen dies Gegenstand zukünftiger Forschung sein sollte.

Alle Patientinnen ohne Verbesserung der GS-Werte im Verlauf (Anstieg, dynamische/konstante Entwicklung bzw. postpartaler Peak der GS-Werte) erhielten eine UDCA-Therapie. Die Wirkung von UDCA auf die GS-Spiegel wird insgesamt kontrovers diskutiert. In der placebokontrollierten Studie von Chappell et al. (70) war die Reduktion der GS-Spiegel unter UDCA nicht signifikant und in der PITCHES-Studie (72) war die GS-Reduktion in der Placebogruppe ausgeprägter als in der UDCA-Gruppe. Laut Tribe et al. (42) kam es unter UDCA-Therapie (maximal 2g/Tag) ≥ 21 Tage zu einer signifikanten Reduktion von Chol-, Taurochol-, Taurochenodeoxychol- und Taurodeoxycholsäure. Die Konzentration von Glykochol- und Glykochenodeoxycholsäure wurde allerdings nicht signifikant verändert, sodass möglicherweise diese das GS-Profil bei Patientinnen ohne GS-Reduktion unter UDCA-Therapie dominieren. Bei Grymowicz et al. (126) war der Pruritus von Patientinnen unter einer Niedrigdosis-UDCA-Therapie (300-450mg/Tag) ohne signifikante Laborwertverbesserung (GS-, Transaminasen- und Bilirubinwerte) ausgeprägter als bei den Patientinnen mit Laborwertverbesserung. Es könnte also Patientinnengruppen geben, die bei ICP eher von einer UDCA-Einnahme profitieren als andere.

Es wird diskutiert, wie verlässlich die GS-Entwicklung unter UDCA-Therapie beurteilt werden kann. Die enzymatische Messmethode zur Bestimmung der Gesamt-GS-Spiegel, deren Zielstruktur die 3-alpha-OH-Gruppe der GS ist, kann die im Blut pathologisch

erhöhten GS und die äußerlich zugeführte UDCA nicht voneinander abgrenzen (127). Manna et al. (128) haben kürzlich die Entwicklung einzelner GS unter UDCA-Therapie bei ICP analysiert. Nach Beginn einer UDCA-Therapie gab es einen 97-fachen Anstieg des Anteils von UDCA am Gesamt-GS-Spiegel und UDCA machte dann 60% aller GS im Blut aus. Gleichzeitig wurde bereits in der ersten Woche der UDCA-Therapie die Konzentration an Cholsäure um 65% reduziert. Manna et al. zeigten außerdem, dass sich die Konzentrationen von Chol- und Chenodeoxycholsäure im Blut bei einem Anstieg der Gesamt-GS-Werte um das Doppelte in etwa ebenso verdoppeln, unabhängig von der UDCA-Dosis. Die Gesamt-GS-Spiegel veränderten sich unter UDCA nicht signifikant. Aus diesen Erkenntnissen schlussfolgerten Manna et al., dass bei einem Anstieg der Gesamt-GS-Werte auch kurz nach Therapiebeginn mit UDCA von einer Verschlechterung der ICP ausgegangen werden kann.

Fraglich ist somit insgesamt, ob UDCA auch zukünftig das Mittel der Wahl zur Therapie der ICP sein sollte, zudem es laut der PITCHES-Studie (72) keinen fetoprotektiven Effekt hat. Zu bedenken ist auch, dass UDCA lediglich eine symptomatische und keine kausale Therapiemöglichkeit darstellt. Die Pathophysiologie der ICP muss daher noch besser verstanden werden, um medikamentöse, kausale Therapiemöglichkeiten abzuleiten.

4.2.3 Entwicklung der GS-Werte

Wie in anderen Studien (12, 84, 117) waren die meisten Patientinnen der untersuchten Kohorte sowohl zum Diagnosezeitpunkt als auch im Verlauf in der Niedrigrisikogruppe. Damit ist bei den meisten ICP-Patientinnen nach Glantz et al. (9) und Ovardia et al. (82) das Risiko für fetale Komplikationen bzw. einen IUFT nicht erhöht. Andere Studien verwenden als Cut-Off-Wert zur Risikogruppeneinteilung GS-Werte von 40µmol/l (69, 72). In der vorliegenden Arbeit wurden mit dem zusätzlichen Cut-Off-Wert von 100µmol/l drei Risikogruppen definiert.

Studien (42, 129) haben bereits die Entwicklung einzelner GS in normalen Schwangerschaften und bei ICP analysiert. Zhu et al. (129) kontrollierten in einer aktuellen Studie im zweiten und dritten Trimester in regelmäßigen Abständen 14 verschiedene GS bei insgesamt 782 Schwangeren, um entsprechende Referenzbereiche für diese GS zu definieren. Sie konnten zeigen, dass sich das GS-Profil bei einer normalen Schwangerschaft im Verlauf verändert: während im zweiten Trimester überwiegend unkonjugierte

GS im Blut nachweisbar waren, waren es im dritten Trimester konjugierte GS, vor allem Taurin-konjugierte GS. Die Gesamt-GS-Spiegel veränderten sich nicht. Tribe et al. (42) verglichen bei Patientinnen mit ICP, Patientinnen mit Pruritus gravidarum und gesunden Schwangeren die Entwicklung von 15 verschiedenen GS zwischen der vollendeten 16. SSW und vier Wochen postpartal. Das GS-Profil der gesunden Schwangeren veränderte sich über den Schwangerschaftsverlauf nicht signifikant und unterschied sich nicht von dem der Patientinnen mit Pruritus gravidarum. Bei den ICP-Patientinnen hingegen stiegen die GS Chol-, Taurochol-, Taurochenodeoxychol-, Glykochol- und Glykochenodeoxycholsäure über den Schwangerschaftsverlauf kontinuierlich an, spätestens ab der vollendeten 28. SSW.

Es gibt bis dato keine Arbeit, die die individuelle Verlaufsentwicklung der Gesamt-GS-Werte von Patientinnen mit ICP untersucht hat. In der vorliegenden Arbeit sanken bei 49% der eingeschlossenen Patientinnen mit einem GS-Peakwert die GS-Werte im Verlauf, bei 51% verbesserten sie sich nicht bzw. waren dynamisch. Die Entwicklung der GS-Werte bei ICP ist dementsprechend individuell unterschiedlich. Möglicherweise dominierten bei den Patientinnen mit Anstieg der GS-Werte bzw. dynamischer Entwicklung die nach Tribe et al. (42) kontinuierlich ansteigenden GS und bei den Patientinnen mit Abfall der GS-Werte die GS ohne Veränderung. Im Verlauf wechselten 27% der Patientinnen die Risikogruppe. Bei fast zwei Dritteln der Patientinnen mit Risikogruppenwechsel kam es zum Wechsel in eine höhere Risikogruppe bzw. die Entwicklung der GS-Werte war dynamisch. Somit ist zu empfehlen, die GS-Werte bei ICP zur Abschätzung des Risikos kontinuierlich zu kontrollieren (81, 82), mit der zusätzlichen Begründung, dass ein Risikogruppenwechsel im Verlauf möglich ist und sich damit das Risiko für einen IUFT erhöht. In der untersuchten Kohorte wurden die GS-Werte in individuell unterschiedlichen Abständen kontrolliert. Das ideale Intervall dafür muss in einer prospektiven Studie eruiert werden. Die ICP könnte zukünftig anders definiert und klassifiziert werden, je nachdem, welche einzelnen GS bei den Patientinnen vorherrschen (129). Wichtig wäre es, den Einfluss einzelner GS auf peripartale und -natale Komplikationen zu untersuchen. Zudem könnten in der Zukunft mit diesem Wissen in der klinischen Routine einzelne GS und nicht wie bisher die Gesamt-GS-Spiegel gemessen werden (42).

