

Format Uitgangsvraag/ module voor richtlijndatabase

Verbeter het geven van ursodeoxycholzuur (UDCA) bij zwangerschapscholestase de foetale en neonatale uitkomst? Behorende bij de NVOG-richtlijn Zwangerschapscholestase.

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst.

Uitgangsvraag

Verbeter het geven van ursodeoxycholzuur (UDCA) bij zwangerschapscholestase de foetale en neonatale uitkomst?

Aanbeveling

Bespreek met de zwangere dat ursodeoxycholzuur wordt aanbevolen om maternale klachten te verlichten, maar dat er geen bewijs is dat het de foetale en neonatale uitkomsten verbetert.

Inleiding

Zwangerschapscholestase treedt met name op in het 2^e en 3^e trimester. De diagnose wordt gesteld op basis van de kenmerken maternale jeuk en verhoogde totale serumgalzuurconcentratie. De jeuk kan ondraaglijk zijn, is vaak gegeneraliseerd maar prominenter aanwezig op handpalmen en voetzolen en met name in de nacht waarbij er behoudens krabeffecten geen huidafwijkingen zijn. Naast deze maternale klachten is het risico op perinatale problemen verhoogd (meconiumhoudend vruchtwater, vroeggeboorte, foetale nood durante partu, foetale sterfte (Burrows, 2001, Johnston. 1979). De pathofysiologie van de aandoening is niet goed opgehelderd en de toegepaste behandelingen zijn dan ook empirisch: iatrogene vroeggeboorte, lokale behandeling van de jeuk en systemische behandeling met als doel de excretie van galzuren te bevorderen. Voor dit laatste wordt ursodeoxycholzuur het meest gebruikt waarbij er een gunstig effect op de jeuk en de serumgalzuren is aangetoond (Marschall, 2015).

De NVOG-richtlijn 'Zwangerschapscholestase' uit 2011, concludeert dat het aannemelijk is dat bij ernstige jeuk ursodeoxycholzuur de voorkeur heeft voor behandeling van de moeder (bewijskracht B) en dat er aanwijzingen zijn dat deze medicatie ook een gunstig effect heeft op de foetale prognose (bewijskracht C).

In de voorliggende module is een actuele literatuuresearch gedaan om het effect van ursodeoxycholzuur op de foetale en neonatale uitkomst te onderzoeken.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de effecten van medicatie (ursodeoxycholzuur) ten opzichte van geen medicatie op de foetale morbiditeit en mortaliteit bij zwangeren met zwangerschapscholestase?

P: Vrouwen met zwangerschapscholestase

I: Ursodeoxycholzuur

C: Geen medicatie/placebo

O: Foetale en neonatale mortaliteit, opname op de NICU en duur van opname op de NICU

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte foetale en neonatale mortaliteit en opname op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en duur van opname op de NICU een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Indien van toepassing

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Per uitkomstmaat

Als grens voor de klinisch relevante verschillen werden door de werkgroep voor de dichotome uitkomstmaten de default-grenzen van GRADE gehanteerd (een verschil van 25% in het relatief risico (RR=0,75 en RR=1,25; Schünemann, 2013)). Voor de continue uitkomstmaten werd een grens van 0,5 standaarddeviatie aangehouden en voor mortaliteit en blijvend letsel definieerde de werkgroep ieder statistisch significant verschil als klinisch relevant.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (Ovid) en Embase (Ovid) is op 18-02-2016 met relevante zoektermen gezocht naar populatie (P) en interventie (I). De zoekverantwoording is op te vragen bij de richtlijnendatabase, zie tabblad Verantwoording voor de contactgegevens. De literatuurzoekactie leverde 215 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en risk-of-biasbeoordeling) of gerandomiseerde trials waarbinnen een vergelijking wordt gemaakt tussen behandeling met ursodeoxycholzuur en geen medicatie of placebobehandeling met betrekking tot ten minste één van de boven beschreven uitkomstmaten bij zwangeren met zwangerschapscholestase. Studies waarvan alleen een abstract beschikbaar was werden geëxcludeerd. De werkgroep beoordeelde de in de studies gebruikte definitie van zwangerschapscholestase, de hoogte van de galzure zouten was hierbij geen in- of exclusiecriteria. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 40 publicaties voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 38 publicaties geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee artikelen definitief geselecteerd. Hiervan beschreef één artikel de resultaten van een RCT en één artikel was een systematische review waarin vijf voor de uitgangsvraag bruikbare studies waren geïnccludeerd.

