

**Kvalitetsforbedring av klinisk praksis på gastromedisinsk avdeling Ullevål sykehus:
Hvordan kan vi best mulig legge til rette for en strukturert samvalgssituasjon mellom
lege og pasient i vurderingen av behandling med TNF-hemmere under svangerskapet
hos kvinner med IBD?**



Prosjektoppgave i Kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsforbedring

Klinisk smågruppe 4

Laurits Terkelsen, Pernille Wærstad, Ken Erik Klaseie, Hege Helgesen, Eric Kirchner,
Victoria Skjetne, Imane Bardan, Hannah Kristoffersen

Oslo, 10.11.2023

Sammendrag

Tema/problemstilling: Grunnet risiko for fosterskade har man vært restriktive ved bruk av Tumor nekrose faktor-hemmere (Tumor necrosis factor inhibitors - TNFi) i behandling av inflammatorisk tarmsykdom (IBD) under svangerskap (1). Nye retningslinjer publisert i 2023 av den Europeiske organisasjonen for Crohn's og kolitt (ECCO) anbefaler å kontinuere TNFi under hele svangerskapets varighet (2). I samtale med gastromedisinsk avdeling på Ullevål sykehus kommer det frem et ønske og behov for forbedring av klinisk praksis når det gjelder bruk av TNFi under svangerskap. Hensikten med prosjektoppgaven er å vurdere kunnskapsgrunnlaget for å anbefale kontinuering av TNFi, og hvordan endringene i anbefalinger kan implementeres i klinikken.

Kunnskapsgrunnlag: Etter formulering av PICO gjorde vi et søk i McMasters PLUS. Vi vurderte at ECCO var i samråd med andre kliniske oppslagsverk og systematiske oversikter. Vi valgte å bruke retningslinjen fra ECCO som kunnskapsgrunnlag, da den var avgjørende for valg av problemstilling og grunnet ECCO sin tyngde i det gastromedisinske fagmiljøet. Vår vurdering er at det er grunnlag for å si at TNFi gir lav risiko for fosterskade, og at kontinuering vil være hensiktsmessig da det reduserer sykdomsaktivitet, en risikofaktor for negative svangerskapsutfall. Det er likevel noen svakheter ved kunnskapsgrunnlaget.

Tiltak og kvalitetsindikator: Tiltakene legger til rette for en planlagt og strukturert samvalgssituasjon mellom lege og pasient der målet er å legge en individualisert behandlingsplan for biologisk legemiddelbehandling under svangerskapet. Vi foreslår å opprette et dokument i OUS sin eHåndbok, lage frase i DIPS som kan benyttes av klinikere og utforme et samvalgs-skjema/verktøy som hjelpemiddel i legekonsultasjonen. Kvalitetsindikatorerne vi har valgt er hvor hyppig samvalgsverktøyet og DIPS-frasen har blitt brukt, samt et spørreskjema til legene som skal kartlegge deres opplevelse av tiltakene.

Ledelse og organisering: Vi foreslår opprettelse av en prosjektgruppe som viderefører og gjennomfører de skisserte tiltakene. Det er naturlig at avdelingsleder igangsetter prosjektet. For å gjøre oppstartsfasen lettere har vi utarbeidet et forslag til prosjektplan etter PUKK-modellen.

Konklusjon: Vi vurderer at prosjektet kan bidra til en viktig kvalitetsforbedring i valget om kontinuering eller pausering av TNFi i svangerskapet hos kvinner med inflammatorisk tarmsykdom (IBD), og at de foreslåtte tiltakene bør gjennomføres.

Del I (prosjektet)

1. Tema/problemstilling

I denne prosjektoppgaven har vi valgt å skrive om svangerskapsomsorgen hos gravide pasienter med IBD ved Ullevål sykehus (OUS), med spesielt fokus på bruken av biologiske legemidler, nærmere bestemt TNFi.

IBD er en samlebetegnelse for ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD). IBD debuterer hyppigst hos unge voksne, og rammer derfor mange kvinner i fertil alder (3, 4). Den medisinske behandlingen av IBD inkluderer antiinflammatoriske, immunmodulerende og biologiske legemidler (5, 6). Gravide er en subpopulasjon som tradisjonelt ikke har vært inkludert i klinisk forskning grunnet den uakseptable risikoen for fosterskade. Derfor er kunnskap om biologiske legemidler fra kliniske studier ofte ikke direkte overførbare til bruk under svangerskap, og mye av kunnskapen som gjelder biologisk legemiddelbehandling under svangerskap er basert på observasjoner. Konsekvensen av dette er svakere evidensgrunnlag som gir variasjon i tolkning og klinisk praksis. Det kan derfor være utfordrende å behandle gravide med IBD.

I litteraturen beskrives det at kvinner med IBD frykter negative effekter av legemidler under svangerskapet (7). Vi har derfor vært i samtale med ledelsen og klinikere ved gastromedisinsk avdeling på OUS hvor det kommer frem et ønske og behov for kvalitetsforbedring i oppfølgingen av gravide med IBD. Avdelingen støtter seg per i dag på Legeforeningens sine anbefalinger, som blant annet baserer seg på retningslinjer fra den Europeiske organisasjonen for Crohn's og kolitt (ECCO) (1, 2, 8). Legeforeningen anbefaler at sykdomsaktivitet veies opp mot risiko ved medikamentbruk. ECCO anbefalte i 2015 pausering av TNFi fra svangerskapsuke 24-26 (1). I januar 2023 endret de derimot rådet om pausering grunnet økt risiko for aktiv sykdom (2).

På gastromedisinsk avdeling på OUS er inntrykket at noen kontinuerer biologisk behandling gjennom svangerskapet. Dette gjelder spesielt medikamenter i gruppen TNFi hvor evidensgrunnlaget for trygg bruk under svangerskapet er størst. Majoriteten pauserer likevel behandlingen i løpet av 2. eller 3. trimester. Dette indikerer at dagens praksis er i tråd med Legeforeningens anbefalinger om individuell vurdering av medikamentbruken hos pasientene,

men i samtale med avdelingen fremkommer det at det er sprikende klinisk praksis og usikkerhet rundt problematikken blant legene.

Ledelsen i mikrosystemet angir at det er godt etablert at pasientene skal ta kontakt ved oppdaget graviditet eller ved planlegging av graviditet. Samtidig peker de på manglende organisering og systematisering i videre oppfølging av denne pasientgruppen. Dette sammen med usikkerheten blant klinikere i hvordan man skal følge opp og behandle gravide kvinner med IBD som bruker TNFi, grunnlaget for kvalitetsforbedringen. Derfor har vi som utgangspunkt for prosjektoppgaven valgt å se på hvordan vi kan bidra til at gastromedisinsk avdeling ved OUS bedrer sin oppfølging og behandling av gravide kvinner med IBD som bruker TNFi. Formålet er å øke trygghet og gjøre klinisk praksis i større grad kunnskapsbasert i avgjørelsen om kontinuering eller pausering av TNFi under svangerskapet.

2. Kunnskapsgrunnlag

2.1. PICO og søk

Vi har valgt å basere kunnskapsgrunnlaget på *European Crohn's and Colitis guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation* publisert i januar 2023 av ECCO i tidsskriftet *Journal of Crohn's and Colitis* (2). Vår kjennskap til retningslinjen før prosjektets start var avgjørende for oppgavevalget, samt at retningslinjer fra ECCO har tyngde i det gastromedisinske fagmiljøet på en slik måte at de er svært førende for klinisk praksis. Likevel ønsket vi å gjøre et pyramidesøk for å vurdere om ECCO sin retningslinje var i samråd med gjeldende konsensus.

