

Tarmsygdomme under graviditet og fødsel

- med særlig vægt på forløsningsmåde -

Deltagere:

Jens Lyndrup, Køge-Roskilde (tovholder), Eywin Bruun (mave-tarmkirurg.), Herlev, Lars Kristian Munck (mave-tarm medicin), Køge-Roskilde, Carsten Nickelsen, Hvidovre, Margrethe Møller, Ålborg, Hans Henrik Andersen, Køge-Roskilde,.

Supplerende diskussion på Sandbjerg 2004:

Disse guidelines blev godkendt på Sandbjerg2004 med følgende modifikationer:

1. Det blev anført, at man i nogle områder af landet udfører pouch-operation efter total kolektomi hos væsentlig flere, end de her anførte ca. 10%.
2. Det blev foreslået at være tilbageholdende med VE. VE vides i almindelighed at øge risikoen for sfincterruptur, omend der ikke foreligger specifik dokumentation i relation til emnet.

Guidelines:

Gravide med colitis ulcerosa:

- anbefales vaginal fødsel. (B).
- anbefales evt. kejsersnit, hvis der er stor risiko for total kolektomi og ønske om fremtidig pouch operation (C).
- Graviditet frarådes, hvis tarmsygdommen er udbredt og ikke er i ro (B)
- Fastholdelse af remission før og under graviditet er essentiel (B). Dette opnås bedst i et samarbejde imellem medicinsk gastroenterolog og obstetriker.

Gravide med Mb Crohn:

- anbefales vaginal fødsel, hvis der ikke er aktivitet i sygdommen (B)
- anbefales elektivt kejsersnit, hvis der er aktive perianale fistler eller abcesser (B).
- Elektivt kejsersnit anbefales også ved væsentlige cikatricielle forandringer i vagina-perineum og ved øget obstetrisk risiko for akut kejsersnit (B).
- Graviditet frarådes, hvis tarmsygdommen ikke er i ro og fastholdelse af remission under graviditet er særdeles vigtig (B). Dette opnås bedst i et samarbejde imellem medicinsk gastroenterolog og obstetriker.
- Aktiv sygdom medfører en øget risiko for præterm fødsel og væksthæmning.
- Under graviditeten følges fosteret mhp tilvækst og mater mhp risiko for præterm fødsel.

Gravide med pouch:

- anbefales forløsning ved kejsersnit, selvom der ikke er dokumenteret øget risiko for pouch beskadigelse eller analinsufficiens ved vaginal fødsel. (C).

Gravide med ileostomi / kolostomi:

- anbefales almindeligvis vaginal fødsel (B).
- Planlagt kejsersnit er især relevant ved ueftergiveligt perineum, øget obstetrisk risiko for akut kejsersnit og manglende akut kirurgisk beredskab (C).

Gravide med diare:

- Anbefales medicinsk udredning og behandling og derpå vaginal fødsel efter obstetriske kriterier (C)

Indledning:

Der er stigende opmærksomhed omkring inkontinens for flatus, afføring og /eller anal imperiøsitet. Det synes at være et hyppigere fænomen end hidtil antaget (*Nelson RL 2004*), og i henhold til en helt ny meta-analyse af longitudinelle undersøgelser efter graviditet og fødsel (*Oberwalder M et al. 2003*) findes endosonografiske holdepunkter for læsioner af sfincter ani hos ca. 26,9 % af alle, der har født een gang og hos yderligere ca. 8,5% efter hver ny fødsel. Meget tyder på endvidere på, at den anale kontinens forringes efter graviditet og fødsel, og at den yderligere forringes med alderen, og specielt efter klimakteriet (*Hindsgavl guideline 2003: anale problemer, Ryhammer AM 1996, SSOG 2001, Haaden K 1990, Højbjerg K-E et al. 2003, Nelson RL 2004*).

Dette har ført nogle til liberalt at anbefale forløsning med kejsersnit i situationer, hvor senere anal kontinens vurderes at være særlig vigtig: ved aktuel eller forventet kontinens-plastik (efter kolektomi), ved kronisk diarrhoea, samt i situationer, hvor anale komplikationer kunne medføre særlige problemer. Der foreligger dog ikke afgørende empirisk dokumentation for, at forløsning med kejsersnit frem for vaginal fødsel også kan forebygge analinkontinens / imperiøsitet i efterforløbet efter normal graviditet-forløsning (*Lal M et al 2003*) endsige hos fødende kvinder, hvor den anale kontinens er særlig kritisk.

Arbejdsgruppens opgave har været at angive retningslinier for, hvornår de samlede hensyn vurderes at tilsi forløsning med kejsersnit, og hvornår vaginal fødsel er mest rimelig.

Ved gennemgangen af de enkelte sygdomme har vi endvidere valgt også summarisk at angive væsentlige forhold i forbindelse med konceptionen og graviditeten.