Er zijn dus in totaal zes RCT's beschreven in de twee opgenomen artikelen in deze literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de

evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur

Gurung (2013) heeft in een systematische review diverse behandelingen van zwangerschapscholestase vergeleken. De search van deze review werd uitgevoerd op 20-02-2013 en er is gezocht in de volgende databases: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (bevat trials geïdentificeerd uit: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, handmatige search uit 30 tijdschriften en wekelijkse alerts van 44 andere tijdschriften en maandelijks BioMed Central e-mail alerts). In totaal konden er 21 trials worden geïnccludeerd. Gezien de PICO en inclusiecriteria, zijn in deze literatuursamenvatting alleen de vijf studies geïnccludeerd waarin een vergelijking is gemaakt tussen UDCA en placebo of geen behandeling, en waarbij in Gurung (2013) of in het individuele artikel gegevens over het aantal gevallen van mortaliteit, het aantal NICU-opnames en/of de duur van de NICU-opname waren gerapporteerd (Glantz, 2005; Liu, 2006; Diaferia, 1996; Palma, 1997 en PITCH, 2012).

Naast Gurung (2013) is er nog een publicatie gevonden die de PICO beantwoordt, namelijk: **Joutsiniemi (2014)**. Hier volgt een korte beschrijving van de zes studies.

In totaal hebben 324 zwangeren (range in studiepopulaties: 15-130 vrouwen) met zwangerschapscholestase deelgenomen aan de zes geïnccludeerde studies. Het belangrijkste inclusie criterium was de diagnose 'zwangerschapscholestase'. Hierbij waren verhoogde leverfunctie enzymen en maternale jeuk de belangrijkste criteria. Daarbij keken vier studies ook naar de zwangerschapsduur. Zwangeren werden geëxcludeerd wanneer andere oorzaken ten grondslag lagen aan de jeuk, of wanneer andere medicatie reeds werd toegediend.

Zwangeren die waren geloot naar de interventiegroep ontvingen ursodeoxycholzuur, waarbij de doseringen sterk varieerden tussen de studies: van 450 mg/dag (Joutsiniemi, 2014) tot 1000-2000 mg/dag (PITCH, 2012 Glantz, 2005, Palma, 1997). In vijf van de zes studies werd het effect van ursodeoxycholzuur vergeleken met een placebo (Glantz, 2005; Diaferia, 1996; Palma, 1997; PITCH 2012 en Joutsiniemi, 2014). In Liu (2006) bestond de controleconditie uit "geen behandeling waarbij bedrust werd voorgeschreven in combinatie met een low-fat dieet plus een combinatie van 10% glucose, vitamine C en Inosine". De duur van de interventie was onbekend in één van de studies (PITCH, 2012), in één van de studies ontvingen de patiënten UDCA tot aan de bevalling (Palma, 1997), en varieerde van 14 dagen in Joutsiniemi (2014) en Liu (2006) tot 21 dagen in Diaferia (1996) en Glantz (2005). In de studie van Joetsiniemi (2014) was er een duidelijk verschil in de pruritisscores zoals bepaald met een VAS-schaal tussen de twee groepen (controleconditie: 73 mm, interventie 10 mm).

Resultaten

1. Foetale en neonatale mortaliteit

Gurung (2013) rapporteerde dat er in de geïnccludeerde studies twee keer sprake was geweest van foetale en/of neonatale mortaliteit, in beide cases was de moeder geloot naar de placeboconditie. In twee studies (Diaferia, 1996 en Liu, 2006) was mortaliteit geen uitkomstmaat, maar gezien de tekst in de artikelen (Diaferia, 1996: "all infants were thriving normally at 5 months follow up" en Liu, 2006: "all newborns were thriving normally during a follow up period of 5 months after delivery") mogen we er vanuit gaan dat er geen sprake was van mortaliteit.

Gezien het kleine aantal cases, is er geen statistische analyse uitgevoerd.