Basert på problemstillingen ble følgende PICO utarbeidet:

Population	Gravide kvinner med IBD som mottar behandling med biologiske legemidler, i form av TNFi, under svangerskapet
Intervention	Kontinuere TNFi gjennom hele svangerskapets varighet
Comparison	Pause TNFi i svangerskapsuke 24-26.
Outcome	Svangerskapskomplikasjoner, svangerskapsutfall og sykdomsaktivitet

Vi gjennomførte et pyramidesøk i McMaster plus 17.10.23 med frasen “anti-TNF AND IBD AND pregnancy” basert på PICO-spørsmålet. Søket ga treff på 54 kliniske oppslagsverk, 1 kunnskapsbasert retningslinje og 1 systematisk oversikt. Av disse var det kun 3 kliniske oppslagsverk og den systematiske oversikten som var relevante for vår problemstilling:

Klinisk oppslagsverk nr.1: Artikkelen *Fertility, pregnancy, and nursing in inflammatory bowel disease* i det kliniske oppslagsverket UpToDate, rapporterer at TNFi burde kontinueres under hele svangerskapet. I følge UpToDate viser data at bruk av TNFi gjennom svangerskapet kan redusere risiko for sykdomsoppbluss, og at det ikke er assosiert med økt risiko for negative svangerskapsutfall (9).

Klinisk oppslagsverk nr.2 og nr.3: Oversiktsartiklene om UC og CD i Best Practice (BMJ) omtaler kort behandling av IBD under svangerskap. Begge artiklene anbefaler å fortsette med

immundempende behandling gjennom hele svangerskapet med unntak av medisiner som er kjent å være fosterskadelige, hovedsakelig metotreksat og ciklosporin (10, 11).

Systematisk oversikt: *The Toronto Consensus Statements for the Management of inflammatory bowel disease in pregnancy* publisert i *Gastroenterology* i 2016 anbefaler at kvinner som står på vedlikeholdsbehandling med 5-ASA, tiopurin eller TNFi i monoterapi burde kontinuere behandlingen gjennom hele svangerskapet. Pausering av TNFi eller å bytte fra kombinasjonsbehandling til monoterapi kan vurderes hos nøye utvalgte lav-risiko-pasienter. (12).

Basert på dette søket vurderer vi at det er en bred faglig enighet rundt anbefalingene om TNFi under svangerskap, og at retningslinjene fra ECCO er i samråd med konsensus på dette området.

2.2. ECCOs retningslinjer rundt seksualitet, fertilitet, graviditet og amming

Retningslinjen er et omfattende dokument som redegjør for mange aspekter omkring graviditet og IBD. I vårt PICO-spørsmål er det spesielt følgende fire problemstillinger det er viktig at kliniker har kjennskap til: 1) Hvordan IBD påvirker graviditet? 2) Hvordan graviditet påvirker sykdomsforløpet av IBD? 3) Hva er effekten av biologiske legemidler, nærmere bestemt TNFi, under svangerskap og hva er konsekvensen av pausering? 4) Kan TNFi være skadelige for fosteret? Alle disse aspektene er direkte relatert til PICO-spørsmålet vårt. Punktene 1 og 2 sier noe om hva en kvinne med IBD kan forvente med tanke på sykdomsaktivitet ved en graviditet uten biologiske legemidler. Punktene 3 og 4 sier noe om de positive og negative effektene TNFi har på svangerskapet.

Hvordan påvirker IBD graviditeten?

Påstand nr.22 i ECCO sin retningslinje:

“Pregnant women with IBD seem to have a higher risk of gestational diabetes, stillbirth, preterm pre-labour rupture of membranes, preterm delivery, small for gestational age, and low birthweight newborns [EL2].

Disease activity during pregnancy is a risk factor, as it is associated with preterm pre-labour rupture of membranes, preterm birth, and low birthweight in IBD pregnant women. Disease activity during pregnancy also increases the risk of stillbirth and low Apgar score in CD [EL3]. “ (2).

Hvordan påvirker graviditeten IBD?

Påstand nr.10 i ECCO sin retningslinje:

“Pregnancy may increase the risk of relapse or worsening disease in patients with UC and complications in patients with CD, specially if disease is active at conception [EL3]. IBD remission before conception is recommended [EL2]” (2).

Hva er effekten av biologiske legemidler under svangerskap, og hva er konsekvensen av pausering?

Det er flere studier som har sett på risikoen for sykdomsoppbluss hos dem som pauserer TNFi under svangerskapet, sammenlignet med dem som kontinuerer behandling. Blant disse er det dessverre flere studier med relativt store metodiske svakheter.

To store kohortestudier som sammenliknet pausering og kontinuering av TNFi ble nylig publisert. I den første av disse ble det funnet en sammenheng mellom tidlig pausering av infliksimab (IFX) og sykdomsoppbluss med en odds ratio på 5,98, sammenliknet med dem som pauset sent. Når det ble kontrollert for andre kovariabler (det er flere signifikante forskjeller mellom gruppene) bestod den signifikante forskjellen mellom gruppene (13). Den andre studien, som var den største relevante studien da retningslinjen ble utgitt, identifiserte tidlig pausering av TNFi (før svangerskapsuke 24) som en viktig risikofaktor for oppbluss, med odds ratio på 1,98 (14). Denne studien peker også på at svangerskap eksponert for TNFi har flere maternelle komplikasjoner enn dem som ikke er eksponert for TNFi. En svakhet ved studien er dog at det er betydelige forskjeller mellom disse gruppene, også på andre områder enn TNFi eksponeringen, da kohortene er funnet i retrospekt i registre. Det er imidlertid verdt å merke seg at det ikke observeres flere maternelle komplikasjoner om man blir stående på TNFi lengre enn uke 24, enn om man pauser før svangerskapsuke 24. Retningslinjen oppsummerer følgende:

Påstand nr.19 i ECCO sin retningslinje:

“For women with active disease just before or during pregnancy, or with disease that is difficult to control, continuation of anti-TNF [EL3] or non-TNF biologics [EL5] throughout pregnancy is recommended. The last dose of anti-TNF in the third trimester should be timed in accordance with the presumed due date to reduce foetal exposure [EL5]” (2).

Påstand nr.20 i ECCO sin retningslinje.

“For women in remission, discontinuing anti-TNF prior to the third trimester is not recommended, as it may increase the risk of relapse [EL3] and lead to unfavourable pregnancy outcomes [EL3]. However, if a pregnant patient in long-term remission wishes to discontinue anti-TNF prior to the third trimester, resumption of anti-TNF shortly after delivery is recommended [EL5]” (2).

Har biologiske legemidler til bruk ved IBD skadelige effekter på fosteret?

TNFi er antistoffer av typen immunoglobulin G (IgG-antistoffer). Tidlig i svangerskapet transporteres IgG-antistoffer over placenta i liten grad, men det er økende transport utover i svangerskapet (15-17). Derfor har man utvist forsiktighet med denne type legemidler i tredje trimester, da man har fryktet at høye konsentrasjoner av TNFi i fostersirkulasjonen kan forstyrre utviklingen av barnets immunforsvar. Flere studier har sett etter eventuelle skadelige effekter av TNFi gjennom svangerskapet. Det er vanskelig å gjøre gode studier av dette.

Påstand nr.28 i ECCO sin retningslinje:

“Anti-TNF antibodies are regarded as low-risk during pregnancy [EL3]. Data for vedolizumab and ustekinumab are limited, but no increased risk of adverse pregnancy outcomes has been identified [EL4]” (2).

Kunnskapsgrunnlaget for vår problemstilling kan altså oppsummeres på følgende måte: Graviditet synes generelt å forverre forløpet av IBD. IBD er assosiert med negative svangerskapsutfall, og sykdomsaktivitet under svangerskapet er en viktig risikofaktor. TNFi-behandling under svangerskapet reduserer risikoen for sykdomsoppbluss, og det er ikke holdepunkter for at TNFi har skadelige effekter på fosteret.

2.3 Kritisk vurdering av kunnskapsgrunnlaget/ECCOs retningslinjer

Vi har valgt å bruke Helsebibliotekets sjekklister for vurdering av faglige retningslinjer (18).