Da der durchschnittliche Zeitpunkt des GS-Peakwerts knapp eine Woche nach dem durchschnittlichen Diagnosezeitpunkt lag, ist eine Kontrolle der GS-Werte im Verlauf

angezeigt. Allerdings könnte auch der Anstieg von UDCA im GS-Gesamtspiegel iatrogen den durchschnittlichen Zeitpunkt des GS-Peakwerts eine Woche nach Diagnose und Therapiebeginn mit UDCA herbeigeführt haben, wie bei Glantz et al. (69) beobachtet. Bei Tribe et al. (42) stiegen die durchschnittlichen Gesamt-GS-Werte bei ICP-Patientinnen ab der vollendeten 36. SSW kontinuierlich an mit einem Peak nach 40 vollendeten SSW. In der vorliegenden Arbeit entwickelten sich bei einem Viertel der Patientinnen mit GS-Peakwert die GS-Werte dynamisch, bei insgesamt 16% dieser Patientinnen stiegen sie im Verlauf an und bei 7% blieben sie konstant. Somit erscheint insgesamt eine Kontrolle der GS-Werte vor allem zum Ende der Schwangerschaft empfehlenswert, das mit steigendem Gestationsalter zunehmende Risiko für einen IUFT berücksichtigend (82). Bei den Patientinnen mit dynamischer Entwicklung der GS-Werte war die Frühgeburtenrate signifikant höher als bei den Patientinnen mit im Verlauf ansteigenden GS-Werten (44% vs. 0%). Möglicherweise ist nicht der Verlauf der GS-Werte, sondern der absolute GS-Wert zu einem bestimmten Zeitpunkt im Schwangerschaftsverlauf bzw. der Zeitpunkt des maximalen GS-Wertes relevant für den Ausgang der Schwangerschaft. Auch könnte es einen Zeitpunkt im Schwangerschaftsverlauf geben, an dem ein GS-Wert unabhängig von seiner Höhe die größte Aussagekraft hat. Große, prospektive Studien sind vonnöten, um diese Frage adäquat behandeln zu können.

Wie für die ICP typisch, sanken bei den meisten Patientinnen in der vorliegenden Arbeit die GS-Werte postpartal (2). Interessanterweise gab es zwei Patientinnen mit postpartalem Anstieg der GS-Werte bei milder ICP. Es war nicht dokumentiert, ob dieser mit einer Verschlechterung des Pruritus einherging. Olsson et al. (51) beschrieben in einem Fallbericht von zwei Patientinnen mit ICP eine postpartale Verschlechterung der Laborwerte und des Pruritus, die GS-Werte wurden allerdings nicht gesondert erwähnt. Bei der einen Patientin war anamnestisch eine cholestatische Reaktion auf Ampicillin und ein orales Kontrazeptivum in der Vergangenheit bekannt. Bei der anderen Patientin gab es in der Familie gehäuft ICP-Fälle und cholestastische Reaktionen auf Medikamente. Bei den Patientinnen mit postpartalem Anstieg der GS-Werte in der vorliegenden Arbeit war keine zurückliegende ICP dokumentiert, eine Patientin hatte eine Präeklampsie, welche die sehr hohen Leberwerte miterklären könnte.

Postprandial verzeichnen die Gesamt-GS-Spiegel einen Anstieg um das maximal Fünffache der Nüchternwerte und ihre maximalen Konzentrationen liegen 60-90 Minuten nach

einer Mahlzeit vor (41). Bei pathologisch erhöhten GS-Werten sind die von der Nahrungsaufnahme abhängigen Schwankungen der GS-Werte allerdings weniger bedeutsam (41). Schwankungen der GS-Werte in der untersuchten Studienkohorte der vorliegenden Arbeit können so durch unterschiedliche Zeitpunkte der Kontrolle der GS-Werte verursacht worden sein. Auch andere Studien verwenden sowohl nüchtern als auch postprandial kontrollierte GS-Werte, da die nüchterne Blutabnahme für Schwangere eine körperliche Belastung darstellt und durch gemischte Blutproben der klinische Alltag realistischer abgebildet wird (42, 128).

4.2.4 Management der ICP

Beim Management der ICP gilt es, Risikominimierung und Frühgeburtslichkeit gegeneinander aufzuwiegen. Den ICP-Patientinnen an den Geburtskliniken CVK/CCM wird ein aktives Management i.S. einer Einleitung bzw. Sectio ab 37+0 SSW empfohlen. In der untersuchten Studienkohorte überwog insgesamt ein aktives Management. Die Hälfte aller Patientinnen wurde eingeleitet, in drei Viertel der Fälle primär wegen der ICP. Andere Studien zeigen ebenso eine hohe Einleitungsrate bei ICP. So lag diese bei Kawakita et al. (12) bei ca. 75%. Wikström Shemer et al. (28) beschrieben bei ICP-Patientinnen eine elffach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Einleitung.

Überraschenderweise war in der untersuchten Studienkohorte der vorliegenden Arbeit der häufigste Geburtsmodus eine Sectio. In anderen Studien (12, 72) hingegen überwog der Spontanpartus als Geburtsmodus. Bemerkenswerterweise war der Anteil an Spontangeburt in der Patientinnengruppe verglichen mit allen Geburten an der Charité im Untersuchungszeitraum signifikant geringer (42% vs. 56%) und der Anteil an Sectiones signifikant höher (47% vs. 35%). Das spiegelt das aktive Management bei ICP wider. Die primäre Sectio wurde in der vorliegenden Arbeit am häufigsten wegen maternaler Gründe vorgenommen, überwiegend auf Grund einer Vor-OP, der zweithäufigste Grund war eine Geminigravidität. Im Jahr 2014 war die häufigste Indikation (28%) für eine Sectio deutschlandweit eine Sectio in der Vergangenheit (130). Bei Geminigraviditäten ist der Geburtsmodus im deutschsprachigen Raum zu 59% eine Sectio (131). Verschiedene Studien zeigen, dass bei Schwangeren nach Hormonbehandlung häufiger eine Sectio vorgenommen wird als nach spontaner Konzeption (132-134). Eine IVF gilt als Risikofaktor für eine ICP (27). In der vorliegenden Arbeit wurde bei 15% der Patientinnen eine Kinderwunschbehandlung durchgeführt. Zusammenfassend könnte also die verglichen mit dem

Gesamtkollektiv der Charité hohe Sectiorate in der vorliegenden Arbeit durch einen höheren Anteil von Schwangeren mit Sectio in der Vergangenheit und nach Hormonbehandlung erklärt werden. Ein anderer Grund könnte der signifikant höhere Anteil an Zwillingsschwangerschaften im untersuchten Patientinnenkollektiv sein. Zu 56% wurde in der vorliegenden Arbeit eine sekundäre Sectio bei den Patientinnen vorgenommen, bei denen wegen der ICP eine Schwangerschaftsbeendigung indiziert wurde. Bei Einleitung kommt es häufiger zu einer Sectio als bei einem spontanen Geburtsbeginn (109). Eine häufige Indikation für sekundäre Sectiones sind ein Geburtsstillstand bzw. eine protrahierte Geburt (130, 131). In der vorliegenden Arbeit wurde bei den Patientinnen, die auf Grund der ICP eingeleitet wurden, eine sekundäre Sectio zu 36% wegen eines Geburtsstillstands und zu 14% wegen einer frustranen Einleitung bzw. maternalen Erschöpfung indiziert.

