



Zwangerschap en inflammatoire darmziekten

Auteur:

prof. dr. C.J. van der Woude, Erasmus MC Rotterdam
drs. A. de Lima, MSc, arts-onderzoeker MDL in het Erasmus MC

Auteursinfo:

Janneke van der Woude studeerde geneeskunde aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Zij volgde de opleiding tot Maag-, Darm- en Leverarts (MDL-arts) in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Daar promoveerde zij in 2004 op het onderzoek apoptosis bij (pre)maligne afwijkingen van het maag-darmkanaal. Sinds 2001 is zij staflid en hoofd inflammatoire darmziekten van de MDL-afdeling in het Erasmus MC Rotterdam. Zij heeft speciale belangstelling voor zwangerschap en inflammatoire darmziekten.

Op 1 mei 2015 is **Alison de Lima** als AIOS MDL begonnen aan de vooropleiding interne geneeskunde in het Ikazia ziekenhuis te Rotterdam. Tot die tijd was ze verbonden aan de afdeling MDL van het Erasmus MC. Naar verwachting promoveert zij in december 2015. Het onderwerp van haar thesis is 'IBD en zwangerschap'.

Review:

dr. B. Oldenburg, MDL-arts, UMC Utrecht

Inhoud

Algemene cursusinformatie

Inleiding

Leerdoelen

Werkwijze

- Accreditatie

Inventarisatie

Diagnostiek

- Zwangerschapsuitkomsten
- Coloscopie en sedatie
- Trombose

Medicatie tijdens zwangerschap

- Aminosalicylaten
- Budesonide
- Corticosteroïden
- Thiopurines
- Methotrexaat
- Monoklonale antistoffen tegen TNF-alfa
- Metronidazol en ciprofloxacine

Adviezen

- Erfelijkheid
- Vruchtbaarheid
- Aangeboren afwijkingen
- Ziekteactiviteit tijdens de zwangerschap: wat dan?

- Indien medicatie niet meer aanslaat
- Modus partus
- Borstvoeding
- Corticosteroïden (prednison, prednisolon)
- Thiopurines
- Anti-TNF

Evaluatie

Referenties

Algemene cursusinformatie

Vrouwen met een bekende inflammatoire darmziekte (IBD) kunnen een zwangerschapswens hebben en een voor de zwangerschap rustige Crohn of colitis ulcerosa (CU) kan tijdens de zwangerschap actiever worden. Daarom is het belangrijk deze wensen op tijd met uw patiënt te bespreken, zodat hiermee rekening kan worden gehouden in de behandeling.

In het eerste deel van de cursus worden diagnostiek, behandeling en medicatie tijdens de zwangerschap besproken. Vervolgens komen erfelijkheid, vruchtbaarheid, de manier van bevallen en borstvoeding aan de orde.

Inleiding

De chronische darmziekten colitis ulcerosa (CU) en de ziekte van Crohn, kortweg inflammatoire darmziekten (IBD) genoemd, worden vaak gediagnosticeerd op de vruchtbare leeftijd. Tijdens een actieve fase van de IBD is de vruchtbaarheid afgenomen. De ziekten kunnen ook de uitkomst van een eventuele zwangerschap negatief beïnvloeden. Daarom is het voor de behandelaar van belang op de hoogte te zijn van een eventuele zwangerschapswens van de patiënt, zodat hier in de behandelstrategie rekening mee kan worden gehouden.

Vanuit de Europese Crohn- en Colitis-organisatie (ECCO) is in 2010 een consensus¹ verschenen over reproductie bij inflammatoire darmziekten en eind 2014 is hiervan een herziening verschenen. Ook zijn tijdens de najaarsvergadering (oktober, 2014) van de Nederlandse Vereniging van Gastro-enterologie (NVGE) de herziene CBO-richtlijnen Nederland besproken. In deze e-learning worden de laatste inzichten besproken met betrekking tot zwangerschap bij patiënten met een inflammatoire darmziekte.

Leerdoelen

Na deze e-learning:

- weet je wat tijdens een preconceptioneel consult aan de orde dient te komen met betrekking tot inflammatoire darmziekten en zwangerschapswens
- ken je de geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn tijdens de zwangerschap
- weet je welke medicatie kan worden gecontinueerd tijdens de zwangerschap
- ken je het effect van een actieve ziekte op de uitkomst van de zwangerschap en weet je hoe te handelen indien de ziekte actief wordt tijdens de zwangerschap
- kun je advies geven over de modus partus
- kun je advies geven over borstvoeding en medicatiegebruik

Werkwijze

In deze cursus wordt de leerstof gepresenteerd en gedemonstreerd aan de hand van praktijkvoorbeelden. De e-learning bevat onder andere een aantal fragmenten, waarin Alison de Lima belangrijke theorie illustreert aan de hand van twee patiënten. Aan het einde van de cursus heb je de mogelijkheid deze presentaties als pdf te downloaden en op te slaan/uit te draaien.

Onderin de filmkaders zie je een balk waarmee je de presentatie kunt starten en onderbreken. Je kunt daar ook:

- high definition (HD) aan en uit zetten
- de presentatie vergroten naar full screen (met de vier pijltjes)
- het geluidsniveau bepalen (met de verticale streepjes)

De tekst wordt afgewisseld met toetsvragen. Om voor de cursus te slagen, moet je minimaal 60% van de toetsvragen juist beantwoorden. Lukt dat niet, kun je de e-learning opnieuw starten.

De gehele cursus neemt ongeveer twee uur in beslag. We wijzen je erop dat de adviezen gegeven in deze cursus berusten op wetenschappelijk onderzoek en richtlijnen. Daardoor kunnen deze afwijken van SmPC's. Soms kan het nodig zijn dit met patiënten te bespreken.

Accreditatie

De cursus is bedoeld voor de volgende doelgroep:

- (Specialistisch) IBD-verpleegkundigen

Deze cursus is geaccrediteerd door de V&VN MDL (*NNIC valt hieronder*).

Wanneer je voldoende scoort, worden uw accreditatiepunten automatisch bijgeschreven.

Inventarisatie

In een inleidende casus wordt realistische klinische geschetst. Aan de hand van de casus worden je inventarisatievragen gesteld, zodat je een beeld krijgt van jouw huidige kennis over IBD bij zwangere vrouwen. Aan het einde van de cursus krijg je deze vragen nogmaals te zien, maar dan met de antwoorden van de auteur van deze cursus. Je kunt dan zien wat je van deze cursus hebt geleerd.

De inventarisatievragen tellen niet mee voor uw score.

Casus Mevrouw Van Doorn

De 27-jarige mevrouw Van Doorn met blanco voorgeschiedenis wordt verwezen in verband met bloedverlies per anum en een toegenomen defecatiefrequentie. Zij is op dat moment 17 weken zwanger. De defecatiefrequentie is bij presentatie 10 maal per dag, met kleine beetjes ontlasting per keer en iets bloedbijmenging. Haar tweelingzus blijkt een colitis ulcerosa te hebben. Er is geen sprake van koorts (temperatuur 36,6° C) of tachycardie (pols 56/min).

Het lichamelijk onderzoek laat behoudens de bekende zwangerschap geen bijzonderheden zien, met name zijn er geen perianale afwijkingen.

Het laboratoriumonderzoek is als volgt: CRP 1 mg/L, Hb 7,2 mmol/L, geen leuko- of trombocytose.

Het obstetrisch onderzoek, uitgevoerd door de gynaecoloog, is zonder afwijkingen.

Je denkt aan een IBD of een infectieuze (entero)colitis.

Inventarisatievraag

\$Ter info: de cursist krijgt de antwoorden pas aan het einde van de e-learning te zien en kan ze daar vergelijken met de antwoorden die hij/zij hier zelf invult.\$

Kan coloscopie worden uitgevoerd tijdens zwangerschap?

Ja.

Toelichting

Coloscopie kan tijdens alle fasen van de zwangerschap worden uitgevoerd, ook onder sedatie. In het tweede en derde trimester moet de zwangere in linker zijligging liggen om compressie van de vena cava te voorkomen.

Bij de darmvoorbereiding wordt het gebruik van natriumfosfaatpreparaten afgeraden.

Polyethylene glycol electrolyte (PEG) wordt in principe niet opgenomen en kan daarom worden voorgeschreven tijdens de zwangerschap.^{1,2}

Over voorbereiding met natriumfosfaatpreparaten zijn geen gegevens bekend. Er is echter een potentieel schadelijk effect. Derhalve dienen deze preparaten niet gebruikt te worden.

Zwangere vrouwen in het tweede of derde trimester dienen op de linkerzij te liggen, om zo het risico op vena cava-compressie te reduceren.

Midazolam passeert de menselijke placenta, maar foetale serumspiegels zijn 1/3 tot 2/3 van de maternale spiegel. In principe kan dit worden voorgeschreven tijdens de zwangerschap; in het eerste trimester alleen geven indien noodzakelijk.

Propofol kan zonder verhoogd risico worden toegediend, maar dit moet wel onder strikte controle van een anesthesist gebeuren, gezien de smalle therapeutische breedte.

Naloxon, een antagonist voor opiaten, passeert de placenta binnen 2 minuten na intraveneuze toediening, maar lijkt geen teratogeen effect te hebben.⁴

Fentanyl geeft geen verhoogde risico's gedurende de zwangerschap en wordt regelmatig voorgeschreven tijdens een bevalling.

Inventarisatievraag

Het modus partus-advies bij een IBD-patiënte is altijd vaginaal, tenzij er obstetrische overwegingen zijn om een keizersnede te verrichten.

