

Lebererkrankungen in der Schwangerschaft

... aus der Sicht des Hepatologen

Martin Wagner
Klinische Abteilung für
Gastroenterologie & Hepatologie
Univ. Klinik für Innere Medizin Graz

2. Wörthersee Symposium
Fetomaternale Medizin



Maria Wörth
17. Juni 2009

Was erwartet sie...

- **5 SS-spezifische Hepatopathien**

- Hyperemesis gravidarum (HG)
- Prä-Eklampsie (PE)
- HELLP-Syndrom
- Akute Schwangerschaftsfettleber (AFLP)
- Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

- **Nicht SS-spezifische Hepatopathien**

- Akute/chronische Virushepatitis
- Autoimmunhepatitis
- Medikamentös induziert
- Lebertumore
- Gallensteine
- Budd-Chiari-Syndrom
- Mb. Wilson

Leberwerte in der normalen SS

	Nicht SS	1. TM	2. TM	3. TM
AP	30-130	32-100	43-135	133-418*
AST	7-40	10-28	11-29	11-30
ALT	0-40	6-32	6-32	6-32
GGT	11-50	5-37	5-43	3-41
T-Bili	0.1-1.0	0.2-0.9	0.2-0.8	0.2-0.8
SBA	2.5	2.3	1.9	1.8

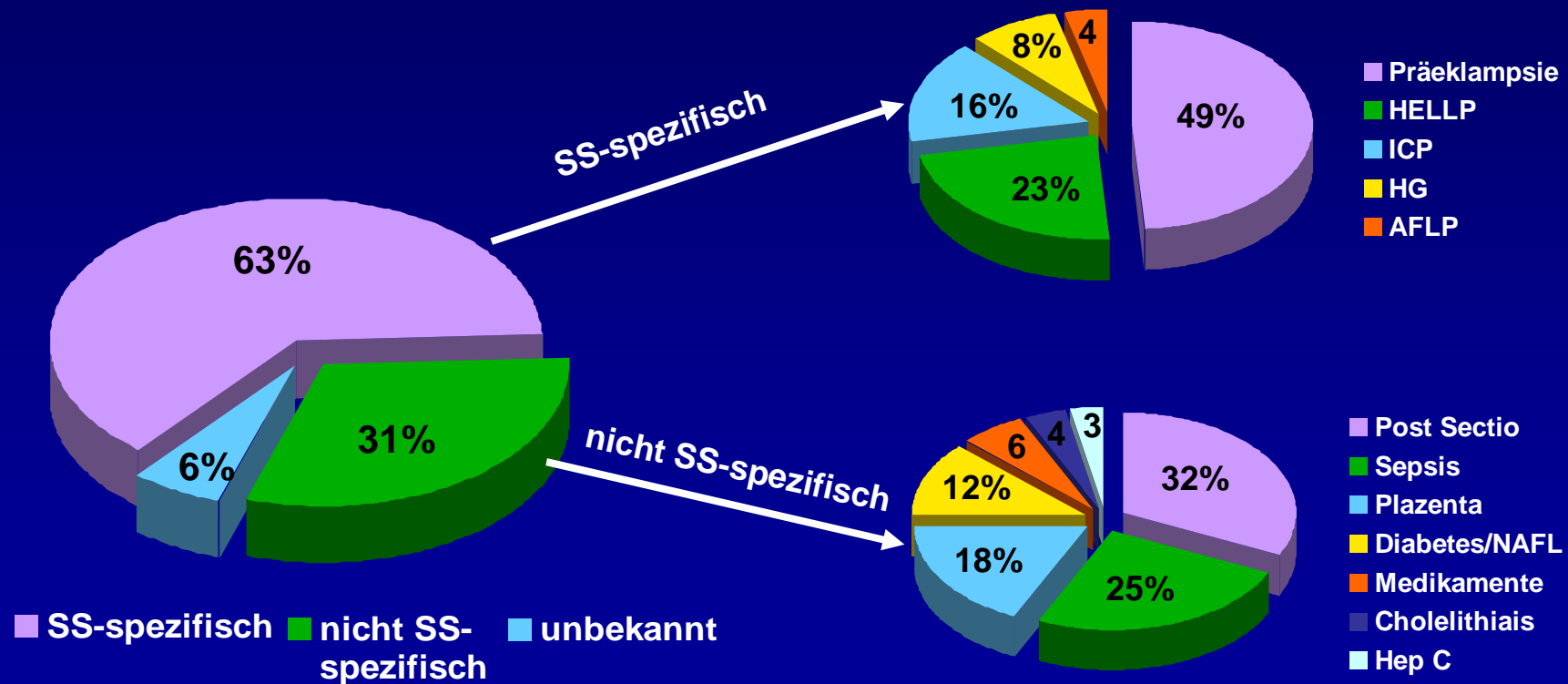
⇒ erhöhte Leberwerte in der SS weiter abklären!

Leberwerte nach Entbindung

	Spitzenwert nach Entbindung (d)	Mittlerer Anstieg (%)	Spanne (%)
AP	abfallend	-	-
AST	2-5	88	0-500
ALT	5	147	0-1140
GGT	5-10	62	0-450

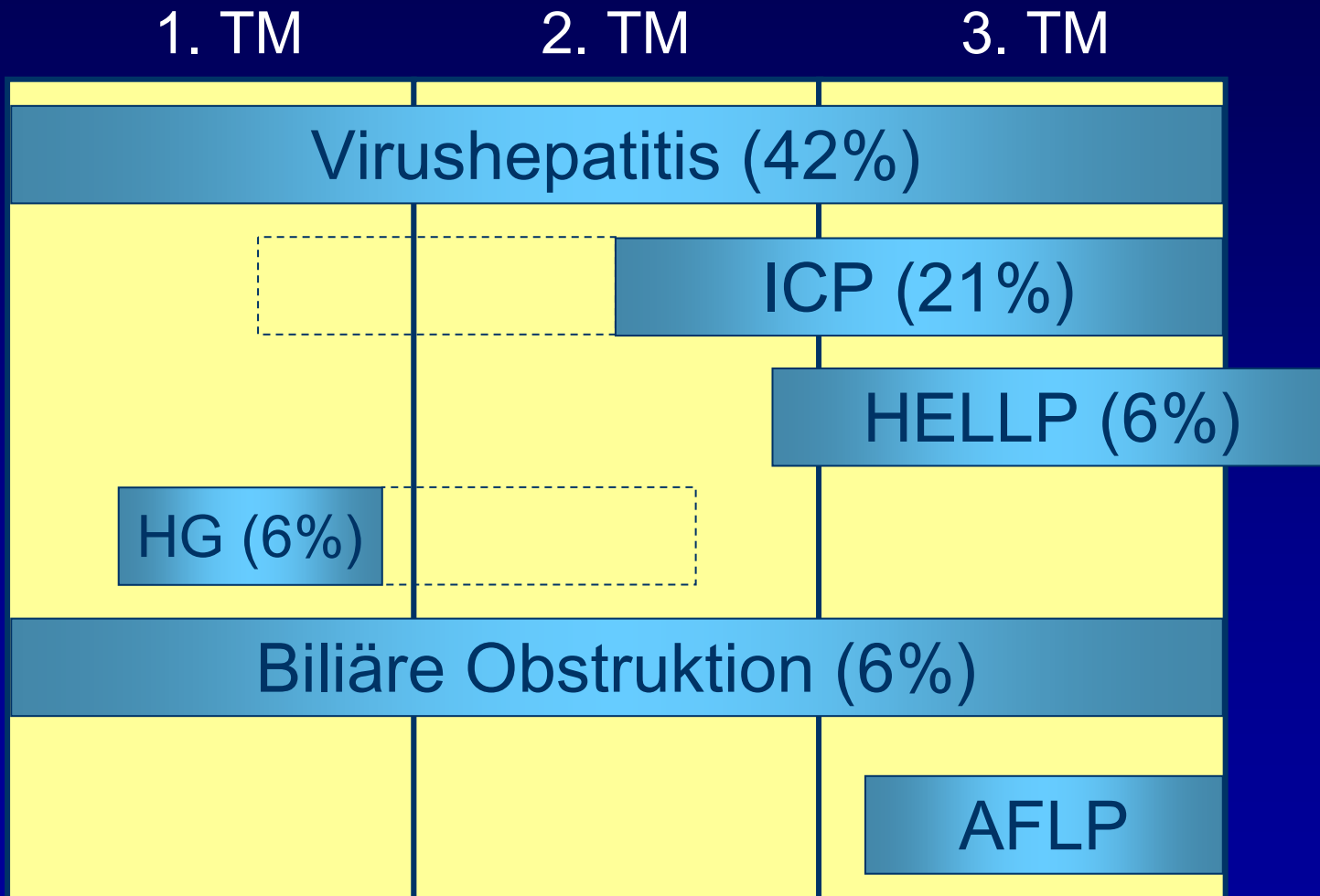
Erhöhte Leberwerte in der SS

⇒ in ~3% erhöhte Leberwerte in der SS



Ikterus in der SS

⇒ in 0.07 % (1: 1500)



Was erwartet sie...