Hinsichtlich der Rate an Sectiones und vaginal operativen Geburten unterschieden sich ein aktives bzw. exspektatives Geburtsmanagement in der vorliegenden Arbeit nicht. In einem Viertel der Fälle wurden Sectiones wegen einer Zwillingsschwangerschaft indiziert. Eine Einleitung wegen ICP führte in etwas weniger als der Hälfte der Fälle zu einer sekundären Sectio bzw. einer vaginal operativen Geburt. In der Studie von Friberg et al. (104) zur Einleitung bei ICP wurden 62% der ICP-Patientinnen und damit etwas mehr als in der vorliegenden Arbeit eingeleitet. Die Einleitung führte bei 17% zu einer Sectio, die vaginal operativen Geburten wurden nicht gesondert erwähnt. Tendenziell gab es bei Friberg et al. bei Hochrisiko-ICP (Nüchtern-GS-Werte $\geq 40 \mu\text{mol/l}$) mit Einleitung in 37+0 SSW wie zu erwarten mehr sekundäre Sectiones als bei Niedrigrisiko-ICP (Nüchtern-GS-Werte $< 40 \mu\text{mol/l}$ und/oder erhöhte Transaminasenwerte) mit exspektativem Vorgehen.

In anderen, nicht-deutschen Studien (70, 78, 99, 100, 104) wurden bereits ein exspektatives Vorgehen und aktives Management bei ICP verglichen. Die Ergebnisse einzelner untersuchter Parameter sind in den Studien unterschiedlich, insgesamt zeichnet sich jedoch ab, dass sich beide Vorgehen nicht relevant voneinander unterscheiden. Große, prospektive Studien müssen dies noch weiter untersuchen. Chappell et al. (70) verglichen eine frühzeitige Geburt (Spontanpartus bzw. eine Einleitung zwischen 37+0 SSW und 37+6 SSW) und ein exspektatives Vorgehen (abgewarteter Spontanpartus oder Sectio nach vollendeter 39. SSW) bei ICP-Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften. Sie zeigten, dass ICP-Patientinnen trotz des bekannten fetalen Risikos bereit sind, an

prospektiven Studien zum optimalen Geburtszeitpunkt bei ICP teilzunehmen. Jedoch kam es bei fast zwei Dritteln der Patientinnen mit exspektativem Vorgehen vor spontanem Geburtsbeginn zu einer Intervention. Die Patientinnen bzw. Ärztinnen/Ärzte tendierten zu einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung vor Abwarten eines spontanen Geburtsbeginns, der durchschnittliche Geburtszeitpunkt lag in der Gruppe mit exspektativem Vorgehen bei 38 vollendeten SSW. Deswegen ist zu hinterfragen, ob weitere prospektive Studien zum Management bei ICP sinnvoll und aussagekräftig sind (70). Fraglich ist, ob Ärztinnen/Ärzte aufgrund der bisher nicht nachgewiesenen Unterschiede von exspektativem Vorgehen und aktivem Management bei ICP zu einem exspektativen Vorgehen ermutigt werden oder präventiv ein aktives Management betreiben (70). Unter Berücksichtigung der vorhandenen Studien sollte in der Betreuung von ICP-Patientinnen eine gemeinsame, individuelle Entscheidung bezüglich des Managements getroffen werden. Als Anhaltspunkt kann dabei die Höhe der maternalen GS-Werte dienen (9, 70, 81, 82).

4.2.5 Peripartale und -natale Komplikationen

Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Risikogruppe und einem erhöhten Blutverlust >500ml unter einer Vaginalgeburt. Furrer et al. (93) berücksichtigen anders als in der vorliegenden Arbeit den durchschnittlichen Blutverlust (Median) unter Geburt und fanden diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Risikogruppen. Erfreulicherweise waren die neonatalen Ausgangsparameter (APGAR 5' und APGAR 10', Nabelschnur-pH-Wert, Gewicht) in der vorliegenden Arbeit wie in anderen Studien zur ICP (72, 104) insgesamt positiv. Im Vergleich mit allen an der Charité Neugeborenen im Untersuchungszeitraum gab es hinsichtlich der neonatalen Parameter keine bemerkenswerten Unterschiede. Auffällig sind die durchwegs schlechteren Parameter bei den zweitgeborenen Zwillingen, ein bekannter Fakt, der in der Literatur unabhängig von der ICP intensiv diskutiert wird (112-114).

Bei ICP kann es durch eine Vasokonstriktion der Plazentagefäße zu einer Mangelversorgung des Feten mit Sauerstoff kommen, weswegen ein niedriger Nabelschnur-pH-Wert eine direkte Folge der ICP sein könnte (89). Bei Brouwers et al. (84) unterschieden sich die Nabelschnur-pH-Werte abhängig vom Schweregrad der ICP nicht signifikant. Interessant ist, dass in der vorliegenden Arbeit alle drei Erstgeborenen mit einem Nabelschnur-pH-Wert <7,10 Neugeborene von Patientinnen mit aktivem Management wegen ICP

waren. Da keines dieser Neugeborenen auf die Neonatologie verlegt wurde, ist von einer guten postnatalen Adaptation auszugehen. Bei dem zweitgeborenen Zwilling mit niedrigem Nabelschnur-pH-Wert kamen mehrere Faktoren (chronische HBV-Infektion und ICP in Vergangenheit der Mutter) zusammen, die ursächlich für diesen gewesen sein könnten. Dieser Fall könnte ein Hinweis dafür sein, dass es bei ICP-Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren eher zu neonatalen Komplikationen kommen könnte und diese deswegen besonders beobachtet werden sollten.

In der vorliegenden Arbeit waren eine Frühgeburt und die Verlegung auf die Neonatologie zu je 17% die häufigste neonatale Komplikation. Diese Ergebnisse ähneln denen der PITCHES-Studie (72), auch wenn dort eine Frühgeburt häufiger (19%) als eine Verlegung auf die Neonatologie (15%) vorkam. Eine Frühgeburt war in der vorliegenden Arbeit die häufigste Indikation für eine Verlegung auf die Neonatologie. Auch in der PITCHES-Studie (72) wurden die Neugeborenen neben einem RDS am häufigsten wegen einer Frühgeburt auf die Neonatologie verlegt.

