

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Ursodeoksikolik Asit Tedavisinin Kaşıntı ve Alanin Amino Transferaz Düzeyine Etkisi

The Effect of Ursodeoxycholic Acid Treatment on Pruritus and Alanine Amino Transferase Levels in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Nergiz Ekmen¹, Çağrı Akalın², Sami Çifçi³, Murat Kekilli¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji, Ankara, Türkiye

²Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Ordu, Türkiye

³İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), serum safra asit (SSA) konsantrasyonlarında ve karaciğer transaminazlarında yükseklik ve kaşıntı ile karakterize olan bir gebelik komplikasyonudur. Çalışmamızda GİK'li hastalarda ursodeoksikolik asit (UDCA) ile tedavisi sonrası alanin aminotransferaz (ALT) ve kaşıntı skoru arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 2018 yılında Kanuni sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde GİK tanısı konulan 30 gebe çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, gebelik haftası, doğum haftası, kaşıntı skoru, serum SSA ve ALT düzeyi kayıt edildi.

Bulgular: Gebelerin ortalama yaşı 29.9±6.5 ve gebelik haftası 31.8±3,74 idi. ALT değerleri açısından UDCA tedavisi öncesi ve sonrası anlamlı fark izlenmedi (106.13±91.27 vs. 45.8±35.76 U/L, p=0.87, sırasıyla). Doğum sonrası ve UDCA tedavisi sonrası ALT seviyeleri arasında anlamlı fark gözlemlendi (22.2 ± 5,79 vs. 45.8 ± 35.76 U / L, p = 0,002, sırasıyla). Vizüel analog skoru açısından UDCA tedavisi öncesi ve sonrası anlamlı fark saptandı (6,6±1,44 vs. 2,03±1,49, p=0.02, sırasıyla). **Sonuç:** GİK'te UDCA tedavisi kaşıntı düzeyini olumlu şekilde etki ederken ALT düzeyinin gerilemesine katkısı bulunmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Gebeliğin intrahepatik kolestazi, kaşıntı, serum safra asit seviyesi, Alanin Amino Transferaz

Geliş Tarihi: 27.12.2019

Kabul Tarihi: 13.07.2020

ABSTRACT

Objective: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) is a pregnancy complication characterized by pruritus, elevation in liver enzymes and concentration of serum bile acids (SBA). In the current study, we aimed to investigate the relationship after treatment of ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with ICP between pruritus and the level of alanine aminotransferase (ALT) and SBA.

Methods: A total of 30 pregnant diagnosed with ICP in the Gastroenterology outpatient clinic of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital were enrolled in the study in 2018. Data including patient age, pregnancy week, delivery week, pruritus score, level of SBA and ALT levels were recorded.

Results: The mean age of pregnant was 29.9±6.5 and the mean week of pregnancy was 31.8±3,74. There was no significant difference in terms of ALT level between before and after period of UDCA treatment (106.13 ± 91.27 vs. 45.8 ± 35.76 U / L, p = 0.87, respectively). A significant difference was observed in terms of ALT level between postpartum period and post-UDCA treatment (22.2 ± 5.79 vs. 45.8 ± 35.76 U / L, p = 0.002, respectively). There was a significant difference in terms of visual analog scores between before and after period of UDCA treatment (6.6 ± 1.44 vs. 2.03 ± 1.49, p = 0.02, respectively).

Conclusion: The treatment of UDCA in ICP positively effects on level of pruritus, but does not contribute to regression of ALT level.

Key Words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, Pruritus, Serum bile acid level, Alanine Amino Transferase.