2. Opname op de neonatale intensive care unit

Eén studie geïncludeerd in Gurung (2013) heeft ook gekeken naar het aantal opnames op de NICU (PITCH, 2012). Chappell et al. (2012) rapporteerden dat vijf kinderen in de interventiegroep (N=60) en 11 kinderen in de controlegroep (N=64) opgenomen moesten worden, het verschil tussen de groepen was niet significant (RR= 0,48, 95%BI=0,18 tot 1,31).

Joutsiniemi (2014) rapporteerde vier opnames in de interventiegroep (n=10) en vier opnames in de controlegroep (n=8). Er zijn geen statistische analyses uitgevoerd.

3. Duur van opname op de neonatale intensive care unit

Eén van de studies, geïncludeerd in Gurung (2013), rapporteerde de duur van opname op de NICU (PITCH, 2012): in de interventiegroep besloeg de duur van de opname op de NICU 19,7 (22,4) dagen en in de controlegroep was dat 16,3 (20,7) dagen. Er zijn geen statistische analyses uitgevoerd.

De vijf andere studies hebben geen data gerapporteerd over de duur van de opname op de NICU.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten mortaliteit en de duur van de NICU-opname kan niet worden gegradeerd vanwege schaarsheid van data.

RCT's beginnen hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal NICU-opnamen is met twee niveaus verlaagd gezien de inclusie van twee kleine studies met een gering aantal patiënten en brede betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

Conclusies

laag GRADE	De behandeling met ursodeoxycholzuur lijkt ten opzichte van placebo- of geen behandeling geen effect te hebben op het aantal kinderen dat wordt opgenomen op de NICU. PITCH (2012), Joetsiniemi (2014)
geen GRADE	Vanwege de schaarsheid van data (te weinig casus) is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van ursodeoxycholzuur vergeleken met geen medicatie of een placebobehandeling, op de foetale mortaliteit en de duur van de NICU-opname bij zwangeren met zwangerschapscholestase.

Overwegingen

Ursodeoxycholzuur (UDCA) bevordert via een aantal mechanismen de uitscheiding van de galzure zouten. Het middel wordt al jaren gebruikt voor onder meer chronische cholestatische leverziekten en daarbij zijn geen klinisch relevante bijwerkingen geregistreerd. Ursodeoxycholzuur is niet geregistreerd voor gebruik bij zwangerschapscholestase, maar wordt daarvoor wel op grote schaal, ook internationaal, gebruikt en de veiligheid is in meerdere studies aangetoond (Marshall, 2015). Het Lareb geeft aan dat de beperkte ervaring met usodeoxycholzuur in de tweede helft van de zwangerschap geen nadelige effecten voor de foetus of de neonaat laat zien (Teratologie Informatie Service, 2018). Het is onbekend welke dosering hierbij optimaal is.

Al eerder, maar ook in de voor deze module geanalyseerde literatuur, wordt een positief effect gerapporteerd op de maternale jeuk (afname) en de biochemische parameters (afname). Echter,

op de door ons onderzochte foetale en neonatale klinische uitkomstmaten is geen bewezen positief effect van het gebruik van ursodeoxycholzuur gevonden. Op theoretische gronden is een positief effect op de foetale en neonatale uitkomsten wel te verwachten. De galzure zouten bij de foetus van zwangeren met cholestase zijn door een aantal mechanismen verhoogd en er zijn toxische effecten van deze verhoogde galzuren beschreven op de foetale lever, myocard en op de placenta (vaatbed en morfologie) (Marschall, 2015). Behandeling met UDCA liet deze morfologische veranderingen weer verdwijnen (Geenes, 2011). In studies wordt bij met ursodeoxycholzuur behandelde vrouwen na de bevalling een lagere concentratie galzure zouten gemeten in het navelstrengbloed dan in het navelstrengbloed van onbehandelde vrouwen (Mazella, 2002).

De werkgroep adviseert bij zwangerschapscholestase ursodeoxycholzuur voor te schrijven om de maternale klachten te verlichten, maar te bespreken met de zwangere dat er geen bewijs is dat het de foetale en neonatale uitkomsten verbetert.

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag zijn de hoogte van galzure zouten en de invloed van andere zwangerschapscomplicaties niet meegenomen.