Bij de meeste zwangeren is er geen contra-indicatie om vaginaal te bevallen ten gevolge van hun IBD. Er zijn twee uitzonderingen:

1. Bij patiënten met (actieve) perianale (fistelende) ziekte wordt aanbevolen een sectio te verrichten.¹
2. Met betrekking tot patiënten met een ileoanale pouch is de literatuur niet eenduidig. Mogelijk hebben deze patiënten meer kans op fecale incontinentieklachten na een vaginale kunstverlossing, een perineumruptuur of een episiotomie. Daarom wordt geadviseerd om in overleg met de patiënte en de obstetricus bij nullipara een sectio te overwegen.²⁻⁵

Patiënten met een ileo- of colostoma kunnen vaginaal bevallen, maar, zoals in de meeste zwangerschappen, is de obstetrische noodzaak om een sectio uit te voeren, leidend.⁶

Inventarisatievraag

Wat zijn de gevolgen van de meest gebruikte medicatie voor de behandeling van inflammatoire darmziekte op borstvoeding?

Bij de meeste medicatie voor IBD mag borstvoeding gegeven worden. Ook kan borstvoeding mogelijk bescherming bieden tegen ontwikkeling van IBD bij het kind.

- Ook aan vrouwen met een inflammatoire darmziekte wordt geadviseerd om borstvoeding te geven. Borstvoeding heeft voor het kind gezondheidsvoordelen op de lange en korte termijn en mogelijk beschermt borstvoeding tegen het ontwikkelen van IBD.
- In het algemeen wordt aangenomen dat de IBD-medicatie gebruikt tijdens borstvoeding weinig gezondheidsrisico's oplevert voor het kind. Deze inschatting is echter gebaseerd op beperkte data.
- Corticosteroiden (prednison, prednisolon): het gebruik van prednison tijdens borstvoeding levert geen gezondheidsrisico's op voor het kind. Wel kan worden overwogen te wachten met borstvoeding tot 4 uur na inname van de prednison.
- Thiopurines: metabolieten zijn aangetoond in moedermelk, maar slechts in lage concentraties. Tot op heden zijn er geen negatieve uitkomsten beschreven bij

kinderen die borstvoeding kregen tijdens het gebruik van thiopurines door de moeder.

- Anti-TNF: infliximab wordt gevonden in de moedermelk. De spiegels in de moedermelk bereiken een piekwaarde 3 dagen na de infusie met infliximab. Ook bij het gebruik van adalimumab worden spiegels gemeten in de moedermelk. Het is onduidelijk wat de invloed hiervan is op het kind: er wordt echter van uitgegaan dat de invloed op het kind beperkt is.

In deze cursus worden af en toe reflectievragen gesteld. Deze zijn bedoeld om je extra te laten nadenken over bepaalde onderwerpen. Deze vragen worden niet beoordeeld. Ook de open vragen tellen niet mee voor jouw score.

Diagnostiek

De diagnostiek bij zwangeren met een verdenking IBD verschilt niet wezenlijk van niet-zwangeren. Wel is het van eminent belang om bij een zwangere patiënte de diagnose snel te krijgen om op korte termijn een inductiebehandeling te kunnen inzetten. Een actieve ziekte kan de zwangerschapsuitkomst namelijk negatief beïnvloeden.

De waarde van het gebruik van het fecaal calprotectine tijdens de zwangerschap is nog onbekend. In het algemeen zal bij het verhogen van het calprotectine beeldvormend onderzoek noodzakelijk zijn om de ernst en uitbreiding van de inflammatoire darmziekte te beoordelen. Dit ook omdat er bij de behandeling van een zwangere IBD patiënte – net als bij een niet-zwangere – een objectieveerbare reden moet zijn om medicatie te starten dan wel aan te passen.

Zwangerschapsuitkomsten

Vrouwen met een IBD hebben een verhoogd risico op kinderen die te vroeg geboren worden, te licht zijn en te klein zijn ten opzichte van het aantal weken zwangerschap; dit geldt zowel voor M. Crohn-patiënten als voor patiënten met een colitis ulcerosa.⁹⁰⁻⁹⁷

Daarnaast vinden bij meer vrouwen dan in de algehele populatie sectio's plaats: zowel geplande (bijv. bij M. Crohn met perianale afwijkingen), maar ook als spoedindicatie.^{92,93,97-101}

Ziekteactiviteit tijdens conceptie en zwangerschap is een risicofactor voor een ongewenste zwangerschapsuitkomst.^{91,93,95}

IBD heeft geen invloed op de kinderen die à terme zijn geboren. Zo hebben kinderen van IBD-moeders geen afwijkende APGAR-scores en of meer opnames op de neonatale intensive care dan kinderen van niet-IBD-moeders.¹⁰¹⁻¹⁰³

Vraag 1 (MC-radio)

Is de volgende stelling waar of niet waar?

Stelling: negatieve zwangerschapsuitkomsten (bijv. vroeggeboorte, miskramen en laag geboortegewicht) komen bij IBD-patiënten vaker voor dan in de algemene populatie

A: is waar

A is goed.

B: is niet waar

B is fout.

Coloscopie en sedatie

Coloscopie kan zonder verhoogd risico worden uitgevoerd. Wel moet de darmvoorbereiding worden aangepast en moet rekening worden gehouden met de zwangere uterus.

Polyethylene glycol electrolyte (PEG-)oplossingen worden in principe niet opgenomen en kunnen daarom zowel in orale vorm als als klysmata worden voorgeschreven tijdens de zwangerschap.^{1,2}

Over voorbereiding met natriumfosfaatpreparaten zijn geen gegevens bekend. Er is echter een potentieel schadelijk effect. Derhalve dienen deze preparaten niet gebruikt te worden.

Zwangere vrouwen in het tweede of derde trimester dienen op de linkerzij te liggen, om het risico op vena cava-compressie door de zwangere uterus te reduceren.

Ook sedatie is niet gecontra-indiceerd. Benzodiazepines (diazepam en midazolam) dienen met name in het eerste trimester vermeden te worden.³ Midazolam passeert de menselijke placenta, maar foetale serumspiegels zijn 1/3 tot 2/3 van de maternale spiegel.

Propofol kan zonder verhoogd risico worden toegediend, maar dit moet wel onder strikte controle van een anesthesist gebeuren, gezien de smalle therapeutische breedte.

Naloxon, een antagonist voor opiaten, passeert de placenta binnen 2 minuten na intraveneuze toediening, maar lijkt geen teratogeen effect te hebben.⁴

Fentanyl geeft geen verhoogd risico gedurende de zwangerschap en wordt regelmatig voorgeschreven tijdens de bevalling.

Vraag 2 (MC-radio)

In welke houding dienen zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester te liggen bij een coloscopie?

A: op de rug

A is fout.

B: op de linkerzij

B is goed. Hiermee wordt het risico op cava-compressie door de zwangere uterus verkleind.

C: op de rechterzij

C is fout.

D: dat is afhankelijk van de persoonlijke voorkeur

D is fout.

Trombose

Bij IBD-patiënten die niet zwanger zijn is het risico op trombose al drie tot vier maal verhoogd is en bij een opvlamming acht keer. Bij zwangere IBD-patiënten is het risico op trombose begrijpelijkerwijs nog hoger.¹⁰⁴

Zwangeren met IBD hebben een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in vergelijking met de gezonde zwangere populatie.

Low molecular weight heparin (LMWH) in een profylactische dosering reduceert het risico op VTE met 60-70%. Er is aangetoond dat LMWH zonder verhoogd risico kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Bij een opname in verband met een opvlamming of sterke verdenking op IBD is bij zwangeren, net als bij alle andere IBD-patiënten die worden opgenomen met een opvlamming, tromboseprofylaxe geïndiceerd.

Vraag 3 (MC-radio)

Gezien de differentiële diagnose overweegt de specialist verder onderzoek. Wat kun je nu het beste doen?

A: inzetten feceskweken, bepalen fecaal calprotectine en alvast aanvragen endoscopisch onderzoek

A is goed.

B: alleen het bepalen van het fecaal calprotectine

B is fout. Dit antwoord is niet het beste, omdat je ook een infectieuze diarree wilt uitsluiten door middel van feceskweken.
C: maken van een CT-scan
C is fout.

Casus Mevrouw Van Doorn – vervolg

De behandelaar laat mevrouw Van Doorn meteen feces inleveren voor PCR en bepaling van calprotectine. Ook wordt alvast een sigmoïdscopie ingepland over zeven dagen. Mevrouw Van Doorn vraagt of ze een roesje kan krijgen. Haar tweelingzus heeft dit onderzoek ook gehad en heeft het als traumatisch ervaren.

Vraag 4 (MC-radio)

Welke van de onderstaande middelen ter darmvoorbereiding zijn gecontra-indiceerd?

A: natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat

A is fout.

B: macrogol/elektrolyten

B is fout.

C: natriumfosfaat oraal

C is goed. Er is een contra-indicatie voor middelen waar natriumfosfaat in zit, zoals Phosforal-drink. Dit heeft mogelijk schadelijke effecten.

Twee patiënten

Alison de Lima heeft de casuïstiek over mevrouw Sanders en mevrouw Meijer (aan het einde van deze cursus) geleverd. Een aantal passages uit deze casuïstiek tonen we je op beeld, andere staan in geschreven vorm in deze cursus.

Bekijk nu eerst het fragment waarin mevrouw De Lima zichzelf voorstelt. Zij spreekt het publiek telkens aan met 'U'. In die gevallen wordt de (hoofd)behandelaar bedoeld – dat kan dus ook de specialist zijn.