Received: 12.27.2019

Accepted: 07.13.2020

ORCID IDs: N.E. 0000-0002-7921-3169, Ç.A. 0000-0003-3370-9879, S.Ç. 0000-0003-0226-6825, M.K. 0000-0002-3063-8748

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Nergiz Ekmen, MD Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji, Ankara, Türkiye E-posta: dr_nergisekmen@hotmail.com

©Telif Hakkı 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2021.40>

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), dünya çapında %0.2-2 arasında insidansa sahip olup gebeliğe spesifik en yaygın karaciğer hastalığıdır. GİK, tipik olarak ikinci trimester sonunda veya üçüncü trimester başlangıç gösteren ve diğer nedenlerle açıklanamayan kaşıntı, artmış serum safra asit (SSA) ve/veya karaciğer transaminaz değerleri ile birlikte postpartum dönemde spontan olarak biyokimyasal ve klinik düzelmeye ile karakterize bir hastalıktır (1,2). Hastalık fetal distres, mekonyum ile boyanmış amniyotik sıvı, erken doğum ve ölüm doğum gibi komplikasyonlara yol açabilir (1,2).

GİK tanısı bir dışlama tanısı olup doğumdan sonra kaşıntı ve laboratuvar parametrelerinin düzelmesi ile doğrulanır. GİK'te çoğunlukla alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri yükselmektedir ve bu yükseklik SSA artışına 1-2 hafta kadar öncülük etmektedir (3). Bu hastalığın klasik maternal bulgusu ise döküntünün eşlik etmediği kaşıntıdır ve bu kaşıntıyı iyileştirmek için ursodeoksikolik asit (UDCA) tedavisi, araştırmacılar tarafından yaygın kabul görmüştür (4). Geleneksel Çin tıbbında herbalistler ve klinisyenler tarafından UDCA'nın karaciğer hastalığının tedavisinde kullanımı yüzyıldan daha öncesine dayanmaktadır. Safra taşlarını çözme etkinliğini keşfetmeden önce birincil olarak karaciğer toniği olarak kullanılmıştır (5,6). UDCA; koloretik, immunomodulan, sitoprotektan bir madde olarak ve safra asiti havuzu içerisindeki değişiklikleri içine alan destekleyici ve çeşitli kompleks mekanizmalar yoluyla karaciğer üzerinde etkisini göstermektedir (7). UDCA'nın GİK'te yaygın kullanımına rağmen klinikte yararı az miktarda bulunmuştur (3). Yeterli kanıt olmamasına rağmen UDCA'nın gebelik komplikasyonlarından fetüsü koruduğu savunulmaktadır (5,8).

Çalışmamızda GİK'te UDCA tedavisinin kaşıntı ve ALT düzeyi üzerine etkisini inceledik.

YÖNTEMLER

2018 yılında Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine GİK ön tanısı ile yönlendirilen 92 gebe analiz edildi. Bu hastalardan açlık SSA düzeyi $>10 \mu\text{mol/L}$, batin ultrasonunda (USG) hepatobiliyer obstruksiyonu olmayan ve kaşıntısı olan 43 gebeye GİK tanısı konuldu. Dışlama kriteri olarak hastaların 18 yaş altı, gebelik haftasının 20 haftanın altında veya 40 hafta 6 gün üzerinde olması, üçüz veya daha fazla çoğul gebelik, başvurudan sonraki 48 saat içinde doğum kararı verilmesi, UDCA içeriğine allerji, fetal-letal anomali olması olarak belirlendi ve bu kriterlerden biri veya daha fazlasına sahip olan 13 gebe çalışmaya dahil edilmedi. 37. gebelik haftasından önce doğum gerçekleşmesi durumu preterm eylem olarak kabul edildi. Hastaların yaşı, gebelik haftası, doğum haftası, kaşıntı skoru, serum SSA ve ALT düzeyi kayıt edildi. Hastalardan UDCA tedavisi öncesi bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Kaşıntı şiddetini değerlendirmek için Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastaların VAS skorunu değerlendirmek için "kaşıntı durumunuzu 0 (kaşıntı yok) ile 10 (en dayanılmaz kaşıntı) arasında değerlendirir misiniz?" şeklinde soru soruldu. Oral yoldan 15 mg/kg UDCA (Ursofalk, Ali Raif ilaç, Türkiye) başlanıp, tedavinin 10. gününde VAS ve serum ALT değerleri analiz edildi.