Gravide med inflammatorisk tarmsygdom (colitis ulcerosa og Mb Crohn):

Generelle forhold

Mange patienter med inflammatorisk tarmsygdom er i den fertile alder (*Munkholm P 1997, Langholtz 1999*). Graviditet influerer ikke negativt på forløbet af inflammatorisk tarmsygdom, og recidivraten er ikke øget (*Morales M et al 2000, Moum B 2000, Nielsen OH et al. 1983*). Kvinder med inaktiv sygdom ved konceptionen har samme risiko for opblussen i sygdommen som ikke gravide (*Kane S 2003*). Sygdomsaktiviteten ved konceptionen er den afgørende prædiktor for forløbet under graviditeten (*Kane S 2003*). Det er i talrige arbejder vist at aktiv sygdom ved konception og recidiv under graviditeten udgør risici for abnormt forløb af graviditeten, specielt ved Crohn's sygdom (*Morales M et al 2000, Moum B 2000, Kornfeld D et al 1997*). Der ses sammenlignet med den almindelige befolkning en øget frekvens af for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, væksthæmning (small for gestational age) og en øget frekvens af kejsersnit (*Kornfeld D et al 1997*). Tidligere operationer, herunder tarmresektioner synes også at have en negativ betydning både for fertilitet og for forløb af graviditet (*Nielsen OH et al 1983, Moser MAJ et al. 2000*). Derimod har hverken forløbet eller resultatet af tidligere graviditet med inflammatorisk tarmsygdom prognostisk betydning for sygdommens påvirkning af aktuelle graviditet (*Kane S 2003*).

Børns risiko for at få inflammatorisk tarmsygdom, hvis en af forældrene har det, er øget med en faktor ca. 10 (*Orholm M, Fonager K, Sørensen HT. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3236-8*). De senere års forskning har identificeret flere gener associeret til inflammatorisk tarmsygdomme og undergrupper af Crohn's sygdom, men genanalyser er ikke rutine og emnet ligger uden for den aktuelle diskussion.

Planlægning af graviditet:

Som følge af ovenstående vil det være hensigtsmæssigt, at kvinder med inflammatorisk tarmsygdom, i forbindelse med ønske om at blive gravid, konsulterer en medicinsk gastroenterolog mhp at sikre optimal sygdomskontrol (remission) og rationel farmakoterapi før, under og efter graviditeten. Det skal sikres, at tarmsygdommen på graviditetstidspunktet er mest mulig i ro, og at fosteret tåler den anvendte medicin.

Kvinder, der planlægger graviditet, informeres om vigtigheden af (*Kane S 2003; Alstead et al, 2003*) at:

1. sygdommen er i ro ved konception,
2. kontrol af tarmsygdommen intensiveres under og umiddelbart efter graviditeten,
3. den valgte medicinering er sikker og,
4. medicineringen bør fortsætte under og efter graviditeten for at fastholde remissionen.

Medicinsk behandling under graviditet:

Den medicinske tilgang til den gravide kvinde med inflammatorisk tarmsygdom adskiller sig i princippet ikke fra den til andre med samme sygdom. Kvinderne opfordres til at kontakte det medicinske ambulatorium ved påvist graviditet for at fastslå aktivitetsstatus klinisk og biokemisk og for at aftale et tættere kontrolforløb under og lige efter fødslen.

Hverken fertilitet eller graviditet påvirkes af de lægemidler, der anvendes til behandling og forebyggelse: 5-ASA præparater, prednisolon, budesonid, azathioprin, 6-mercaptopurin, kalktilskud, vitaminer (*Kane S 2003, Katz JA and Pore G 2001 og produktresumeeer*). Som ellers under graviditet er det dog bedst at undgå langvarig steroidbehandling. Mandlig fertilitet kan reduceres af sulfasalazin, men ikke af andre 5-ASA produkter (*Kane S 2003 og produktresumeeer*).

De anvendte lægemidler er sikre for både kvinden og fosteret, også i første trimester (*Kane S 2003 incl. referencer, Katz JA and Pore G 2001, Nørgård B et al. 2000, Connell W & Miller A 1999, Marteau P et al. 1998, Connell WR 1996*). 5-ASA præparater og prednisolon passerer placenta og secernerer i mælken, omend i mindre mængder, og kan anvendes både under graviditet og amning; dog er der sædvanlige obstetriske forbehold ved steroidbehandling. Den tidligere bekymring for urinvejsmalformationer i forbindelse med 5-ASA behandling har vist sig ikke at være korrekt (*Kane S 2003, Diav-Citrin O et al. 1998*). En nylig påvisning af, at anvendelse af 5-ASA under graviditeten medførte en øget risiko for fosterdød hos patienter med colitis ulcerosa (3 af 65, i alt inkluderet 88 graviditeter) var associeret til samtidig anvendelse af prednisolon (*Nørgård B et al 2003*). Den mest oplagte tolkning af dette arbejde er, at risikoen er relateret til sværere sygdomsaktivitet. Metronidazol tillades efter første trimester.

Anvendelsen af immunsuppressiva har været omdiskuteret (*Connell WR 1996, Alstead EM et al 1990, Rajapakse RO et al. 2000*). Både azathioprin og 6-mercaptopurin er teratogene hos dyr i doser, der er sammenlignelige med de klinisk anvendte (*Polifka JE & Friedman JM 2002*). Om end der således er en teoretisk risiko for fosterskader tidligt i graviditeten, har denne mistanke ikke kunnet bekræftes i publicerede kliniske erfaringer (*Polifka JE & Friedman JM 2002*). Risikoen ved at afbryde en remissionsbevarende behandling er ud fra de foreliggende opgørelser klart større end den teoretiske risiko ved fortsat behandling. Ultralydsscanning mhp malformationer kan foretages, men er ikke obligatorisk (*Polifka JE & Friedman JM 2002*). Den største viden haves fra transplantationsprogrammerne og viser, at fosterskader først indtræffer ved højere dosering (*Lamah M & Scott HJ 2002*). Ved normal dosering op til 2 mg/kg/dag ses ingen øget risiko (*Alstead EM et al 1990*). Fosteret mangler i øvrigt enzymer til aktivering af azathioprin og 6-mercaptopurin, der begge er inaktive prodrugs. Et single-center arbejde har vist en øget incidens (22%) af abort i første trimester (af alle årsager inklusive provokerede) efter tidligere anvendelse af 6-mercaptopurin fra 6