Retningslinjens overordnede mål og populasjon er klart beskrevet og en multidisiplinær arbeidsgruppe, som inkluderte pasientrepresentanter, utarbeidet en rekke PICO-spørsmål for å favne retningslinjens brede omfang. Målgruppen er ikke eksplisitt definert, men det er lett å tolke det slik at målgruppen er enhver lege som har ansvar for å gi råd og behandling til kvinner med IBD som ønsker å bli gravide, er gravide eller er har født.

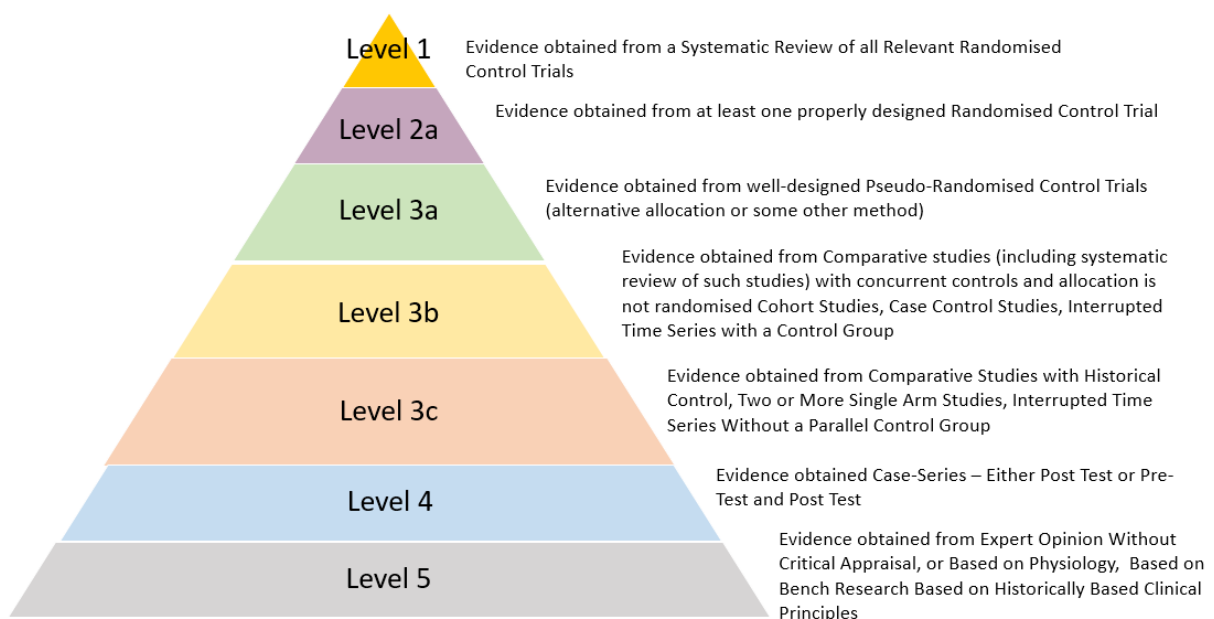
Det ble brukt systematiske metoder for å søke etter kunnskapsgrunnlaget, men en svakhet er at søket ikke er beskrevet i en slik detalj at det enkelt kan reproduseres. Kriteriene for inklusjon og eksklusjon er også mangelfullt beskrevet, men det kommer frem at abstrakter ble

vurdert etter relevans og at systematiske oversikter og metaanalyser ble foretrukket der det var mulig, men at på grunn populasjonen ofte var nødvendig å inkludere enkeltstudier.

Metodene for utarbeidelsen og formuleringen av anbefalingene er derimot godt beskrevet. Helsemessige fordeler, bivirkninger og risikoer er tatt i betraktning. Hver påstand står i sammenheng med en beskrivelse av kunnskapsgrunnlaget. Før publisering ble retningslinjen vurdert av representanter og medlemmer av ECCO som ikke deltok i arbeidet med retningslinjen.

Prosedyre for oppdatering av retningslinjen er ikke beskrevet. Anbefalingene er spesifikke, tydelige og lette å identifisere som påstander i uthevede tekstbokser. De ulike muligheter for håndtering av tilstanden nevnes, men kunne blitt tydeligere beskrevet i for eksempel et flytskjema. Når det gjelder anvendbarhet, vurderer vi at retningslinjen oppfyller punktene. En tydelig svakhet ved denne retningslinjen er at det ikke kommer frem om den er utviklet med eller uten ekstern støtte, og at det ikke er redegjort for om det er interessekonflikter.

En annen utfordring er at kunnskapsgrunnlaget ble gradert etter “Levels of evidence” iht. 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), istedenfor standard GRADE-evaluering (18, 19). “Levels of evidence” sier hvilket nivå av kunnskapspyramiden dokumentasjonen er hentet fra. Nivå 1 tilsvarer systematiske oversikter, mens nivå 5 tilsvarer kliniske resonnementer.



Figur 1. Kunnskapspyramiden iht. OCEBMs Level of Evidence (20)

Da sykdomsaktivitet er skadelig for fosteret, og TNFi har god effekt på sykdomsaktivitet uten tydelige skadelige effekter på fosteret, fremstår det logisk å anbefale gravide kvinner under behandling med TNFi å kontinuere dette gjennom svangerskapet. Som for veldig mange andre problemstillinger omkring graviditet er det vanskelig å gjennomføre gode studier på en etisk forsvarlig måte. Temaet er derfor beheftet med en del usikkerhet. Det fremstår derfor naturlig at den endelige avgjørelsen som gjelder hvorvidt kvinnen skal fortsette på sin TNFi behandling bør tas ved samvalg. Da er klinikers kunnskap omkring de overstående punktene viktig for å kunne sikre et godt, informert valg.

3. Dagens praksis, tiltak og indikator

Vårt valgte mikrosystem er Gastromedisinsk avdeling på Ullevål sykehus, seksjon for poliklinikk og dagbehandling. Herunder ser vi på behandlingen av gravide med IBD som mottar biologiske legemidler i form av TNFi. Alle IBD-pasientene som mottar biologiske legemidler følges ved dagposten. Det er omtrentlig 900 pasienter med IBD som følges ved dagposten grunnet bruk av biologiske legemidler, og ca. 20-30 svangerskap under biologisk behandling har blitt identifisert i forskningsregisteret i perioden 2017-2022.

Som tidligere beskrevet er det ikke et satt rammeverk på hvordan pasientene følges opp, da det kommer an på hvilken medisin de får og om de er i klinisk remisjon eller i induksjonsfase. Pasientene som får medikamentet intravenøst kommer til dagposten for hver infusjon, som varierer fra hver 4. til 8. uke. Pasientene som setter medikamentet subkutan selv kommer til faste konsultasjoner hver 3. til 6. måned. Det varierer hvorvidt pasientene møter en sykepleier eller lege ved disse infusjonene og faste konsultasjonene. I eHåndboken til OUS er det skissert en generell oppfølgingsplan for IBD-pasienter som behandles med biologiske legemidler (21). I denne er det ikke tematisert eventuelle implikasjoner for behandlingen ved graviditet. Derfor er det vår tanke at det foreligger en mulig kvalitetssvikt, og forbedringsmulighet i å konkretisere rutinene i oppfølgingen av gravide pasienter. Et flytdiagram kan visualisere forløpet i IBD-behandlingen til en hypotetisk pasient som blir gravid, og her tenker vi oss at vi kunne sett at vurderingene tas basert på klinisk erfaring og kunnskap hos den enkelte behandler, fremfor en intern prosedyre på beste etablerte fremgangsmåte.