Hastaların laboratuvar incelemeleri, mevcut hastanenin merkez laboratuvarında yapıldı. UDCA için, 8 saatlik açlık sonrası spektrofotometrik yöntem ile serum SSA düzeyine bakıldı ve normal düzeyi $<10 \mu\text{mol/L}$ olarak kabul edildi. ALT için venöz kan örnekleri biyokimya tüpüne toplandı ve otomatik kan analizatör cihazında analiz edildi. ALT değeri, hastane biyokimya laboratuvarı tarafından kabul edilen referans aralığına göre değerlendirildi.

Bu çalışma prospektif, kesitsel ve tek merkezli bir çalışma olup etik kurul onayı Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinden alınmıştır (Onay numarası: KAEK 2018/07)

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (Ver 24.0, Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

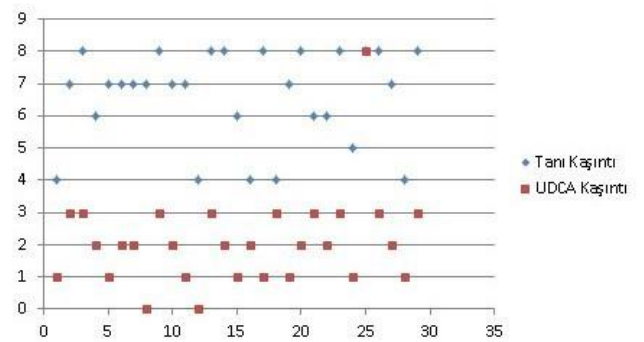
Bu çalışmada, uygun kriterleri taşıyan 30 gebe mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 29.9 ± 6.5 , ortalama gebelik haftası $31.8\pm 3,74$ idi. Hastaların hepsi tekil gebelik idi. UDCA tedavisi öncesi ALT değeri (106.13 ± 91.27 U/L) ile tedavi sonrası ALT değeri (45.8 ± 35.76 U/L) anlamlı fark izlenmedi ($p=0.87$). Hastaların doğum sonrası ALT değeri 22.2 ± 5.79 U/L olarak tespit edilmiş olup, UDCA tedavisi sonrası ALT değeri arasında anlamda fark izlendi ($p=0.002$). Tedavi öncesi VAS kaşıntı skoru ($6,6\pm 1,44$) ile tedavi sonrası ($2,03\pm 1,49$) VAS kaşıntı skorları arasında anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p=0.02$). 30 hastanın 20'si (%66.7) normal doğum haftasında olup 10 (%33.3) hasta erken doğum olarak kabul edildi. Erken doğum yapan hastalar ile normal doğum haftasına sahip hastalar arasında tanı anında, UDCA tedavisi sonrası ve doğum sonrasında ALT ve VAS değeri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Doğum dönemine göre bu bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Doğum dönemine göre ALT ve VAS bilgileri

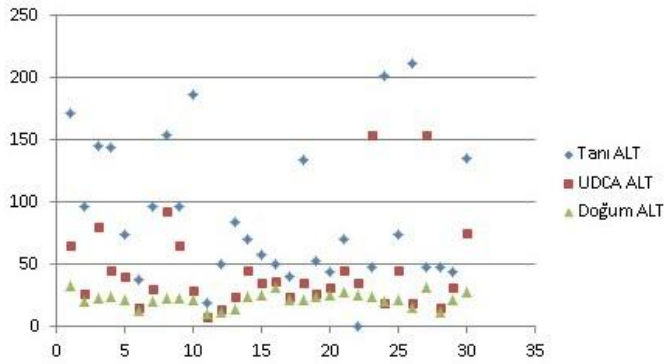
Değişkenler	Erken doğum (n=10) (Ort±ss)	Normal doğum (n=20) (Ort±ss)	P değeri*
ALT (U/L)			
Tanı anında	86±58.98	114.77±102.12	0.415
Tedavi sonrası	50.89±44.72	43.61±32.20	0.910
Doğum sonrası VAS (1-10)	22.78±6.06	21.95±5.81	0.649
Tanı anında	7.11±1.27	6.47±1.50	0.267
Tedavi sonrası	2.55±2.13	1.81±1.12	0.466

*: Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p değeri 0.05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ort: Ortalama, ss: standart sapma, ALT: Alanin Aminotransferaz, VAS: Vizüel analog skala.