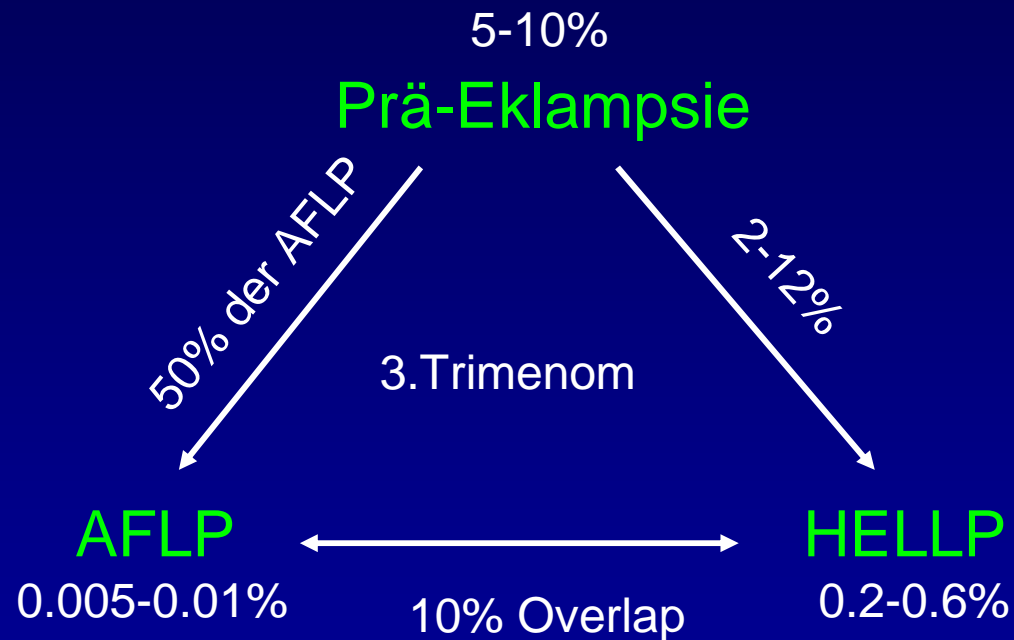
- **SS-spezifische Hepatopathien**

- Hyperemesis gravidarum (HG)
- Präeklampsie (PE)
- HELLP-Syndrom
- Akute Schwangerschaftsfettleber (AFLP)
- Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

- **Nicht SS-spezifische Hepatopathien**

- Akute/chronische Virushepatitis
- Gallensteine

Prä-Eklampsie-assoziierte Hepatopathien



Daten aus: Keller, Nature Clin Practice G&H, 2008
Hay, Hepatology, 2008

Prä-Eklampsie & Leber

- **Prä-Eklampsie: 5-10%**
 - Ödeme, Proteinurie, Hypertonie (EPH)
 - Leber (10-20%) → schwere Prä-Eklampsie
- **Eklampsie: 0.1-0.2%**
 - Zusätzlich Krampfanfälle (70-90% Leber)
- **Pathogenese**
 - Endothelaktivierung
 - Gerinnungsaktivierung, Vasokonstriktion
 - FFA

HELLP-Syndrom: Definition

⇒ thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

- Hemolysis

- Differential-Blutbild: Schistozysten
- LDH ↑ (>600U/L)



- Elevated Liver Enzymes

- ↑AST (>70, ~300 U/L) > ALT

- Low Platelets

- <50.000-150.000/mm³
- oft nach AST/ALT

Mississippi Klassifikation

Klasse 1 < 50.000

Klasse 2 50-100.000

Klasse 3 100-150.0000

Tennessee Klassifikation

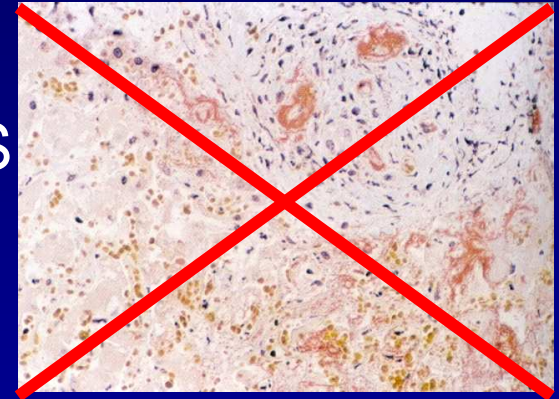
Komplettes HELLP

Inkompletten HELLP:

Prä-Eklampsie + ELLP, EL, LP

HELLP-Syndrom: Diagnose

- Klinik
 - 27.-36. SSW, bis zu 25% post partum!
 - N&V, OB-Schmerzen, Cephalea
 - Art. Hypertonus, Ödeme (fehlt in 20%!)
 - Ascites (10%), Ikterus (5%)
 - DDx: Prä-Eklampsie, AFLP, TTP, HUS
 - Labor
 - Proteinurie
 - Hämolyse, Thrombopenie, DIC (D-Dimer)
 - ↑LDH, AST>ALT (bis zu 20xULN)
 - Bilirubin (< 5mg/dl)
- ⇒ Leberpunktion nicht notwendig