måneder til 22 år før konception (*Zlatanic J et al 2003*). Arbejdet lider imidlertid under mange metodologiske problemer, herunder at det udgår fra et enkelt center, er baseret på spørgeskemaer og anvender en historisk kontrolgruppe fra samme praksis. Kvinderne i den tidligere behandlede gruppe var ældre, havde mere behandlingskrævende Crohn's sygdom og mere udbredt colitis ulcerosa (pancolitis). Resultaterne er derfor ganske svære at tolke og kan bestemt ikke, som forfatterne gør det, tolkes som bivirkning til 6-mercaptopurin. Et andet lille retrospektivt arbejde fra samme gruppe uden kontrolgruppe og uden tilstrækkelige oplysninger vedrørende sygdomsaktivitet hos fædre og co-morbiditet hos mødre viste, at komplikationer var hyppigere hvis fædre havde fået 6-mercaptopurin indenfor 3 måneder før konceptionen (*Rajapakse RO et al. 2000*). Ingen af disse fund er reproduceret af andre.

Folinsyreantagonisten methotrexat anvendes i stigende omfang til patienter med Crohn's sygdom, der ikke tolererer anden recidivprofylaktisk behandling. Før behandlingen påbegyndes, informeres kvinder i den fertile alder om risikoen for fostermisdannelser og om, at antikonception er påkrævet. Methotrexat er kontraindiceret under graviditet og seponeres 3, helst 6 måneder før planlagt graviditet. Konception under methotrexatbehandling er en absolut indikation for provokeret abort. Methotrexat udskilles i modermælken og bør derfor ikke gives til ammende.

Der foreligger kun få og små undersøgelser af betydningen af mænds indtagelse af methotrexat. Nogle anbefaler at pausere behandlingen indtil efter konception (*Rajapakse RO et al. 2000, Janse NM & Genta MS 2000*). En systematisk undersøgelse fandt ingen spermaskader (*El-Beheiry A et al. 1979*). Et Canadisk center har for nylig gennemgået litteraturen og fandt ingen rapporter om fostermisdannelser (*French AE et al 2003*). Vi anbefaler fortsat behandling af mandlige partnere med mindre der er fertilitetsproblemer (Alstead EM et al 1990).

Der er ikke rapporteret om bivirkninger hos mødre eller børn af forældre behandlet med infliximab før eller under ikke erkendt graviditet, men data er endnu sparsomme (*Katz JA et al 2001*). Anvendelse af antikonception under og ½ år efter behandlingen anbefales.

Indflydelse på graviditet og fødsel

I mange obstetriske undersøgelser har man ikke skelnet mellem de inflammatoriske tarmsygdomme, colitis ulcerosa og Mb Crohn, se nedenfor. I en svensk registerundersøgelse (*Kornfeld D et al 1997*) omfattende alle svenske fødsler i to år fra 1991-2 havde 756 ud af 239.773 således forud fået diagnosen inflammatorisk tarmsygdom svarende til 3,2 0/00, hvilket ville svare til ca 200 om året i Danmark. Hyppigheden af for tidlig fødsel var signifikant øget hos svenske gravide med inflammatorisk tarmsygdom (før 33 uger: OR: 1,81, 95%: 1,06-3,07), og lav fødselsvægt sås oftere (OR for SGA (< 2 SD): 1,41, 95%: 0,97-2,03). Det var ikke muligt at afgøre, om den høje forekomst af SGA alene var relateret til Crohn patienter, og om den alene kunne relateres til patienter med aktuel sygdomsaktivitet. Tilsvarende kunne forklare, hvorfor anvendelse af kejsersnit (15% versus 10% i normalbefolkningen) også var højere efter korrektion for præterm fødsel og SGA. Der fandtes ingen overrisiko for intrauterin fosterdød ved inflammatorisk tarmsygdom (OR: 1,28, 95%: 0,64 – 2,57) (*Kornfeld et al 1997*).

Incidensen af colitis ulcerosa i Danmark er konstant og ca. 7 per 100.000 per år og prævalensen er ca. 160 per 100.000 (*Langholz 1999*). Incidensen af Crohn's sygdom i den vestlige verden er stigende og er i Danmark ca 7 per 100.000 per år (*Munkholm 1997*). Prævalensen af Crohn's sygdom er i Danmark ca. 55 per 100.000. Recidiv-raten for inflammatorisk tarmsygdom er omkring 30-40% årligt og ændres ikke af svangerskab.

A. Gravide med colitis ulcerosa:

Incidensen af colitis ulcerosa i Danmark og den vestlige verden er stationær (*Langholz 1999; Irvin EJ 2001*).