GİK tanısı alan gebelerin ortalama SSA düzeyi 37.72 ± 23.28 ($10-99$) $\mu\text{mol/L}$ tespit edildi. SSA düzeyi gebelerin 20'sinde (%66.7) $<40 \mu\text{mol/L}$, 10 gebede (%33.3) $>40 \mu\text{mol/L}$ şeklinde idi. SSA düzeyi $<40 \mu\text{mol/L}$ olan hastaların 4'ünde (%20), $>40 \mu\text{mol/L}$ olan hastaların 6'sında (%60) erken doğum gözlemlendi. SSA düzeyi ile erken doğum arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.045$). Döneme göre VAS ve ALT değerleri figüre 1 ve 2'de gösterilmiştir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Tanı anında ve UDCA tedavi sonrası VAS skorları



Şekil 2. Tanı anında, UDCA tedavisi ve doğum sonrası ALT değerleri

TARTIŞMA

Bu çalışmada, GİK'te UDCA tedavisinin kaşıntı ve ALT değeri üzerine etkisini araştırdık. UDCA tedavisi ile VAS skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptamamıza rağmen ($p=0.02$), ALT değerinde anlamlı fark saptamadık ($p=0.87$).

GİK tanısında rölatif SSA ve transaminaz seviyeleri tartışmalıdır çünkü hangisinin en iyi prognostik faktör olduğu henüz belirlenmemiştir (9). Bu hastalık fetal büyüme ve gelişmeyi tehdit ederek intrauterin fetal stres, intrauterin ölüm, neonatal hipoksi, iskemi ve asfiksiye neden olabilir (10). Ayrıca, sadece SSA konsantrasyonunun $>100 \mu\text{mol/L}$ olması bile gebelerde ölü doğum riskinin arttırdığı saptanmıştır, lakin geçmişte kabul edilen görüş GİK'te ölü doğum riskinin arttığı yönündeydi (11,12).

UDCA, az miktarlarda insanda var olan ve doğal olarak ortaya çıkan bir safra asidi olup, primer bilier kolanjit, primer sklerozan kolonjit, safra taşı, safra çamuru da dâhil olmak üzere GİK tedavisinde kullanılmaktadır (13). Bu hastalıkların tedavisinde geniş kullanımına rağmen sadece primer bilier kolanjitin tedavisinde FDA tarafından onay almıştır (14). UDCA, birkaç mekanizma ile kolestatı düzeltmektedir. Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir: 1- Safra asidi taşıyıcı ve hepatik metabolizan enzimlerin regülasyonunda artış yoluyla biliyer safra asidi salgısında artış 2- Posttranskripsiyonel mekanizmalar yoluyla hasarlı hepatosellüler sekresyonun stimülasyonu, 3- Safra asit sitotoksitesine karşı safra yolu epitelindeki kolanjiositlerin korunması ve plazma membran stabilizasyonu 4- Safra asidinin yol açtığı apoptozise karşı hepatositi koruma (7,15). UDCA öncelikli olarak maternal semptomları ve biyokimyasal testleri düzeltmek için GİK tedavisinde önerilmektedir (16). Chapple ve ark.'nın 2019'da yaptığı bir meta-analize göre, GİK'te SSA konsantrasyonunun $>100 \mu\text{mol/L}$ olması ölüm doğum riskini, $>40 \mu\text{mol/L}$ olması ise erken doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (17). Bacq ve ark.'nın çalışmasında, GİK'te UDCA tedavisinin kaşıntı skorunda ve karaciğer transaminaz düzeylerinde gerilemeye yol açtığı bulunmuştur (18). On iki randomize kontrollü çalışmanın incelendiği 662 GİK tanılı gebenin dahil edildiği yakın zamanda yapılan bir metaanalize göre UDCA tedavisi ile SSA konsantrasyonları, serum aminotransferaz seviyelerinde düşüş ve kaşıntı şikâyetinin düzelmesi ilişkili bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz bulgular kaşıntı ve SSA düzeyi ilişkisi bu çalışmaları destekler nitelikteydi.