HELLP-Syndrom: Therapie

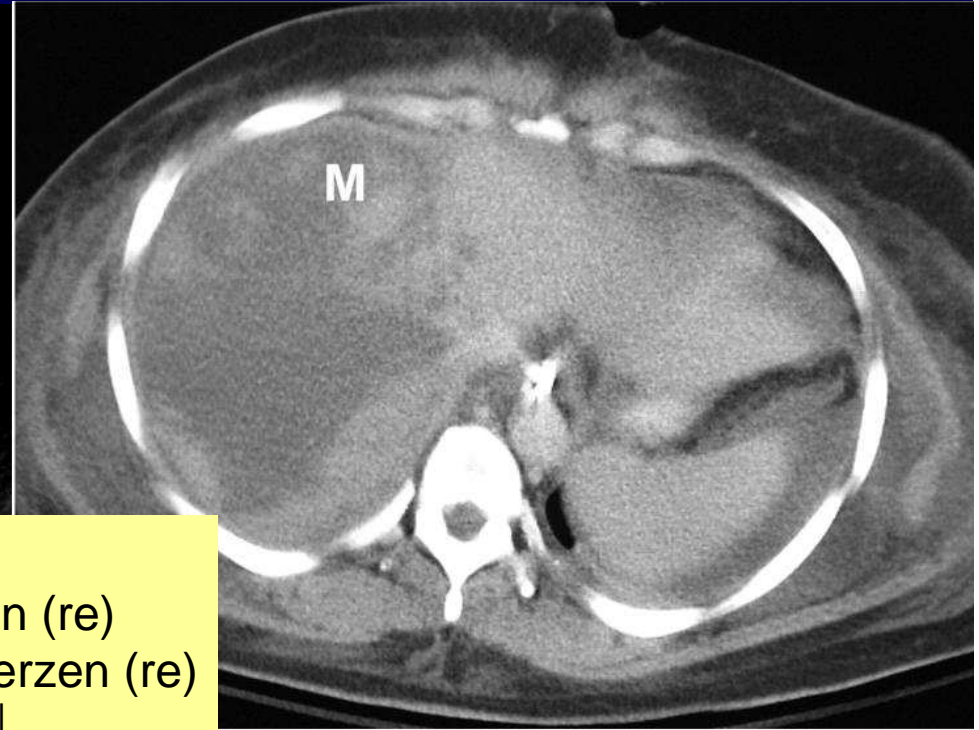
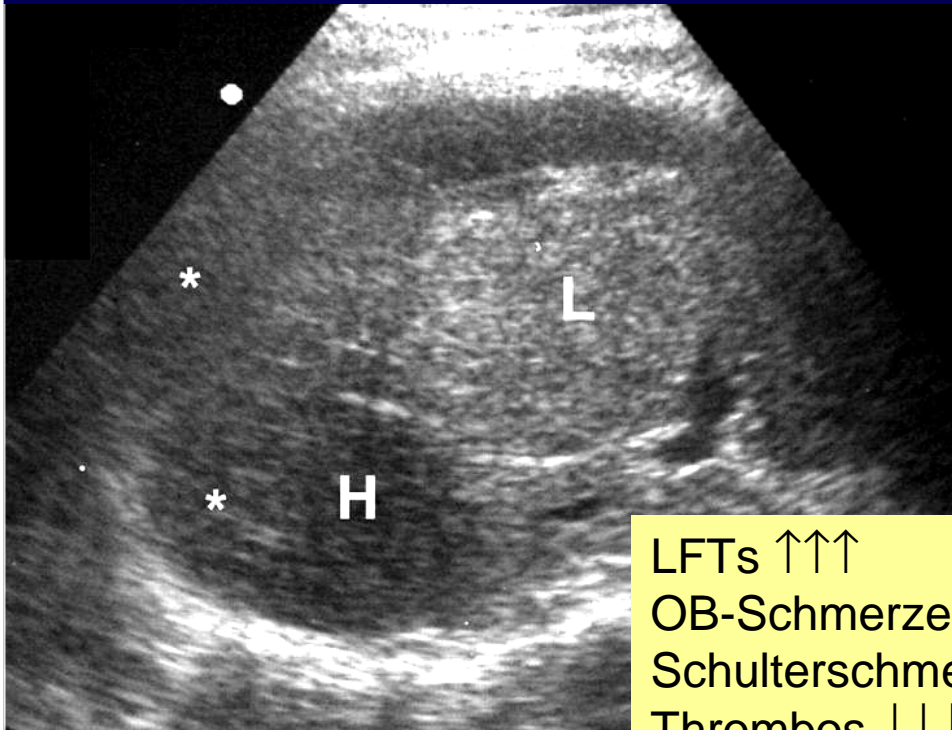
- **Hepatologisch**

- Supportiv (ev. ICU)
- Nifedipin (RR)
- Steroide (LFTs, Lungenreife)

- **Geburtshilflich**

- Rasche Entbindung
- >34. SSW, DIC, ANV, MOF, fetale Kompl.: sofort
- <34. SSW: Steroide (Lungenreife) für 24-48h

HELLP-Syndrom: Komplikationen



LFTs ↑↑↑
OB-Schmerzen (re)
Schulterschmerzen (re)
Thrombos ↓↓↓

Nunes, J. O. et al. Am. J. Roentgenol. 2005;185:1205-1210

n. J. Roentgenol. 2005;185:1205-1210

- **Leberhämatom/Infarkt/Ruptur** 1%
- **Tod (Mutter)** 1%

HELLP-Syndrom: Prognose

- Mutter

- Kompl. (50%)
- Mortalität 1-4% (Insult, MI, DIG, ev. ALV)
- Reversibel < 5d (Gipfel 24-48h postpartal)
- Rezidivgefahr (6-37%)

- Fetus

- Abhängig von SSW > Schwere des HELLP
- Frühgeburt, intrauterine Retard., Asphyxie
- Mortalität 10-35%

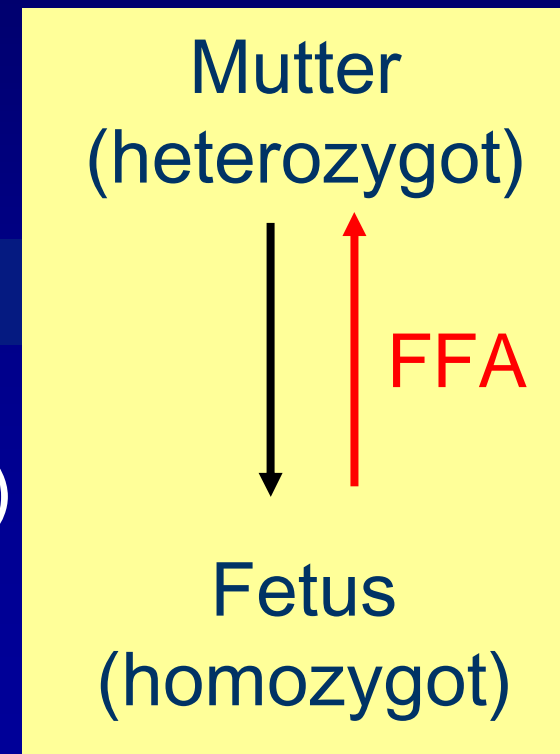
Schwangerschafts-Fettleber (AFLP)

- Epidemiologie

- 1:7.000 - 1:16.0000 (unterschätzt?)

- Pathogenese

- Defekt der mitochondrialen
 - Hormone (FFA ↑)
 - Fetale Enzymdefekte (LCHAD*)
 - (NSAID, Tetrazykline)



*LCHAD = Long Chain 3-Hydroxyl-Acyll CoA Dehydrogenase

AFLP: Diagnose

Swansea Kriterien

≥ 6 Kriterien

Labor

- AST oder ALT >42U/L
- Ammoniak >47µmol/L
- Bilirubin ↑ (>0.8mg/dl)
- Kreatinin >1.7mg/dl
- Harnsäure (>5.7mg/dl)
- Hypoglykämie (<72mg/dl)
- Leukozytose (>11.000)
- PTT >34sek, PT >14sek

Klinik

- Erbrechen
- Abdominalschmerzen
- Polydypsie/Polyurie
- HE

Bild

- Ascites oder Hyperechogenität im US
- LBx:
Mikrovesik. Steatose

DD HELLP vs. AFLP

	HELLP (0.1-1%)	AFLP (0.0001%)
Übelkeit, Erbr.	+	+++
OB-Schmerzen	++	++
Ikterus	(+)	+++
HE	((+))	++
EPH-Gestose	+++	++
AST / ALT	AST > ALT (LDH)	AST < ALT
Thrombopenie	+++	++
Koagulopathie	+ (DIC)	+++ (DIC+Leber)
NINS (Krea, Hsre)	+	+++

AFLP: Diagnose (optional)

- **Bildgebung**

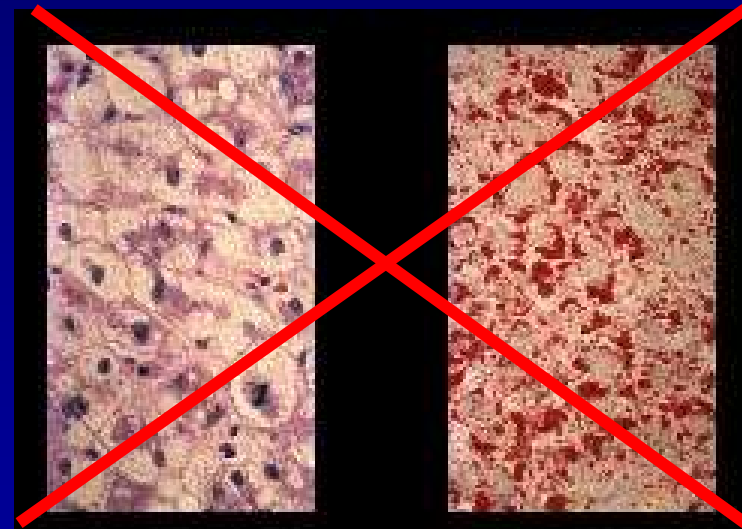
- OB-Sono: erhöhte Echogenität
- CT: verminderte Dichte in 50%
- MR

- **LP/Histologie**

- Ev. transjugulär
- Fettfärbung
- (Elmi)