Fertiliteten er for gruppen som helhed som hos andre kvinder (*Willoughby CP & Truelove SC 1980*), men meget lavere efter ileoanal pouch anlæggelse, trods god seksuel funktion og oplevelse (*Olsen KØ et al 2002*). Epidemiologiske data viser, at sygdommen hos gravide forløber som hos andre (*Cappell MS & Sidhom O 1995*), og at graviditeten forløber normalt (*Lamah M & Scott HJ 2002*). En dansk registerundersøgelse omfattende 5.787 kvinder indlagt med diagnosen colitis ulcerosa i perioden fra 1982-92 viste, at 1.015 kvinder i perioden havde 1.531 enkeltfødsler, heraf 569 før diagnosen blev stillet (*Nørgård B 2000*). Dette svarer til ca 150 årlige enkeltfødsler, hvilket er sammenligneligt med de ovennævnte svenske registerundersøgelser. Sammenlignet med en seks gange større kontrolgruppe af matchede raske gravide, fandtes der ingen øget risiko for lav fødselsvægt (<2500 g) eller intrauterin væksthæmning (<2.500 g og ≥ 37 uger efter SM). Præterm fødsel var øget ved fødsler efter at diagnosen var blevet stillet (OR 1.4, 95% CI: 1.1-1.9) og især i forbindelse med indlæggelse under graviditeten (OR 3.4; 95% CI: 1.8-6.4) (*Nørgård 2000*).

Sandsynligheden for colonkirurgi, specielt kolektomi:

Risikoen for progression af colitis ulcerosa til mere end rectum og sigmoideum er ca. 50 % efter 25 år og den kumulerede risiko for tilbagefald af sygdomsaktivitet for alle indenfor samme 25års-periode 90 % (*Langholz E, 1999*).

Kolektomi er indiceret ved akut fulminant sygdom, kronisk aktivitet trods medicinsk behandling og ved sværere grader af dysplasi. Cancerprofylakse er ikke en indikation.

Kolektomiraten hos patienter med colitis ulcerosa er i Københavns Amt 24 % efter 10 år (*Langholz E, Disputats 1999*). For colitis ulcerosa patienter med sygdomsdebut før 15 år alderen er kolektomiraten efter 20 år 29% (*Langholz E et al., 1997*). En svensk 30-års opfølgelse med en median opfølgning på 13 år viste en kolektomirate efter 1, 5, 10 og 25 år på hhv. 10%, 20%, 28% og 45% (*Leijonmarck CE et al. 1990*)

Graviditet efter pouch operation.

Der findes ingen randomiserede undersøgelser vedrørende effekten af vaginal fødsel / sectio på pouch-funktionen efter fødslen.

En amerikansk retrospektiv undersøgelse (*Nielson H et al 1998*) sammenlignede 11 kvinder med pouch som fødte vaginalt med 9 som fødte ved sectio. Man fandt ikke, at fødselsmåden influerede på pouch-funktionen post partum. En anden amerikansk undersøgelse fra 1995 (*Juhasz FS et al 1995*) havde en opfølgning af patienter med pouch ,som havde født vaginalt. Ved kontrol med en middellobservationstid på 2,4 år bemærkedes ingen påvirkning af pouch-funktionen.

I en canadisk, retrospektiv undersøgelse (*Scott HJ et al 1996*) af 12 gravide med pouch, hvor 10 fødte vaginalt og 6 ved sectio, havde 2 komplikationer efter forløsningen. En som fødte vaginalt med episiotomi og forceps havde 4 år efter fødslen ca. en gang ugentlig natlig inkontinens. En, som havde født ved sectio, fik tegn på ileus i det tidlige puerperium, men blev konservativt behandlet gennem en uge og var derefter symptomfri. De øvrige havde ikke forværring af pouch-funktionen efter fødslen.

En anden canadisk, retrospektiv undersøgelse (*Ravid A et al 2002*) har meddelt følgen efter vaginal fødsel / kejsersnit på 29 kvinder, som fødte 49 børn.. 25 fødte vaginalt og 24 ved sectio. Sectioindikationen var i 10 tilfælde obstetrisk. Der var ikke signifikant forskel på inkontinens score hos de to grupper efter fødslen, men hos 5 patienter var pouch-funktionen dårligere efter forløsningen – heraf havde 3 født vaginalt, og 2 ved sectio.

Konklusionen af undersøgelsen var, at fødselsmåden skal besluttes ud fra sædvanlige obstetriske indikationer. En Oxford gruppe (*Ramalingam T et al 2003*) er dog tvivlende overfor resultaterne og savner en undersøgelse af langtidsvirkningen af vaginal fødsel på pouch-funktionen.

Der er ikke fundet efterundersøgelser, som finder øget komplikationsrisiko efter vaginal fødsel hos patienter med pouch. Trods den manglende evidens anbefaler de fleste europæiske centre sectio, som antydtes af Oxfordgruppen (*Rajapakse RO et al. 2000*). Anbefalingen af kejsersnit begrundes med en teoretisk øget risiko for erkendt og occult (kun påviselig ved endosonografi) sphincterlæsion i forbindelse med vaginal fødsel, snarere end hensynet til en læsion af pouchen. Selv en lettere nedsættelse af sphincterfunktionen kan hos pouch-opererede patienter medføre inkontinens.

Hensynet til risikoen for senere total kolektomi og eventuel fremtidig pouch operation.

Som det fremgår af afsnittet om "sandsynligheden for colonkirurgi" under "colitis ulcerosa" må man antage at omkring 30% af gravide colitis ulcerosa patienter på lang sigt (10-20 år) bliver kolectomeret. Mindre end 10 % af svenske gravide med inflammatorisk tarmsygdom i 1991-2 havde stomi, og af disse havde mindre end hver tiende fået anlagt pouch (*Kornfeld 1997*). Efter indsigtfulde iagttagelser skøn er andelen af kolectomerede i Danmark, som efterfølgende får pouch, næppe heller mere end 10 procent. Permanent ileostomi foretrækkes langt oftere, også selvom pouch-operationer har været brugt i Danmark i mange år.