Wellicht ten overvloede attenderen we je er nogmaals op dat je de video's in deze e-learning op je gehele beeldscherm kunt projecteren door te klikken op de '4 pijltjes' rechtsonder in het videokader.

vimeo.com/ewise/review/108770372/c113563ce0

\$Ter info: als u op deze link klikt, ziet u het videofragments\$

We beginnen met de casus van mevrouw Sanders, een jonge vrouw met M. Crohn en een zwangerschapswens. Lees de eerste passage.

Casus 1 Mevrouw Sanders, een jonge vrouw met M. Crohn en een zwangerschapswens

Op het spreekuur komt de 22-jarige mevrouw Sanders. Zij is sinds vijf jaar bekend met de ziekte van Crohn, en jij kent haar sinds haar 18^e jaar.

Mevrouw Sanders heeft een ileocolitis zonder fistels of stricturen. Zij gebruikt al jaren dagelijks 100 mg azathioprine en daarmee was de ziekte jarenlang onder controle. Bij dit bezoek echter, gaat het minder goed. Ze klaagt over pijn in de buik en een toegenomen defecatiefrequentie. Daarnaast heeft zij veel last van de gewrichten, met name de polsen. Ze herkent dit van de eerste keer dat de ziekte zich presenteerde.

Er wordt diagnostiek ingezet: algemeen bloedonderzoek en fecesonderzoek naar calprotectine. Voor de zekerheid wordt er ook een feceskweek genomen op de bekende verwekkers. De feceskweek is negatief. Het bloedonderzoek toont geen bijzonderheden

behalve een licht verhoogd CRP van 17 mg/L. Het fecaal calprotectine is verhoogd (950) en de behandelaar besluit een colonoscopie te verrichten (figuur 1).



Figuur 1 Resultaat colonoscopie bij mevrouw Sanders. Dit is een van de beelden die tijdens de colonoscopie gemaakt zijn.

De colonoscopie wijst het volgende uit. Het rectum en de eerste 15 centimeter van het sigmoïd tonen normale mucosa, daarna echter wisselt de gezonde mucosa af met erythemateuze, oedemateuze mucosa met afteuze laesies en een granulair aspect. Ondanks enige fecale verontreiniging, past het beeld bij een exacerbatie van de ziekte van Crohn. Wegens pijnklachten is er gekeken tot in het colon ascendens en is het terminale ileum niet bereikt.

De klachten van mevrouw Sanders lijken te berusten op een exacerbatie van de ziekte van Crohn.

Na de scopie wordt tijdens het spreekuur samen met mevrouw Sanders een behandelplan opgesteld.

Vraag 5 (MC-radio)

Is het op dit moment van belang om navraag te doen naar een eventuele kinderwens?

A: ja

A is goed. Een actuele kinderwens is een belangrijke overweging op dit punt. Methotrexaat zou gezien de klachten van mevrouw een goede keuze zijn, maar wanneer er een kinderwens is, kan er beter voor een alternatief gekozen worden, zoals anti-TNF.

Het vervolg van deze casus staat in de volgende paragraaf.

B: nee

B is fout.

Medicatie tijdens zwangerschap

Een ziekte in remissie tijdens de conceptie en tijdens de zwangerschap is het meest belangrijk voor een goede uitkomst van een zwangerschap. Daarom dient de meeste medicatie te worden gecontinueerd tijdens de zwangerschap. Van de meeste IBD-medicatie is bekend dat er geen negatieve uitkomsten zijn te verwachten bij het gebruik tijdens conceptie en tijdens de zwangerschap (tabel 1).² Daarom kunnen de meeste geneesmiddelen zonder verhoogd risico worden gecontinueerd. Methotrexaat en thalidomide zijn echter absoluut gecontra-indiceerd vanaf 6 maanden voor de zwangerschap.

Met uitzondering van bovenstaande middelen is de medicamenteuze behandeling tijdens de zwangerschap volgens de richtlijnen.

Tabel 1 Medicatie tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Medicatie	Tijdens zwangerschap	Tijdens borstvoeding
mesalazine	laag risico	laag risico
sulfasalazine	laag risico	laag risico
corticosteroiden	laag risico, weinig data budesonide	laag risico, 4 uur uitstel wordt aangeraden
thiopurines	laag risico weinig data 6-TG	laag risico
anti-TNF-medicatie	laag risico	waarschijnlijk laag risico, weinig data
methotrexaat	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd
metronidazol	niet in eerste trimester	te vermijden
ciprofloxacine	niet in eerste trimester	te vermijden

Bron: C.J. van der Woude

Vraag 6 (match)

Geef van de genoemde medicamenten (rechts) aan in hoeverre ze kunnen worden voorgeschreven aan een zwangere vrouw?

laag risico
niet in eerste trimester
gecontra-indiceerd

methotrexaat
mesalazine
corticosteroiden
metronidazol
anti-TNF-medicatie

Je hebt elk medicijn naar de juiste bak gesleept.

Medicatie	Tijdens zwangerschap	Tijdens borstvoeding
mesalazine	laag risico	laag risico
sulfasalazine	laag risico	laag risico
corticosteroiden	laag risico, weinig data budesonide	laag risico, 4 uur uitstel wordt aangeraden
thiopurines	laag risico weinig data 6-TG	laag risico
anti-TNF-medicatie	laag risico	waarschijnlijk laag risico, weinig data
methotrexaat	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd
metronidazol	niet in eerste trimester	te vermijden
ciprofloxacine	niet in eerste trimester	te vermijden

Je hebt niet elk medicijn naar de juiste bak geslept.

Juiste antwoord:

methotrexaat = gecontra-indiceerd (3)

mesalazine = laag risico (1)

corticosteroiden = laag risico (1)

metronidazol = niet in eerste trimester (2)

anti-TNF-medicatie = laag risico (1)

We gaan nu verder met de casus van mevrouw Sanders.

Start het volgende fragment.

vimeo.com/ewise/review/108770451/d456a4ea49

Vraag 7 (MC-radio)

Wat is op dit moment het beste advies voor Mevrouw Sanders ten aanzien van een eventuele zwangerschap?

A: azathioprine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en moet gestaakt worden drie maanden voor een eventuele zwangerschap

A is fout. Het gebruik van azathioprine is niet absoluut gecontra-indiceerd tijdens een zwangerschap.

B: er zijn geen absolute contra-indicaties tegen deze medicamenten (azathioprine, prednison en sulfasalazine) tijdens een eventuele zwangerschap; mevrouw Sanders kan nu met een gerust hart proberen zwanger te worden

B is fout. De ziekte is nog niet met zekerheid in remissie; dit wil je eerst opnieuw evalueren alvorens groen licht voor een zwangerschap te geven.

C: het is verstandiger om de prednison eerst in zijn geheel af te bouwen en de ziekteactiviteit opnieuw te evalueren, voordat mevrouw Sanders actief gaat proberen zwanger te worden

C is goed. **De verklaring zie je in het volgende videofragment.**

D: het advies om alvast te starten met foliumzuur 0,5 mg/dag

D is fout. Het advies tot het starten met foliumzuur is op zich correct, maar gezien het sulfasalazinegebruik is 0,5 mg per dag niet voldoende en zou mevrouw Sanders 2 mg per dag moeten gebruiken. Sulfasalazine interfereert namelijk met het foliumzuurmetabolisme.

vimeo.com/ewise/review/108770547/4415f4deef

Bekijk het vervolg van de casus.

vimeo.com/ewise/review/108770562/67d3f3e926

Vraag 8 (radio)

Is de volgende stelling waar of niet waar?

Stelling: wanneer een patiënte met anti-TNF (influximab of adalimumab) stopt met deze behandeling in week 22, zijn er geen anti-TNF-spiegels meer detecteerbaar in het navelstrengbloed of bij het kind

A: deze stelling is waar

A is fout.

B: deze stelling is niet waar

B is goed. Ook wanneer de anti-TNF rond week 22 gestopt wordt, kunnen er nog steeds anti-TNF-spiegels worden gemeten in het navelstrengbloed/bij het kind. Deze spiegels zijn echter wel significant lager dan wanneer er langer met anti-TNF wordt doorbehandeld.

Mevrouw Sanders gebruikt influximab en heeft daar veel baat bij. Inmiddels is het een half jaar later. Bekijk het vervolg.

vimeo.com/ewise/review/108770840/5647ddd6d3

Vraag 9 (MC-radio)

Voor welke comedatie kan nu het beste worden gekozen bij mevrouw Sanders na haar infusiereactie bij het toedienen van influximab?

A: hydrocortison en clemastine

A is fout.

B: prednison en clemastine

B is goed. Wanneer we rekening houden met de zwangerschapswens van mevrouw Sanders, verdienen corticosteroiden die de placenta niet overgaan de voorkeur. Dit zijn prednison, prednisolon en methylprednison.

Clemastine kan veilig worden gegeven tijdens de zwangerschap.

C: dexamethason en clemastine

C is fout.

Casus mevrouw Sanders – deel 4: aantal maanden later

Wanneer u mevrouw Sanders na een aantal maanden terugziet op uw spreekuur, vertelt ze u vol blijdschap dat ze zes weken zwanger is. De darmziekte is nu al maanden in remissie en mevrouw Sanders voelt zich goed.

Ze vraagt zich af wat de kans is dat haar kindje ook de ziekte van Crohn krijgt.

De zwangerschap verloopt zeer voorspoedig. U ziet mevrouw Sanders iedere twee maanden terug tijdens haar zwangerschap en de ziekte van Crohn blijft in remissie. Om deze reden besluit u op week 22 de laatste gift influximab toe te dienen en de behandeling pas weer twee weken na de partus te hervatten.

Ook tijdens deze periode zonder behandeling blijft de darmziekte rustig. Mevrouw Sanders wil graag weten of zij met de infliximab veilig borstvoeding kan geven.

We tonen je nogmaals tabel 1. Hierin staat van verschillende medicijnen vermeld hoe veilig ze zijn bij gebruik tijdens borstvoeding.