- **DDX**

- HELLP-Syndrom
- Akute Virushepatitis



AFLP: Management

- **Hepatologisch**
 - Supportiv (ev. ICU)
 - Einzelfälle: LTx (post-partum)
- **Geburtshilflich**
 - Rasche (sofortige) Entbindung
 - Neugeb. Screening (Enzymdefekte)

LCHAD:
G1528C
C1132T

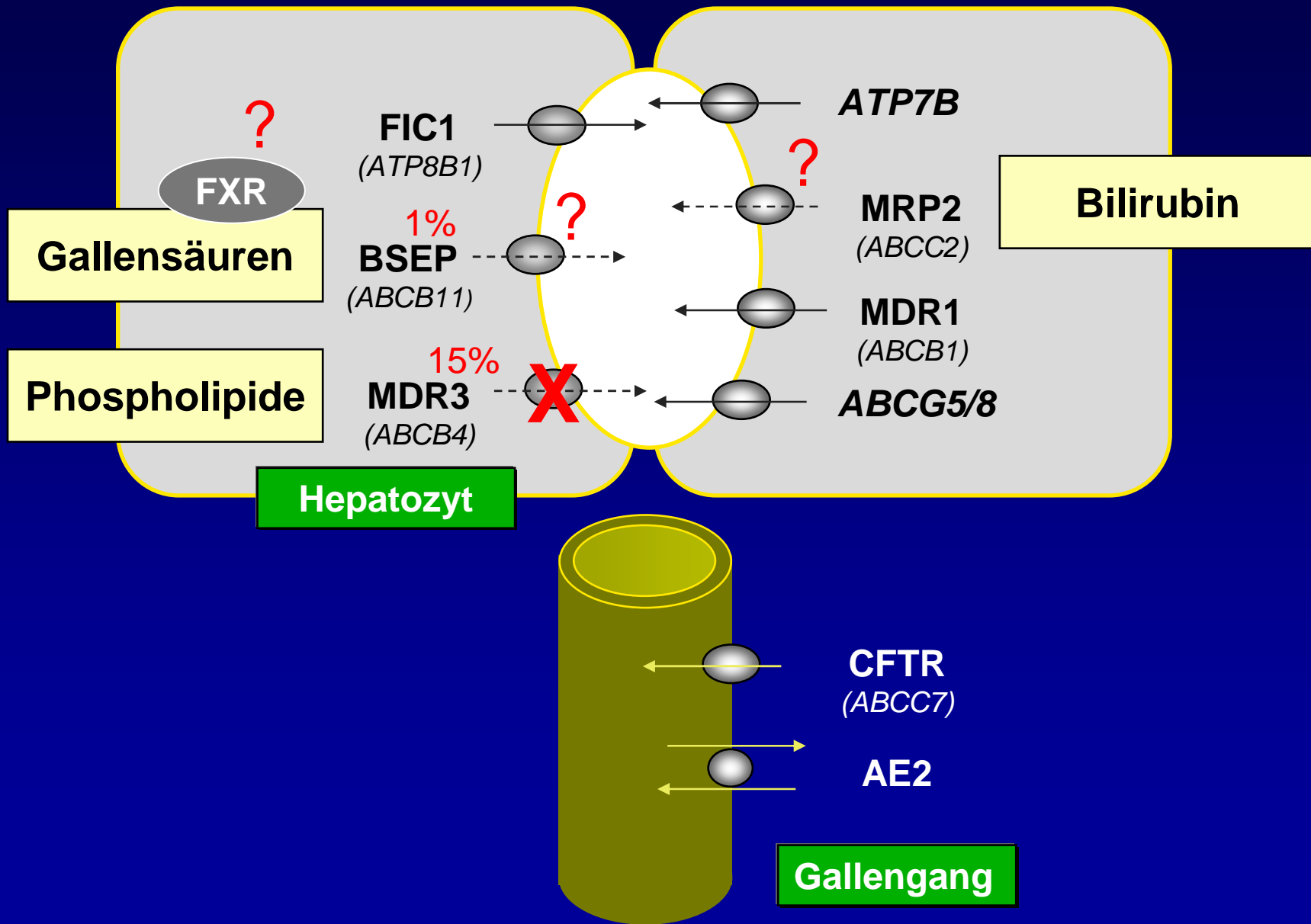
AFLP: Prognose

- Mutter
 - Mortalität 5% (früher 27-70%)
 - Reversibel
(~1 Wo; ev. initiale Verschlechterung)
 - Rezidivrisiko: gering (Ausn.: LCHAD-Def.)
- Fetus
 - Mortalität 8% (früher 32-90%)
 - Cave: LCHAD-Defizienz

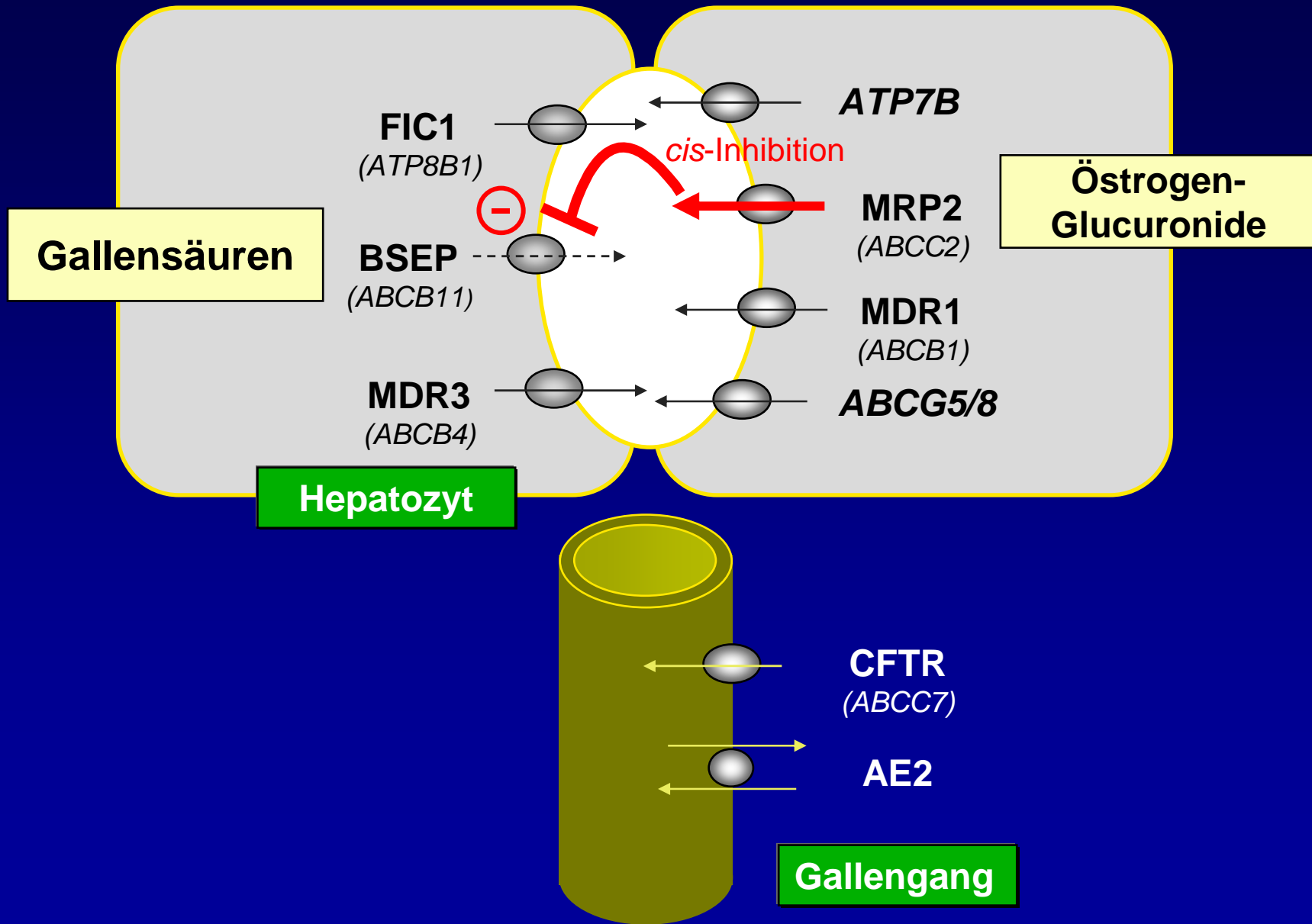
Schwangerschafts-Cholestase (ICP)