Som det fremgår af ovenstående anbefaler vi kejsersnit efter pouchoperation, omend den videnskabelige dokumentation herfor mangler, ligesom det fortsat ikke er definitivt afklaret om et kejsersnit overhovedet kan reducere risikoen for anal inkontinens efter graviditet og fødsel (*Lal M et al*) med efterfølgende aldring.

Efter vores vurdering er det imidlertid hverken rimeligt eller forsvarligt at råde gravide med colitis ulcerosa til at få foretaget kejsersnit for at ca. 3% (30% / 10) muligvis ville blive bedre stillet efter en fremtidig pouch-operation.

Hvis en medicinsk gastroenterologisk vurdering imidlertid påpeger en særlig høj risiko for senere kolektomi, og patienten i så fald ville ønske sig en pouch, vil vi anbefale forløsning med kejsersnit af hensyn til vigtigheden af en god anal sfincterfunktion efter pouchoperation.

B. Gravide med Mb Crohn:

Crohns sygdom er tiltagende hyppig med en incidens på 7 pr 100.000 pr år, og sygdommen afficerer ofte kvinder i den fertile alder (*Munkholm 1997; Irvin 2001*). I en 10-års periode 1982-1992 registreredes 518 fødsler i Danmark, hvor kvinden havde Crohns sygdom (*Fonager K et al 1998*), svarende til ca. 52 om året.

Den intestinale inflammation kan give anledning til malabsorption af vand og næringsstoffer, og under graviditet kan dette hæmme fostervæksten. I en stor dansk, registerbaseret undersøgelse, hvor 510 børn født af kvinder med Crohn sygdom i perioden 1982-92 indgik, fandtes signifikant mindre fødselsvægt end hos en sammenlignelig kontrolgruppe (*Fonager K et al 1998*). Hyppigheden af præterm fødsel var ligeledes større hos Crohn patienter en hos kontrolgruppen. Tilsvarende resultater findes i udenlandske undersøgelser (*Moser MAJ et al 2002*).

Gravide med Crohns sygdom bør derfor følges hyppigt under graviditeten på grund af øget risiko for IUGR samt præterm fødsel (*Fonager K et al 1998, Moser MAJ et al 2002*). Graviditeten skal så vidt muligt planlægges i samråd med en gastroenterolog, således at sygdommen er i en rolig fase ved konceptionstidspunktet. Graviditeten vil så kun påvirke sygdommens karakter i ringe grad. I tilfælde af alvorlig forværring af sygdommen under graviditeten kan prognosen for fosteret være dårlig (*Fagan EA 2002*), hvorfor relevant behandlingen skal iværksættes umiddelbart.

Forløsningsmåde ved Mb Crohn:

Såfremt der ikke er perianal affektion er der ikke indikation for forløsning ved sectio. Dette gælder trods de retrospektive opgørelser (*Ilnyckj A et al 1999*), der viser en øget sectiofrekvens hos gravide med Crohn.

I en canadisk populationsundersøgelse af 346 fødsler hos kvinder med mb Crohn i årene 1985 til 1995 (*Ilnyckj A 1999*) var sectiofrekvensen 20,9% for Crohn patienter og 15,1 % for baggrundspopulationen, og forskellen bestod efter korrektion for paritet. I alt 46 kvinder blev systematisk gennemgået mhp perianal affektion, dvs perianal fistel eller absces og fulgt i mindst 2 år efter forløsningen. 40 kvinder gennemførte i alt 54 vaginale fødsler, og 8 kvinder fik foretaget 10 kejsersnit (2 kvinder fødte både vaginalt og ved sectio i perioden). Indikationen for sectio var kun i et tilfælde en persisterende rectovaginal fistel, i alle øvrige tilfælde var indikationen obstetrisk. Femten kvinder havde perineal affektion før fødslen.

Resultaterne mht perianal affektion i relation til vaginal forløsning er vist i nedenstående skema:

Number of Crohn patients with:	
No perianal disease before vaginal delivery	39/54 (72 %)
No perianal disease after vaginal delivery	38/39 (97 %)
Perianal disease onset after vaginal delivery	1/39 (3 %)
<hr/>	
Perianal disease before vaginal delivery	15/54 (28 %)
Perianal disease inactive at vaginal delivery	11/15 (73 %)
Perianal disease active at vaginal delivery	4/15 (27 %)

(*Ilnyckj A et al 1999*).

Af de 15 kvinder med kendt perianal Crohn ved vaginal fødsel oplevede de 4 med aktiv sygdom alle en subjektiv forværring postpartum. De øvrige 11 oplevede ingen forværring.

Efter en af de 39 vaginale fødsler, hvor kvinden ikke forud havde erkendt perianal sygdom, udvikledes en persisterende recto-vaginal fistel efter en episiotomi. Fem (13%) fik grad 3 ruptur efter fødslen; alle havde også fået episiotomi, der anvendtes hos 69%.

Artiklen konkluderer: at kun obstetriske forhold og aktiv perianal Crohns sygdom på forløsnings tidspunktet udgør indikation for sectio.

En anden undersøgelse (*Brandt LJ et al. 1995*) peger på ca. 18% risiko for perianal sygdom efter vaginal fødsel hos Crohn patienter uden tidligere perianal sygdom. Der er dog tale om en spørgeskemaundersøgelse med et mangelfuldt design og uden klinisk opfølgning.