Bezüglich der Frühgeburtslichkeit bei ICP muss unterschieden werden, ob diese durch die ICP bedingt ist, oder andere Ursachen vorliegen. So erscheint es widersprüchlich, dass an den Geburtskliniken der Charité Berlin bei ICP ein aktives Management ab 37+0 SSW betrieben wird und die Frühgeburtsrate gleichzeitig hoch ist. In der vorliegenden Arbeit waren die Frühgeburten überwiegend iatrogen, wie in vielen anderen Studien auch. So beschrieben Ovadia et al. (82) ein dreifach erhöhtes Risiko für iatrogene Frühgeburten bei ICP und eine unabhängig von der Risikogruppe hohe Rate an iatrogenen Frühgeburten. Sowohl bei Kawakita et al. (12) als auch bei Estiu et al. (117) betrug der Anteil iatrogenen Frühgeburten an allen Frühgeburten bei ICP ca. 80%. Der hohe Anteil iatrogenen Frühgeburten wird insgesamt mit der Bereitschaft zum aktiven Management bei ICP aus Sorge vor einem IUFT begründet. So kam es bei Kawakita et al. (12) bei schwerer (maximale GS-Werte $\geq 100 \mu\text{mol/l}$) bzw. moderater ICP (maximale GS-Werte 40-99,9 $\mu\text{mol/l}$) signifikant häufiger zu einer iatrogenen Frühgeburt als bei leichter ICP (maximale GS-Werte 10-39,9 $\mu\text{mol/l}$).

In der untersuchten Studienkohorte der vorliegenden Arbeit war die häufigste Ursache für eine iatrogene Frühgeburt eine Zwillingsschwangerschaft. An diesem Ergebnis lässt sich die Frage diskutieren, ob die Zwillingsschwangerschaften an sich zu einer iatrogenen

Frühgeburt führten, oder primär die ICP, die die Zwillingsschwangerschaft womöglich verkomplizierte. Bei Batsry et al. (115), die sowohl Einlings- als auch Zwillingsschwangerschaften einschlossen, war die Frühgeburtenrate (42%) insgesamt höher als in der vorliegenden Arbeit. Insgesamt überwogen auch dort iatrogene Frühgeburten (66%). Bei Zwillingsschwangerschaften traten iatrogene Frühgeburten vor der vollendeten 37. SSW signifikant häufiger auf, auch tendenziell diejenigen, welche primär auf Grund der ICP auftraten.

Bezüglich der spontanen Frühgeburten fällt auf, dass sie Neugeborene von Patientinnen betraf, die zu 60% maximale GS-Werte $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ hatten. Dieses Ergebnis lässt wie in anderen Studien auch vermuten, dass die Höhe der maternalen GS-Werte mit dem Risiko einer spontanen Frühgeburt korreliert, da GS die Oxytocinsensitivität im Myometrium erhöhen können (85). Laut Ovadia et al. (82) war das Risiko für eine spontane Frühgeburt bei ICP dreifach erhöht. Diese traten bei Einlingsschwangerschaften eher bei hohen maximalen GS-Werten auf, auch wenn die maternalen GS-Werte und das Risiko für eine Frühgeburt nicht stark korrelierten. Bei Friberg et al. (104) betrafen spontane Frühgeburten tendenziell eher Patientinnen mit Hochrisiko-ICP (Nüchtern-GS-Werte $\geq 40 \mu\text{mol/l}$), wenn auch ohne Signifikanz. Auch bei Brouwers et al. (84) kam eine spontane Frühgeburt bei Einlingsschwangerschaft signifikant häufiger bei schwerwiegenderer ICP, gemessen an den maximalen GS-Werten, vor. Bei den iatrogenen Frühgeburten dominierte in der vorliegenden Arbeit gemessen an den maximalen GS-Werten eine mittelschwere ICP. Die spontanen Frühgeburten und die GS-Werte könnten also direkt zusammenhängen, wohingegen bei den iatrogenen Frühgeburten vermutlich eher andere Faktoren zur frühzeitigen Entbindung führten bzw. eine mittelschwere ICP diese Faktoren verkomplizierte. Bei der exspektativen Betreuung insbesondere von Hochrisiko-ICP-Patientinnen ist somit das Frühgeburtsrisiko zu beachten.

Von der Häufigkeit von grünem Fruchtwasser wurde in vielen Studien zu ICP berichtet. Bei Glantz et al. (9) war es häufiger (25%), bei Kawakita et al. (12) etwa gleich häufig (16%) und in der PITCHES-Studie (72) seltener (13%) als in der untersuchten Studienkohorte der vorliegenden Arbeit. Eine Asphyxie kam in der vorliegenden Arbeit selten vor. Grundsätzlich ist der Vergleich mit anderen Studien hierbei schwierig, je nach Studie werden Atemprobleme des Neugeborenen unterschiedlich definiert bzw. bezeichnet, und die Inzidenz ist insgesamt gering (8). Während es bei Estiu et al. (117) keine Asphyxie gab,

dafür aber bei 16% der Neugeborenen ein RDS auftrat, kam eine Asphyxie bei Glantz et al. (9) in 7% vor. Zu den Definitionskriterien gehörten dabei eine operative Entbindung auf Grund einer Asphyxie oder ein APGAR 5' <7 oder ein arterieller Nabelschnur-pH-Wert <7,05, sodass die Definition breit gefasst war. In der vorliegenden Arbeit kann es zu einer Untererfassung der Asphyxie gekommen sein, da Atemprobleme des Neugeborenen sehr unterschiedlich dokumentiert waren. Dass die prognostisch relevanten Faktoren einer Asphyxie wie z.B. ein Nabelschnur-pH-Wert <7,0 als Zeichen einer schweren Azidose oder ein APGAR 10' ≤5 kein Neugeborenes betrafen, spricht dagegen, dass weitere Fälle der Asphyxie nicht erfasst wurden (135).

In der untersuchten Studienkohorte der vorliegenden Arbeit kam es zu zwei IUFTs (1,4%). Die Zahlen hierzu in anderen Studien reichen von 0,3%-7% (12, 28, 56). Bei dem einen IUFT kamen vermutlich mehrere Faktoren zusammen, die diesen begünstigt haben. Er trat bei einer Zwillingsschwangerschaft und mit 31 SSW früh auf. Bei Liu et al. (116) kamen alle IUFTs bei Zwillingsschwangerschaften mit ICP zwischen der vollendeten 33. SSW und der vollendeten 35. SSW vor und damit früher als bei den Einlingsschwangerschaften, bei denen ein IUFT durchschnittlich in der vollendeten 36. SSW diagnostiziert wurde. Liu et al. warfen daher die Frage auf, ob bei Zwillingsschwangerschaften mit ICP eine Schwangerschaftsbeendigung zu einem früheren Zeitpunkt als bei Einlingsschwangerschaften stattfinden sollte. Williamson et al. (56) berichteten, dass bei Zwillingsschwangerschaften mit ICP alle IUFTs zwischen der vollendeten 31. SSW und der vollendeten 36. SSW auftraten, während der durchschnittliche Zeitpunkt von IUFTs bei Einlingsschwangerschaft die vollendete 38. SSW war.

Der zweite aufgetretene IUFT hätte möglicherweise durch ein frühzeitigeres aktives Management vermieden werden können. Die Einleitung war bei der betroffenen Patientin für 38+0 SSW, also sechs Tage nach dem IUFT, geplant. Unter Berücksichtigung des hohen maternalen Alters hätte diese eventuell früher, etwa mit 37+0 SSW, durchgeführt werden sollen. Der optimale Zeitpunkt zur Schwangerschaftsbeendigung bei ICP muss noch weiter eruiert werden, auch unter Beachtung anderer Einflussfaktoren neben der ICP. An dieser Stelle sollte betont werden, dass der zweite IUFT einen Tag, nachdem sowohl die fetale Sonographie als auch das CTG unauffällig waren, eintrat. Dies zeigt, wie schon bei anderen Fällen mit IUFT bei ICP berichtet, dass es bisher keine verlässliche Methode zur fetalen Überwachung bei ICP gibt (12, 69, 116).