- **Epidemiologie**
 - 0.1-1% der Schwangerschaften
 - 3-7% in Chile, Skandinavien
- **Pathogenese**
 - Östrogene, Gestagene (Sulfate)
 - Umweltfaktoren (saisonal, Selenmangel)
 - Darmpermeabilität (LPS ?)
 - Genetische Faktoren (familiär, ethnisch)

Hereditäre Transport-Defekte & ICP



Transporter-Hemmung durch Hormone



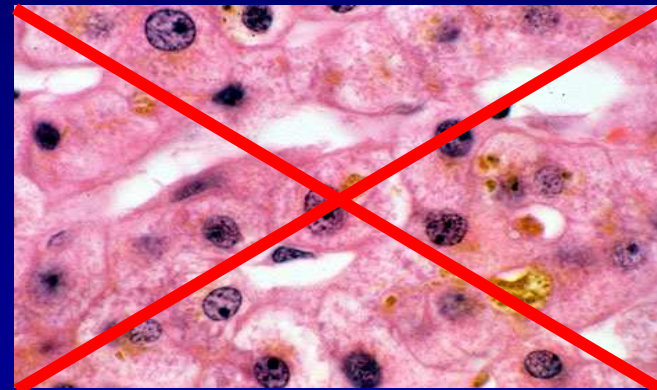
ICP: Diagnose

- Klinik

- Pruritus (100%) vor Ikterus (25%)
- Ev. Übelkeit, Erbrechen, OB-Schmerzen

- Labor

- Gallensäuren ↑ ($>10\mu\text{mol/L}$)
- ALT ↑ ($<250-500\text{ U/L}$)
- Konj. Bili ↑ ($<5\text{ mg/dL}$), AP ↑ (3x)
- GGT N (außer MDR3 Mutation)
- Ev. Vit. K-Mangel (PZ ↓, AT III N)



ICP: Prognose

- Mutter

- „Benigne“, reversibel (24-48 h, selten Wo)
- Postpartale Blutungen (Vit.-K-Mangel)
- Rezidiv 45-70% (Schwangerschaft, ~~OC~~)
- Risiko ↑: Leber/Biliäre

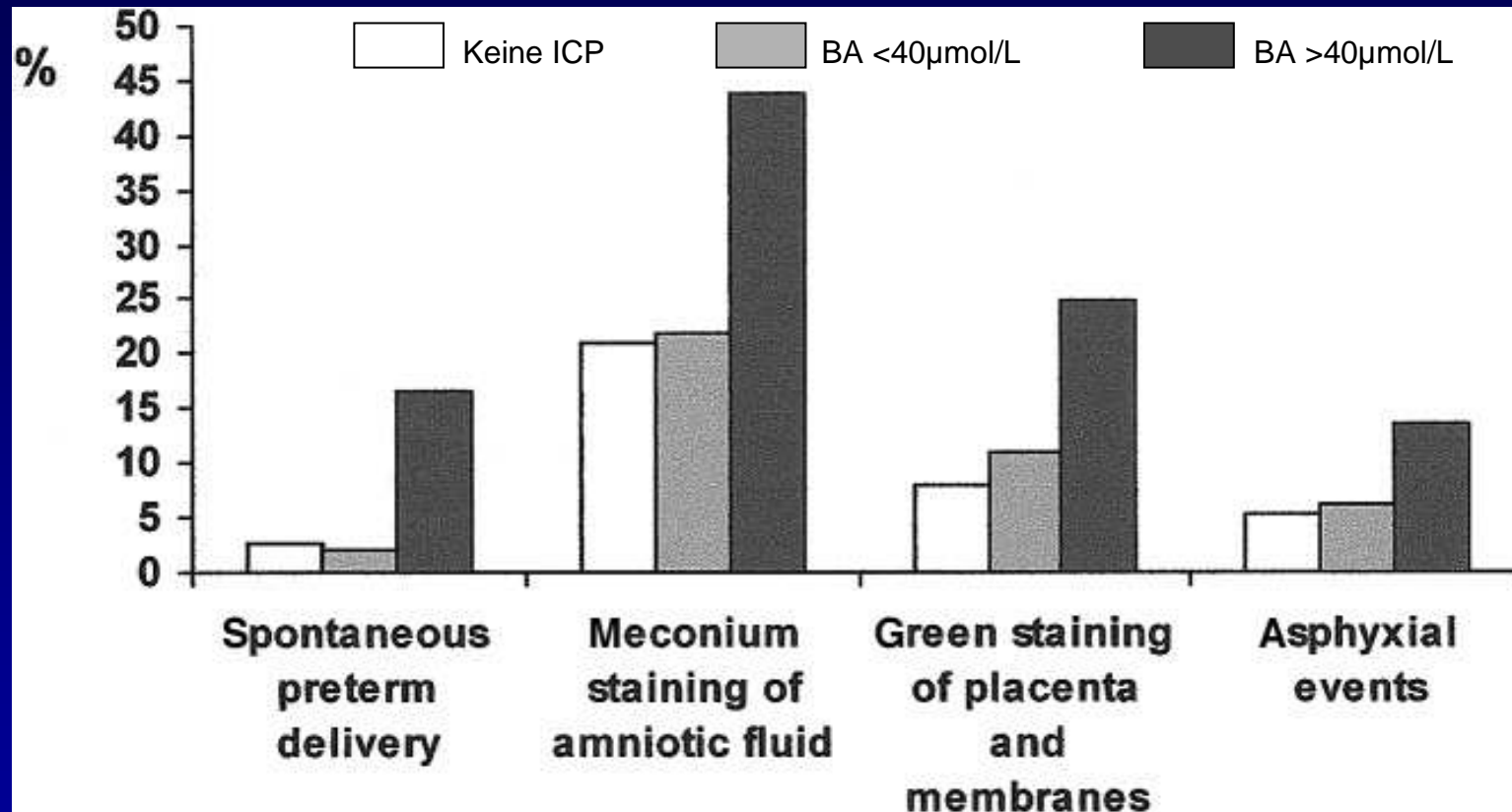
Hepatitis C	3.5x
Cholelithiasis/-itis	3.7x
nonalk. Cirr hepatis	8.2x
nonalk. Pancreatitis	3.2x
Biliäre Erkrankungen	2.9x

Ropponen, Hepatology 2006

- Fetus

- Frühgeburt (20%)
- Intrauterine Fruchttod (1-2%)