Tabel 1 Medicatie tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Medicatie	Tijdens zwangerschap	Tijdens borstvoeding
mesalazine	laag risico	laag risico
sulfasalazine	laag risico	laag risico
corticosteroiden	laag risico, weinig data budesonide	laag risico, 4 uur uitstel wordt aangeraden
thiopurines	laag risico weinig data 6-TG	laag risico
anti-TNF-medicatie	laag risico	waarschijnlijk laag risico, weinig data
methotrexaat	gecontra-indiceerd	gecontra-indiceerd
metronidazol	niet in eerste trimester	te vermijden
ciprofloxacine	niet in eerste trimester	te vermijden

Bron: C.J. van der Woude

Tot zo ver deze casus over mevrouw Sanders.

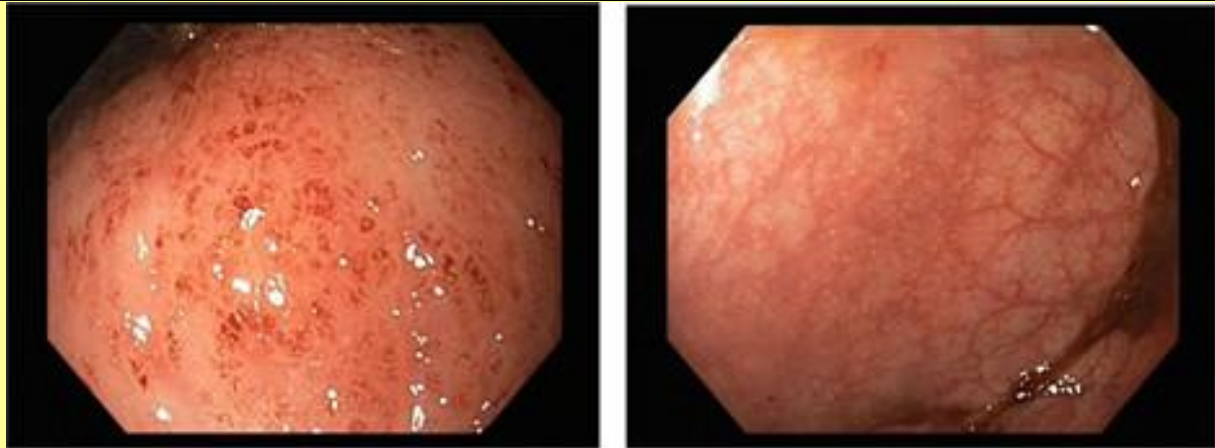
Hierna volgt een overzicht van de verschillende medicaties en het effect op de uitkomsten van de zwangerschap.

Aminosalicylaten

Mesalazine en sulfalazine kunnen zonder verhoogd risico worden voorgeschreven tijdens de zwangerschap.^{3,4} Wel bevat één van de mesalazineproducten een hulpstof, dibutylftalaat, die geassocieerd is met malformaties van de mannelijke tractus urogenitalis⁵ en mogelijk ook met het vroegtijdig optreden van de puberteit.⁶ De verwachting is dat dit op korte termijn zal worden aangepast in de formulering. Sulfalazine interfereert met foliumzuuropname om welke reden er rond de conceptie een hogere dosis foliumzuur wordt geadviseerd (2 mg/dag). Bij mannen is gevonden dat er een relatie is tussen het gebruik van sulfalazine en infertiliteit. Dit is echter reversibel.^{7,8}

Casus Mevrouw Van Doorn – vervolg

De ingezette kweken tonen geen aanwijzingen voor pathogene micro-organismen in de feces. Het fecaal calprotectine is verhoogd (> 1800) en sigmoïdoscopie toont een mild distale colitis over 30 cm met roodheid, granulair aspect en verminderde vaattekening (zie foto's figuur 2). Er zijn geen erosies. Er worden bipten genomen.



Figuur 2 Resultaat van de sigmoïdoscopie.

De bipten tonen actieve ontsteking met cryptabcesjes; er worden geen granulomen gezien. De PA-bevindingen zijn meest passend bij inflammatoir darmlijden, met voorkeur voor colitis ulcerosa.

De diagnose is een milde linkszijdige colitis ulcerosa en er wordt gestart met de behandeling.

Vraag 10 (MC-check)

Welke twee middelen gaan gepaard met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties, als je ze tijdens het eerste trimester van de zwangerschap toedient ter sedatie voor een colonoscopie?

- A: propofol
- A is fout.
- B: naloxon
- B is fout.
- C: diazepam
- C is goed.
- D: fentanyl
- D is fout.
- E: midazolam
- E is goed.

De meest gebruikte middelen ter sedatie kunnen tijdens de gehele zwangerschap zonder verhoogd risico worden toegediend. Uitzondering daarop vormen de benzodiazepinen, zoals diazepam en midazolam, die niet in het eerste trimester kunnen worden toegediend.

Budesonide

Over het gebruik van budesonide tijdens de zwangerschap is weinig bekend. Er is maar één serie beschreven van 8 patiënten waarbij de uitkomst van de zwangerschap na gebruik hiervan goed leek te zijn.⁹

Corticosteroiden

Alle corticosteroiden kunnen de placenta passeren, maar vooral de kortwerkende (prednison, prednisolon) worden snel afgebroken door het placenta-enzym 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. Doordat bovengenoemde corticosteroiden effectiever worden afgebroken dan hydrocortison en dexamethason verdient tijdens de zwangerschap het gebruik van prednison of prednisolon de voorkeur. Corticosteroiden kunnen tijdens de zwangerschap zonder verhoogd risico worden gegeven en lijken niet geassocieerd te zijn met een toename van congenitale afwijkingen.^{2,10} Het is te adviseren

om (zwangere) patiënten zorgvuldig te controleren op bekende bijwerkingen van corticosteroiden zoals hypertensie en diabetes mellitus. Verder kan het gebruik van corticosteroiden in het laatste trimester van de zwangerschap gepaard gaan met onderdrukking van de foetale bijnierschorsfunctie. Het is van belang dat neonaten, waarvan de moeder corticosteroiden in het laatste trimester heeft gebruikt, gecontroleerd worden door een kinderarts.¹¹

Thiopurines

Azathioprine passeert de placenta. Het gebruik van thiopurines door zowel mannen als vrouwen is zonder verhoogd risico op congenitale afwijkingen. Er is geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.¹³⁻¹⁷ Recente studies, waaronder één meta-analyse, laten zien dat er geen verhoogd risico is op negatieve zwangerschapsuitkomsten bij het gebruik van thiopurines ten opzichte van IBD-patiënten die deze medicatie niet gebruikten tijdens de zwangerschap. In één meta-analyse werd een associatie gevonden met vroeggeboorte en het gebruik van thiopurines tijdens de zwangerschap.¹⁸ Er zijn geen recente studies over het gebruik van 6-thioguanine tijdens de zwangerschap en er is nog steeds niet veel meer bekend dan dat het de placenta passeert.¹⁹

In verband met de wat uitgestelde werking en de bijwerkingen (misselijkheid, pancreatitis) heeft het starten van thiopurines tijdens de zwangerschap niet de voorkeur.

Methotrexaat

Het gebruik van methotrexaat (MTX) tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd vanwege een associatie met congenitale afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen van het kind.²⁰ In een recente studie²¹ is gevonden dat het gebruik van een lage dosis MTX door de vader geen invloed heeft op de uitkomst van de zwangerschap. In een andere recente kleinere studie (N=8) werden geen congenitale afwijkingen gezien bij kinderen van moeders die MTX gebruikten gedurende het eerste en tweede trimester van de zwangerschap.²² Daarom is een therapeutische abortus zeker niet altijd geïndiceerd, maar dient dit worden te besproken met een teratoloog en de patiënt.

Casus Mevrouw Van Doorn – vervolg

Aanvankelijk lijkt het goed te gaan met mevrouw Van Doorn, maar na acht weken is er toch weer sprake van buikpijn, die de orale intake van patiënte beperkt, en diarree. Zij is inmiddels 5 kg afgevallen en bedlegerig.

Het CRP is gestegen naar 38 mg/L en het Hb gedaald naar 4,7 mmol/L.

Het obstetrisch onderzoek is opnieuw zonder afwijkingen.

Mevrouw Van Doorn wordt op basis hiervan opgenomen.

Vraag 11 (MC-radio)

Welke diagnostiek/behandeling moet nu worden ingezet bij mevrouw Van Doorn?

A: de behandelaar laat opnieuw feceskweken afnemen en gaat patiënte voorbereiden op een colonoscopie

A is goed. Bij diarreeklachten moeten infectieuze verwekkers altijd worden uitgesloten, ook wanneer deze kweken al eerder zijn gedaan. Je kunt dit immers altijd oplopen. Daarnaast moeten we denken aan een opvlamming van de darmziekte. Om de juiste behandeling te starten, zal er eerst een colonoscopie verricht moeten worden om de eventuele ernst en uitgebreidheid in kaart te brengen.

B: dit blijft ongewijzigd

B is fout. De toestand van de patiënt is verslechterd. Er zal dus een aanpassing in de behandeling moeten plaatsvinden op basis van aanvullende diagnostiek.

C: men start direct met prednison intraveneus

C is fout. Bij een zwangere patiënte is het van belang om eerst de juiste diagnostiek te verrichten voordat er wordt gestart met behandeling.

Casus Mevrouw Van Doorn – vervolg

De coloscopie laat een uitbreiding zien van de colitis ulcerosa. Er is nu sprake van een pancolitis, matig tot ernstig. CMV wordt uitgesloten middels PCR op de bipten.