Mikrosystemet vårt har fra tidligere arbeidet med å ha gode systemer og rutiner som sikrer at sykepleiere og leger føler seg trygge på hva som burde gjøres og vurderes ved hver konsultasjon. På den måten er det også enklere å gå utenfor disse rutinene og systemene når det er nødvendig. De har erfaring med bruk av eHåndbok-dokumenter og fraser i DIPS, som gir støtte til behandlerne i konsultasjonen. eHåndboken gir veiledning og konkrete råd om tiltak og plan. Fraser i DIPS fungerer både som tidsbesparende hjelpemiddel som minsker skrivetid, og til påminnelse på de viktigste momentene for konsultasjonen, da disse står opplistet. Vi har i samtale med mikrosystemet kommet frem til at det vil være effektivt å bruke tiltak de allerede er kjent med. Derfor foreslår vi å utarbeide både et eHåndbok-dokument og en frase i DIPS som kan benyttes ved konsultasjoner med gravide pasienter som behandles med biologiske legemidler.

Det foreligger en risiko for at både fraser i DIPS og eHåndbok-dokumenter glemmes av, og ikke blir brukt av legene i deres konsultasjoner. I så tilfelle vil utbedring av disse verktøyene være svært ineffektive tiltak for å forbedre kvaliteten i oppfølgingen av gravide IBD-pasienter. Vi vil derfor involvere sykepleierne ved dagposten i prosjektet. Da alle IBD-pasientene som er ved dagposten følges av en sykepleier på den aktuelle dagen, vil dette være et logisk kontaktpunkt hvor graviditet tematiseres, enten fra pasientens side eller fra sykepleieren. Om det kommer frem at pasienten er blitt gravid siden forrige kontroll eller ønsker å bli gravid, sørger sykepleier for at det blir satt opp en konsultasjon med lege så fort som mulig, helst innen svangerskapsuke 20 for å drøfte videre behandling med biologiske legemiddel. Vi vil også utforme et enkelt samvalgsverktøy som sykepleier gir til pasienten og som tas med til legekonsultasjonen.

Ettersom det ut fra kunnskapsgrunnlaget ikke er gitt at alle pasientene skal fortsette med sitt biologiske legemiddel gjennom hele graviditeten, er målet for kvalitetsforbedring ikke at flest mulig pasienter står på TNFi gjennom hele svangerskapet. Vi vil heller belyse at det er kvalitetsforbedring i hvorvidt det etableres en rutine i at saken drøftes mellom pasient og lege, slik at et informert samvalg kan tas. Til dette vil vi utarbeide et enkelt ett-siders-dokument som deles ut til pasienten, for å medbringes til legekonsultasjonen. Her skal lettfattelig informasjon relevant for avgjørelsen komme frem oversiktlig, som grunnlag for det legen og pasienten skal snakke gjennom. Nederst på dokumentet skal det være en enkel påminnelse til legen om eHåndbok-dokumentet og frasen i DIPS, for å øke sannsynligheten for at disse også blir brukt.

Videre kan en kvalitetsindikator være et spørreskjema til leger om deres opplevelse av struktur rundt oppfølging av gravide pasienter og trygghet/sikkerhet rundt disse konsultasjonene. Ved å utlevere dette før og etter implementering av våre tiltak, kan en sammenligning vise eventuell forbedring, og slik være en resultatindikator. Harde endepunkter, som for eksempel antall negative svangerskapsutfall hos de gravide IBD-pasientene, vil være mulig å måle ved å identifisere pasientene med forskningsregisteret til OUS etterfulgt av journalgjennomgang. En registrering av disse dataene på nevnte måte er en krevende og tidkrevende prosess, og det vil trolig være for få pasienter og for liten effektstørrelse på tiltakene til å kunne avdekke kvalitetsforbedringen vår gjennom en slik registrering.

I lys av de valgte prosess- og resultatindikatorerne er ønsket mål ved vårt prosjekt at vi ser minst 80% bruk av samvalgs-skjema og ekstra legetime. Disse ansees som reliable prosessindikatorer, da de tallfestes med lite sannsynlighet for feilmåling/feilrapportering. Angående eventuelle negative effekter av forskyvning av oppmerksomhet og ressurser i virksomheten, er det en mulighet at økt bruk av skjemaer og flere legetimer hovedsakelig ser ut som økt helsehjelp/forbedring, uten å nødvendigvis være dette. Imidlertid har som nevnt vårt prosjekt ikke som mål å forbedre selve behandlingen som tilbys de gravide IBD-pasientene, men å trygge behandlerne og pasientene ved å innføre en tydeligere rutine/prosedyre på dette området. Til dette målet anses disse prosessindikatorerne som valide. Om frasen er brukt i DIPS vurderes som en ikke like nødvendig indikator på at den nyetablerte rutinen faktisk er i bruk (lavere validitet), da man kan journalføre de samme opplysningene uten å benytte frase. Ser vi imidlertid en 50% bruk av frasen, vil vi være tilfredse med at dette nye verktøyet ble godt formidlet til behandlerne. Resultatindikatoren spørreskjema før og etter tiltakene vil basere seg på de subjektive opplevelsene til behandlerne, og vil være mindre reliable. Vi kan likevel forenkle tolkningen av deres opplevelser ved at spørreskjemaet inneholder tallmessige vurderinger (som skalering fra 1 til 10). Å finne en signifikant forbedring på behandlernes opplevelse av trygghet og sikkerhet rundt oppfølging av gravide pasienter vil være et tilfredsstillende mål for vårt prosjekt.

4. Prosess, ledelse og organisering

4.1 Ledelse og organisering

Prosjektet og foreslåtte tiltak blir utarbeidet av studentene i dialog med Gastromedisinsk avdeling ved Ullevål og legges frem som en mulig handlingsplan. Da vi som fulltids medisinstudenter ikke har mulighet til å følge opp prosjektet utover KLoK-oppgavens angitte tidsrammer, vil det være hensiktsmessig at det opprettes en prosjektgruppe ved avdelingen. Det vil være naturlig at avdelingsleder står som hovedansvarlig for prosjektets igangsettelse, men kan fortrinnsvis delegerer ansvaret videre til en arbeidsgruppe; eksempelvis bestående av en lege og en sykepleier. Arbeidsgruppen vil følge opp og evaluere prosjektet fortløpende, samt formidle tiltakene videre til sine yrkesgrupper.

Tiltakene bidrar til å tydeliggjøre hvordan avdelingen rutinemessig skal jobbe med de aktuelle pasientene. Kvalitetsforbedringen forankres dermed i avdelingens faste rutiner og blir forhåpentligvis en naturlig del av arbeidsflyten for de ansatte.

4.2 PUKK-modellen

Som veiledning til arbeidsgruppen ønsker vi å utarbeide en handlingsplan for innføring, oppfølging og kontroll av tiltakene underveis. Denne struktureres ved PUKK-modellens fire faser: planlegge, utføre, kontrollere og korrigere.

4.2.1 Planlegge

Prosjektets planleggingsfase har stort sett blitt gjort som en del av denne oppgaven. Sammen med mikrosystemet har vi kommet frem til ønskelige og realistiske forbedringstiltak som avdelingen kan innføre. Vi anbefaler opprettelse av en arbeidsgruppe som skal ha ansvar for prosjektets utførelse, og det er opp til arbeidsgruppen hvordan de konkret vil gå frem i implementeringen og utførelsen. Vi har imidlertid utarbeidet et forslag til prosjektplan som de kan ta utgangspunkt i (Vedlegg 1).

4.2.2 Utføre

For at prosjektet skal kunne utføres må de nødvendige brikkene være på plass på forhånd. Det vil si at arbeidsgruppen må opprettes, eHåndbok-dokumentet og frase i DIPS må være på plass og samvalgsverktøyet må være utarbeidet. Vi har laget et utkast til eHåndbok-dokumentet (Vedlegg 2) som ledelsen laster opp på avdelingens interne nettsider. Vi har utarbeidet utkast til frase i DIPS (Vedlegg 4) (som avdelingsleder skal sørge for at er på plass i systemet innen oppstart. Samvalgsverktøyet har vi laget en skisse til (Vedlegg 3), men denne

kan forbedres og evalueres fortløpende av arbeidsgruppen. I starten av prosjektet er det hensiktsmessig at spørreskjemaet rettet mot legene besvares. Når de ulike elementene er på plass, kan prosjektet settes i gang.