ICP: Gallensäurenspiegel

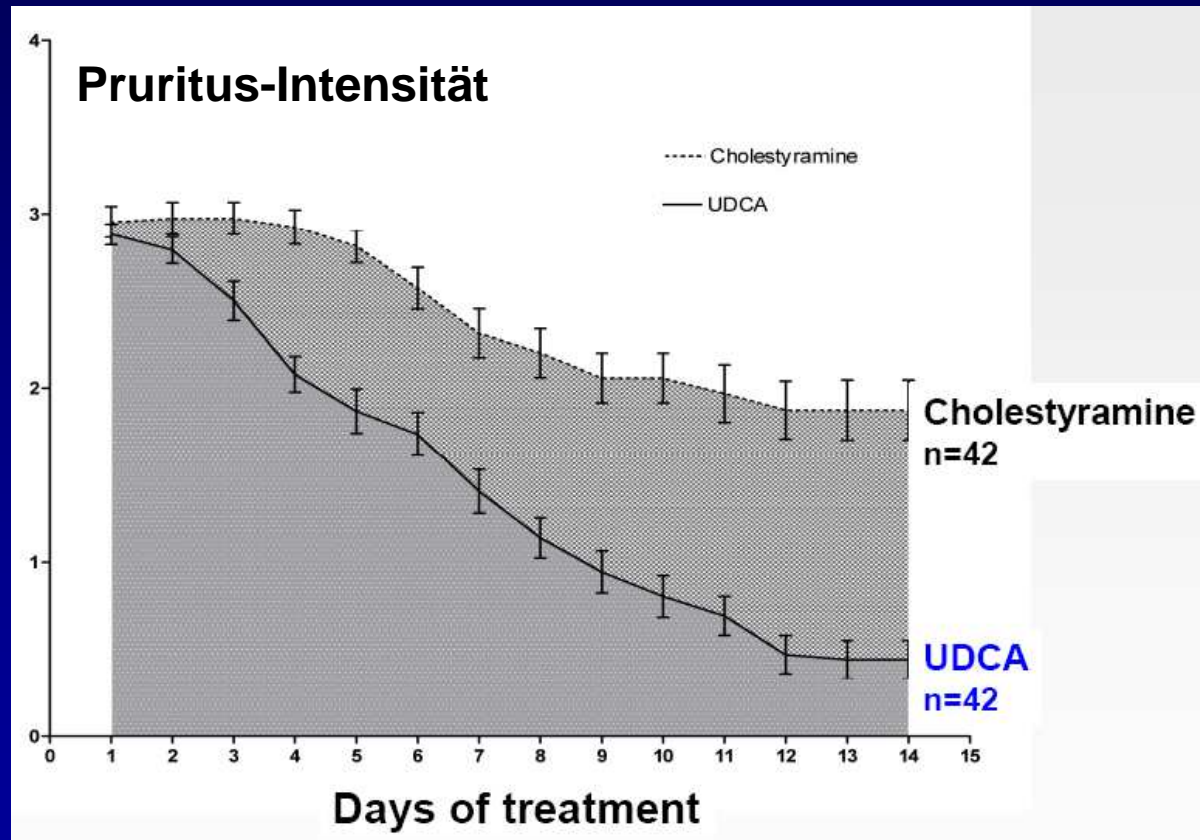


⇒ ICP mit GS >40µmol/L → erhöhtes fetales Risiko

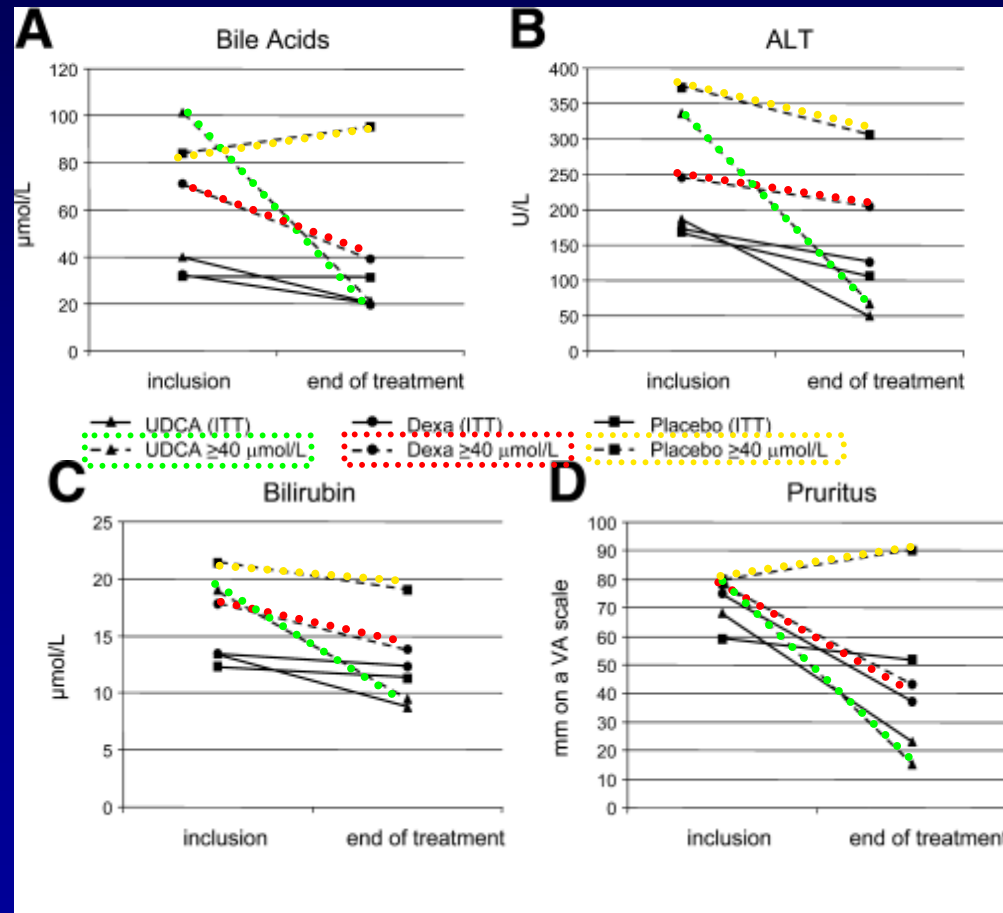
ICP: Management

- Hepatologisch
 - UDCA (10-15 mg/kg/d ~ 1g/d)
 - Dexamethason (12 mg/d)
 - Vitamin K (Ikterus)
- Geburtshilflich
 - „Aggressives“ Management & Monitoring
 - Geburtseinleitung
 - 38. SSW (mild), 36. SSW (schwer-ikterisch)