Figuur 3 Resultaat van de coloscopie bij mevrouw Van Doorn.

Gezien het gehele beeld wil de behandelaar nu starten met systemische behandeling met corticosteroiden.

Vraag 12 (MC-radio)

Welke corticosteroiden dienen aan mevrouw Van Doorn te worden voorgeschreven?

A: prednison of prednisolon

A is goed. Deze vorm corticosteroiden wordt effectief afgebroken en zodoende geeft het weinig blootstelling aan het kind in utero.

B: hydrocortison of dexamethason

B is fout.

C: er is geen voorkeur voor een bepaald corticosteroid, als het maar werkt

C is fout.

Monoklonale antistoffen tegen TNF-alfa

Het gebruik van infliximab (IFX) en adalimumab (ADA) tijdens de zwangerschap lijkt geen verhoogd risico op te leveren. Beide antilichamen kunnen echter wel de placenta passeren.^{23,24} Uit verschillende studies blijkt dat het gebruik van infliximab tijdens de zwangerschap op de korte termijn geen gevolgen heeft voor het kind en het gebruik tijdens de zwangerschap ook niet geassocieerd is met congenitale afwijkingen.²⁵⁻²⁸

Er zijn minder studies beschikbaar over de uitkomst van zwangerschappen bij het gebruik van adalimumab. Maar ook adalimumab lijkt geen verhoogd risico te geven.^{23,24,27,28}

Er is slechts weinig bekend over de langetermijneffecten en de invloed op de ontwikkeling van het immuunsysteem en het ontwikkelen van infecties bij gebruik van anti-TNF. Aangezien IgG1-antilichamen wel de placenta passeren, vooral in het laatste gedeelte van de zwangerschap, valt het te overwegen om bij vrouwen in langdurige remissie deze middelen te staken rond een zwangerschapsduur van 22 tot 24 weken om zo de foetale blootstelling aan deze antistoffen te beperken. De medicatie kan echter alleen worden gestaakt wanneer een patiënte geen actieve ziekte heeft.²³ Daarnaast is het verstandig om bij patiënten die wel in remissie zijn tijdens de zwangerschap, maar die daarvoor met zeer veel moeite in remissie zijn gebracht, de anti-TNF ten minste tot week 30 te continueren.

Het advies is om geen levende vaccins toe te dienen voor de leeftijd van 6 maanden aan kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan een anti-TNF. Mocht het

echter toch noodzakelijk zijn, is het aan te bevelen eerst de anti-TNF-spiegels bij het kind te bepalen. In Nederland wordt echter het eerste levend vaccin pas na 14 maanden gegeven.²⁹

Metronidazol en ciprofloxacin

In een recente studie werd aangetoond dat het gebruik van metronidazol gedurende de zwangerschap niet geassocieerd was met een slechtere uitkomst van de zwangerschap.³⁰⁻³² Studies met ciprofloxacin lieten geen verhoogde incidentie zien van spontane abortus of congenitale afwijkingen.³³ Metronidazol en ook ciprofloxacin zijn allebei mogelijk geassocieerd met het voorkomen van congenitale afwijkingen, daarom lijkt het verstandig deze medicatie te vermijden in het eerste trimester van de zwangerschap.^{32,34}

Vraag 13 (MC-radio)

Is het zinvol om in deze fase bij mevrouw Van Doorn al voor een andere onderhoudsbehandeling dan mesalazine te kiezen om zo een nieuwe relapse in de zwangerschap te voorkomen?

A: ja

A is fout.

B: nee

B is goed. Indien het niet nodig is, verdient het te voorkeur om de ingezette onderhoudsmedicatie met mesalazine te continueren, dit in combinatie met een lage dosering prednison. Indien het natuurlijk noodzakelijk is, valt het te overwegen om anti-TNF te starten, het starten met een thiopurine wordt in het algemeen afgeraden tijdens de zwangerschap.

Overigens is het belangrijk om bij een actieve ziekte tijdens de zwangerschap de voedingstoestand niet uit het oog te verliezen. In sommige gevallen kan zelfs met sondevoeding getracht worden om de ziekte in remissie te houden.

Casus Mevrouw Van Doorn – vervolg

Onder behandeling met intraveneus prednisolon 30 mg/dag treedt afname in defecatiefrequentie op tot 5 maal per dag. Ook de buikpijn neemt af en het gewicht van patiënte neemt toe. Ook de overige parameters verbeteren.

Er wordt besloten mevrouw Van Doorn te ontslaan. Ze is inmiddels in week 28 van de zwangerschap. Ook het afbouwen van de prednison verloopt zonder problemen. Je besluit de prednison niet helemaal af te bouwen, maar tot aan de bevalling te continueren op een dosis van 10 mg per dag.

Uiteindelijk beval patiënte op week 36 en 4 dagen van een gezonde dochter, die wel een wat laag geboortegewicht heeft in verhouding met de zwangerschapsduur.

Deze ervaring leert dat het belangrijk is om ziekteactiviteit bij een zwangere patiënte te voorkomen. Voortaan informeer je IBD-patiënten iets vaker of er een reële zwangerschapswens is.

Adviezen

Casus Echtpaar Groenendijk

Je wordt geconfronteerd met het echtpaar Groenendijk. Mevrouw Groenendijk (34 jaar) gebruikt sinds 11 maanden infliximab in verband met een M. Crohn gelokaliseerd in de dunne darm. Daarnaast heeft zij een perianale fisteling. Bij patiënte is de Crohn in de ileoocaecale regio in remissie, maar de fistel speelt regelmatig op en zorgt, ondanks de opnieuw geplaatste setonse drain, voor pijnklachten bij de anus. Overigens was er wel duidelijk sprake van verbetering na het starten van de infliximab.

Het stel is enorm verrast door de vraag over een eventuele zwangerschapswens, want zij hadden hun kinderwens al in de ijskast gezet wegens het gebruik van infliximab door de vrouw.

Er wordt een extra consult een aantal weken later ingeboekt om het stel even de kans te geven over deze nieuwe informatie na te denken. Na drie weken komen ze terug en geven aan inderdaad graag verder te willen praten over de mogelijkheid om via natuurlijke weg kinderen te krijgen.

Naast de algemene adviezen zoals gebruik van foliumzuur, niet roken en gezond leven zet je de volgende zaken op een rijtje voor meneer en mevrouw Groenendijk:

- erfelijkheid
- vruchtbaarheid
- aangeboren afwijkingen
- ziekteactiviteit tijdens de zwangerschap
- modus partus
- borstvoeding

Erfelijkheid

Casus Familie Bartels

De heer en mevrouw Bartels, beiden begin 30, komen bij jou met de vraag of hun kind, de 3-jarige Joris, een verhoogde kans heeft om IBD te krijgen. Ze vragen met name of het zinvol is Joris genetisch te screenen op IBD.

Reflectievraag

Is het zinvol om Joris genetisch te screenen op IBD?

Een positieve familieanamnese is een belangrijke voorspeller om IBD te krijgen. Ongeveer 5-23% van de IBD-patiënten heeft een familielid met IBD.^{35,36} Het overall risico voor kinderen om IBD te krijgen:^{37,38}

- bij 1 ouder met de ziekte van Crohn (CD): risico 2-3% verhoogd
- bij 1 ouder met colitis ulcerosa: risico 0,5-1% verhoogd
- beide ouders hebben IBD: risico rond 30% verhoogd^{39,40}

Omdat bij het ontstaan van IBD naast een erfelijke factor ook omgevingsfactoren een rol spelen en behandeling pas plaatsvindt bij klachten, is screening niet zinvol. Wel is extra alertheid en laagdrempelig verder onderzoek bij klachten van het maag-darmstelsel geïndiceerd.

Vraag 14 (MC-radio)

In welk geval is genetische screening van een peuter op IBD zinvol?

A: screening is alleen zinvol bij een positieve familieanamnese

A is fout.

B: alleen als de vader IBD heeft, is screening zinvol

B: is fout.

C: screening op IBD is nooit zinvol

C is goed. Screening is niet zinvol, omdat IBD is een multifactorieel bepaalde ziekte.

D: alleen als beide ouders IBD blijken te hebben, is screening zinvol

D is fout.

Vruchtbaarheid

Het is van belang onderscheid te maken tussen fertiliteit (gedefinieerd als de mogelijkheid om nakomelingen te krijgen⁴¹) en fecunditeit (de kans op zwangerschap per maand met onbeschermdde gemeenschap).

Er is geen verminderde fertiliteit bij patiënten met IBD in een rustige fase van de ziekte. Wel hebben patiënten met de ziekte van Crohn minder kinderen dan de algemene populatie, vooral door vrijwillige kinderloosheid.^{42,43} Fysiologische factoren, zoals verminderde seksuele activiteit door vermoeidheid, pijn, angst voor incontinentie en diarree en een negatief zelfbeeld spelen hierbij een rol.