Interessanterweise hatten beide Patientinnen mit IUFT maximale GS-Werte über $40\mu\text{mol/l}$, aber unter $100\mu\text{mol/l}$. Laut Ovadia et al. (82) steigt das Risiko für einen IUFT bei Einlingsschwangerschaften mit ICP bei maximalen GS-Werten $\geq 100\mu\text{mol/l}$. Bei Kawakita et al. (12), in deren Studie nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen wurden, waren ausschließlich Patientinnen mit maximalen GS-Werten $\geq 100\mu\text{mol/l}$ von einem IUFT betroffen. So könnten die beiden IUFTs in unserer Studienkohorte bei maximalen GS-Werten $< 100\mu\text{mol/l}$ eine zufällige Ausnahme anderer Studienergebnisse darstellen. Möglicherweise ist aber auch gerade bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie in der vorliegenden Arbeit z.B. Zwillingsschwangerschaft oder maternales Alter, das Risiko für einen IUFT bereits bei niedrigeren GS-Werten erhöht. So hatten bei Geenes et al. (81) Patientinnen mit maximalen GS-Werten $\geq 40\mu\text{mol/l}$ und Einlingsschwangerschaft ein zweifach erhöhtes Risiko für einen IUFT und bei den Patientinnen mit IUFT wurde die ICP meistens durch zusätzliche Faktoren wie beispielsweise eine Präeklampsie verkompliziert. Bei Liu et al. (116) war das Risiko für einen IUFT bei einer Zwillingsschwangerschaft sowohl bei milder (Nüchtern-GS-Werte $< 40\mu\text{mol/l}$) als auch schwerer ICP (Nüchtern-GS-Werte $\geq 40\mu\text{mol/l}$) signifikant erhöht.

4.3 Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

Nach bisherigem Kenntnisstand handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um die erste mit klinischen Daten zur ICP in Deutschland. Das ist deswegen relevant, da Zahlen zur ICP (Prävalenz, IUFT-Rate, etc.) von Land zu Land differieren. Bis dato gibt es keine Leitlinie zur ICP im deutschsprachigen Raum. In keiner Studie wurde bisher die individuelle Verlaufsentwicklung der Laborwerte und ein damit einhergehender Risikogruppenwechsel bei ICP analysiert. Weiterhin zeichnet die vorliegende Arbeit die genaue Aufschlüsselung der Geburtsmodi (inkl. primärer und sekundärer Sectio) und der jeweiligen Indikationen aus. Daraus wird ersichtlich, an welcher Stelle die ICP den Schwangerschaftsausgang bestimmte und wo andere Faktoren eine primäre Rolle spielten. Eine weitere Stärke ist der Einschluss von Zwillingsschwangerschaften, auch wenn diese die Ergebnisse insgesamt verzerren können, da Zwillingsschwangerschaften eine relevante Risikogruppe bei ICP darstellen.

Die größte Limitation der vorliegenden Arbeit ist das retrospektive Studiendesign. Durch fehlende Daten und das nicht randomisierte Studiendesign ohne Poweranalyse wird die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt. Wegen fehlender Daten mussten Fälle

ausgeschlossen werden, was durch die deswegen verkleinerte Studienkohorte die berichtete Prävalenz und die Repräsentativität der Ergebnisse beeinflusst haben kann. Durch den Einschluss von Patientinnen mit ausschließlicher Erhöhung der Transaminasenwerte und Pruritus kann es zu einer geringgradigen Übererfassung an ICP-Fällen gekommen sein. Bei den zunächst extern betreuten Patientinnen bzw. bei denen mit externer Entbindung kann es ebenso zu fehlenden und unbekanntem Daten gekommen sein.

Die Analyse der GS-Werte wurde dadurch limitiert, dass die GS-Werte nicht unter einheitlichen Bedingungen und in unterschiedlichen Zeitabständen kontrolliert wurden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der fehlenden Dokumentation konnte nicht eruiert werden, ob die Kontrolle der GS-Werte im nüchternen oder postprandialen Zustand war. Insgesamt war die Fallzahl zur Überprüfung eines Risikogruppenwechsels klein.

Die Vergleichsgruppen aktives bzw. exspektatives Management wurden nach der Geburt gebildet. Die Zuteilung erfolgte deswegen nach individueller Interpretation der Fälle, sodass es zu einer falschen Zusammensetzung der Gruppen gekommen sein kann. Die Vergleichsgruppen aktives bzw. exspektatives Management sowie die einzelnen Risikogruppen hätten zur besseren Beurteilung der Aussagekraft außerdem auf Heterogenität geprüft werden sollen. Ebenso hätten die Parameter zum Schwangerschaftsausgang an mögliche Störfaktoren angepasst werden sollen. Dies war aufgrund fehlender Dokumentation von Daten und kleiner Fallzahlen nicht möglich.

4.4 Empfehlung und Ausblick

Bei ICP ist ein aktives Management mit einer Schwangerschaftsbeendigung ab 37+0 SSW zu empfehlen. Das Management ist unter Berücksichtigung der maternalen GS-Werte individuell mit der Patientin zu besprechen. Bei ICP-Patientinnen ist ein Screening auf die Entwicklung eines GDMs und einer Präeklampsie sinnvoll. ICP-Patientinnen mit anderen Risikofaktoren inkl. Zwillingschwangerschaften sollten besonders hinsichtlich fetaler Komplikationen beobachtet werden. Geminigraviditäten stellen bei ICP eine Risikogruppe dar, eine frühe Einleitung bzw. eine frühe primäre Sectio sind anzudenken. Bei ICP-Patientinnen ist das generelle Frühgeburtsrisiko zu beachten. Eine frühe GS-Wertekontrolle unmittelbar nach dem V.a. ICP ist zu empfehlen. Die Kontrolle der GS-Werte im Verlauf ist ebenso empfehlenswert, da ein Risikogruppenwechsel möglich ist, welcher ein

tatsächlich verändertes Risiko darstellt. Postpartal sollte eine Normalisierung der Leberwerte kontrolliert werden.

Eine ursächliche Therapie für die ICP existiert nicht. Zukünftig muss die Pathophysiologie der ICP noch besser erforscht werden, um eine verlässliche fetale Überwachungsmethode und kausale Therapiemöglichkeiten zu finden. Die individuelle Entwicklung der GS-Werte, ein damit einhergehender Risikogruppenwechsel und der Einfluss dessen auf den Schwangerschaftsausgang sollten unter prospektiven Studienbedingungen an größeren Fallzahlen und mit nüchtern und regelmäßig kontrollierten GS-Werten validiert werden.

Zur Zeit gibt es folgende aktuelle (laufende) Studien zur ICP: eine multizentrische Studie widmet sich den schwangerschaftsspezifischen Lebererkrankungen und untersucht u.a. den Einfluss dieser auf die Lebensqualität der Schwangeren (136). Ziel ist die Erstellung einer paneuropäischen biologischen Datenbank. Eine weitere, prospektive Studie untersucht den laborchemischen Zusammenhang zwischen ICP und GDM (137). In einer anderen prospektiven Studie werden die Gene ABCB4 und ABCB11 von ICP-Patientinnen und deren Verwandten ersten Grades mit denen von Kontrollgruppen verglichen (138). Der Einfluss maternaler GS-Werte auf das fetale und maternale EKG sowie die Kontraktibilität des maternalen Myometriums wird in einer weiteren Studie gemessen (139). Zudem läuft eine Befragung deutscher Geburtskliniken zu dem Klinik-internen Vorgehen bei ICP-Patientinnen, organisiert von PD Dr. Pecks, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Einladung zur Umfrage durch Herrn PD Dr. Pecks im Mai 2020).