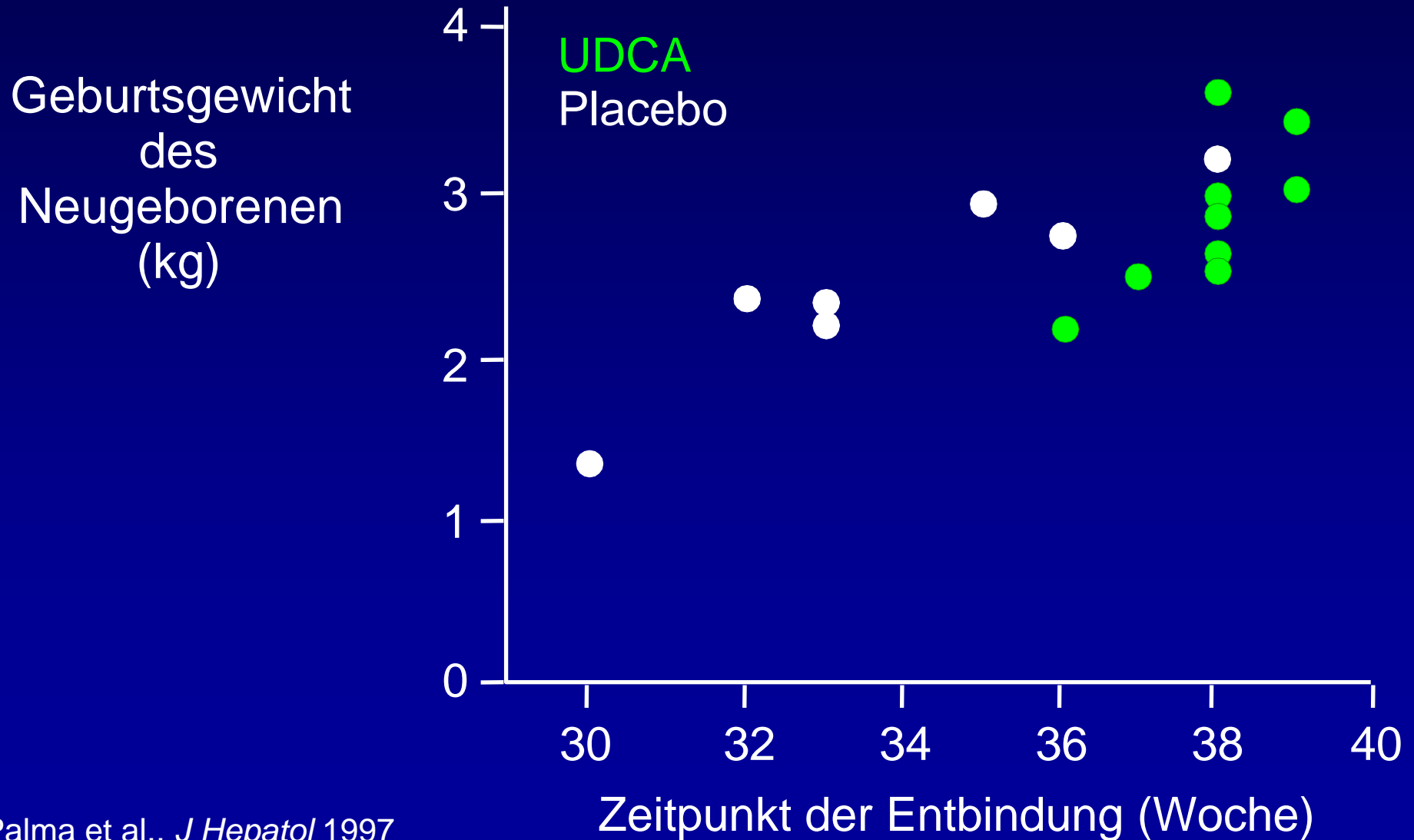
Effekte von UDCA in ICP



Effekte von UDCA in ICP



Effekt von UDCA auf den Geburtstermin



DDx: ICP, HELLP, AFLP

	ICP	HELLP	AFLP
% SS	0.1-1%	0.2-0.6%	0.005-0.01%
Beginn/Trimester	25-32. SSW	3. TM oder pp	3. TM
Familienhistorie	häufig	nein	gelegentlich
Prä-Eklampsie	nein	ja	50%
Klinik	Pruritus, Ikterus BA ↑	Hämolyse Thrombozyten ↓	ALF + DIC + HE Hypoglykämie, NINS
LFTs (U/L)	mild, 10-20x	mild, 10-20x	variabel, 300-500
Bilirubin mg/dl	<5	normal <5	wenn schwer >5
Maternal [+]	0%	1-25%	7-19%
Fetal [+]	0.4-1.4%	11%	9-23%
Rezidiv	45-78%	4-19%	FFA-Defekt: 20-70%; sonst selten

Was erwartet sie...

- **SS-spezifische Hepatopathien**

- Hyperemesis gravidarum (HG)
- Präeklampsie (PE)
- HELLP-Syndrom
- Akute Schwangerschaftsfettleber (AFLP)
- Intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP)

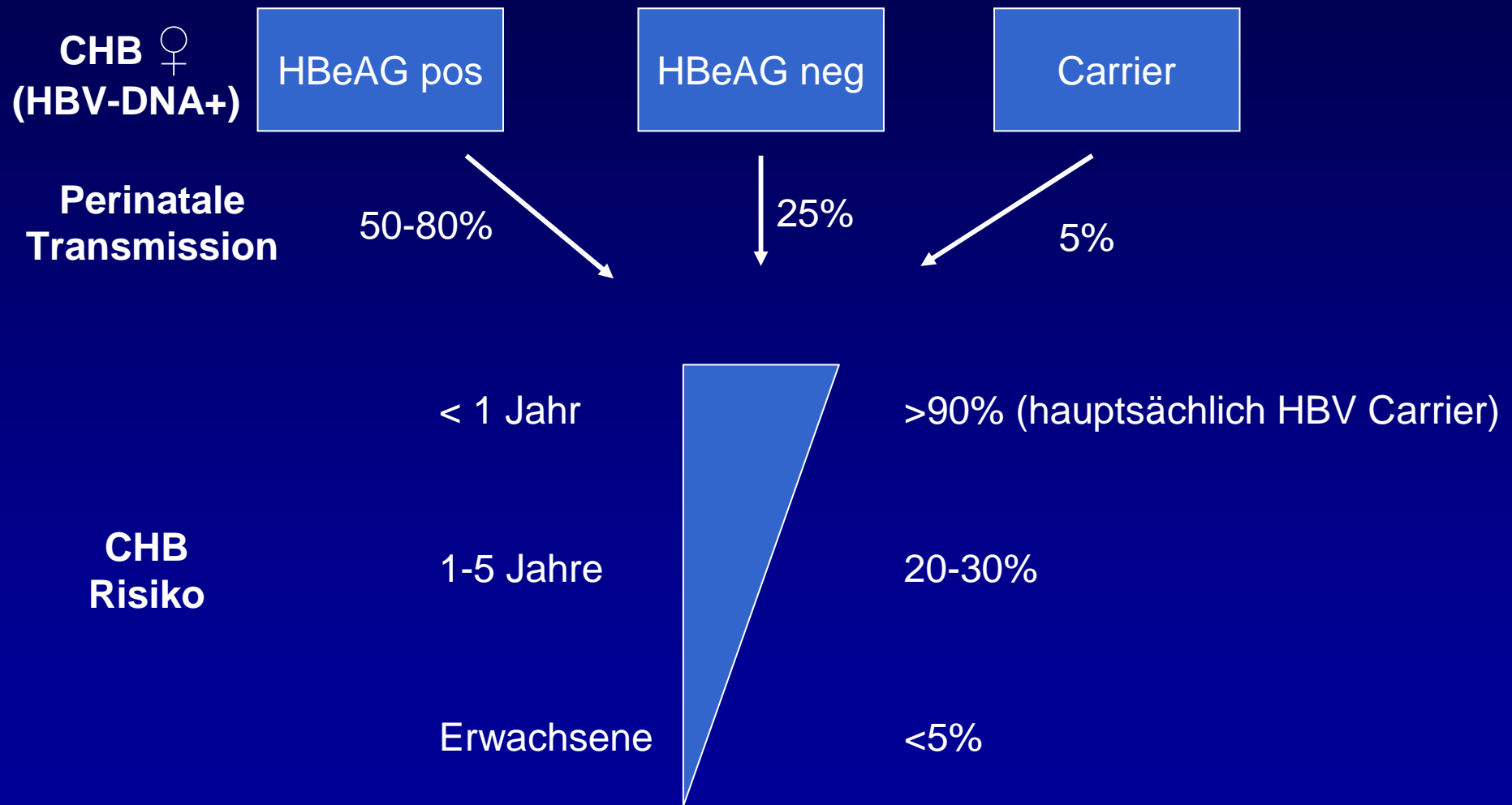
- **Nicht SS-spezifische Hepatopathien**