Vaak wordt de keuze echter vooral bepaald door (incorrecte) opvattingen omtrent negatieve gevolgen op de zwangerschap door de ziekte zelf of de daarvoor genomen medicatie.⁴⁴⁻⁴⁷ Activiteit van de ziekte van Crohn gedurende conceptie en zwangerschap heeft een negatief effect op de uitkomst en leidt mogelijk tot verminderde fertiliteit.^{42,48,49} Hierin lijkt een belangrijke rol weggelegd voor betere voorlichting van patiënten over zwangerschap.^{47,50} Patiënten met colitis ulcerosa die geen abdominale chirurgie ondergingen, hebben een normale fertiliteit.⁵¹

Abdominale chirurgie heeft wel een duidelijk negatief effect op de fertiliteit bij vrouwen. In oudere studies werd tot wel 30% vermindering in fecunditeit bij vrouwen na pouch-chirurgie gevonden.⁵²⁻⁵⁵ Recentelijk laten twee studies bij laparoscopisch verrichte pouch-chirurgie betere resultaten zien.^{56,57}

Mannen met IBD

Bij mannen met de ziekte van Crohn is aangetoond dat zij voor de diagnose IBD meer kinderen kregen dan daarna. Deze gegevens zijn moeilijk te interpreteren, omdat niet is gekeken naar vrijwillige kinderloosheid. In een recente systematische review werd bij mannen met colitis ulcerosa geen negatief effect op de fertiliteit gevonden.⁵¹

In tegenstelling tot bij vrouwen, bestaan bij mannen wel aangetoonde effecten van IBD-medicatie op de fertiliteit.⁵⁸ Sulfasalazine geeft een reversibele vermindering van de beweeglijkheid van sperma. Ook methotrexaat vermindert de kwaliteit van sperma. Gezien de teratogeniciteit is dit middel gecontra-indiceerd 6 maanden voor de conceptie.⁵⁹ Na chirurgie in het kleine bekken kunnen mannen last hebben van erectiestoornissen of retrograde ejaculatie. Dit lijkt echter niet te leiden tot een verminderde seksuele functie ten opzichte van de preoperatieve situatie.⁶⁰⁻⁶³

Aangezien IBD het vaakst voorkomt in de vruchtbare leeftijd, is het van belang ook bij mannen een kinderwens te bespreken en eventueel mee te laten wegen in de medicatiekeuze.

Aangeboren afwijkingen

Zoals hiervoor al is aangegeven, is er geen verhoogde kans op aangeboren afwijkingen bij kinderen van IBD-patiënten, ook geeft de meeste medicatie geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Ziekteactiviteit tijdens de zwangerschap: wat dan?

In principe kunnen de meeste onderzoeken om een eventuele activiteit aan te tonen plaatsvinden tijdens de zwangerschap. Indien het mogelijk is, verdient het minst invasieve onderzoek de voorkeur.

Zoals al genoemd, kunnen de meeste inductiemedicatievormen worden voorgeschreven tijdens de zwangerschap. Het starten van thiopurines als nieuwe onderhoudsmedicatie wordt echter niet aanbevolen. Dit in verband met eventuele bijwerkingen (misselijkheid, maar ook pancreatitis) en de wat langere termijn waarop het medicijn effectief wordt.

Indien medicatie niet meer aanslaat

Indicaties voor chirurgische behandeling bij zwangeren met IBD zijn gelijk aan de niet-zwangeren. Bij ernstig zieke patiënten is de voortdurende ziekte een groter risico voor de foetus dan chirurgische interventie. Een tijdelijke ileostoma wordt aangeraden om het

risico op postoperatieve complicaties ten gevolge van primaire anastomose te voorkomen.

Modus partus

De keuze tussen een vaginale bevalling en een sectio ligt bij vrouwen met IBD in eerste instantie bij de obstetricus. Maar omdat er na een vaginale partus overall een verhoogd risico is op incontinentie, zijn er twee situaties waar het wenselijk is een sectio uit te voeren:

- bij patiënten met (actieve) perianale (fistelende) ziekte⁶⁴
- patiënten met een ileoanale pouch hebben meer kans op fecale incontinentieklachten na een vaginale kunstverlossing, een perineumruptuur of een episiotomie. Bij nullipara met een pouch kan dan ook een sectio worden overwogen⁶⁵⁻⁶⁸

Patiënten met een ileo- of colostoma kunnen vaginaal bevallen, maar, zoals in de meeste zwangerschappen, is de obstetrische noodzaak om een sectio uit te voeren, leidend.⁶⁹ Dit laatste is dus een overweging van de obstetricus, niet van de MDL-arts.

Borstvoeding

Ook aan vrouwen met een inflammatoire darmziekte wordt geadviseerd om borstvoeding te geven. Borstvoeding heeft voor het kind gezondheidsvoordelen op de lange en korte termijn en mogelijk beschermt borstvoeding tegen het ontwikkelen van IBD.⁷⁰

Borstvoeding is niet geassocieerd met een opvlamming van IBD. Wel zou het geven van borstvoeding voor sommige vrouwen te belastend kunnen zijn (bijvoorbeeld bij ernstige vermoeidheid ten gevolge van de IBD).⁷¹

In het algemeen wordt aangenomen dat de IBD-medicatie gebruikt tijdens borstvoeding weinig gezondheidsrisico's oplevert voor het kind. Deze inschatting is echter gebaseerd op beperkte data. Zie voor een advies [tabel 1](#).

Corticosteroiden (prednison, prednisolon)

Het gebruik van prednison tijdens borstvoeding levert geen gezondheidsrisico's voor het kind.⁷²⁻⁷⁴ Wel kan worden overwogen om bij het gebruik van hoge doseringen te wachten met borstvoeding tot vier uur na inname van de prednison. Deze vier uur is gebaseerd op de volgende gegevens: na inname van respectievelijk 10 mg, 20 mg en 120 mg prednison per os bleken de piekwaarden in de moedermelk twee uur na inname te worden bereikt. De waarden bleken significant hoger bij inname van een hogere dosering prednison.^{75,76}

Thiopurines

Metabolieten zijn aangetoond in moedermelk, maar slechts in lage concentraties.⁷⁷⁻⁸⁰ Of deze geringe concentraties in de moedermelk aanleiding geven tot een verhoogd gezondheidsrisico bij het kind is onduidelijk en moeilijk te voorspellen gezien de grote interindividuele variabiliteit van de absorptie en het thiopurinemetabolisme. Tot op heden zijn er geen negatieve uitkomsten beschreven bij kinderen die borstvoeding kregen tijdens het gebruik van thiopurine door de moeder.⁸¹

Anti-TNF

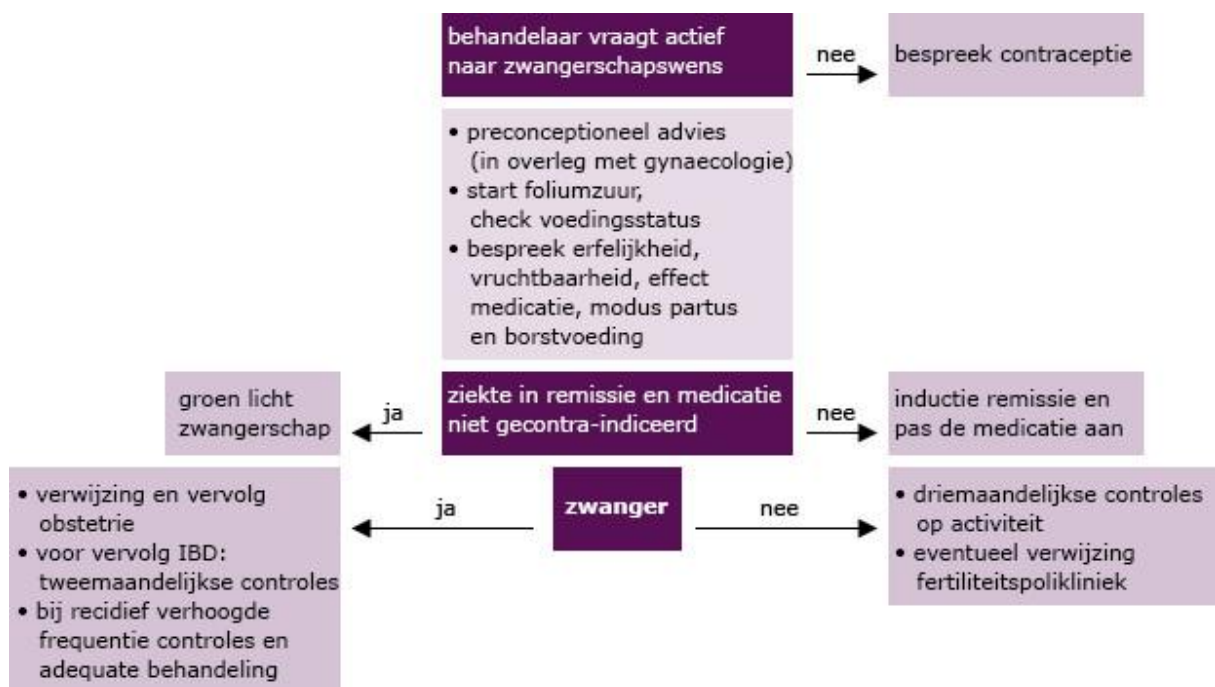
Infliximab wordt gevonden in de moedermelk.⁸² De spiegels in de moedermelk bereiken een piekwaarde drie dagen na de infusie met infliximab. Ook bij het gebruik van adalimumab worden spiegels gemeten in de moedermelk.^{83,84} Het is onduidelijk wat de invloed is op het kind.

Casus Echtbaar Groenendijk – vervolg

Nu meneer en mevrouw Groenendijk hiervan op de hoogte zijn, gaan ze zich beraden op hun toekomst die opeens een andere wending heeft gekregen. Al na één week nemen ze contact op met de IBD-verpleegkundige: mevrouw Groenendijk geeft aan dat zij graag zwanger wil worden.

Aangezien de ziekte nu klinisch in remissie lijkt te zijn en ook het fecaal calprotectine laag is, geeft de behandelaar groen licht voor de zwangerschap, maar niet voordat je nog even contact heeft gehad met de afdeling gynaecologie of zij nog extra adviezen zouden hebben voor het stel. Gezien de blanco obstetrische voorgeschiedenis en het ontbreken van andere risico's, zoals bekende genetische afwijkingen in de familie, wordt er besloten dat er in dit geval geen extra counseling noodzakelijk is.