Aanbeveling

Bespreek met de zwangere dat ursodeoxycholzuur wordt aanbevolen om maternale klachten te verlichten, maar dat er geen bewijs is dat het de foetale en neonatale uitkomsten verbetert.

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. D.E. Wijnberger, gynaecoloog-perinatoloog, Rijnstate, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
- Dr. I.M. Evers, gynaecoloog-perinatoloog, Meander MC, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
- Dr. A.C.B. Coumans, gynaecoloog-perinatoloog, MUMC+, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie

Meelezers:

- Leden van de Otterlo werkgroep (2016-2018)

Met ondersteuning van:

- A. Rozeboom, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot november 2017)
- Dr. S. Persoon, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. E.M.E. den Breejen, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Met dank aan:

- C. Mesman, student A-KO, Universiteit Maastricht

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe

financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen. (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij de NVOG.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Dr. D.E. Wijnberger	gynaecoloog-perinatoloog	Lid Otterlo werkgroep	geen	geen
Dr. I.M. Evers	gynaecoloog-perinatoloog	Lid Otterlo werkgroep	geen	Geen
Dr. A.C.B. Coumans	gynaecoloog-perinatoloog	Lid Otterlo werkgroep	geen	geen

Inbreng patiëntenperspectief

Met de Patiëntenfederatie Nederland heeft gedurende het ontwikkelproces contact plaatsgevonden over het patiëntenperspectief. De conceptmodule is voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland.

Inbreng andere partijen

Aan de NVK en KNOV is de conceptmodule voor commentaar voorgelegd.

© 2018 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

Postbus 20075

3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

Versie: augustus 2018

Disclaimer

NVOG-modules beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn/module wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is.

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijn(modules), modelprotocollen, leidraden etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).

BIJLAGEN

Kennislacunes

Het is onvoldoende onderzocht of behandeling van de moeder met ursodeoxycholzuur tot een verbetering of een verslechtering van de neonatale uitkomsten (foetale en neonatale mortaliteit en opname op de NICU) leidt.

Implementatie

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<i>Besprek met de zwangere dat ursodeoxycholzuur wordt aanbevolen om maternale klachten te verlichten, maar dat er geen bewijs is dat het de foetale en neonatale uitkomsten verbetert.</i>	< 1 jaar	-	Implementatie richtlijnmodule door gynaecologen	-	-	Gynaecoloog	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Literatuur

Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD000493. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD000493. PubMed PMID: 11687082.
Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. Int J Gynaecol Obstet. 1996 Feb;52(2):133-40.
Geenes VL, Lim YH, Bowman N, Tailor H, Dixon PH, Chambers J, Brown L, Wyatt-Ashmead J, Bhakoo K, Williamson C. A placental phenotype for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Placenta. 2011 Dec;32(12):1026-32. doi:10.1016/j.placenta.2011.09.006. Epub 2011 Oct 20. PubMed PMID: 22015023.
Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;6:CD000493.
Johnston WG, Baskett TF. Obstetric cholestasis. A 14 year review. Am J Obstet Gynecol. 1979 Feb 1;133(3):299-301. PubMed PMID: 312017.
Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. Archives of Gynecology & Obstetrics. 2014;289(3):541-7.
Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;26(3):350-2.
Marschall HU . Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 9(10):1273-1279
Mazella G, Nicola R, Francesco A, Patrizia S Luciano B et al Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy. Effects on primary bile acids in babies and mothers Hepatology 2001; 33(3):504-508
Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html .
Teratologie Informatie Service. Available from: https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Overige_maag_darmmiddelen