- Akute/chronische Virushepatitis
- Gallensteine

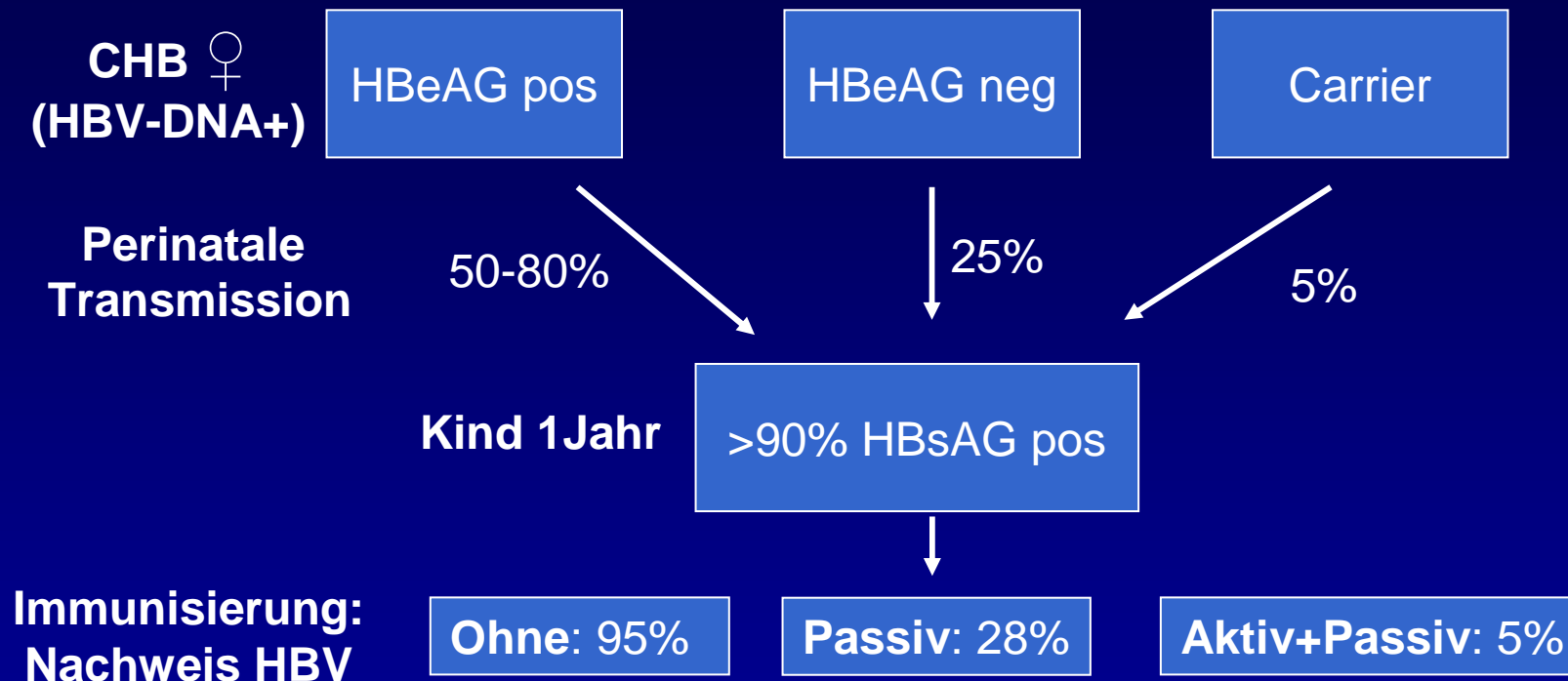
Virushepatitis in SS

- Hepatitis A, B, C, D, E, HSV, CMV, EBV
- Häufigste Ursache von Ikterus in SS (40%)
- **HEV**
 - selten, endemisch in Asien, Afrika
 - Fulminanter Verlauf in SS (♀ Mortalität 25%)
- **HSV**
 - schwere/fulminante anikterische Hepatitis im 3. TM
 - Virustatika
- Generell: Supportive Therapie, keine vorzeitige SS Termination
- Kein erhöhtes Risiko für Kind

Chronische Hepatitis B (CHB)



Chronische Hepatitis B (CHB)



Immunisierung

passiv: Hyperimmun B Immunglobulin

aktiv: Vaccination 3x → 1.: innerhalb 48h
 → 2.: Monat 1
 → 3.: Monat 6

Titer (Anti-HBs + HBsAg): Monat 9.-18. !!!

Chronische Hepatitis B (CHB)

Rolle der HBV DNA

- Transmission von ♀ HBV DNA Menge abhängig
- HBV DNA ↑↑↑ (10^8 - 10^9 copies/ml): Transmission 8.5 –39% trotz aktiv/passiver Immunisierung
- Antivirale Rx im 3. TM → ↓ Transmission 50%

Antivirale Rx	Kategorie	Geburtsdefekte
Adefovir	C	
Entecavir	C	
Interferon alpha 2b	D	
PegIFN alpha 2a	C	
Lamivudine	C	2.4% (per 4600)
Telbivudine	B	
Tenofovir	B	1.9% (per 606)

⇒ **Rx Entscheidung bei hoher HBV DNA**
→ **individuell Nutzen/Risiko**

Chronische Hepatitis C (CHC)

- SS → keinen Effekt auf CHC Verlauf
- CHC → ↑ Frühgeburten

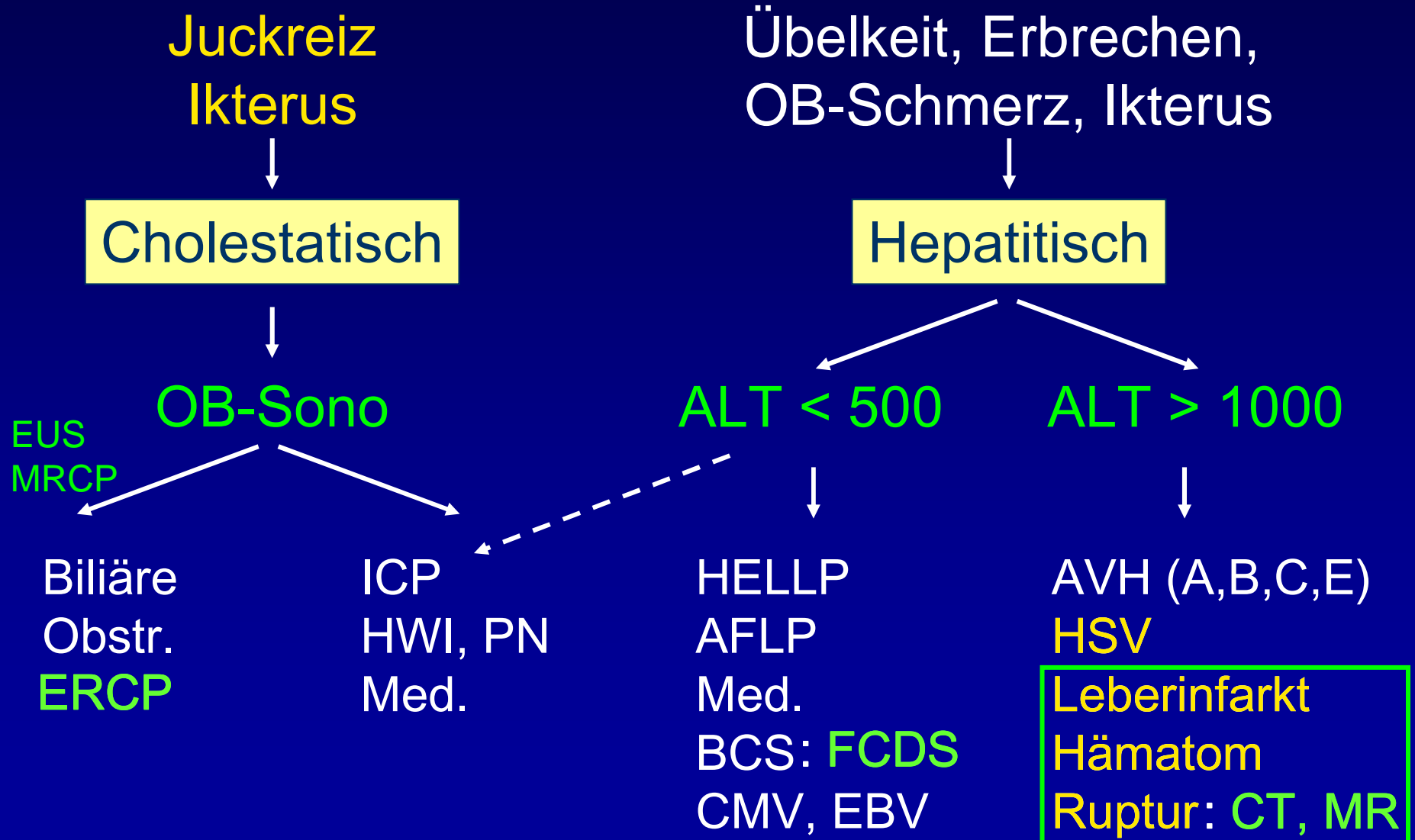


Vertikale Transmission

• HCV Ak +, HCV RNA -	1.7 – 3.3%
• HCV Ak +, HCV RNA +	4.3 – 6.2%
• HCV +, HIV +	8.7 – 19.4%

- Vertikale Transmission unabhängig vom Geburtsweg
- Stillen kein Risiko für Übertragung
- ↓ Chronifizierung als bei Erw. (Diff. CHB)
 - ⇒ **keine Rx während SS → Rx teratogen**
 - ⇒ **kein generelles pränatales HCV Screening**

DD Erhöhte Leberwerte im 3. Tm



Danke für Ihre Aufmerksamkeit !

Empfehlung für CHB mit SS Wunsch

- Milde Erkrankung, niedrige Virämie
 - SS vor möglicher Behandlung
- Moderate Erkrankung, keine Zirrhose
 - Rx vor SS; bei Ansprechen Rx Unterbrechung
- Fortgeschrittene Lebererkrankung
 - Rx vor, während und nach der SS
- Milde Erkrankung, hohe Virämie
 - Rx im 3. Tm “B” Kategorie Virostatikum (Tenofovir)