Zie figuur 4 voor het schema dat momenteel in het Erasmus MC wordt gebruikt voor het vervolgen van IBD-patiënten met een zwangerschapswens. In het algemeen wordt een ziekteremissie van vier maanden aangehouden alvorens er groen licht wordt gegeven. Een uitzondering hierop zijn patiënten die een milde proctitis hebben, en natuurlijk dient dit schema altijd op individuele basis worden toegepast.



Figuur 4 Vervolgen IBD-patiënten met zwangerschapswens.
Bron: Erasmus MC

Casus Echtpaar Groenendijk – vervolg

Nadat het echtpaar het groene licht heeft gekregen, is er toch sprake van een toename van de klachten/activiteit. Het blijkt noodzakelijk de periode tussen de infusies te verkorten naar elke 6 weken, met goed resultaat op de activiteit. Zeven maanden na deze aanpassing is mevrouw Groenendijk zwanger en je ziet haar regelmatig op het spreekuur.

Rond 20 weken bespreek je opnieuw het gebruik van infliximab tijdens de zwangerschap met het stel en geef je aan dat het gezien de toch recente milde opvlamming een verstandige keuze zou zijn om de infliximab de gehele zwangerschap door te geven. Dit is wel een teleurstelling. Meneer en mevrouw begrijpen de noodzaak voor een rustige ziekte echter volledig en mevrouw continueert gedurende de gehele zwangerschap de infliximab, met een laatste infusie op 33 weken.

Vraag 15 (MC-radio)

Hoe kan een opvlamming van een inflammatoire darmziekte in het tweede trimester van zwangerschap worden behandeld?

(Vink het beste antwoord aan.)

A: mesalazine optimaliseren (colitis ulcerosa) en corticosteroïden, geen anti-TNF

A is fout.

B: mesalazine optimaliseren (colitis ulcerosa) en corticosteroïden, maar ook anti-TNF kan worden gestart indien noodzakelijk

B is goed.

C: mesalazine optimaliseren (colitis ulcerosa) en corticosteroïden, maar ook azathiopurine is een goede therapeutische optie in de zwangerschap

C is fout. Het starten van thiopurines tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.

D: geen behandeling instellen en wachten tot de bevalling; pas daarna starten met behandelen

D is fout. Een niet-behandelde opvlamming is schadelijker voor de foetus dan de medicamenteuze behandeling.

Casus Echtbaar Groenendijk – vervolg

De vrouw bevalt middels een sectio op 38 weken van een gezonde zoon, die een gewicht heeft van 3850 gram. De infliximabspiegel in het navelstrengbloed is verhoogd en er wordt besloten deze bepaling te herhalen op drie maanden. Dit staat niet in standaard richtlijnen, maar kan als onderdeel van standaardzorg aan iedere zwangere patiënt met anti-TNF worden aangeboden. Aan beide ouders wordt uitgelegd dat de langetermijnevolgen van infliximab op het immuunsysteem en de ontwikkeling van het kind grotendeels onbekend zijn en dat daarom voor de zekerheid de anti-TNF van het navelstrengbloed en indien nodig de serumspiegels bij het kind na drie maanden worden bepaald. Aan de hand van de aanwezigheid van anti-TNF bij het kind, wordt de ouders geadviseerd eventueel extra voorzichtig te zijn met infectieuze bronnen: de crèche/kinderdagverblijf wordt tijdelijk ontraden, net als de toediening van eventuele levende vaccins.

Twee weken na de bevalling wordt de infliximabbehandeling hervat. Op drie maanden is de spiegel bij het kind niet meer detecteerbaar. Na zeven maanden maakt patiënte het goed en is in klinische remissie onder behandeling. De ontwikkeling van het kind verloopt normaal en het kind heeft geen infecties opgelopen.

De volgende aandachtspunten zijn er in dit geval bij de pasgeborene

- Anti-TNF is detecteerbaar in de circulatie gedurende de eerste 6 maanden.
- Niet-levende vaccins kunnen zonder verhoogd risico worden gegeven.
- Levende vaccins (rotavirus, orale polio, BCG-vaccinaties, BMR) dienen pas gegeven te worden als de anti-TNF-spiegel niet meer detecteerbaar is bij het kind. De BCG-vaccinatie wordt echter pas gegeven vanaf de leeftijd van 10 maanden, en het rotavaccin en het orale poliovaccin zijn geen onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma. Het BMR-vaccin wordt gegeven vanaf 14 maanden.
Let wel: bij de recente mazelen-epidemie werd dit vaccin tijdelijk vervroegd naar 10 maanden.
- Het is nog onduidelijk of er een verhoogd infectierisico is bij pasgeborene, maar cave primo infectie met waterpokken.

We ronden de kennistoets van deze e-learning af met een tweede casus van Alison de Lima. Hierin behandelt zij de geschiedenis van mevrouw Meijer, een zwangere vrouw van 29 met proctitis ulcerosa die 10 weken zwanger is.

Ook deze casus wordt enkele malen onderbroken door een vraag. De antwoorden worden weer door de auteur toegelicht.

vimeo.com/ewise/review/108770676/0ab776ba5b

Mevrouw Meijer – vervolg casus

De specialist besluit budesonideklysma's voor te schrijven en de mesalazine van 2 gram per dag naar 4 gram per dag op te hogen. Hierop verbeteren de klachten aanzienlijk. Je vervolgt het fecale calprotectine en dit is gedaald naar 140. Nu de darmen weer tot rust zijn gekomen, geeft mevrouw te kennen dat ze erg opziet tegen de bevalling. Ze vraagt jou of er misschien op dit moment een medische reden is om een geplande keizersnede uit te voeren.

Vraag 16 (MC-radio)

Is er op dit moment een absolute contra-indicatie voor een vaginale bevalling?

A: nee, vanuit MDL-oogpunt is er nu geen reden om de gynaecoloog te adviseren een geplande sectio uit te voeren

A is goed. **De verklaring zie je in het volgende videofragment.**

B: ja, patiënte had incontinentieklachten tijdens de opvlamming van de proctitis; een vaginale bevalling zal deze klachten zeker doen verergeren

B is fout.

vimeo.com/ewise/review/108770701/7b6a4954bb

Bekijk het vervolg van de casus van mevrouw Meijer.

vimeo.com/ewise/review/108770730/d8afa46b6c

Vraag 17 (MC-radio)

Welke van de drie onderstaande stellingen over een colectomie is juist?

A: de vruchtbaarheid bij een patiënt met een colectomie en een pouch (IPAA) is ongestoord

A is fout.

B: een patiënt met een subtotale colectomie en een ileostoma kan mechanische bezwaren ondervinden van de in grootte toenemende uterus

B is goed. **De verklaring zie je in het volgende videofragment.**

C: er zijn duidelijke richtlijnen over de wijze van bevallen bij een zwangere patiënte met een pouch (IPAA)

C is fout.

vimeo.com/ewise/review/108770763/653b823c24

Vraag 18 (MC-radio)

Dienen mevrouw Meijer en haar partner op dit moment te worden doorverwezen naar een vruchtbaarheidskliniek?

Kies het beste antwoord.

A: nee, pas na een jaar onbeschermd coïtus zonder zwangerschap is een verwijzing naar een vruchtbaarheidskliniek nodig

A is goed. **De toelichting van de auteur zie je in het volgende videofragment.**

B: nee, patiënte is de vorige keer ook spontaan zwanger geraakt, dus een vruchtbaarheidsbehandeling zal niet nodig zijn

B is fout.

C: ja, patiënten met een pouch kunnen verminderd vruchtbaar zijn en kun je beter na een halfjaar onbeschermd coïtus zonder zwangerschap doorverwijzen naar een vruchtbaarheidskliniek

C is fout.

vimeo.com/ewise/review/108770825/8136b9018d

Tot zo ver deze casus over mevrouw Meijer.

Wij bieden je nu de mogelijkheid om beide presentaties van Alison de Lima als pdf op te roepen:

[Casus 1](#)

[Casus 2](#)

Evaluatie

Je bent nu bijna aan het einde gekomen van de cursus 'Zwangerschap en inflammatoire darmziekten'.

Het is goed om nu de inleidende casus en de antwoorden die je gaf op de inventarisatievragen nogmaals te bekijken. Je kunt hier jouw antwoorden vergelijken met de antwoorden van de auteurs van deze cursus. Je kunt voor jezelf nagaan op welke vragen je nu, na het volgen van deze cursus, een ander antwoord zou geven.

Casus Mevrouw Van Doorn

De 27-jarige mevrouw Van Doorn met blanco voorgeschiedenis wordt verwezen in verband met bloedverlies per anum en een toegenomen defecatiefrequentie. Zij is op dat moment 17 weken zwanger. De defecatiefrequentie is bij presentatie 10 maal per dag, met kleine beetjes ontlasting per keer en iets bloedbijmenging. Haar tweelingzus blijkt een colitis ulcerosa te hebben. Er is geen sprake van koorts (temperatuur 36,6° C) of tachycardie (pols 56/min).

Het lichamelijk onderzoek laat behoudens de bekende zwangerschap geen bijzonderheden zien, met name zijn er geen perianale afwijkingen.

Het laboratoriumonderzoek is als volgt: CRP 1 mg/L, Hb 7,2 mmol/L, geen leuko- of trombocytose.

Het obstetrisch onderzoek, uitgevoerd door de gynaecoloog, is zonder afwijkingen.

U overweegt een IBD of een infectieuze (entero)colitis.

\$Ter info: hier krijgen de cursisten de inventarisatievragen te zien, met de antwoorden van de auteurs en hun eigen antwoorden die ze aan het begin hebben gegeven.\$

Je dient deze cursus in zijn geheel af te ronden. Wanneer je ten minste 60% van de vragen correct hebt beantwoord, krijg je de accreditatiepunten toegekend. De punten worden automatisch in GAIA bijgeschreven.

Referenties

1 Woude CJ van der, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, Mahadevan U, Mackillop L, Dignass A – European Crohns Colitis Org E. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. Journal of Crohns & Colitis 2010;4(5):493-510.

2 Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. Gastroenterology 2014;146:76-84.

3 Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:483-6.

4 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. Reprod Toxicol 2008;25:271-5.

- 5 Hernandez-Diaz S, Su YC, Mitchell AA, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reprod Toxicol* 2013;37:1-5.
- 6 Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2011;24:115-41.
- 7 Levi AJ, Fisher AM, Hughes L, et al. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979;2:276-8.
- 8 O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ, et al. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25(10):1078-84.
- 9 Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:25-8.
- 10 Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Cmaj* 2011;183:796-804.
- 11 Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008;94:306-9.
- 12 Jharap B, de Boer NK, Stokkers P, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print]
- 13 Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011;5(2):95-100.
- 14 Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433-40.
- 15 Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011;60:198-203.
- 16 Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, et al. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:1-8.
- 17 Shim L, Eslick GD, Simring AA, et al. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2011;5:234-8.
- 18 Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:15-22.
- 19 Boer NK de, Elburg RM van, Wilhelm AJ, et al. 6-Thioguanine for Crohn's disease during pregnancy: thiopurine metabolite measurements in both mother and child. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1374-7.
- 20 Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589-92.
- 21 Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, et al. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology* 2013 Dec 24. [Epub ahead of print].
- 22 Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150.000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol* 2012;41:196-201.
- 23 Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92.
- 24 Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:318-21.
- 25 Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19:2591-602.

- 26 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846-54.
- 27 Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology* 2012;142(5):Suppl 1.
- 28 Nielsen OH, Loftus EV, Jr., Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013;11:174.
- 29 Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 2014;20:3495-506.
- 30 Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth-defects – no association. *Obstetrics and gynecology* 1993;82(3):348-52.
- 31 Schwebke JR. Metronidazole – Utilization in the obstetric and gynecologic patient. *Sexually Transmitted Diseases* 1995;22(6):370-6.
- 32 Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE, Koumans EH. Investigation of Metronidazole Use during Pregnancy and Adverse Birth Outcomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;56(9):4800-5.
- 33 Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 1994;84(4):535-8.
- 34 Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse – morphological analysis of articular lesions produced by piperidic acid and ciprofloxacin. *Fundamental and Applied Toxicology* 1995;28(1):59-64.
- 35 Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TIA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel-disease. *New England Journal of Medicine* 1991;324(2):84-8.
- 36 Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, DeMeyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts P. Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111(3):597-603.
- 37 Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55(8):1198-206.
- 38 Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 1999;94(11):3236-8.
- 39 Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel-disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel-disease. *Gastroenterology* 1991;100(6):1638-43.
- 40 Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Gossum A van, Gower-Rousseau C, Belaiche J, Fiasse R, Dupas JL, Lerebours E, Piotte S, Cortot A, Vermeire S, Grandbastien B, Colombel JF. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001;120(4):816-9.
- 41 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008; 90(5 Suppl):S1-6.
- 42 Manosa M, Navarro-Llavat M, Marin L, Zabana Y, Cabré E, Domènech E. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 427-32.
- 43 Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:591-9.
- 44 Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD-patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1736-50.
- 45 Muller K, Prosser R, Bampton P, Mountfield R, Andrews JM. Female gender and surgery impair relationships, body image, and sexuality in inflammatory bowel disease: patient perceptions. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:657-63.
- 46 Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:20-5.

- 47 Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013;7:206-13.
- 48 Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:229-37.
- 49 Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:460-6.
- 50 Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Patients' knowledge of pregnancy-related issues in inflammatory bowel disease and validation of a novel assessment tool ('CCPKnow'). *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:57-63.
- 51 Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:847-53.
- 52 Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
- 53 Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-80.
- 54 Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128-38.
- 55 Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1365-74.
- 56 Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012;256:1045-8.
- 57 Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013;258:275-82.
- 58 Burnell D, Mayberry J, Calcraft BJ, Morris JS, Rhodes J. Male fertility in Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1986;62:269-72.
- 59 Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Gastroenterol Dis* 1997;12:220-4.
- 60 Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen K M. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterology* 1999;34:185-8.
- 61 Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:286-9.
- 62 Johnson E, Carlsen E, Nazir M, et al. Morbidity and functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Eur J Surg* 2001;167:40-5.
- 63 Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS. A Prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1032-5.
- 64 Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3274-8265.
- 65 Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1127-35.
- 66 Ramalingam T, Box B, Mortensen NM. Pregnancy delivery and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2003;46(9):1267-92.
- 67 Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1691-9.
- 68 Polle SW, Vlug MS, Slors JF. Effect of vaginal delivery on long term pouch function. *Br J Surg* 2006;93:1394-401.

- 69 Nicholl MC, Thompson JM, Cocks PS. Stomas and pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993;33:322-4.
- 70 Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding: SYSTEMATIC REVIEW. World Health Organization. ISBN 978 92 4 150530 7.
- 71 Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009;104:25137.
- 72 Katz FH, Duncan BR. Entry of prednisone into human milk. *N Engl J Med*. 1975;293:1154. Letter.
- 73 Ito S, Blajchman A, Stephenson M et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1393-9. PMID:8498418.
- 74 Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985;106:102.
- 75 Sgraves R, Kaiser D, Sharpe GL. Prednisone and prednisolone concentrations in the milk of a lactating mother. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981;15:484. Abstract.
- 76 Berlin Jr CM, Kaiser DG, Demers L. Excretion of prednisone and prednisolone in human milk. *Pharmacologist*. 1979;21:264. Abstract.08-11.
- 77 Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209-13.
- 78 Zelinkova Z, De Boer IP, Van Dijke MJ, Kuipers EJ, Van Der Woude CJ. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:90-1.
- 79 Gardiner SJ, Gearry BB, Roberts RL, Zhang M, Barclat ML, Begg EJ. Exposure to thiopurines drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother infant pairs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:453-6.
- 80 Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother* 2006;40:2269-72.
- 81 Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, Dejaco C. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr;5(2):95-100.
- 82 Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:555-8.
- 83 Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:475-6.
- 84 Fritzsche J, Pilch A, Mury D et al. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:718-19.
- 85 Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc [Consensus Development Conference]* 2006;63(7):894-909.
- 86 Ell C, Fischbach W, Keller R, et al. A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy (HSG-01*).
- 87 Cagiano R, De Salvia MA, Giustino A, et al. Behavioral changes produced in rats by developmental exposure to flumazenil, a benzodiazepine receptor antagonist. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Research Support, Non-U.S. Gov't]* 1993;17(1):151-9.
- 88 Gin T. Propofol during pregnancy. *Acta Anaesthesiol Sin [Review]* 1994;32(2):127-32.
- 89 Hibbard BM, Rosen M, Davies D. Placental transfer of naloxone. *Br J Anaesth* 1986;58(1):45-8.
- 90 Hutfless S, Li D-K, Heyman MB, Bayless TM, Abramson O, Herrinton LJ. Prenatal and Perinatal Characteristics Associated with Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2012;57(8):2149-56.
- 91 Bengtson M-B, Solberg IC, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH, Grp IS. Relationships Between Inflammatory Bowel Disease and Perinatal Factors: Both Maternal and Paternal Disease Are Related to Preterm Birth of Offspring. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010;16(5):847-55.

- 92 Lin H-C, Chiu C-CJ, Chen S-F, Lou H-Y, Chiu W-T, Chen Y-H. Ulcerative Colitis and Pregnancy Outcomes in an Asian Population. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(2):387-94.
- 93 Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D-K, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: A large community-based study from Northern California. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1106-12.
- 94 Oron G, Yogev Y, Shkolnik S, Hod M, Fraser G, Wiznitzer A, Melamed N. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(11):2256-60.
- 95 Naganunma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Yamamoto H, Kimura H, Sako M, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamamoto S, Matsui T, Hibi T, Watanabe M. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan. *Journal of Crohns & Colitis*. 2011;5(4):317-23.
- 96 Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekbom A, Sorensen HT, Norgaard M. Crohn's Disease Is a Risk Factor for Preterm Birth. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(6):509-15.
- 97 Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekbom A, Sorensen HT, Norgaard M. Congenital Abnormalities and Other Birth Outcomes in Children Born to Women with Ulcerative Colitis in Denmark and Sweden. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011;17(3):795-801.
- 98 Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, Present DH, Kornbluth AA. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1203-9.
- 99 Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2004;15(4):237-41.
- 100 Molnar T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyari T, Horvath G, Szepes Z, Marik A, Wittmann T. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: A case-control study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010;45(11):1302-6.
- 101 Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of Obstetric Hospitalizations Among Women With Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7(3):329-34.
- 102 Raatikainen K, Mustonen J, Pajala MO, Heikkinen M, Heinonen S. The effects of pre- and post-pregnancy inflammatory bowel disease diagnosis on birth outcomes. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011;33(3):333-9.
- 103 Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, Ardizzone S, Sanroman AL, Gisbert JP, Arena I, Riegler G, Marrollo M, Valpiani D, Corbellini A, Segato S, Castiglione F, Munkholm P, European Crohn-Colitis Org E. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011;34(7):724-34.
- 104 Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375(9715):657-63.

Disclosure potentiële belangenverstrengeling

De auteurs hebben honoraria of andere financiële vergoedingen ontvangen:

- Prof. dr. C.J. van der Woude van Abbvie B.V., Dr. Falk Pharma Benelux B.V., Ferring B.V., MSD, Janssen Pharmaceutical Companies, Pharmacosmos A/S, Tramedico Groep
- Drs. A. de Lima: geen.