



CHRONISCHE LEVERZIEKTEN IN DE ZWANGERSCHAP

Dutch Liver Week

Rotterdam, 20.06.2018

P. P. MICHIELSEN, UA/UZA

P. Michielsens

- Nothing to disclose concerning this presentation

Een 34 jarige vrouw met cirrose door autoimmuun hepatitis wordt zwanger. Ze wordt behandeld met azathioprine en is onder betablokkers na een vroegere episode van varicesbloeding. Een recente gastroscopie toont graad 1 varices. Welk beleid is **correct**?

1. Als patiënte een varicesbloeding doet tijdens zwangerschap is bandligatie tegenaangewezen
2. Azathioprine dient tijdens de zwangerschap te worden onderbroken
3. Een sectio dient te worden gepland op 37 weken om verhoging van de intra-abdominale druk te voorkomen tijdens vaginale bevalling
4. Zowel sectio als vaginale bevalling verhogen het risico op portaal hypertensieve complicaties
5. Als patiënte de zwangerschap uitdraagt a terme is er een verhoogd risico op congenitale malformaties bij de baby.

ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy

Tram T. Tran, MD, FACP, FAASLD¹, Joseph Ahn, MD, MS, FACP² and Nancy S. Reau, MD, FAASLD, FAGA³

Consultation for liver disease in pregnant women is a common and oftentimes vexing clinical consultation for the gastroenterologist. The challenge lies in the need to consider the safety of both the expectant mother and the unborn fetus in the clinical management decisions. This practice guideline provides an evidence-based approach to common diagnostic and treatment challenges of liver disease in pregnant women.

Am J Gastroenterol 2016; 111:176–194; doi:10.1038/ajg.2015.430; published online 2 February 2016

Liver physiology during pregnancy

- Increase plasma volume about 50%
 - Hemodynamic changes similar as in decompensated cirrhosis
- Serum AST, ALT, γ GT normal or slightly low due to hemodilution
- AP: $\uparrow$ especially 3rd trimester
 - Placental iso-enzyme
 - Bone iso-enzyme
- PT, aPTT unchanged
- Albumin decreased due to hemodilution
- AFP: $\uparrow$, especially in twin pregnancy

Diagnostic procedures on the liver during pregnancy

- Ultrasound: safe, no contrast-enhanced US
 - MRI: safe, no Gd 1^e trimester
 - Liver biopsy: safe
 - Endoscopy:
 - Beware fetal hypoxemia: left lateral positioning
 - Avoid benzodiazepines (teratogenic), opiates as meperidine and (the shorter acting) propofol can be used for sedation
- If possible defer endoscopy until 2nd trimester

Radiation in pregnancy

- Teratogenicity (growth restriction, microcephaly) with radiation >100 rad, greatest exposure risk 8-15 wk of gestation
- Fetal risks anomalies and growth restriction not increased if exposure is <5 rad
- Rx abdomen: 100 mrad
- Barium enema: 2-4 rad
- CT abdomen: 3.5 rad
- Transjugular liver vein catheterization: 0.05-0.1 rad
- ERCP can be safely performed if necessary, fetal shielding

Medication during pregnancy and lactation

- Early 1960's: thalidomide disaster (phocomelia)
- 1979: FDA Pregnancy risk Categories (A,B,C,D,X)
- 30.06.2015: pregnancy and lactation labeling



FDA Pregnancy Categories

Category	Interpretation
A	<u>Controlled studies show no risk</u> : Adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate risk to the fetus.
B	<u>No evidence of risk in humans</u> : Either animal findings show risk, but human findings do not; or, if no adequate human studies have been done, animal findings are negative.
C	<u>Risk cannot be ruled out</u> : Human studies are lacking, and animal studies are either positive for fetal risk or lacking as well. However, potential benefits may justify potential risk.
D	<u>Positive evidence of risk</u> : Investigational or postmarketing data show risk to the fetus. Nevertheless, potential benefits may outweigh risks.
X	<u>Contraindicated in pregnancy</u> : Studies in animals or humans, or investigational or postmarketing reports, have shown fetal risk that clearly outweighs any possible benefit to the patient.