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>Gurung, 2013</p> <p>PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR of RCT's</p> <p><i>Literature search up to February 2013</i></p> <p>A: PITCH, 2012 B: Diaferia, 1996 C: Glantz, 2005 D: Liu, 2006 E: Palma, 1997</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: Multicentre, UK B: Bari, Italy C: multicentre, Sweden D: Wuhan, China E: Santiago, Chile</p> <p><u>Source of funding:</u> SR: Non-commercial</p>	<p>Inclusion criteria SR:</p> <ul style="list-style-type: none"> RCT or quasi-randomised controlled trials Women stated to have a diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy Interventions used to treat obstetric cholestasis and its symptoms, compared with placebo, no treatment or another intervention <p><i>21 studies included. Here only the studies that made a comparison between UDCA and placebo were included.</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> N A: 111, there were 13 twin pregnancies. B: 16 C: 130 of which n=47 receiving UDCA, n=47 placebo and n=36 dexamethasone. The latter group is excluded here. D: 68 E: 15. N=24 randomized</p>	<p>UDCA treatment</p> <p>A: 500 mg twice a day, which could be increased up to 2000 mg/day B: 20 days, 600 mg/day in 2 oral doses. Given from week 30. C: 3 weeks, single oral dose of 1000 mg/day D: 2 weeks, 3x 300 mg daily</p> <p>E: until birth, 1000 mg/day as 3 oral doses</p>	<p>Placebo or 'no treatment'</p> <p>A: Placebo capsules, the dose could be increased according to the same regimen B: 20 days, 2 oral doses.</p> <p>C: 3 weeks, daily oral dose</p> <p>D: 2 weeks, combination of 10% glucose, vitamin C and inosine, and low-fat diet and bed rest E: until birth, , orally</p>	<p><u>End-point of intervention/follow-up:</u> See description of intervention</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Unknown: A, B, C, D E: n=9</p>	<p>1. <u>Fetal and neonatal mortality, n</u></p> <p>A: UDCA: 0/60 Placebo: 0/64 B: probably no cases: "all infants were thriving normally at 5 months f.u" C: UDCA: 0/47 Placebo: 1/47 D: probably no cases: "all newborns were thriving normally during a f.u. period of 5 months after delivery" E: UDCA: 0/8 Placebo: 1/7</p> <p>2. <u>NICU admission, n</u></p> <p>A: UDCA: 5/60 Placebo: 11/64 RR: 0.48, 95%CI: 0.18;1.31 Not reported: B, C, D, E</p> <p>3. <u>Duration NICU admission</u> Data extracted from individual articles. A: UDCA: 19,7 days (22,4) Placebo: 16,3 days (20,7) No statistical analyses were performed. Not reported: B, C, D, E</p>	<p><u>Risk of bias:</u> Random sequence generation: Low ROB: A, C, E Unclear: B, D</p> <p>Allocation concealment: Low ROB: A, C, E Unclear: B, D</p> <p>Blinding Low ROB: A, B, C, E Unclear: D</p> <p>Incomplete outcome data: Low ROB: A, B, C Unclear: D High ROB: E</p> <p>Selective reporting: Low ROB: A Unclear: B, C, E High ROB: D</p> <p>Other bias: Low ROB: B, C, D, E Unclear: A</p>

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Joutsiniemi, 2014	<p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p><u>Setting:</u> In the antenatal ward of Turku University Central Hospital</p> <p><u>Country:</u> Finland</p> <p><u>Source of funding:</u> no conflict of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> ICP (diagnostic criteria: maternal itching and elevation in liver function tests; ALT and/or TBA)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Other causes of itching</p> <p><u>N total at baseline:</u> UDCA: 10 Placebo: 10</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age:</i> <i>I: 27.3</i> <i>C:30.8</i></p> <p><i>Gestational age, start intervention (weeks) ± SD:</i> <i>I: 32.6 ± 3.6</i> <i>C: 33.8 ± 3.6</i></p> <p><i>Pruritus score (mm on VAS 0-100):</i> <i>I: 73</i> <i>C: 10</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Unclear</p>	UDCA; 450 mg/day (14 days)	Placebo tablets prepared by hospital pharmacy (14 days)	<p><u>Length of follow-up:</u> Timing intervention: from week 24. Follow-up: until delivery</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not mentioned</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Placebo: n=2 Data had to be excluded from analysis, mothers had received dexamethasone for fetal lung maturation.</p>	<p>4. <u>Fetal and neonatal mortality, n (%)</u> UDCA: 0 (0) Placebo: 0 (0)</p> <p>5. <u>NICU admission, n (%)</u> UDCA: 4 (40) Placebo: 4 (50)</p> <p>6. <u>Duration NICU admission</u> “a few days”</p>	<p>Randomization: no details</p> <p>Blinding: double</p> <p>Placebo-controlled: yes</p> <p>Multi-centered: no</p> <p>Study duration: 2 years</p>