Arbeidsgruppen har som ansvar å informere de ansatte om prosjektet og hvordan eHåndbok-dokumentet, frasen i DIPS og samvalgsverktøyet skal benyttes i arbeidshverdagen. Vi anbefaler at det innkalles til et mest mulig samlet avdelingsmøte, men at informasjon viderefremmes både per e-post og følges opp ved flere anledninger på morgenmøter for å fange opp alle ansatte. Leger og sykepleiere kan også ta initiativ til egne møter hvor på rutine gjennomgås slik at alle er innforstått med de nye tiltakene. Dette regulerer arbeidsgruppen og de ansatte ut ifra behov.

4.2.3 Kontrollere

Arbeidsgruppen vil følge prosjektet videre og sørge for at tiltakene registreres fortløpende. Sykepleiere på dagposten registrerer hvor ofte samvalgsverktøyet blir brukt og bruk av DIPS-frasen registreres manuelt av legene. Arbeidsgruppen kan eventuelt utforske om det finnes automatiske registreringsmetoder integrert i DIPS. Registreringen er viktig for å ha materiale til å vurdere prosjektets kvalitet og resultater. Arbeidsgruppen kan sondere hvordan innføringen av prosjektet går underveis ved å adressere prosjektet på morgenmøte, f.eks. én gang per måned. Avhengig av problemstillinger som kommer frem og hvordan arbeidsgruppen vurderer utførelsen av prosjektet, må endringer vurderes og innføres. For å få et inntrykk av om rutineene har ført til en forbedring og trygging av de ansattes behandling av pasientgruppen, anbefaler vi at man etter 6 måneder sender ut det samme spørreskjemaet til legene som man gjorde ved oppstart. Svarene kan benyttes som en kvalitetsindikator, men også til å evaluere om de nye rutineene følges og oppfattes nyttig av legene. Svarene fra undersøkelsen kan resultere i endringer, eller et møte med legene hvor på man diskuterer hvordan prosjektet bidrar eller ikke. Vi anbefaler at man sender ut samme spørreskjema ved prosjektets slutt for å se videre utvikling.

4.2.4 Korrigere

Hvis arbeidsgruppen eller de ansatte vurderer at prosjektet ikke fungerer som planlagt, bør utførelsen vurderes og korrigeres fortløpende. Arbeidsgruppen står ansvarlig for å innføre nye endringer, gjerne i dialog med ledelsen og de ansatte. Eventuelle korrigeringer bør igjen struktureres i henhold til PUKK-modellen, slik at endringene planlegges på forhånd, utføres,

kontrolleres og eventuelt korrigeres på nytt. Korreksjoner er viktig for at prosjektet ikke stagnerer, men tilpasses avhengig av utfordringer man trolig ikke forutså i den første planleggingsfasen.

4.3 Tidslinje

Siden det er få pasienter i den aktuelle pasientgruppen og stor variasjon i antall per måned, er det behov for et relativt langvarig tidsperspektiv på prosjektet. I dialog med mikrosystemet har vi vurdert ett år som hensiktsmessig varighet. Etter innføringen av prosjektet bør arbeidsgruppen som nevnt adressere prosjektet på morgenmøter på omtrent månedlig basis for å følge utviklingen. Etter 6 måneder sendes nytt spørreskjema til legene som en oppfølging, motivasjonsfaktor og mulig kvalitetsindikator. På slutten av prosjektet, vil en evaluering og gjennomgang være naturlig.

4.4 Forventet motstand og håndtering av motstand

Mikrosystemet er motivert til å utføre kvalitetsprosjektet og anerkjenner at håndteringen av pasientgruppen er noe de ønsker å standardisere og ha mer rutiner på. Ledelsen er tydelig på at rutiner er viktig og bidrar til trygghet og effektivisering i arbeidsdagen. Det virker å være en overordnet oppfatning av at fraser i DIPS og bruk av retningslinjer i metodebok er en innarbeidet del av arbeidsrutinene til legene på posten. Derfor er det å forvente at de ansatte ser tiltakene i kvalitetsforbedringen som et hjelpemiddel i deres håndtering av pasientene. Tiltakene som settes i gang virker ikke å skape mye ekstraarbeid for de ansatte, men spesielt utlevering av samvalgsverktøy og registrering av bruk blir enda en ting å huske i hverdagen. Derfor er det spesielt viktig å motivere og følge opp sykepleierne slik at innføringen av samvalgsverktøyet blir minst mulig belastende. Ledelsen og arbeidsgruppens holdning og engasjement står sentralt for at avdelingen skal se verdien i å innføre prosjektet. Det er derfor viktig at de er lydhøre overfor utfordringene de ansatte kan komme til å oppleve og forsøker tilrettelegge prosjektet slik at det oppleves mest mulig positivt.

5. Diskusjon

I denne prosjektoppgaven i KLoK har vi vurdert kvalitetsforbedring av klinisk praksis ved bruken av biologiske legemidler, nærmere bestemt TNFi under svangerskapet hos kvinner med IBD ved gastromedisinsk avdeling på OUS.

Det er svakheter ved evidensgrunnlaget om å kontinuere TNFi under hele svangerskapet. Selv om føre-var-prinsippet og restriktivt bruk i stor grad anvendes i beslutning om legemiddelbruk under svangerskapet, er det nærliggende å tenke at klinisk praksis må baseres på evidens. Etter vår gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget vurderer vi at det foreligger evidens for gode svangerskapsutfall ved kontinuering av TNFi, samtidig som det er lite evidens for negative utfall. I tillegg er aktiv IBD assosiert med negative utfall for mor og foster. Vi vurderer derfor at det er forsvarlig og hensiktsmessig innføre anbefaling om å kontinuere TNFi i klinisk praksis. Samtidig mener vi det er viktig å involvere den gravide kvinnen i beslutningen og foreslår derfor implementering av en samvalgssituasjon mellom lege og pasient.

En viktig fordel med en samvalgssituasjon er at pasienten i henhold til pasient-og brukerrettighetsloven får en større grad av brukermedvirkning. Dette er spesielt viktig i behandlingsvalg med begrenset evidens hvor fordeler må veies opp mot ulemper. At fertile kvinner med IBD i større grad føler seg autonome og deltakende i beslutninger om egen helse relatert til graviditet kan man påstå er en kvalitetsforbedring i seg selv. En studie publisert i 2021 underbygger dette (22). Studien rapporterer om utvikling og gjennomførbarheten av samvalg og beslutningsverktøy som omfatter reproduktiv helse hos pasienter med IBD. Studien konkluderer med at beslutningsverktøy er nyttig for å gi god opplæring til kvinner med IBD som vil stå overfor beslutninger som gjelder unnfangelse, svangerskap, medikasjon, amming og postpartum, samt at det er gode tilbakemeldinger fra brukerne. Dette styrker vår tilnærming til problemstillingen.

Den største styrken ved kvalitetsforbedringen er at vi har kommet fram til forbedringstiltakene i tett samarbeid med ledelsen gjennom kartlegging av nåværende praksis, kreative tankeprosesser og ideer fra andre virksomheter. Selv om man kan argumentere for at det finnes andre tiltak som har bedre evidens, mener vi at mikrosystemet sitt engasjement og interesse for tiltakene er tungtveiende faktorer for at kvalitetsforbedringen bør gjennomføres. eHåndboka er et godt verktøy som er veletablert i den kliniske praksisen på avdelingen, og

legene er allerede godt kjent med fraser i DIPS. Dette vil øke sannsynligheten for at implementeringen lykkes.