Rogers beskriver udvikling af en fistel til abdominalsåret efter sectio (*Rogers RG 1995*). Af 17 patienter med Mb Crohn blev 8 forløst vaginalt og 9 ved sectio. Af disse havde 4 tidligere perianal affection, hvoraf 2 med opblussen af symptomer i graviditeten. Til trods for den abdominale forløsning fik 3 af patienterne forværring i puerperiet, og een udviklede fistel til abdominalsåret.

Operation for Crohns sygdom:

Epidemiologiske data fra Københavns Amt viser, at 60 % af patienter med Crohns sygdom bliver opereret inden for 10 år og 80 % inden for 20 år efter diagnosen er stillet (*Munkholm P, 1997*). Efter 10 år er ca. 1/3 opereret mindst 2 gange.

Det vides ikke, om de senere års intensiverede (langtids-)behandling af patienter med Crohn's sygdom med immunosuppressiva har ændret recidivfrekvensen, som på kort sigt er blevet markant reduceret (*Ardizzone S et al. 1998; Sood et al. 2002, Sood et al. 2000*).

Store nye og velgennemførte undersøgelser tyder nu på, at 5-ASA præparaterne, i modsætning til, hvad man tidligere troede, har ringe recidivprofylaktisk effekt ved Crohn's sygdom (Thomsen et al. NEJM 1998), og præparaterne har ingen plads i den akutte behandling.

Konklusion:

Vi vil anbefale vaginal fødsel, hvis der ikke er aktive perianale fistler eller abscesser eller udbredte forandringer efter tidligere aktiv Crohn's sygdom, i hvilket fald kejsersnit må tilrådes.

Det væsentligste forhold for graviditeten synes at være at sikre fortsat medicinsk behandling for at undgå opblussen af sygdommen op til konceptionen, under graviditeten og umiddelbart herefter.

Gravide med coeliaki:

En dansk registerundersøgelse (Nørgård B et al. 1999) har vist, at lav fødselsvægt (her: < 2500 g, OR 2,6; 95%: 1,3 – 5,5), IUGR (her: < 2500g + gestationsalder > 37 uger efter SM; OR: 3,4. 95%: 1,6-7,2) forekom signifikant hyppigere blandt kvinder med – senere diagnosticeret - coeliaki end blandt matchede kvinder i en kontrolgruppe.

Den gennemsnitlige fødselsvægt for børnene var:

3050 g for 63 kvinder, der fødte i de sidste fem år før diagnosen coeliaki..

3113 g for 93 kvinder, der fødte mere end fem år før diagnosen coeliaki

3573 g for 55 kvinder, der fødte efter diagnosen var stillet og

3403 g for 1260 kvinder i kontrolgruppen.

Forskellen var således størst i de sidste fem år *før* sygdommen blev diagnosticeret (hvor sygdommen formentlig var aktiv, men ubehandlet), og den fandtes ikke *efter* diagnosen var stillet (og behandling iværksat). Undersøgelsen var ikke kontrolleret for tobaksforbrug, men andre undersøgelser tyder ikke på confounding hermed.

I femtenårs-perioden fra 1977-92 fandtes 127 gravide med aktuel eller senere diagnosticeret coeliaki., som i perioden havde født i alt 211 gange.

En regional italiensk undersøgelse omfattende ca. 1/3 af regionens forventede fødsler i perioden fandt en prævalens af coeliaki på 1%. Ikke erkendt coeliaki var *ikke* associeret til ubehandlet sygdom (Greco et al, Gut 2004; 53: 149-51). Der var dog en tendens til lav fødselsvægt og højere abort frekvens. Sammenlignet med den danske registerundersøgelse var der flere bias, der kunne have svækket signalet.

Der foreligger intet om specifikke forløsningskomplikationer.

Diagnosen:

Sygdommen manifesterer sig ikke sjældent uden diare og vægttab, men med uspecifikke symptomer såsom træthed, jernmangel og let transaminasestigning. Diagnosen kan stilles biokemisk ved coeliakiscreening, med samtidig analyse af:

- IgA og IgG anti-gliadin antistoffer,
- endomycium antistoffer og
- vævstransglutaminase antistof

hvilket har en sensitivitet og specificitet på omkring 95%.

Gravide med kolostomi / ileostomi:

Der foreligger kun få og retrospektive meddelelser om graviditet og forløsning hos patienter med enterostomi og næsten udelukkende med ileostomi.

Hos yngre kvinder vil en ileostomi næsten altid være udført pga colitis ulcerosa eller Crohn's sygdom. Patienter med colitis ulcerosa vil efter en kolektomi være raske for deres

grundsygdom, men kan have mén efter kirurgien, f. eks adhærencer i abdomen, cikatricielle forandringer omkring vagina og i perineum efter rektumektomi og følger efter medicinsk behandling, specielt steroid. En del patienter med Mb. Crohn vil efter kolektomien udvikle aktiv Crohn's sygdom i den resterende tyndtarm.

Hvis der før eller i forbindelse med ileostomien også er udført tarmresektion, må man under graviditet være opmærksom på mulig malabsorption af fedt, elektrolytter og B12 og tilføje de nødvendige tilskud (*Fagan EA 2002*).

Hudson (*Hudson CN 1972*) rapporterede fra en enquete om 75 patienter med ileostomi under 84 graviditeter. Han advarede specielt om risikoen for ileus, idet ca 10% havde alvorlige tarmpassageproblemer, som notabene ofte indledningsvis var forvekslet med veer og distention som følge af graviditet. Mange havde stomaproblemer, oftest fordi stomaet var svært at overse under graviditeten, men tarmprolaps igennem stomaet forekom også. Anæmi, specielt megaloblastær anæmi var også et problem. Næsten tre-fjerdedele af de 60 graviditeter, som førte til fuldbårne børn afsluttedes med vaginal fødsel, dog ofte med vaginal instrumentering og episiotomi pga cikatricielle forandringer i lille bækken og perineum og pga utilstrækkeligt pressesarbejde.

Barwin et al. (*Barwin BN 1974*) sammenlignede graviditet og fødsel hos 20 førstegangsfødende med ileostomi (19 efter colitis ulcerosa + 1 efter med Mb Crohn) med 100 jævnaldrende førstegangsfødende uden ileostomi. Anæmi og for tidlig fødsel forekom lidt oftere hos ileostomi-patienterne, der også tog lidt mindre på i vægt (9,0 kg vs. 9,8 kg). Fyrre procent af ileostomi patienterne blev forløst ved sectio, 25% blev forløst vaginalt med tang og kun 35 % fødte normalt vaginalt. De fleste kejsersnit blev udført pga. perineale forandringer efter tidligere operationer. To ileostomipatienter fik helingsproblemer i perineum.

Nicholl et al (1993) påpeger i en litteraturgennemgang efter en case-serie, at man især skal være opmærksom på ileus, der kan markere sig både ved manglende udtømmning og ved vandig udtømmning fra stomien, stomaproblemer, herunder stomaprolaps, og recidiv af grundsygdommen. Forfatterne anbefaler vaginal forløsning.

Sammenfattende kan det konkluderes, at patienter med ileostomi kan føde vaginalt. Der er fordele ved at udføre et planlagt kejsersnit med tilstedeværelse af kirurg, og den anæsthesiologiske sikkerhed er øget siden ovennævnte undersøgelser blev udført. Et kejsersnit vil på den anden side ofte være mere kompliceret som følge af adhærencer mv.

Vi vil anbefale, at man ved væsentlige cikatricielle problemer i perineum, og ved øget risiko for kejsersnit af andre grunde, udfører et planlagt kejsersnit, ellers vurderer vi, at man kan stille mod vaginal fødsel, hvis der er akut kirurgisk beredskab.

Gravide med diare:

I dag kan man med få undtagelser kontrollere diare med omhyggelig medicinsk behandling, således at diare sygdomme kun sjældent fordrer særlige hensyn til den fremtidige anale sfincterfunktion. I de sjældne tilfælde, hvor diare ikke kan behandles medicinsk, og der derfor stilles særlige krav til den fremtidige sfincterfunktion, vil vi anbefale forløsning med kejsersnit.

Principperne for diarebehandling under graviditet er kort omtalt nedenfor:

Akut diare hos gravide

Ætiologi, udredning og behandling som hos andre (*Wald A 2003*).

Anvendelse af ioniserende stråler og isotoper skal dog undgås, mens MR kan anvendes. Visse antibiotica må undgås i første trimester.

Udrensning til endoskopi med polyethylen baserede og natriumfosfat baserede væsker er, ligesom NaCl klyasma sikre (*Cappell MS et al 2003*).

Sigmoideoskopi på gældende indikationer er en sikker undersøgelse baseret på flere serier, inklusive en case control serie (*Cappell MS et al 1995 + 1996*). Der er ringe erfaring med fuld kolonoskopi af gravide og undersøgelsen bør undgås.

Kronisk diare hos gravide

Diagnostisk uafklarede kvinder må konfereres med medicinsk gastroenterolog. Kvinder med galdesyremaalabsorption kan fortsætte behandling med cholestyramin (Questran) (se produktresumé). Kvinder med colon irritabile kan behandles som ikke-gravide med kost- og adfærråd og med loppefrøskaller (Husk).

Diare hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom

Disse får akut infektiøs diare som andre, men episoderne kan udløse aktivitet i grundsygdommen. Langsomt tiltagende og vedvarende symptomer, frem for akut opståen, bør, ligesom blod og slim i afføringen, rejse mistanke om opblussen af grundsygdom og medføre kontakt til medicinsk gastroenterolog. Diare, herunder antal daglige afføringer, indgår i alle sygdomsaktivitets scores, herunder CDAI (Crohn's Disease Activity Score) (*Best et al 1976*) og IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) (*Banks PA 1999*).

Kvinder med mikroskopisk colitis vil næsten altid være i menopause (median debutalder 63 år) og må ellers konfereres med medicinsk gastroenterolog, idet erfaring savnes (*Bohr et al*). Undergruppen lymfocytær colitis vil oftest gå i remission spontant indenfor ½-1 år efter debut (*Mullhaupt et al 1998*). Sygdommen er ikke ledsaget af anatomiske eller funktionelle abnormiteter udover kronisk (intermitterende) diare.

Referencer:

- Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet J-M, Gendre J-P, Lemann M, Beaugerie L. Impact of pregnancy on the activity of Crohn's disease (CD). *Dig Dis Week* 2003, S1436.
- Alstead EM, Ritchie JR, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 443-6.
- Ardizzone S et al; *J Clin Gastroenterol* 1998;26:231;
- Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 211-6.
- Banks PA, Present DH, *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 141-3.
- Barwin BN, Harley JmacDG, Wilson W. Ileostomy and Pregnancy. *Br J Clin Prac* 1974; 28-7: 256-8.
- Best et al, *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44
- Bohr et al, *Gut* 1996; 39: 846-51
- Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 1918-22.
- Cappell MS, Sidhom O. Multicenter, multiyear study of safety and efficacy of flexible sigmoideoscopy during pregnancy in 24 females with follow-up of fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1995, 40, 472-9.
- Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2353-61.
- Cappell MS. The fetal safety and clinical efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003, 32: 123-79.
- Connell WR. Safety of drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnant and nursing women. *Inflamm Bowel Dis* 1996; 2: 33-47.
- Connell W, Miller A. Treating inflammatory bowel disease during pregnancy. *Drug Safety* 1999; 21: 311-23.

- Diav-Citrin O, Park Y-H, Veerasantharam G, Polachek MB, Pastuszak A, Koren G. The safety of mesalamine in human pregnancy: A prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114: 23-8.
- Donaldson RM. Management of medical problems in pregnancy – inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1616-19.
- El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl.* 1979; 3: 177-9.
- Fagan EA. Disorders of the gastrointestinal tract. In: de Swiet M: *Medical Disorders in Obstetric Practice*. Blackwell, Oxford 2002.
- Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease. A controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet gynecol* 1989; 160: 998-1001.
- Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, et al. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease. A follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2426-30.
- French AE, Koren G; Motherisk Team. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician.* 2003; 49: 577-8.
- Haaden K. Anal sphincter competence in women; as related to delivery tears, menopause and urinary incontinence. Thesis. Malmö 1991
- Hindsgavl guideline, Møller Bæk K et al.: Anale problemer, www.DSOG.dk / Guidelines / Hindsgavl guideline (sept) 2003Hindsgavl guideline (sept) 2003
- Hudson CN. *Proc Roy Soc Med* 1972; 65: 281-3.
- Højbjerg K-E, Lauerberg S, Nielsen JB. Statusartikel: Kvindens bækkenbund. *Ugeskrft Laeger* 2001; 38: 159-61.
- Inyckyi A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 3274-8.
- Irvin EJ, Farrokhyar F, Swarbrick. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 2-15
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 610-9
- Juhász ES, Fozard B, Dozois RR et al. *Dis Colon Rectum* 1995;38(2):159-65.
- Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003, 32: 323-40.
- Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 146-57.
- Katz JA, Lichenstein GR, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving remicad (infliximab) for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2001, 120: A69.
- Kornfeld D, Cnattigius S, Ekbohm A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 942-6.
- Lal M, Mann CH, Callender R and Radley S: Does Cesarean Delivery Prevent Anal Incontinence?. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 101: 305-12.
- Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 216-22.
- Langholz E, Disputats 1999
- Langholtz E. Ulcerative colitis. An epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull.* 1999; 46: 400-15.
- Langholz E et al, *Scand J Gastroenterol.*
- Leijonmarck CE et al, *Gut.* 1990; 31:329-33
- Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1101-8.
- Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27: 821-5.
- Miller JP Inflammatory disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986, 79: 221-5.
- Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1595-8.
- Moser MAJ, Okun NB, Mayes DS, Bailey RJ. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1021-6. 997;32:139-47

- Moser MAJ, Okun NB, Mayes DC, Bailey RJ. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1021-1026.
- Moum B. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2000: 673-8.
- Mullhaupt et al. *Gut* 1998; 43: 629-33
- Munkholm P. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull.* 1997; 44: 287-302.
- Nelson H, Dozois RR, Kelly KA et al. *Dis Colon Rectum* 1989;32(5):384-8.
- Nelson RL. Epidemiology of fecal incontinence. Dimension of the problem: prevalence and impact: *Gastroenterology* 2004; 126: S3-S7.
- Nicholl MC, Thompson JM, and Cock PS. Stomas and pregnancy. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1993; 33 - 3: 322.
- Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 735-42
- Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2436-40.
- Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT og Olsen J: Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3165-70.
- Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sørensen HAT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52: 243-247.
- Olsen KØ, Juul S, Berndtsson I, Öresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: Female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002, 122: 15-9.
- Orholm M, Fonager K, Sørensen HT. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3236-8
- Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002; 65: 240-61.
- Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco Pj, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 987-8
- Ramalingam T et al. *Dis Colon Rectum* 2003;46(9):1292
- Ravid A, Richard CS, Spencer LM et al. *Dis Colon Rectum* 2002;45(10):1283-8.
- Rogers RG, Katz VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. *Am J Perinatol.* 1995;12: 262-4.
- Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12: 855-62.
- Scott HJ, McLeod RS, Blair J et al. *Int J Colorect Dis* 1996;11:84-87
- Sood et al; *J Gastroenterol.* 2002; 37:270-4
- Sood et al *Indian J Gastroenterol.* 2000 ;19:14-6
- Svensk Forening for Obstetrik og Gynækologi. Arbets- og referensgrup for urogynækologi och vaginal kirurgi i samarbje med svensk forening for kolorektal kirurgi. Rapport no 46, 2001.
- Thomsen et al. *NEJM* 1998; 339: 370-4.
- Wald A. Constipation, diarrhea, and symptomatic hemorrhoids during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003, 32; 309-22.
- Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980; 21: 469-74.
- Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 869-73.
- Zlatanic J, Korelitz BI, Rajapakse R, Kim PS, Rubin SD, Biaocco PJ, Panagopuolos G. Complications of pregnancy and child development after cessation of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 303-9.