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Gurung, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	n.a.	Yes	Not applicable	Yes	Unclear

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Joutsiniemi, 2014	No details	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low risk	Likely	Unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Arrese, 2006	Overzichtsartikel
Bacq, 2012	Meta-analyse
Binder, 2006	Comparator niet gelijk aan (C)
Brites, 1998	Uitkomstmaat niet gelijk aan (O)
Burrows, 2001	Een review
Carey, 2013	Is een commentaar op Bacq, 2006
Chappell, 2012	Zit in de SR van Gurung, 2013
Chen, 2014	Chinees
Diac, 2006	Interventie niet gelijk aan (I)
Diaferia, 1996	Geïnccludeerd door Gurung, 2013
Erlinger, 2013	Commentaar op ander artikel
Floreani, 1996	Comparator niet gelijk aan (C)
Frezza, 1984	Interventie niet gelijk aan (I)
Glantz, 2005	Zit in de SR van Gurung, 2013
Greenes, 2009	Overzichtsartikel
Grand'Maisor, 2014	Meta-analyse
Gurung, 2009	Aankondiging PITCH
Joutsiniemi, 2014	Zit in de SR van Gurung, 2013
Jenkins, 2002	Review
Kaaja, 1994	Interventie niet gelijk aan (I)
Kawakita, 2015	Interventie niet gelijk aan (I)
Kondrackiene, 2005	Comparator niet gelijk aan (C)
Kondrackiene, 2008	Overzichtsartikel
Larson, 2016	Overzichtsartikel
Liu, 2006	Zit in de SR van Gurung, 2013
Marschall, 2015	Overzichtsartikel
Mays, 2010	Overzichtsartikel
Mazzella, 2002	Uitkomstmaat niet gelijk aan (O)

Nicastri, 1998	Zit in de SR van Gurung, 2013, maar geëxcludeerd omdat de uitkomsten van deze studie niet overeen kwamen met de uitkomstmaten gedefinieerd in onze PICO.
Palma, 1992	Open pilot/ comparator niet gelijk aan (C)
Palma, 1997	Zit in de SR van Gurung, 2013
Pathak, 2010	Overzichtsartikel
Ribalti, 1991	Interventie niet gelijk aan (I)
Saleh, 2007	Overzichtsartikel
Sing, 2008	Uitkomstmaat niet gelijk aan (O)
Su, 2008	Overzichtsartikel
Wenstrom, 2007	Niet primair een onderzoek
Zapata, 2005	Retrospectief onderzoek
Zhang, 2015	Comparator niet gelijk aan (C)

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – februari 2016	<p><i>exp Cholestasis/ or exp Cholestasis, Intrahepatic/ or cholestas*.ab,ti. AND (exp Pregnancy/ or exp Pregnant Women/ or pregnan*.ab,ti. or gestation*.ab,ti.) AND (exp Drug Therapy/ or Ursodeoxycholic Acid/ or ursodeoxychol*.ab,ti. or ursochol*.ab,ti. or udca.ab,ti. or drug*.ab,ti. or medicat*.ab,ti. or pharmacologic*.ab,ti.) limit to (dutch or english) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/))</i></p> <p><i>Gebruikte filters:</i> <i>Systematische reviews: (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/))</i></p> <p><i>RCTs: (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled</i></p>	193

	<p><i>trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)</i></p> <p>= 87 (77 uniek)</p>	
Embase	<p><i>'cholestasis'/exp OR cholestas*:ab,ti OR 'intrahepatic cholestasis'/exp AND ('pregnant woman'/exp OR 'pregnancy'/exp OR pregnan*:ab,ti OR gestation*:ab,ti) AND ('drug therapy'/exp OR 'ursodeoxycholic acid'/exp OR ursodeoxychol*:ab,ti OR ursochol*:ab,ti OR udca:ab,ti OR drug*:ab,ti OR medicat*:ab,ti OR pharmacologic*:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT 'conference abstract':it</i></p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><i>Systematische reviews: 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de</i></p> <p><i>RCTs: 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it</i></p> <p>= 165 (160 uniek)</p>	