Günümüzde, GİK'te ALT düzeyi ile erken doğum ve ölü doğum arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir (11). Son zamanlarda yapılan randomize plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada UDCA tedavisi sonucunda perinatal olumsuz sonuçları (ölü doğum, erken doğum, fetal distres gibi) azaltmada etkili olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada tedavi sonrası VAS skorunda en az 3 cm azalma klinik olarak anlamlı düzelme olarak kabul edilirken 0,5 cm'lik azalma ise klinik olarak anlamlı kabul edilmemiş ve UDCA'nın maternal kaşıntı semptomları ve ALT düşüşünde klinik olarak anlamlı bir etkisi gösterilmemiştir.

Ek olarak, bu çalışmada UDCA ile SSA konsantrasyonlarında azalma saptanmamıştır. Bu durumun nedeni olarak şu mekanizma gösterilmiştir: Enzimatik yöntemler total SSA düzeyini saptamada kullanılmaktadır ve bu yöntemler sentetik UDCA ile birlikte fetal komplikasyonlarda rol oynayan patolojik olarak yükselmiş kenodeoksikolik ve kolik asit miktarlarını ölçmektedir.

UDCA tedavisi ile de serum kenodeoksikolik ve kolik asit oranı düşerken, ilaç serum konsantrasyonlarının artışının total SSA miktarı artışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (20). Bu çalışmada bazı sınırlayıcı faktörler dikkati çekmektedir. Öncelikle, hasta sayısı 30 olup bahsedilen çalışmalara göre az sayıdadır. İkinci olarak, UDCA tedavisi sonrası SSA düzeyleri bakılmamıştır. Diğer bir sınırlayıcı faktör ise plasebo kontrol grubunun olmamasıdır.

SONUÇ

GİK tanısı alan gebeler, fetal ve maternal açıdan yüksek riskli grubu oluşturduğundan dolayı yakın takibi gereklidir. Maternal morbidite açısından kaşıntının en belirgin şikâyet olarak karşımıza çıktığını düşünürsek, UDCA tedavisinin sadece laboratuvar değerleri üzerine etkisinin dışında hasta açısından büyük öneme sahip kaşıntı üzerinde belirgin etkisinin olduğunu ve karaciğer enzim düzeyinden bağımsız olarak tedavinin bu yönden de değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. UDCA tedavisinin kaşıntı üzerine etkisini değerlendirmenin yanında maternal, fetal ve erken doğum komplikasyonları üzerine etkisini araştırmak amacıyla geniş popülasyonlu ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012–21.
2. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2049–66.
3. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109: 282–8.
4. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD000493.
5. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19(31): 5029–34.
6. Makino I, Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(6): 659–64.
7. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Croceni FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci* 2011; 121(12): 523–44.
8. Shen Y, Zhou J, Zhang S, Wang XL, Jia YL, He S, et al. Is it necessary to perform the pharmacological interventions for intrahepatic cholestasis of pregnancy? A Bayesian network meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2019; 39: 15–26.
9. 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: 240–5.
10. Günaydin B, Bayram M, Altuğ M, Cevher S and Bozkurt N. Retrospective analysis of maternal, fetal, and neonatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy at Gazi University. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 583–586.
11. Ovdadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 899–909.

12. Puljic A, Kim E, Page J. 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: 667.
13. Carey EJ, Lindor KD. Current pharmacotherapy for cholestatic liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 2473–2484.
14. Achufusi TGO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. [Updated 2019 Sep 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.
15. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 318–28
16. 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: 180–87.
17. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 849-860.
18. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492–501.
19. 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.
20. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012; 344: e3799.