5 Literaturverzeichnis

1. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, Hrstic I, Stimac T, Stimac D, Milic S. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit* 2018;24:4080-90.
2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):120-33.
3. Piper W. *Innere Medizin*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2007, 2013:399.
4. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002;1(1):20-8.
5. *Berichte und Arbeiten aus der geburtshülflich-gynaekologischen Klinik zu Giessen, 1881-1882*. v ... San Francisco: Internet Archive, 2008. (Accessed August 7 2020, at <https://archive.org/details/berichteundarbe00ahlfgoog/page/n169/mode/2up>.)
6. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, Katz R, Medina E. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978;88(4):487-93.
7. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12(3):211-6.
8. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43(9):1411-20.
9. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40(2):467-74.
10. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(2):107-13.
11. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, Rosedahl JK, Yawn BP, McKeon K, Hay JE. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(2):287-94 e1-2.
12. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):570 e1-8.
13. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, Girling JC, Williamson C, Seed PT, Vaughan-Jones S, Shennan AH. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2010;3(1):25-9.
14. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999;4(1-2):35-7.
15. Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, Saarikoski S. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin Genet* 2001;60(1):42-5.
16. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, Taylor-Harris P, Syngelaki A, Nicolaides K, Knisely AS, Thompson RJ, Williamson C. An expanded role for heterozygous mutations

of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep* 2017;7(1):11823.

17. Prescher M, Kroll T, Schmitt L. ABCB4/MDR3 in health and disease - at the crossroads of biochemistry and medicine. *Biol Chem* 2019;400(10):1245-59.

18. Telbisz A, Homolya L. Recent advances in the exploration of the bile salt export pump (BSEP/ABCB11) function. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20(4):501-14.

19. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, Segovia N, Molina C, Arce S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9(1):84-90.

20. McIlvride S, Dixon PH, Williamson C. Bile acids and gestation. *Mol Aspects Med* 2017;56:90-100.

21. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjoval J. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997;27(2):346-57.

22. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwale O, Jamaludin NA, Ravat S, Nikolova V, Chambers J, Selden C, Rees M, Marschall HU, Parker MG, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology* 2013;57(2):716-26.

23. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006;44(6):1150-7.

24. Reyes H, Baez ME, Gonzalez MC, Hernandez I, Palma J, Ribalta J, Sandoval L, Zapata R. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000;32(4):542-9.

25. 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(11):1420-3.

26. 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(4):1385-91.

27. Koivurova S, Hartikainen A-L, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, Tuomivaara L, Järvelin M-R. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod* 2002;17:2879-903.

28. 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(6):717-23.

29. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, Chambers J, Machirori M, King NM, Hooks ML, Manoharan R, Chen K, Powrie R, Williamson C. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care* 2015;38(2):243-8.

30. Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(11):570-80.
31. Raz Y, Lavie A, Vered Y, Goldiner I, Skornick-Rapaport A, Landsberg Asher Y, Maslovitz S, Levin I, Lessing JB, Kuperminc MJ, Rimon E. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):395 e1-8.
32. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol* 2009;15(14):1677-89.
33. Li H, Gu B, Zhang Y, Lewis DF, Wang Y. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta* 2005;26(2-3):210-7.
34. Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. 3. Auflage. London Informa Healthcare, 2006:224-229.
35. Varadi DP. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. Experimental production of pruritus in human skin. *Arch Dermatol* 1974;109(5):678-81.
36. Kremer AE, Bolier R, Dixon PH, Geenes V, Chambers J, Tolenaars D, Ris-Stalpers C, Kaess BM, Rust C, van der Post JA, Williamson C, Beuers U, Oude Elferink RP. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2015;62(4):897-904.
37. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, Lovgren-Sandblom A, Bolier R, Tolenaars D, Kremer AE, Syngelaki A, Noori M, Williams D, Marin JJ, Monte MJ, Nicolaidis KH, Beuers U, Oude-Elferink R, Seed PT, Chappell L, Marschall HU, Bunnett NW, Williamson C. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016;63(4):1287-98.
38. Shao Y, Chen J, Zheng J, Liu CR. Effect of Histone Deacetylase HDAC3 on Cytokines IL-18, IL-12 and TNF-alpha in Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Cell Physiol Biochem* 2017;42(4):1294-302.
39. Wahlgren CF, Tengvall Linder M, Hagermark O, Scheynius A. Itch and inflammation induced by intradermally injected interleukin-2 in atopic dermatitis patients and healthy subjects. *Arch Dermatol Res* 1995;287(6):572-80.
40. Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Janne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(3):240-5.
41. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 2):105-13.
42. Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP, Seed P, Shennan AH, Mallet A. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):585-95.
43. Heikkinen J. Serum Bile Acids in the Early Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61:581-7.
44. *Clinical Guideline Obstetric Cholestasis*. Adelaide: South Australia Maternal & Neonatal Community of Practice, 2016. (Accessed February 8 2020, at

https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37/obstetric+cholestasis_27042016.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37-mSFpkxl.)

45. Obstetric Cholestasis. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2011. (Accessed February 8 2020, at https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf.)
46. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51(2):237-67.
47. Tokumura A, Harada K, Fukuzawa K, Tsukatani H. Involvement of lysophospholipase D in the production of lysophosphatidic acid in rat plasma. *Biochim Biophys Acta* 1986;875(1):31-8.
48. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Rueff F, Kuiper EM, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Kondrackiene J, Prieto J, Rust C, Geenes VL, Williamson C, Moolenaar WH, Beuers U, Oude Elferink RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010;139(3):1008-18, 18 e1.
49. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012;56(4):1391-400.
50. Aytac S, Kargili A, Turkay C. A prolonged gestational intrahepatic cholestasis: a case report. *Turk J Gastroenterol* 2006;17(3):206-8.
51. Olsson R, Tysk C, Aldenborg F, Holm B. Prolonged postpartum course of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1993;105(1):267-71.
52. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:180-7.
53. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111(2):176-94; quiz 96.
54. Cholestasis in pregnancy. Nedlands: Service GoWANMH, 2019. (Accessed March 22 2020, at <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/Files/Hospitals/WNHS/For%20health%20professionals/Clinical%20guidelines/OG/WNHS.OG.CholestasisInPregnancy.pdf>.)
55. Understanding Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Washington: Medicine SoMF, 2011. (Accessed March 21 2020, at <https://www.smf.org/publications/96-understanding-intrahepatic-chole-stasis-of-pregnancy>.)
56. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, Swiet M, Johnston DG. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111(7):676-81.
57. Kirkinen P, Ylostalo P, Heikkinen J, Maentausta O. Gallbladder function and maternal bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;18(1-2):29-34.
58. Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM. *Die Geburtshilfe*. 4. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2011:313-324.

59. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)* 2016;95(40):e4949.
60. Ursodeoxycholsäure. Berlin: Embryotox, 2018. (Accessed August 10 2020, at [https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ursodeoxycholsaeure/.](https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ursodeoxycholsaeure/))
61. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007;114(1):99-103.
62. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sanchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)* 2011;121(12):523-44.
63. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Pojer C, Zenz R, Lammert F, Stieger B, Meier PJ, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. *Gastroenterology* 2001;121(1):170-83.
64. Zollner G, Fickert P, Fuchsbichler A, Silbert D, Wagner M, Arbeiter S, Gonzalez FJ, Marschall HU, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Role of nuclear bile acid receptor, FXR, in adaptive ABC transporter regulation by cholic and ursodeoxycholic acid in mouse liver, kidney and intestine. *J Hepatol* 2003;39(4):480-8.
65. Zollner G, Wagner M, Moustafa T, Fickert P, Silbert D, Gumhold J, Fuchsbichler A, Halilbasic E, Denk H, Marschall HU, Trauner M. Coordinated induction of bile acid detoxification and alternative elimination in mice: role of FXR-regulated organic solute transporter-alpha/beta in the adaptive response to bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(5):G923-32.
66. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Diczfalusy U, Gumhold J, Silbert D, Fuchsbichler A, Benthin L, Grundstrom R, Gustafsson U, Sahlin S, Einarsson C, Trauner M. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005;129(2):476-85.
67. Basiglio CL, Mottino AD, Roma MG. Tauroursodeoxycholate counteracts hepatocellular lysis induced by tensioactive bile salts by preventing plasma membrane-micelle transition. *Chem Biol Interact* 2010;188(3):386-92.
68. Heuman DM, Bajaj RS, Lin Q. Adsorption of mixtures of bile salt taurine conjugates to lecithin-cholesterol membranes: implications for bile salt toxicity and cytoprotection. *J Lipid Res* 1996;37(3):562-73.
69. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42(6):1399-405.
70. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, Consortium PS. 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.
71. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA, Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative G.

Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):917-23.

72. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, Chambers J, Hunter R, Dorling J, Williamson C, Thornton JG, Ahmed I, Arya R, Beckett V, Bhide A, Brown H, Bugg G, Cameron H, Deole N, Dey M, Dwyer J, Fahel L, Gada R, Girling J, Haestier A, Hughes S, Indusekhar R, Jones B, Khan R, Kirkpatrick A, Knox E, Lincoln K, MacDougall M, Majoko F, McIntyre K, Noori M, Oakley W, Preston J, Ranka P, Rashid M, Salloum M, Samyrajy M, Schram C, Sen S, Stone S, Tan B. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10201):849-60.

73. Ovadia C, Lovgren-Sandblom A, Edwards LA, Langedijk J, Geenes V, Chambers J, Cheng F, Clarke L, Begum S, Noori M, Pusey C, Padmagirison R, Agarwal S, Peerless J, Cheesman K, Heneghan M, Oude Elferink R, Patel VC, Marschall HU, Williamson C. Therapeutic plasma exchange as a novel treatment for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: Case series and mechanism of action. *J Clin Apher* 2018;33(6):638-44.

74. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26(2):358-64.

75. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2049-66.

76. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, Pathak B, Goodwin TM. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25(6):341-5.

77. Lo TK, Lau WL, Lam HS, Leung WC, Chin RK. Obstetric cholestasis in Hong Kong-local experience with eight consecutive cases. *Hong Kong Med J* 2007;13(5):387-91.

78. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100(2):167-70.

79. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984;22(2):91-4.

80. Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Nikolopoulou E, Briz O, Owen BM, Nikolova V, Ovadia C, Huang X, Vaarasmaki M, Baumann M, Jansen E, Albrecht C, Jarvelin MR, Marin JJ, Knisely AS, Williamson C. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest* 2013;123(7):3172-81.

81. 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* 2014;59(4):1482-91.

82. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, Kohari K, Bacq Y, Bozkurt N, Brun-Furrer R, Bull L, Estiú MC, Grymowicz M, Gunaydin B, Hague WM, Haslinger C, Hu Y, Kawakita T, Kebapcilar AG, Kebapcilar L, Kondrackienė J, Koster MPH, Kowalska-Kańka A, Kupčinskis L, Lee RH, Locatelli A, Macias RIR, Marschall H-U, Oudijk MA, Raz Y, Rimon E, Shan D, Shao Y, Tribe R, Tripodi V, Yayla Abide C, Yenidede I, Thornton JG, Chappell LC, Williamson C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet* 2019;393(10174):899-909.

83. Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, Smith GC, Pauli RM, Wapner RJ, Gardosi J, Pinar H, Grafe M, Kupfermanc M, Hulthen Varli I, Erwich JJ, Fretts RC, Willinger M. Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):901-14.
84. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):100 e1-7.
85. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):577-82.
86. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(1):23-6.
87. Kaneko T. [Respiratory and circulatory changes after the intratracheal infusion of bile acids in dogs]. *Masui* 1989;38(11):1411-20.
88. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics* 2008;121(1):e146-9.
89. Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42(3):211-5.
90. Adeyemi O, Alvarez-Laviada A, Schultz F, Ibrahim E, Trauner M, Williamson C, Glukhov AV, Gorelik J. Ursodeoxycholic acid prevents ventricular conduction slowing and arrhythmia by restoring T-type calcium current in fetuses during cholestasis. *PLoS One* 2017;12(9):e0183167.
91. Leuranguer V, Monteil A, Bourinet E, Dayanithi G, Nargeot J. T-type calcium currents in rat cardiomyocytes during postnatal development: contribution to hormone secretion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(5):H2540-8.
92. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H, Dochez V, Simon E, Perrotin F, Winer N. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *PLoS One* 2020;15(2):e0228213.
93. Furrer R, Winter K, Schaffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1048-52.
94. DeLeon A, De Oliveira GS, Kalayil M, Narang S, McCarthy RJ, Wong CA. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: should we delay or avoid neuraxial analgesia? *Journal of Clinical Anesthesia* 2014;26:623-7.
95. Hardikar W, Kansal S, Oude Elferink RP, Angus P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: when should you look further? *World J Gastroenterol* 2009;15(9):1126-9.
96. Guth C, Beuers U, Beckh K. [A 22-year-old mother with severe pruritus and increasing jaundice two weeks after starting hormonal contraception]. *Z Gastroenterol* 2016;54(9):1076-80.
97. Molsa A, Turunen K, Mattila KJ, Sumanen M. Unnecessary confusion about family planning after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Contraception* 2012;86(6):639-44.

98. Chappell LC, Chambers J, Thornton JG, Williamson C. Does ursodeoxycholic acid improve perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy? *BMJ* 2018;360:k104.
99. Al Shobaili HA, Hamed HO, Al Robaee A, Alzolibani AA, Amin AF, Ahmad SR. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(6):1219-25.
100. Jain R, Suri V, Chopra S, Chawla YK, Kohli KK. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(5):953-9.
101. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(3):189-96.
102. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(18):2254-8.
103. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, Caughey AB. 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(5):667 e1-5.
104. Friberg AK, Zingmark V, Lyndrup J. Early induction of labor in high-risk intrahepatic cholestasis of pregnancy: what are the costs? *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(4):709-14.
105. MacKay DF, Smith GC, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLoS Med* 2010;7(6):e1000289.
106. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371(9608):261-9.
107. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JA, Coleman-Phox K, Armstrong MA, Greene JD, Eichenwald EC, Richardson DK. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(4):F238-44.
108. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114(2):372-6.
109. van Gemund N, Hardeman A, Scherjon SA, Kanhai HH. Intervention rates after elective induction of labor compared to labor with a spontaneous onset. A matched cohort study. *Gynecol Obstet Invest* 2003;56(3):133-8.
110. 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(1):17-22.
111. Gallensäuren. Berlin, Salzburg: GmbH LTEL, 2019. (Accessed November 22 2019, at <https://lt-sys.de/pdf/Gallensauren1.pdf>.)
112. Armson BA, O'Connell C, Persad V, Joseph KS, Young DC, Baskett TF. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 1):556-64.