Nytteverdien ved kvalitetsforbedringen kan diskuteres. Fertile kvinner med IBD som bruker TNFi er en liten populasjon på OUS, og håndteringen av denne pasientgruppen er ikke et betydelig problem i dagens praksis. Utfordringene kan være at det blir vanskelig å overbevise klinikerne og sykepleiere om at fordelene ved å innarbeide nye arbeidsrutiner veier opp mot tidsbruken i oppstartsfasen. På den andre siden kan en liten populasjon i seg selv styrke viktigheten av kvalitetsforbedring da det er sannsynlig at mange klinikere er usikre i møte med problemstillingen. Et annet viktig argument er at biologiske legemidler også er sentrale i behandlingen av andre kroniske sykdommer innen revmatologi og hud. Dette øker betydningen av erfaringene som innhentes gjennom prosjektet, som videre kan bidra til å styrke kunnskapsgrunnlaget for lignende problemstillinger i andre fagfelt. Vi har avgrenset oppgaven til TNFi, men kvalitetsforbedringen kan ansees som et framtidig gode da det vil bli enklere å iverksette tiltak vedrørende de nyere biologiske legemidlene (ustekinumab og vedolizumab) når tilstrekkelig evidens gir grunnlag for dette.

Konklusjon: Vi vurderer at prosjektet både kan bidra til en viktig kvalitetsforbedring i dagens praksis ved mikrosystemet, samt styrke kunnskapsgrunnlaget for problemstillingen og danne gode rutiner for å inkludere ny evidens i framtiden. Vi mener derfor at tiltakene bør gjennomføres.

Referanser

1. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.
2. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1-27.
3. Johnston RD, Logan RF. What is the peak age for onset of IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 Suppl 2:S4-5.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
5. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
6. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2021.
7. Ellul P, Zammita SC, Katsanos KH, Cesarini M, Allocca M, Danese S, et al. Perception of Reproductive Health in Women with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):886-91.
8. Grindheim S. Inflammatoriske tarmsykdommer (IBD) i svangerskap Den norske legeforening 2021 [updated April 2023; cited 2023 18.oktober 2023]. Available from: [https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/inflammatoriske-tarmsykdommer-i-svangerskapet/#Inflammatoriske%20tarmsykdommer%20\(IBD\)%20i%20svangerskapet%20PDF](https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/inflammatoriske-tarmsykdommer-i-svangerskapet/#Inflammatoriske%20tarmsykdommer%20(IBD)%20i%20svangerskapet%20PDF).
9. Mark A Peppercorn UM. Fertility, pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease: Up To Date; 2023 [updated 6.september 2023; cited 2023 17.oktober 2023]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/fertility-pregnancy-and-nursing-in-inflammatory-bowel-disease?search=fertility%20nursing%20and&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
10. Crohn's disease: BMJ Best Practice; [updated 23.september 2023; cited 2023 17.oktober]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/42>.
11. Ulcerative colitis: BMJ Best Practice; [updated 23.september. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43>.
12. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-57 e1.
13. Truta B, Leeds IL, Canner JK, Efron JE, Fang SH, Althumari A, et al. Early Discontinuation of Infliximab in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(7):1110-7.
14. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous Anti-TNFalpha Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1669-77.

15. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36(5):248-55.
16. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003;21(24):3365-9.
17. Romanowska-Prochnicka K, Felis-Giemza A, Olesinska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF-alpha and Anti-TNF-alpha Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6).
18. Kunnskapsbasert praksis: Helsebiblioteket; [cited 2023 17.oktober]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no>.
19. Jeremy Howick IC, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, and Hazel Thornton. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document) Centre for Evidence-Based Medicine: Nuffield Department of Primary Care og Health Sciences [cited 2023 17.oktober]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocem-levels-of-evidence>.
20. Grading Evidence used in a Policy or Guideline [cited 2023 17.oktober]. Available from: <https://library.health.nt.gov.au/EBP/gradingevidence>.
21. Biologisk behandling ved inflammatorisk tarmsykdom - Voksne pasienter (= > 18 år): Oslo Universitetssykehus; [cited 2023 1.oktober]. Ehbåndbok:[Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/129970>].
22. Williams AJ, Karimi N, Chari R, Connor S, De Vera MA, Dieleman LA, et al. Shared decision making in pregnancy in inflammatory bowel disease: design of a patient orientated decision aid. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):302.

Vedlegg

Vedlegg 1: Forslag til prosjektplan

Før prosjektets start

- Avdelingsleder stifter ansvarlig arbeidsgruppe
- Studentgruppe lager utast til eHåndbok-dokument, samvalgsskjema og frase til DIPS. Gjennomgås og godkjennes av ledelsen.
- Ledelsen godkjenner og publiserer eHåndbok-dokument og implementerer frasen i DIPS for bruk internt på gastromedisinsk avdeling.
- Ledelsen godkjenner utkast til samvalgsverktøy
- Ledelsen lager spørreskjema til legene

Oppstart

- Arbeidsgruppen kaller inn ansatte til et møte hvor prosjektet introduseres og forklares
 - Spørreskjema sendes til legene på mail
 - eHåndbok-dokument, fraser i DIPS og samvalgsverktøy gjennomgås
 - Sykepleierne informeres om deres ansvar i å gi ut samvalgsverktøy
- Legene får beskjed om å fylle ut tilsendt spørreskjema
- Legene og sykepleierne vurderer selv om de har behov for å oppklare tiltakene seg imellom

Oppfølging/kontrollere

- Sykepleierne registrerer hvor ofte samvalgsverktøyet blir brukt
- Manuell registrering av bruk av frasen i DIPS (evt. automatisert løsning hvis mulig)
- Arbeidsgruppen kan sondere hvordan prosjektet går underveis ved å adressere prosjektet på morgenmøte månedlig og vurdere endringer ut ifra det som kommer frem.
- Etter 6 måneder: Sende ut spørreskjemaet til legene igjen. Vurdere oppfølgende tiltak eller møte blant legene.

Prosjektets slutt

- Sende spørreskjemaet til legene igjen
- Vurdere kvalitetsindikatorer
 - Hvor hyppig ble samvalgsverktøyet og DIPS-frasene brukt
 - Svar på legenes spørreskjema
- Arbeidsgruppen oppsummerer prosjektet for ledelse og ansatte. Vurderer nytte, hvordan det eventuelt skal brukes videre og hvem som skal ha ansvar for videre utførelse.

Inflammatorisk tarmsykdom og svangerskap

For utfyllende informasjon om fertilitet, svangerskap og amming ved inflammatorisk tarmsykdom se:

- *European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy and lactation* <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/17/1/1/6675338?login=true>
- Legeforeningen sin veilder i fødselshjelp *Inflammatoriske tarmsykdommer i svangerskapet (IBD)* <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselsjelp/inflammatoriske-tarmsykdommer-i-svangerskapet/>

Inflammatorisk tarmsykdom diagnostiseres ofte i ung alder og rammer mange kvinner i fertil alder (1, 2). Det er viktig å informere fertile kvinner om å ta kontakt ved oppdaget graviditet, eller dersom de planlegger å bli gravide for å optimalisere behandlingen av IBD. Svangerskap kan gi økt sykdomsaktivitet for både ulcerøs kolitt og Crohn's. Det anbefales å planlegge svangerskapet og være i remisjon ved unnfangelse (3).

Evaluerer av sykdomsaktivitet under svangerskap (3):

- Fekal kalprotektin er en pålitelig markør for sykdomsaktivitet under svangerskap
- Hemoglobin og CRP kan påvirkes av svangerskapet, men trender kan gi nyttig informasjon.
- Endoskopi er ansett som trygt, men bør begrenses til tilfeller hvor det er strengt nødvendig og har behandlingskonsekvens.
- Kapselendoskopi er kontraindisert.
- UL og MR anbefales fremfor CT.

Legemiddelbruk under svangerskapet

De fleste legemidlene som brukes i behandling av IBD er vurdert å ha lav risiko under svangerskap og ved amming. Metotreksat, thalidomide, tofacitinib, filogotinib og ozanimod er kontraindisert både under svangerskapet og ved amming (3).