2015 FDA Pregnancy and Lactation Labeling Rule

Pregnancy labeling

- Fetal risk summary
- Clinical considerations
- Data
 - Human data
 - Animal data

Lactation labeling

- Risk summary
- Clinical considerations
- Data

Biliary disease in pregnancy

- Cholecystolithiasis common in pregnancy
 - Increased estrogen levels → cholesterol supersaturation
 - Decreased gallbladder motility
- Incidence
 - Gallstones in pregnant women 3.5%
 - Cholecystitis in 1/1600 – 1/10 000 pregnancies
- Management
 - Abdominal US (95% sensitivity in diagnosis gallstones)
 - Biliary pancreatitis, symptomatic choledocholithiasis and cholangitis have poor fetal outcome without intervention
 - ERCP can be performed if necessary
 - Early laparoscopic cholecystectomy after ERCP is appropriate

- Asymptomatic **hemangioma** and **focal nodular hyperplasia**: no need for surveillance
- **Hepatic adenomas**
 - Should be monitored with US during pregnancy for growth
 - Large adenomas (> 5 cm) or if rapid growth is noted, surgical or radiological intervention should be recommended before pregnancy

Hepatitis B

- Transmission mother to child responsible of >50% cases of chronic hepatitis B worldwide!
- Risk vertical HBV transmission
 - 90% in HBeAg + mothers
 - 10-20% in HBeAg neg mothers
 - Risk dependent on maternal viral load
- Transmission mostly at delivery, 3.7% transplacental in utero (high viral load, premature contractions)
- Risk development of chronicity after exposure is
 - ~ 85-95% in infants
 - 50% in toddlers and young children
 - 5% in adults)
- No indication cesarean section
- No contra-indication for breast feeding

Prevention of perinatal transmission

- Neonates HBsAg + mothers

HBIG < 12 u + 1st vaccination: 90% prevention

- Injection of passive Hep B spec. IgG at day 0 in the neonate (IM)
(300 IU 1 amp immunoglobulins antiHBs 73€)
- Start hep B vaccination: also on day 0 (and certainly within 24u.) (IM)
- Injections not at the same location
- Further vaccination at 2, 3, 4 and 14 months with check of HBsAg, anti-HBc and anti-HBs following full vaccination

- Mother

- In case of high maternal viral load (> 200,000 IU/mL): in 3rd trimester treatment with telbivudine or tenofovir, till 3 m after delivery

Programme for preventing perinatal hepatitis B infection through screening of pregnant women and immunisation of infants of infected mothers in the Netherlands, 1989-92

P M Grosheide, J M Klokman-Houweling, M A E Conyn-van Spaendonck, and the National Hepatitis B Steering Committee

BMJ 311, 1200-3, 1995

- From 1989 a nationwide programme in the Netherlands offered passive-active immunisation against hepatitis B for the infants of mothers detected positive for hepatitis B surface antigen during routine screening. After immunoglobulin at birth four doses of vaccine were offered in conjunction with routine immunisations
- The coverage of screening increased from 46% of mothers in 1989 to 84% in 1992. Postnatal immunoprophylaxis was achieved in 85% of 1645 infants born to carrier mothers
- By 1991, 96%, 95%, 94%, and 87% of infants received, respectively, the first, second, third, and fourth doses of vaccine, but there was considerable variation in timing

Situation in industrialized countries

- Challenges in some countries:
 - Italy (Spada, J of Infection, 2011): screening of pregnant women for HBsAg related to
 - geographical location of the hospital (South (-)),
 - foreign origin of the women (-),
 - delivery in public (-) versus private hospital (+).
 - Belgium, Antwerp Region (De Vrieze, J du Médecin/Artsenkrant, 2014)
 - Screening related to
 - Complicated pregnancy (+)
 - Foreign origin of the women (+)
 - Number of health providers (-)

Table 3: Recommended and observed policy before and after birth, and during infancy in children of HBsAg seropositive mothers

	HGR recommendation	Observed compliance
Prenatal screening HBsAg	Recommended in 1 st trimester	Hospital X: 28% Hospital Y: 55% Flanders 2002: 76% (10)
Policy at birth (HBV vaccine dose 1 & HBIG)	Within 12 hours after birth	9/12 or 75%
HBV vaccine dose 2	8 weeks	12/12 or 100%
HBV vaccine dose 3	12 weeks	
HBV vaccine dose 5	15 weeks	
Serological control (HBsAg & anti-HBsAg)	1 month after last vaccine dose	1/12 or 8%

- Perinatal transmission 5-10%, to 22% in HIV +
- Dependent on maternal viral load and in case of prolonged labor after rupture of membranes
- No indication cesarean section
- No contra-indication for breast feeding (except in case of cracked nipples)
- Diagnosis HCV in the newborn: HCV RNA testing from 2 months after birth or detection anti-HCV antibodies > 18 months (elimination passive antibodies from the mother); if positive 80% risk of chronicity
- No prophylaxis

- Genotype 1, 2:
 - Risk fulminant hepatitis 3rd trimester, mortality 15-25%
 - Etiology?
 - Treatment: supportive, delivery does not influence prognosis
- Genotype 3, 4:
 - There are only a few case reports of HEV gt 3 and 4 in pregnancy. Excess maternal mortality has not been observed (EASL Practice Guidelines Hepatitis E, 2018)

- Primary infection during pregnancy has 40% risk fulminant course
- Treatment: IV acyclovir
- In case of genito-urinary lesions at delivery: indication cesarean section

Autoimmune hepatitis

- Risk prematurity
- Corticosteroids and/or azathioprine can be continued
- Azathioprine
 - Category D drug
 - Teratogenicity in animal models, not reported in humans
 - Cave fetal lymphopenia, hypogammaglobulinemia and thymic hypoplasia
- Flares during pregnancy to be treated with oral steroids

- PBC
 - UDCA to be continued
- Wilson's disease
 - Reduced fertility due to Cu deposition in uterus
 - Continue treatment during pregnancy
 - Dose reduction D-penicillamine or trientine by 25-50% to promote wound healing in case of CS

Cirrhosis and pregnancy

- Rare
 - Amenorrhea in advanced cirrhosis due to disturbed hypothalamo-pituitary axis
 - Prevalence cirrhosis in women of reproductive age 0.0004%
- Fetal risk:
 - Prematurity (50%)
 - Perinatal mortality 18%
 - Spontaneous abortion (40% vs 20% in general population)
- Maternal risk
 - Risk variceal bleeding (especially during labor): to be screened prior to pregnancy)
 - Non-selective beta-blocker als primary prophylaxis (cat C: risico neonatal bradycardia and hypoglycemia!)
 - Liver decompensation

Liver transplantation and pregnancy

- 1st pregnancy after LTX reported in 1978
- Most experts advocate to wait till 1 year after LTX, to avoid higher risk prematurity, low birth weight and higher risk acute rejection
- Stop MMF (category D); cyclosporin (category C), tacrolimus (category C), everolimus (category C) and sirolimus (category C) can be continued
- Breast feeding discouraged for excretion immune suppressants in the mother milk

Levertransplantatiepatiënte bevalt van gezonde dochter

verschenen in magUZA # 92 | April 2013



Kinderen krijgen na een levertransplantatie: het is perfect mogelijk. Stefanie [redacted] kreeg vier jaar geleden een nieuwe lever en is onlangs bevallen van een gezonde dochter. Stefanie werd tijdens haar zwangerschap extra opgevolgd door de gynaecoloog, maar alles liep van een leien dakje.

Een 34 jarige vrouw met cirrose door auto-immuun hepatitis wordt zwanger. Ze wordt behandeld met azathioprine en is onder betablokkers na een vroegere episode van varicesbloeding. Een recente gastroscopie toont graad 1 varices. Welk beleid is **correct**?

1. Als patiënte een varicesbloeding doet tijdens zwangerschap is bandligatie tegenaangewezen
2. Azathioprine dient tijdens de zwangerschap te worden onderbroken
3. Een sectio dient te worden gepland op 37 weken om verhoging van de intra-abdominale druk te voorkomen tijdens vaginale bevalling
4. Zowel sectio als vaginale bevalling verhogen het risico op portaal hypertensieve complicaties
5. Als patiënte de zwangerschap uitdraagt a terme is er een verhoogd risico op congenitale malformaties bij de baby.

Een 34 jarige vrouw met cirrose door auto-immuun hepatitis wordt zwanger. Ze wordt behandeld met azathioprine en is onder betablokkers na een vroegere episode van varicesbloeding. Een recente gastroscopie toont graad 1 varices. Welk beleid is **correct**?

1. Als patiënte een varicesbloeding doet tijdens zwangerschap is bandligatie tegenaangewezen
2. Azathioprine dient tijdens de zwangerschap te worden onderbroken
3. Een sectio dient te worden gepland op 37 weken om verhoging van de intra-abdominale druk te voorkomen tijdens vaginale bevalling
4. **Zowel sectio als vaginale bevalling verhogen het risico op portaal hypertensieve complicaties**
5. Als patiënte de zwangerschap uitdraagt a terme is er een verhoogd risico op congenitale malformaties bij de baby.

Een 27 jarige vrouw is 12 weken zwanger. Zij is HBsAg en HBeAg positief, het HBV DNA is $> 20 \times 10^6$ IU/ml. ALT is normaal. Wat is **JUIST** betreffende verticale HBV transmissie naar het kind?

1. Bij aangepaste antivirale profylaxe bij de neonatus is het risico op verticale transmissie naar het kind $<1\%$
2. Het risico op transmissie hangt af van het geslacht van het kind en de leeftijd van de moeder
3. Bij de geboorte moet het kind HBIG krijgen en dient gestart te worden met vaccinatie
4. In afwezigheid van profylaxe is het infectierisico bij kinderen van HBeAg + moeders 50%
5. Er mag geen antivirale behandeling worden gegeven tijdens de zwangerschap

Een 27 jarige vrouw is 12 weken zwanger. Zij is HBsAg en HBeAg positief, het HBV DNA is $> 20 \times 10^6$ IU/ml. ALT is normaal. Wat is **JUIST** betreffende verticale HBV transmissie naar het kind?

1. Bij aangepaste antivirale profylaxe bij de neonatus is het risico op verticale transmissie naar het kind $<1\%$
2. Het risico op transmissie hangt af van het geslacht van het kind en de leeftijd van de moeder
3. **Bij de geboorte moet het kind HBIG krijgen en dient gestart te worden met vaccinatie**
4. In afwezigheid van profylaxe is het infectierisico bij kinderen van HBeAg + moeders 50%
5. Er mag geen antivirale behandeling worden gegeven tijdens de zwangerschap

Bij een 33 jarige vrouw wordt naar aanleiding van een verkeersongeval een 7 cm groot letsel gevonden in de rechterleverlob. Het letsel blijkt een adenoom te zijn. Zij neemt sinds 13 jaar oestrogenen als orale contraceptie (OC). Zij overweegt een zwangerschap. Welke bewering is **JUIST**?

1. Risico op leveradenomen wordt niet bepaald door de duur van OC-gebruik
2. Er is geen risico op maligne transformatie van het leveradenoom
3. Na onderbreken van de OC mag patiënte zonder problemen zwanger worden
4. Heelkundige resectie van het letsel is aangewezen vooraleer patiënte zwanger zou worden

Bij een 33 jarige vrouw wordt naar aanleiding van een verkeers-ongeval een 7 cm groot letsel gevonden in de rechterleverlob. Het letsel blijkt een adenoom te zijn. Zij neemt sinds 13 jaar oestrogenen als orale contraceptie (OC). Zij overweegt een zwangerschap. Welke bewering is **JUIST**?

1. Risico op leveradenomen wordt niet bepaald door de duur van OC-gebruik
2. Er is geen risico op maligne transformatie van het leveradenoom
3. Na onderbreken van de OC mag patiënte zonder problemen zwanger worden
4. **Heelkundige resectie van het letsel is aangewezen vooraleer patiënte zwanger zou worden**