113. Kim SH, Kim YM, Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR. The effects of birth order on neonatal outcomes in early-preterm, late-preterm and term twin infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(12):1980-7.
114. Robillard PY, Bonsante F, Croce-Spinelli M, Boumahni B, Gouyon JB, Boukerrou M, Iacobelli S. The burden to be second twin: a population-based study of 2686 twins: (2124 dichorionic). Proposal of the concept of mobility. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(17):2950-4.
115. Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? *Arch Gynecol Obstet* 2019;300(4):881-7.
116. Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(13):2176-81.
117. Estiu MC, Frailuna MA, Otero C, Dericco M, Williamson C, Marin JJG, Macias RIR. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One* 2017;12(4):e0176504.
118. Mei Y, Gao L, Lin Y, Luo D, Zhou X, He L. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with dichorionic diamniotic twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32(3):472-6.
119. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(2):161 e1- e11.
120. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(7491):565.
121. Kenyon AP, Nelson Piercy C, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG* 2001;108:1190-2.
122. Bahali AG, Onsun N, Su O, Ozkaya DB, Dizman D, Topukcu B, Uysal O. The relationship between pruritus and clinical variables in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2017;92(4):470-3.
123. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Stander S, Szepietowski JC. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012;92(5):497-501.
124. Reich A, Hrehorow E, Szepietowski JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 2010;90(3):257-63.
125. Jafferany M, Davari ME. Itch and psyche: psychiatric aspects of pruritus. *Int J Dermatol* 2019;58(1):3-23.
126. Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(1):78-85.
127. Beuers U, de Vries E. Reply to: "UDCA therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy?". *J Hepatol* 2020;72(3):587-8.

128. Manna LB, Ovadia C, Lovgren-Sandblom A, Chambers J, Begum S, Seed P, Walker I, Chappell LC, Marschall HU, Williamson C. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. *BJOG* 2019;126(13):1633-40.
129. Zhu B, Yin P, Ma Z, Ma Y, Zhang H, Kong H, Zhu Y. Characteristics of bile acids metabolism profile in the second and third trimesters of normal pregnancy. *Metabolism* 2019;95:77-83.
130. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014 16/1 Geburtshilfe. Göttingen: GmbH AlfaQuFiG, 2015. (Accessed September 16 2020, at https://sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2014.pdf.)
131. Leitlinienprogramm Sectio caesarea. Berlin: AWMF, 2020. (Accessed September 16 2020, at https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-084I_S3_Sectio-caesarea_2020-06_1_02.pdf.)
132. Gillet E, Martens E, Martens G, Cammu H. Pre labour caesarean section following IVF/ICSI in older-term nulliparous women: too precious to push? *J Pregnancy* 2011;2011:362518.
133. Sullivan EA, Chapman MG, Wang YA, Adamson GD. Population-Based Study of Cesarean Section After In Vitro Fertilization in Australia. *Birth* 2010;37(3):184-91.
134. Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133(2):173-8.
135. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012:139.
136. Liver Disease in Pregnancy. Bethesda: ClinicalTrials.gov, 2020. (Accessed September 15 2020, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03834285>.)
137. The Metabolic Profile in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Diabetes Mellitus. Bethesda: ClinicalTrials.gov, 2020. (Accessed September 15 2020, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01499524>.)
138. Genetic Polymorphisms of ABCB11 and ABCB4 in Women With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) and in Their First Degree Relatives. Bethesda: ClinicalTrials.gov, 2020. (Accessed September 15 2020, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04281082>.)
139. Bile Acid Effects in Fetal Arrhythmia Study (BEATS). Bethesda: ClinicalTrials.gov, 2019. (Accessed September 15 2020, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03519399>.)

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tita-Antonia Hagen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Studie über 5 Jahre zum Management der Schwangerschaftscholestase an den Geburtskliniken der Charité/ Retrospective study about management of intrahepatic cholestasis of pregnancy at the obstetric clinics of Charité in a period of 5 years“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Danksagung

Zunächst einmal gilt mein Dank der Geburtsklinik am Virchow Klinikum für die Überlassung eines sehr spannenden Themas, mit dem ich mich sehr gerne umfassend auseinandergesetzt habe, und es auch gerne weiterhin tun möchte. Dabei möchte ich vor allem meiner Betreuerin Frau Dr. Dückelmann einen sehr großen Dank aussprechen, mit der es mir sehr viel Spaß gemacht hat, zusammenzuarbeiten. Frau Dr. Dückelmann war jederzeit für mich erreichbar und sehr flexibel, was unheimlich viel wert ist, wie ich gelernt habe. Außerdem bringt sie eine große Leidenschaft für ihr Fach und das Thema der Dissertation mit, was mich sehr motiviert und inspiriert hat. Frau Dr. Dückelmann hat mir sehr viel ermöglicht und mich an den richtigen Stellen herausgefordert, sodass ich sehr viel durch sie gelernt habe. Auch möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Henrich danken, für das Korrekturlesen und das sehr zügige und zuverlässige Erledigen von Formalien, was für den Fortschritt der Dissertation sehr förderlich war. Frau Pohrt möchte ich für die zuverlässige, flexible und sehr lehrreiche Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung danken.

Ein großer Dank gilt auch meiner Mentorin Frau Dr. Künkele, ohne die ich diese Dissertation möglicherweise bis heute noch gar nicht begonnen hätte.

Außerdem danke ich allen eingeschlossenen Patientinnen für die Zurverfügungstellung ihrer Daten, insbesondere denen, die sich mir gegenüber während der Telefongespräche sehr geöffnet haben, und mir umso mehr gezeigt haben, wie wichtig die Arbeit an dem Thema der Dissertation ist.

Vor allem möchte ich meiner Familie danken. Ihr seid die größte Motivation für mich im gesamten Studium. Danke, dass ihr immer an mich glaubt, mir jederzeit den Rücken stärkt und immer für mich da seid. Danke, Mama und Papa, dass ihr mir so viel ermöglicht. Insbesondere danke ich auch dir, Felix, dass du mich immer wieder auf den Boden der Tatsachen bringst, mich immer wieder zum Durchhalten motivierst, und mir manchmal auf den nötigen Kick gibst. Und dies gilt ganz besonders natürlich auch meinen ganzen tollen und liebenswerten Freundinnen und Freunden, die mir immer zuhören, und mich auch mal auf andere Gedanken bringen.

9 Anhang

9.1 Statistische Bescheinigung


CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)
Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Hagen, Tita-Antonia
Emailadresse: [REDACTED]
Matrikelnummer: [REDACTED]
PromotionsbetreuerIn: Prof. Wolfgang Henrich
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Geburtsmedizin CVK

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Tita-Antonia Hagen innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 21.05.2020
- Termin 2: 19.06.2020
- Termin 3: 5.10.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskription von stetigen und kategorialen Variablen.
- Anwendung von Chi²-Tests/Logistischer Regression
- Vergleich von Anteilen mithilfe von Binomialtest

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 30.10.2020

Name der Beraterin: Anne Pohrt


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz
Besucheranschrift

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel [REDACTED]