Det er god evidens for at TNFi ikke er assosiert med negative svangerskapsutfall som prematur fødsel, lav fødselsvekt og misdannelser. Sykdomsaktivitet ser ut til å være en risikofaktor for negative svangerskapsutfall (4). ECCO anbefalte i 2015 pausering fra svangerskapsuke 24-26 for å begrense legemiddeltransport over placenta til fostersirkulasjonen (5). Flere kohortstudier har vist signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss under svangerskapet dersom man bruker TNFi utover svangerskapsuke 24-26 (6, 7). I de reviderte retningslinjene fra ECCO publisert i 2023 frarådes pausering da det gir økt risiko for sykdomsoppbluss (3).

Kunnskapsgrunnlaget for de nyere biologiske legemidlene, vedolizumab og ustekinaumb er begrenset, men studier som rapporterer om svangerskapsutfall har betryggende funn, og viser ingen økt risiko for negative svangerskapsutfall (8, 9).

Samvalg om bruk av biologiske legemidler under svangerskapet

Kunnskapsgrunnlaget for å behandle med biologiske legemidler gjennom hele svangerskapets lengde er begrenset og har svakheter. Sykdomsaktivitet må veies opp mot risiko ved medikamentbruk, og fordeler og ulemper må diskuteres med pasienten. Den gravide pasienten bør tilbys legetime ved gastromedisinsk avdeling innen svangerskapsuke [FYLLES INN AV AVDELINGEN]. Under konsultasjonen bør det legges til rette for en samvalgssituasjon ved

bruk av eget samvalgsverktøy: “Samvalg om bruk av TNF-hemmere under svangerskapet ved IBD” for å bestemme behandlingsstrategi.

Legekontroller

Gravide med IBD skal kontrolleres av lege [HYPPIGHET OG INTERVALL FOR KONTROLL FYLLES INN AV AVDELINGEN].

Legekontroll inkluderer:

- Symptomanamnese
- Sykdomsaktivitetsskår
- Blodprøver
 - Liten IBD-pakke (Hb, ferritin, hvite, trombocytter, CRP, ASAT, ALAT, kreatinin, Na, K)
 - Serumkonsentrasjon av medikament
- Kalprotektin i feces

Dosering

Dosering av TNFi under svangerskapet gjøres i samråd med gastromedisiner. Målet er remisjon. Det er hensiktsmessig å time siste dose ut termindato for å redusere konsentrasjonen av legemiddel i fostersirkulasjonen (3).

Ved sykdomsoppbluss under svangerskapet

Skal behandles etter gjeldende retningslinjer for ikke-gravide.

Forløsning

Sectio er anbefalt ved aktiv perianal sykdom, tidligere rectovaginal fistel og etter proktokolektomi. Endelig beslutning om forløsning skal skje i regi av obstetriker (3).

Journalføring

Det er utarbeidet fraser i DIPS «*IBD og svangerskap*» som ligger under avdelingens fraser og som kan benyttes i journalføring.

Oppfølging av barnet etter fødsel

Ved bruk av biologiske legemidler under svangerskap skal barnet ikke ha levende vaksiner de første seks levemånedene.

1. Johnston RD, Logan RF. What is the peak age for onset of IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 Suppl 2:S4-5.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
3. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis.* 2023;17(1):1-27.
4. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2021;160(4):1131-9.

5. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.
6. Truta B, Leeds IL, Canner JK, Efron JE, Fang SH, Althumari A, et al. Early Discontinuation of Infliximab in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(7):1110-7.
7. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous Anti-TNFalpha Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1669-77.
8. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M, Pineton de Chambrun G, et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(4):460-70.
9. Mitrova K, Pipek B, Bortlik M, Bouchner L, Brezina J, Douda T, et al. Safety of ustekinumab and vedolizumab during pregnancy - pregnancy, neonatal and infant outcome: a prospective multicenter study. *J Crohns Colitis*. 2022.

Vedlegg 3: eksempel til samvalgsverktøy «Samvalg om bruk av TNF-hemmere under svangerskapet ved IBD»

Dette er kun et eksempel på hvordan vi tenker at et verktøy for samvalg kan utformes til bruk ved gastromedisinsk avdeling på Ullevål. Før implementering i klinisk praksis må data gjennomgås. Hensikten er å illustrere aspekter ved bruk av TNFi under svangerskap når det gjelder sykdomsaktivitet og svangerskapsutfall. Vi har valgt å bruke påstandene fra *European Crohn's and colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy and Lactation* publisert av den europeiske organisasjonen for Crohn's og kolitt som utgangspunkt, illustrert ved enkeltstudier. Vi har omgjort prevalenser til prosent og presenterer her antall per 100 for å gjøre det enkelt å forstå for pasienten. De statistiske aspektene ved dette bør gjennomgås før bruk. Vi har her presentert forventet sykdomsaktivitet og hvordan pausering gir risiko for sykdomsoppbluss. Andre aspekter vi tenker kunne vært relevant å presentere er svangerskapsutfall ved aktiv sykdom sammenliknet med sykdom i remisjon.

Utformingen av verktøyet er inspirert av denne nettsiden <https://www.ibdpregnancyaid.com>.

Til behandlende lege:

- Dokument «Inflammatorisk tarmsykdom og svangerskap» i eHåndbok
- Fraser i dips «

Til deg som har IBD, og er gravid eller planlegger å bli gravid:

Studier viser en sammenheng mellom IBD og negative konsekvenser for fosteret under graviditet, deriblant økt risiko for svangerskapsdiabetes, dødfødsel, tidlig fødsel, redusert vekst for fosteret og lav fødselsvekt. Når man ser på årsaken til dette, har man identifisert sykdomsaktivitet som en viktig risikofaktor. De fleste legemidlene som brukes i behandling av IBD er vurdert som trygge under svangerskap. Graviditet kan forverre IBD-plagene. Heldigvis har man effektive medisiner mot dette, som biologiske legemidler (1). Da vi ikke godtar en mulig risiko for fosterskade, kan vi ikke drive med forskning hvor vi ber noen bruke et medikament under svangerskapet, og andre ikke. Det vi vet i dag om bruk av legemidler under svangerskap er basert på observasjoner. Med mange observasjoner kan vi være trygge på at legemiddelbruk under svangerskapet har lav risiko, men det vil fremdeles være noe usikkerhet. I din situasjon med IBD som er gravid eller med et ønske om å bli gravid, er det derfor viktig at du i samtale med lege vurderer hva som er viktige aspekter/momenter for deg og din graviditet.

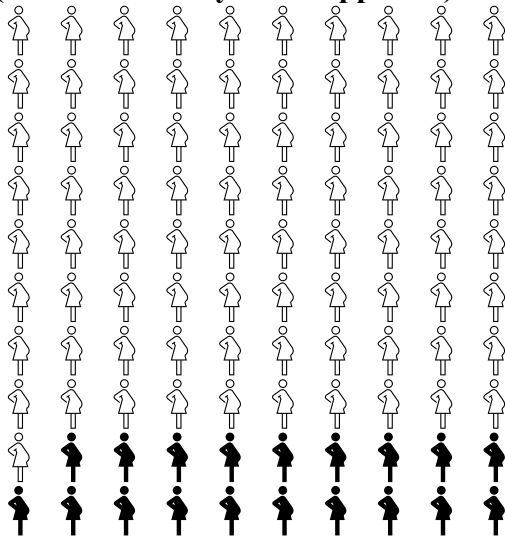
Forventet forløp av sykdomsaktivitet under svangerskapet

Crohn's sykdom

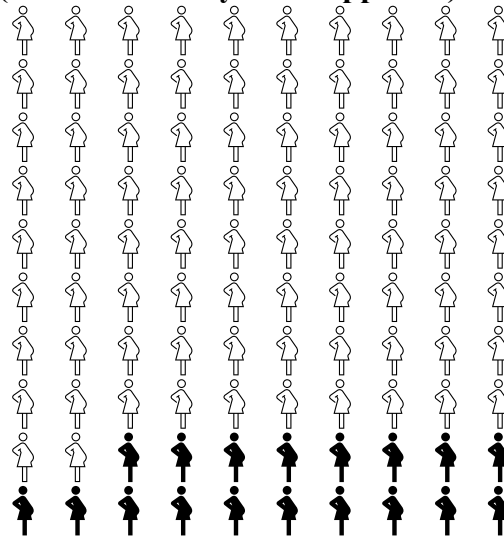
Svangerskap kan gi økt sykdomsaktivitet for både UC og CD. Det anbefales å være i remisjon når man blir gravid(1).

I en studie ble det funnet at gravide og ikke-gravide med CD hadde likt forløp av sykdomsaktivitet (2).

Gravide (19 av 100 fikk sykdomsoppbluss)



Ikke-gravide (18 av 100 fikk sykdomsoppbluss)



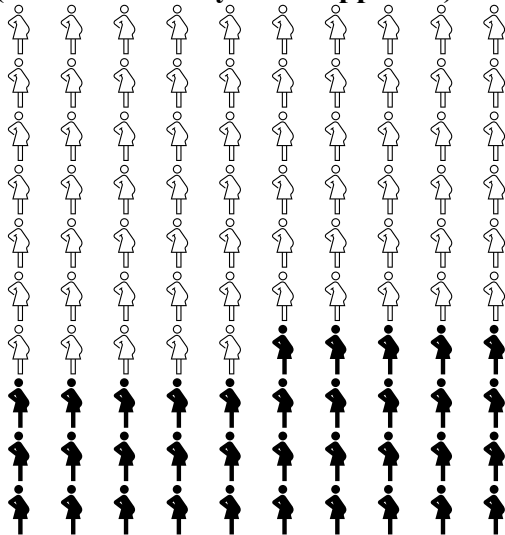
Ulcerøs kolitt

Svangerskap kan gi økt sykdomsaktivitet for både UC og CD. Det anbefales å være i remisjon når man blir gravid (1).

I en studie ble det funnet at gravide med UC har en høyere risiko for sykdomsaktivitet enn ikke-gravide (2).

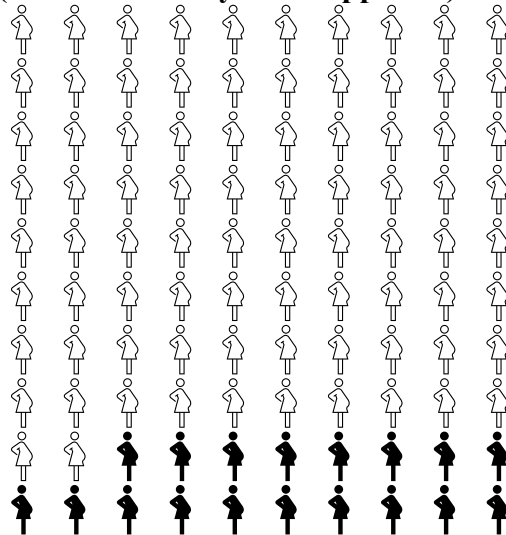
Gravide med UC

(35 av 100 fikk sykdomsoppbluss)



Ikke-gravide med UC

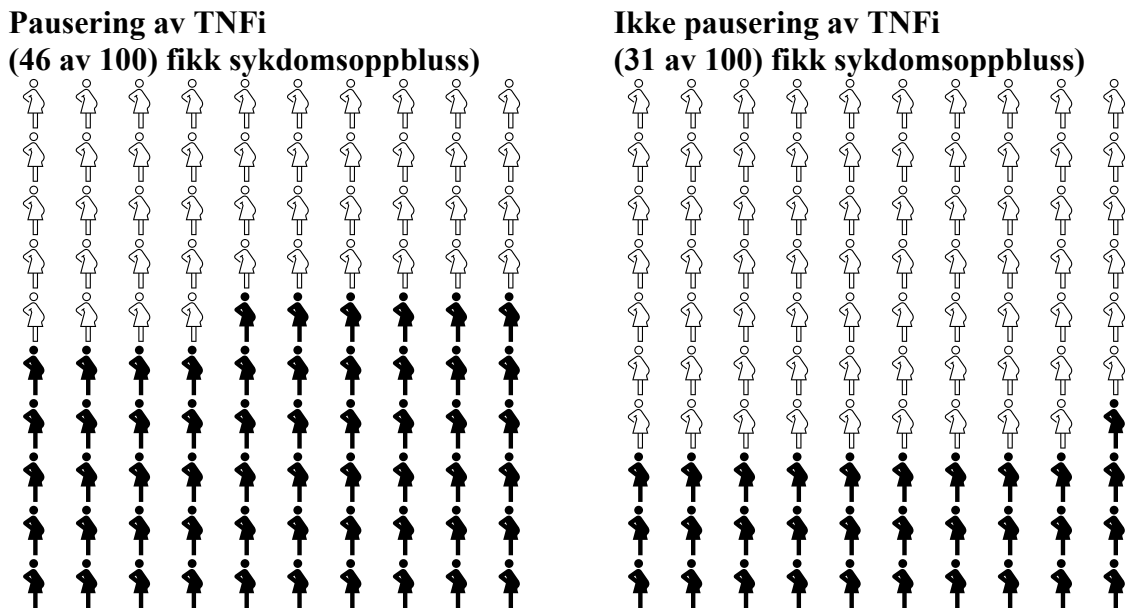
(18 av 100 fikk sykdomsoppbluss)



Risiko for sykdomsoppbluss: pausering vs. ingen pausering av TNFi under svangerskapet

Pausering av TNFi under svangerskapet kan gi økt risiko for sykdomsoppbluss (1).

Pausering av TNFi fra svangerskapsuke 24-26 har i en studie blitt identifisert som risikofaktor for økt sykdomsoppbluss (3).



Referanser

1. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1-27.
2. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, R DI, Panelli MR, Gisbert JP, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):501-12.
3. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous Anti-TNFalpha Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1669-77.

Vedlegg 4: fraser til DIPS «IBD og svangerskap»

Diagnose: UC/CD/IBD-U, diagnostisert år x

Sykehistorie

Sykdomsutbredelse:

Operasjoner:

Siste skopi:

Siste bildeundersøkelse:

Tidligere medikamentell behandling inkludert eventuelle bivirkninger:

Annet:

Aktuell medikamentell behandling:

Svangerskaphistorikk

Antall svangerskap:

Eventuell IBD-behandling under tidligere svangerskap

Svangerskapsutfall:

Første svangerskap år x

Svangerskapets lengde:

Barnets fødselsvekt:

Andre svangerskap år x

Svangerskapets lengde:

Barnets fødselsvekt:

Status sykdomsaktivitet før svangerskap:

Prøvesvar

Fecaltest:

Medikamentkonsentrasjon:

Antistoffer:

Aktuelt/ status:

Prøvesvar

Fecaltest:

Medikamentkonsentrasjon:

Antistoffer:

Vurdering og videre oppfølging:

Pasienten møter til kontroll i svangerskapsuke x . Pasienten scorer x på HBI/PMS, og fecaltest x . Dette tyder på at pasienten er i remisjon/har aktiv sykdom. Det er ikke/indikasjon for å intensivere behandling. I samråd med pasienten er det besluttet å kontinuere (*sett inn aktuell behandling*) gjennom hele svangerskapet. Siste dose før fødsel blir svangerskapsuke x . Behandlingen gjenopptas x uker etter fødselen / I samråd med pasienten er det besluttet å pausere (*sett inn aktuell behandling*) fra svangerskapsuke x . Grunnen til dette er...Behandlingen gjenopptas x uker etter fødselen. Pasienten er informert om risiko for sykdomsoppbluss ved pausering av behandling.

Medikamenter etter dagens konsultasjon: