



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Medicatie voor en tijdens de zwangerschap en de bevalling:

Handreiking voor het opstellen van adviezen bij richtlijnen met medicatie adviezen.

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De ontwikkeling de handreiking voor het opstellen van adviezen bij richtlijnen met medicatie adviezen werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)



Colofon

Handreiking voor het opstellen van adviezen bij richtlijnen met medicatie adviezen.

© 2024

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Postbus 20075, 3502 LB Utrecht

Tel. 088 134 47 00

info@nvog.nl

www.nvog.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.



Inhoudsopgave

Medicatie voor en tijdens de zwangerschap en de bevalling:	1
Handreiking voor het opstellen van adviezen bij richtlijnen met medicatie adviezen.	1
Versie 29-10-2024	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Medicatie voor en tijdens de zwangerschap en de bevalling:	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
Handreiking voor het opstellen van adviezen bij richtlijnen met medicatie adviezen. ..	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
<i>Opstellers handreiking:</i>	<i>Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.</i>
<i>Ondersteuning:</i>	<i>Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.</i>
<i>Inleiding:</i>	<i>5</i>
<i>Doel:</i>	<i>5</i>



Samenstelling van de werkgroep

Dr. J.J. (Hans) Duvekot, gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC

Dr. P. (Peter) ter Horst, ziekenhuisapotheker, Isala

Dr. T. (Tjalling) de Vries, kinderarts-niet-praktiserend, MCL

Samenstelling van de klankbordgroep

Dr. F. (Fatima) Hammiche, gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC

Mw. Dr. L. (Lonneke) van Onzenoort-Bokken, kinderarts en klinisch farmacoloog, Maxima Medisch Centrum

Dr. P. (Paola) Mian, ziekenhuisapotheker, UMCG

Dr. S. (Sinno) Simons, kinderarts en klinisch farmacoloog, Erasmus MC

Dr. S. (Sam) Schoenmakers, gynaecoloog-perinatoloog en klinisch farmacoloog, Erasmus MC

N. (Nalonya) van der Laan, verloskundige, NVOG

Dr. A. (Anneke) Passier, Lareb

C. (Charlotte) Koldewey, MADAM project

Dr. J. (Jeroen) van Exsel, longarts, Hagaziekenhuis

Met ondersteuning van

T. (Teus) van Barneveld, directeur Kennisinstituut, Domus Medica

Iméze Hieltjes, junior adviseur Kennisinstituut, Domus Medica

Inleiding

Jaarlijks bevallen ruim 160.000 vrouwen in Nederland. Vrijwel iedere zwangere vrouw gebruikt (zelfzorg)medicatie. Vaak is het nodig voor, tijdens en na de zwangerschap de medicatie aan te passen of anders te doseren; dit i.v.m. het effect op de vruchtbaarheid, vroege of late schadelijkheid voor de foetus, effecten op de zwangerschap en bevalling en effecten bij het geven van borstvoeding. Bovendien is veelal medicatie off-label voor gebruik tijdens de zwangerschap. Richtlijnen, opgenomen in de Richtlijndatabase die adviezen bevatten over het gebruik van geneesmiddelen, geven op dit moment in dit verband vaak geen of onvoldoende informatie en adviezen over de toepassing van deze geneesmiddelen, terwijl bijvoorbeeld chronische aandoeningen ook in de vruchtbare leeftijd voorkomen. Bij medicatiegebruik tijdens de zwangerschap moeten de mogelijke risico's zorgvuldig worden afgewogen tegen de nadelen van het achterwege laten van behandeling. Zowel voor de gezondheid van de moeder als die van het ongeboren kind is een individuele afweging noodzakelijk. Ook geven zij geen informatie over de mogelijke effecten op de mannelijke vruchtbaarheid en teratogene effecten als aanstaande vaders medicatie gebruiken.

Doel

Dit project is een handreiking om na te gaan of het nodig is bij een herziening van of nieuw te vervaardigen richtlijn (modules) deze informatie te geven en, als het nodig is, om deze informatie eenduidig bij richtlijn(en)(modules) op te nemen, direct gelieerd aan de aanbevelingen. Ook geeft de handreiking handvatten om deze informatie snel en adequaat te kunnen formuleren aan de hand van geformuleerde sleutelvragen. Deze handreiking dient uiteindelijk te worden toegepast bij alle richtlijnen waarin gesproken wordt over medicatie gebruik bij vrouwen of mannen in de vruchtbare leeftijd. Uiteraard geldt dit vooral voor medicatie die chronisch gebruikt wordt.

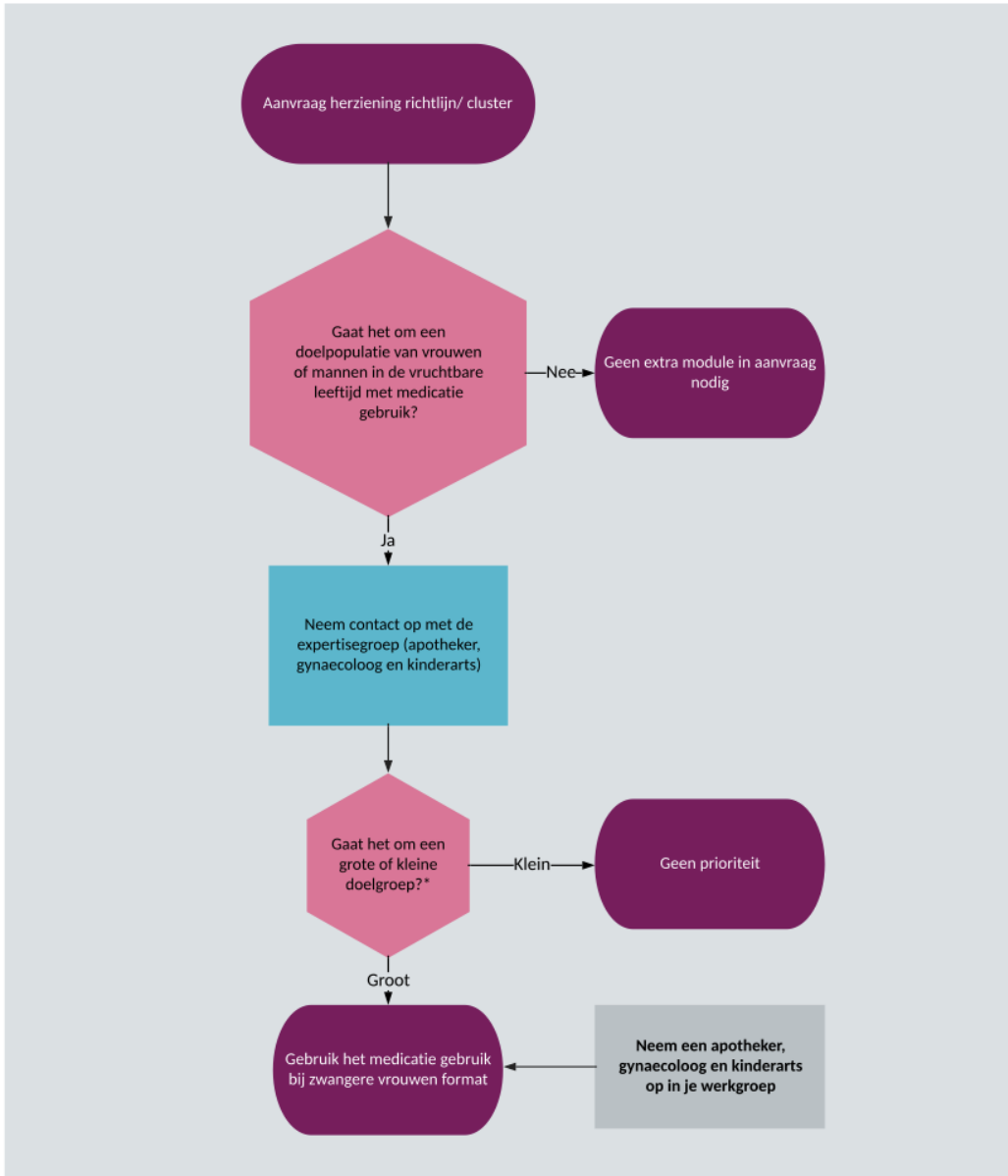
Procedure

Wanneer overwogen wordt om een richtlijn of module te creëren of te updaten, onderzoekt de richtlijnwerkgroep aan de hand van het onderstaande stroomschema (figuur 1) of informatie over medicatiegebruik rondom de zwangerschap noodzakelijk is. Het bepalen van een grote of kleine doelgroep kan worden gedaan aan de hand van het document 'Medische richtlijnen 3.0 van de FMS'(1). Hierin staat dat wanneer een aandoening zeldzaam is er geen behoefte is aan een richtlijn (module). Een aandoening wordt geclassificeerd als zeldzaam wanneer het bij minder dan 1 op de 2000 personen voorkomt (2). Indien informatie over zwangerschap niet noodzakelijk is, bijvoorbeeld omdat deze medicatie niet wordt gebruikt tijdens de vruchtbare levensfase, is het niet vereist om deze informatie te verstrekken.

Expertisegroep

Bij twijfel kan er advies worden gevraagd aan de expertisegroep 'Medicatie Gebruik in de Zwangerschap'. Deze expertisegroep is een onafhankelijke adviesgroep bestaande uit twee gynaecologen, twee kinderartsen en twee ziekenhuisapothekers gemandateerd door hun wetenschappelijke verenigingen. De expertisegroep komt drie keer per jaar bijeen om lopende projecten te evalueren. Daarnaast onderhouden de leden contact met andere belangrijke partijen op het gebied van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap, zoals het Lareb en het project MADAM. De expertisegroep beoordeelt of aanvullende informatie over medicatiegebruik tijdens de zwangerschap noodzakelijk is. Indien het noodzakelijk is om informatie te verstrekken voor een richtlijn (module) worden allereerst door de richtlijnwerkgroep experts geraadpleegd op dit gebied zijnde een gynaecoloog, een ziekenhuisapotheker en een kinderarts. Zo nodig zullen deze experts worden opgenomen in de richtlijnwerkgroep. Vervolgens worden de sleutelvragen beantwoord op basis van al voorhanden zijnde informatie en gegevens uit de wetenschappelijke literatuur.

Figuur 1: Stroomschema ter beoordeling of medicatie genoemd in een richtlijn(module) in aanmerking komt voor de procedure uit deze handreiking.



Sleutelvragen:

Wanneer medicatie in aanmerking komt om volgens de handreiking te worden beoordeeld gebeurt dit aan de hand van een twaalfstal sleutelvragen. Deze sleutelvragen zijn opgesteld door de stuurgroep en klankbordgroep van dit project aan de hand van consensus (tabel 1). De consensus procedure startte bij de projectgroep. Zij hebben de vragen opgesteld en deze zijn rondgestuurd naar de klankbordgroep ter bespreking. Waarna deze samen met de klankbordgroep werden vastgesteld. De dosering, duur van de behandeling en toedieningswijze wordt eveneens beschreven in de al bestaande richtlijn (module). 'Disease Y' is de aandoening waarvoor de medicatie wordt voorgeschreven in de betreffende richtlijn (module). Alleen de dosering, duur van de behandeling en toedieningswijze specifiek voor 'Disease Y' die is beschreven in de module wordt gebruikt in de sleutelvragen. Om de toegankelijkheid van de sleutelvragen te vergroten, worden vragen en antwoorden in het Engels opgesteld, indien wenselijk kan daarnaast ook een versie in het Nederlands worden gemaakt.

Tabel 1: Sleutelvragen

1. Group name and agent (generic name): 'Medicine'. Dosage. Treatment duration.
2a. What are the maternal consequences of (acute) discontinuation of 'Medicine' preconceptionally?
2b. What are the maternal consequences of (acute) discontinuation of 'Medicine' during pregnancy?
2c. What are the consequences of not treating Disease Y compared to treating it with 'Medicine'?
3a. What are the consequences of preconceptional use in males? (fertility, spontaneous miscarriage, congenital abnormalities)
3b. What are the consequences of preconceptional use in females? (fertility, spontaneous miscarriage, congenital abnormalities)
4. Is there an association between the use of 'Medicine' during pregnancy and pregnancy complications (e.g., spontaneous miscarriage, preterm birth, growth restriction, pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia, gestational diabetes, and intrauterine fetal demise)?
5a. Does 'Medicine' cross the placenta during the 1st trimester?
5b. Does 'Medicine' cross the placenta during the 2nd trimester?
5c. Does 'Medicine' cross the placenta during the 3rd trimester?
6a. Does the use of 'Medicine' during the 1st trimester lead to an increased risk of structural and functional congenital abnormalities in the fetus?
6b. Does the use of 'Medicine' during the 2nd trimester lead to an increased risk of structural and functional congenital abnormalities in the fetus?
6c. Does the use of 'Medicine' during the 3rd trimester lead to an increased risk of structural and functional congenital abnormalities in the fetus?
6d. Does the use of 'Medicine' during the 3rd trimester lead to an increased risk in the fetus during transition or immediately after delivery?
7. Is there an association between the use of 'Medicine' and complications during delivery (assisted deliveries, fetal distress, cesarean section, and postpartum hemorrhage)?
8a. Does the use of 'Medicine' lead to short-term (within the first seven days) complications (specific complications specified?) in the newborn?
8b. Does the use of 'Medicine' lead to neonatal complications after the first week of life?
8c. Does the use of 'Medicine' lead to long-term complications (motor skills, cognition, learning, and behavioral problems) in the neonate?
9a. To what extent is 'Medicine' excreted in breast milk (per agent, dosage, and time)?

9b. What are the early and long-term effects on the neonate of breast milk containing 'Medicine'?

10. If different agents are available for Condition Y: What are the advantages and disadvantages of different agents when used during pregnancy and lactation in terms of risks of (congenital) conditions, pregnancy and delivery complications, and breastfeeding complications?

11. Does the dosage of medication need adjustment during pregnancy, and are therapeutic drug monitoring necessary?

12. (Only for pilots) Are there possible relevant drug interactions between 'Medicine' and other commonly prescribed medications used in combination?

Zoekstrategie:

De volgende zoekstrategie wordt gebruikt voor het beantwoorden van de sleutelvragen.

Allereerst zal er gebruik worden gemaakt van vijf al bekende bronnen met informatie over medicatie gebruik voor zwangere vrouwen. Deze bronnen zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Bronnen voor sleutelvragen

Bron	Informatie
Briggs Drugs in pregnancy and lactation (meest recente versie) (3)	Bijwerkingen medicatie gebruik bij zwangere vrouwen en bij borstvoeding
KNMP kennisbank (4)	Bijwerkingen medicatie gebruik bij zwangere vrouwen
Drugs and Lactation Database (5)	Medicatie gebruik bij borstvoeding
<u>Moeders van Morgen</u> Lareb (6)	Bijwerkingen medicatie gebruik bij zwangere vrouwen, bij borstvoeding en bij paternaal gebruik
Thomas W Hale, Medications & Mothers Milk (meest recente versie) (7)	Medicatie gebruik bij borstvoeding

Als deze bronnen voldoende conclusieve antwoorden geven op de sleutelvragen, worden deze overgenomen.

Vervolgens zal voor sleutelvragen waarbij geen antwoord is geformuleerd, zal een separate gestandaardiseerde literatuursearch worden uitgevoerd waarin specifiek naar "Medicine" en 'Disease Y' wordt gezocht. De gevonden literatuur wordt geëvalueerd door twee experts, die een duo vormen, te weten een kinderarts, gynaecoloog, klinisch-farmacoloog of een specialist op het vakgebied.

De literatuur wordt in navolgende mate van bewijskracht gebruikt:

1. meta-analyses
2. systematische reviews
3. cohortonderzoeken
4. casestudies en case reports

Als eerste stap worden meta-analyses en systematische reviews zorgvuldig geanalyseerd om de sleutelvragen te beantwoorden. Indien deze bronnen niet of onvoldoende inzicht bieden, wordt de search uitgebreid naar cohortonderzoeken en casestudies. Het is echter belangrijk om op te merken dat de kwaliteit van het bewijs bij deze laatste typen onderzoeken over het algemeen minder hoog is. Bij casestudies is de afspraak dat bijwerkingen pas zullen worden genoteerd wanneer die ten minste in 5 casestudies zijn aangetroffen. Wanneer sleutelvragen hierna niet beantwoord kunnen worden, kan zonder specifiek naar 'Disease Y' te zoeken, worden geprobeerd wel tot een antwoord te komen aan de hand van de bekende bronnen.

Als uiteindelijk op geen van de drie hierboven aangegeven methoden een antwoord op sleutelvragen kan worden gevonden, wordt dit beantwoord met 'Never described in patients with 'Disease Y'.

Zoekformulier opstellen voor literatuur

De primaire focus is om de informatie uit de bronnen van tabel 2 te gebruiken en als die niet voldoende zijn of elkaar tegenspreken/verouderd zijn, zal er een literatuur zoekstrategie worden verricht.

Voor het opstellen van het zoekformulier wordt een informatiespecialist van het Kennisinstituut geraadpleegd. De opzet van dit zoekformulier is te gebruiken als basis voor elke aandoening en is te vinden in bijlage 1.

Analyse van de literatuur

Voor het in en excluseren van de literatuur worden de volgende criteria gebruikt.

Inclusie:

- Medicatie voor de aandoening ('Medicine', 'Disease Y')
- Doelgroep zwangere vrouwen
- Doelgroep vrouwen die borstvoeding geven
- Mannen die een kind willen

Exclusie:

- Artikelen die niet gaan over de medicatie of de doelgroep
- Artikelen in een taal anders dan Engels
- Letters to the editor
- Dierenstudies

De literatuur wordt na de titel en abstract screening ingedeeld bij de desbetreffende gezochte medicatie. Bij de full tekst screening wordt de literatuur ook ingedeeld per sleutelvraag.

Beoordeling

De systematische reviews worden beoordeeld aan de hand van criteria die waren opgesteld in overleg met het kennisforum methodologie. Waarbij er wordt gekeken naar de aanwezigheid van een literatuur zoekperiode, literatuur zoekstrategie, literatuur zoekstrategie voor twee databases, beschrijving van de in- en exclusie studies en de beschrijving van relevante karakteristieken van de geïncludeerde studies.

Dosering

Bij het beantwoorden van de sleutelvragen wordt gekeken naar de voorgeschreven dosering, toedieningswijze en behandelduur voor de betreffende aandoening, zoals reeds beschreven in de module of, indien niet opgenomen, vastgesteld volgens geldende professionele standaarden buiten deze handreiking om. Dit wordt gebruikt als uitgangspunt voor het beoordelen van de effecten op de zwangerschap.

Formuleren van aanbevelingen

Het document met sleutelvragen en antwoorden wordt als bijlage aan de (richtlijn)module toegevoegd. Per medicament kunnen er aanbevelingen worden geschreven over het gebruik van "Medicine" bij 'Disease Y' in het kader van zwangerschap. De mogelijke aanbevelingen worden opgesteld door de richtlijnwerkgroep, die al dan niet is uitgebreid met een gynaecoloog, apotheker en kinderarts. De expertisegroep 'Medicatie Gebruik in de Zwangerschap' kan hierbij om advies worden gevraagd. Deze aanbevelingen worden aan de (richtlijn)module toegevoegd.

Borging binnen de Federatie

Binnen de Federatie wordt gewerkt met de Handleiding Richtlijnen 3.0. In dit kader zal er verwezen worden naar de Handleiding voor medicatie vóór en tijdens zwangerschap en bevalling.

Om vast te stellen waar de betrokkenheid van de expertgroep nodig is, is er al een screening uitgevoerd van de verschillende clusters die zijn opgesteld bij de Federatie van Medisch Specialisten. Hierbij zijn de clusters geïdentificeerd waarin actieve participatie van de expertisegroep wenselijk kan zijn en waarop extra alertheid vereist is. Deze clusters zijn te vinden in tabel 3.

Tabel 3: voorstel clusters met actieve betrekking expertisegroep

Clusters
Acne
Acute psychiatrie
Angststoornissen en PTSS
Artritis
Astma-COPD
Beeldvormende diagnostiek
Benigne darmaandoeningen
Borstkanker
Connective tissue disorders
COVID-19
Cystic Fibrosis
Diabetes Mellitus
Eczeem
Epilepsie
Hemato-oncologie
HIV/SOA
Hoofdpijn
Multiple Sclerose
Persoonlijkheidsstoornissen
Schildklierfunctiestoornissen
Stemmingsstoornissen
SWAB
Systemische vasculitiden
Ziekten en aandoeningen tijdens de zwangerschap
Zwangerschapscomplicaties

Updaten van aanbevelingen

Aanbevelingen zullen per cluster geüpdatet worden na prioritering door de betrokken beroepsverenigingen.

Evaluatie

Deze handleiding wordt in 2027 geëvalueerd.

Referenties

1. Specialisten FvM. Richtlijnen 3.0 2023 [Het adviesrapport Medisch specialistische richtlijnen 3.0 is in januari 2023 gepubliceerd door de Commissie Richtlijnen van de Federatie Medisch Specialisten.]. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/werkwijze/richtlijnen_3_0.html.
2. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. Lancet. 2008;371(9629):2039-41.
3. Briggs GG. Drugs in Pregnancy and Lactation: Wolters Kluwer; 2017.
4. KNMP. Kennisbank, De digitale informatiebron voor de apotheker en het apotheketeam 2024 [Available from: https://kennisbank.knmp.nl/login?destination=article/Informatorium_Medicamentorum/S5181.html].
5. Development NloCHaH. Drugs and Lactation Database (LactMed®) National Library of Medicine2024 [
6. Moeders van Morgen Lareb, <https://www.lareb.nl/mvm-kennis/>
7. Hale TW. Hale's Medications & Mothers Milk: Springer publishing company; 2019.


Bijlage 1: Opzet zoekformulier
Opzet zoekverantwoording 'Medicatie voor en tijdens de zwangerschap en de bevalling'
Algemene informatie

Richtlijn:	
Uitgangsvraag:	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum:
Periode: nvt	Talen: nvt
Literatuurspecialist:	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht met de volgende concepten: Zwangeren OF borstvoeding EN Aandoening EN (desbetreffende medicaties) Alle literatuur wordt meegenomen.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op met relevante zoektermen gezocht naar literatuur over medicijngebruik bij Aandoening patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven. De literatuurzoekactie leverde unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs			
RCTs			
Observationele studies			
Overig			
Conference abstracts			
Totaal			


Zoekstrategie
Embase

No.	Query	Results
#27	#14 NOT #23 NOT #22 NOT #21 NOT #20 Overige	966
#26	#23 NOT #22 NOT #21 NOT #20 Conference abstracts	210
#25	#22 NOT #21 NOT #20 OBS	660
#24	#21 NOT #20 Clinical trials, RCTs	532
#23	#14 AND #19	760
#22	#14 AND (#17 OR #18)	1095
#21	#14 AND #16	593
#20	#14 AND #15 SR	225
#19	'conference abstract'/it	4687426
#18	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	13841225
#17	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6767914



#16	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3302394
#15	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	900453
#14	#5 AND #13	2593
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2509063
#12	[VOORBEELD medicatie IBD] 'immunosuppressive agent'/exp OR 'abatacept'/exp OR 'abatacept':ti,ab,kw OR 'orencia':ti,ab,kw OR 'baricitinib'/exp OR 'baricitinib':ti,ab,kw OR 'olumiant':ti,ab,kw OR 'belimumab'/exp OR 'belimumab':ti,ab,kw OR 'benlysta':ti,ab,kw OR 'lymphotoic b':ti,ab,kw OR 'leflunomide'/exp OR 'arabloc':ti,ab,kw OR 'arava':ti,ab,kw OR 'leflunomide':ti,ab,kw OR 'repso':ti,ab,kw OR 'tofacitinib'/exp OR 'jaquinus':ti,ab,kw OR 'tasocitinib':ti,ab,kw OR 'tofacitinib':ti,ab,kw OR 'xeljanz':ti,ab,kw	1342787
#11	[VOORBEELD medicatie IBD] 'ustekinumab'/exp OR 'stelara':ti,ab,kw OR 'stellara':ti,ab,kw OR 'ustekinumab':ti,ab,kw	11837
#10	[VOORBEELD medicatie IBD] 'tioguanine'/exp OR 'lanvis':ti,ab,kw OR 'thioguanidine':ti,ab,kw OR 'thioguanine':ti,ab,kw OR 'thiosix':ti,ab,kw OR 'tioguanine':ti,ab,kw	11336
#9	[VOORBEELD medicatie IBD] 'mesalazine'/exp OR 'apriso':ti,ab,kw OR 'asacol':ti,ab,kw OR 'asacolin':ti,ab,kw OR 'asacolon':ti,ab,kw OR 'asalex':ti,ab,kw OR 'asalit':ti,ab,kw OR 'asamax':ti,ab,kw OR 'asavixin':ti,ab,kw OR 'azalan':ti,ab,kw OR 'canasa':ti,ab,kw OR 'claversal':ti,ab,kw OR 'colitofalk':ti,ab,kw OR 'delzicol':ti,ab,kw OR 'fisalamine':ti,ab,kw OR 'fiv-asa':ti,ab,kw OR 'fivasa':ti,ab,kw OR 'kenzomyl':ti,ab,kw OR 'lialda':ti,ab,kw OR 'lixacol':ti,ab,kw OR 'mesacol':ti,ab,kw OR 'mesagran':ti,ab,kw OR 'mesalamine':ti,ab,kw OR 'mesalazine':ti,ab,kw OR 'mesalin':ti,ab,kw OR 'mesalmin':ti,ab,kw OR 'mesasal':ti,ab,kw OR 'mesavance':ti,ab,kw OR 'mesavancol':ti,ab,kw OR 'mesavant':ti,ab,kw OR 'mesren mr':ti,ab,kw OR 'mezavant':ti,ab,kw OR 'neoasa':ti,ab,kw OR 'norasa':ti,ab,kw OR 'octasa':ti,ab,kw OR 'pentacol':ti,ab,kw OR 'pentasa':ti,ab,kw OR 'quintasa':ti,ab,kw OR 'rowasa':ti,ab,kw OR 'salcrozine':ti,ab,kw OR 'salisofar':ti,ab,kw OR 'salofalk':ti,ab,kw OR 'salogran falk':ti,ab,kw OR 'sfrowasa':ti,ab,kw OR 'yaldigo':ti,ab,kw	21788
#8	[VOORBEELD medicatie IBD] 'steroid'/exp OR steroid*:ti,kw	1888680
#7	[VOORBEELD medicatie IBD] 'tumor necrosis factor inhibitor'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'inflectra':ti,ab,kw OR 'infliximab':ti,ab,kw OR 'remicade':ti,ab,kw OR 'remsima':ti,ab,kw OR 'renflexis':ti,ab,kw OR 'revellex':ti,ab,kw OR 'zessly':ti,ab,kw OR 'adalimumab'/exp OR 'adalimumab':ti,ab,kw OR 'adaly':ti,ab,kw OR 'amgevita':ti,ab,kw OR 'amjevita':ti,ab,kw	120619



	OR 'amsparity':ti,ab,kw OR 'exemptia':ti,ab,kw OR 'hukyndra':ti,ab,kw OR 'hulio':ti,ab,kw OR 'humira':ti,ab,kw OR 'hyrimoz':ti,ab,kw OR 'kromeya':ti,ab,kw OR 'libmyris':ti,ab,kw OR 'mabura':ti,ab,kw OR 'raheara':ti,ab,kw OR 'solymbic':ti,ab,kw OR 'sulinno':ti,ab,kw OR 'trudexa':ti,ab,kw OR 'yuflyma':ti,ab,kw OR 'yusimry':ti,ab,kw OR 'etanercept'/exp OR 'altebrel':ti,ab,kw OR 'avent':ti,ab,kw OR 'benepali':ti,ab,kw OR 'brenzys':ti,ab,kw OR 'embrel':ti,ab,kw OR 'enbrel':ti,ab,kw OR 'enerceptan':ti,ab,kw OR 'etaccept':ti,ab,kw OR 'etandar':ti,ab,kw OR 'etanercept':ti,ab,kw OR 'infinitam':ti,ab,kw OR 'lifmior':ti,ab,kw OR 'nepexto':ti,ab,kw OR 'opinercept':ti,ab,kw OR 'reumatocept':ti,ab,kw OR 'tunex':ti,ab,kw OR 'yisaipu':ti,ab,kw OR 'certolizumab'/exp OR 'or certolizumab:ti,ab,kw OR 'golimumab'/exp OR 'golimumab':ti,ab,kw OR 'shinponi':ti,ab,kw OR 'simponi':ti,ab,kw	
#6	[VOORBEELD medicatie IBD] 'vedolizumab'/exp OR 'entyvio':ti,ab,kw OR 'kynteles':ti,ab,kw OR 'ldp 02':ti,ab,kw OR 'ldp02':ti,ab,kw OR 'mln 0002':ti,ab,kw OR 'mln 02':ti,ab,kw OR 'mln 02 antibody':ti,ab,kw OR 'mln 02 monoclonal antibody':ti,ab,kw OR 'mln0002':ti,ab,kw OR 'mln02':ti,ab,kw OR 'mln02 antibody':ti,ab,kw OR 'mln02 monoclonal antibody':ti,ab,kw OR 'monoclonal antibody ldp 02':ti,ab,kw OR 'monoclonal antibody mln 02':ti,ab,kw OR 'pb 016':ti,ab,kw OR 'pb016':ti,ab,kw OR 'ro 7246311':ti,ab,kw OR 'ro7246311':ti,ab,kw OR 'vedolizumab':ti,ab,kw	7255
#5	#3 AND #4	5487
#4	[VOORBEELD Inflammatory Bowel Disease] 'inflammatory bowel disease'/exp OR 'ulcerative colitis'/exp OR 'crohn disease'/exp OR 'colon crohn disease'/exp OR (('inflammatory bowel' NEAR/3 dis*):ti,ab,kw) OR ibd:ti,ab,kw OR crohn*:ti,ab,kw OR 'cleron disease*':ti,ab,kw OR 'colitis ulcer*':ti,ab,kw OR 'ulcerative col*':ti,ab,kw OR 'idiopathic proctocol*':ti,ab,kw OR 'colitis gravis':ti,ab,kw OR 'ulcerative proctocol*':ti,ab,kw OR 'ulcerative procto colit*':ti,ab,kw OR 'ulcerous colit*':ti,ab,kw OR (((granulomatous OR terminal OR regional* OR mucosal) NEAR/3 (ileit* OR enterit* OR enterocolit* OR colit*)):ti,ab,kw) OR ileocolit*:ti,ab,kw	238510
#3	#1 OR #2	1336615
#2	'lactation'/exp OR 'breast feeding'/exp OR 'colostrum'/exp OR 'breast milk'/exp OR 'breast secretion':ti,ab,kw OR 'lactati*':ti,ab,kw OR 'lactic secretion':ti,ab,kw OR 'mammary gland secretion':ti,ab,kw OR 'milk excretion':ti,ab,kw OR 'milk release':ti,ab,kw OR 'milk secretion':ti,ab,kw OR breastfeed*:ti,ab,kw OR 'breast feed*':ti,ab,kw OR colostrum:ti,ab,kw OR colostrum:ti,ab,kw OR 'breast milk':ti,ab,kw OR 'human milk':ti,ab,kw	183715
#1	'pregnancy'/exp OR 'pregnant woman'/exp OR pregnan*:ti,ab,kw OR gravidit*:ti,ab,kw OR gestation*:ti,ab,kw	1268245

Ovid/Medline

#	Searches	Results
23	13 not 20 not 19 not 18 Overige	431
22	20 not 19 not 18 OBS	131
21	19 not 18 Clinical trials	92
20	13 and (16 or 17)	213
19	13 and 15	109



18	13 and 14 SR	60
17	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.)	5353991
16	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4362583
15	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2552620
14	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or	647997



	database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
13	5 and 12	714
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1262522
11	[VOORBEELD medicatie IBD] exp Immunosuppressive Agents/ or Abatacept/ or Leflunomide/ or abatacept.ti,ab,kf. or orenzia.ti,ab,kf. or baricitinib.ti,ab,kf. or olumiant.ti,ab,kf. or belimumab.ti,ab,kf. or benlysta.ti,ab,kf. or lymphostat b.ti,ab,kf. or arabloc.ti,ab,kf. or arava.ti,ab,kf. or leflunomide.ti,ab,kf. or repso.ti,ab,kf. or jaquinus.ti,ab,kf. or tasocitinib.ti,ab,kf. or tofacitinib.ti,ab,kf. or xeljanz.ti,ab,kf.	346192
10	[VOORBEELD medicatie IBD] Thioguanine/ or lanvis.ti,ab,kf. or thioguanidine.ti,ab,kf. or thioguanine.ti,ab,kf. or thiosix.ti,ab,kf. or tioguanine.ti,ab,kf.	4429
9	[VOORBEELD medicatie IBD] Mesalamine/ or apriso.ti,ab,kf. or asacol.ti,ab,kf. or asacolitin.ti,ab,kf. or asacolon.ti,ab,kf. or asalex.ti,ab,kf. or asalit.ti,ab,kf. or asamax.ti,ab,kf. or asavixin.ti,ab,kf. or azalan.ti,ab,kf. or canasa.ti,ab,kf. or claversal.ti,ab,kf. or colitofalk.ti,ab,kf. or delzicol.ti,ab,kf. or fisalamine.ti,ab,kf. or fiv-asa.ti,ab,kf. or fivasa.ti,ab,kf. or kenzomyl.ti,ab,kf. or lialda.ti,ab,kf. or lixacol.ti,ab,kf. or mesacol.ti,ab,kf. or mesagran.ti,ab,kf. or mesalamine.ti,ab,kf. or mesalazine.ti,ab,kf. or mesalin.ti,ab,kf. or mesalmin.ti,ab,kf. or mesasal.ti,ab,kf. or mesavance.ti,ab,kf. or mesavancol.ti,ab,kf. or mesavant.ti,ab,kf. or mesren mr.ti,ab,kf. or mezavant.ti,ab,kf. or neoasa.ti,ab,kf. or norasa.ti,ab,kf. or octasa.ti,ab,kf. or pentacol.ti,ab,kf. or pentasa.ti,ab,kf. or quintasa.ti,ab,kf. or rowasa.ti,ab,kf. or salcrozine.ti,ab,kf. or salisofar.ti,ab,kf. or salofalk.ti,ab,kf. or salogran falk.ti,ab,kf. or sfrowasa.ti,ab,kf. or yaldigo.ti,ab,kf.	5125
8	[VOORBEELD medicatie IBD] exp Steroids/ or steroid*.ti,kf.	946412
7	[VOORBEELD medicatie IBD] exp Tumor Necrosis Factor Inhibitors/ or Infliximab/ or Adalimumab/ or Etanercept/ or Certolizumab Pegol/ or inflectra.ti,ab,kf. or infliximab.ti,ab,kf. or remicade.ti,ab,kf. or remsima.ti,ab,kf. or renflexis.ti,ab,kf. or revellex.ti,ab,kf. or zessly.ti,ab,kf. or adalimumab.ti,ab,kf. or adaly.ti,ab,kf. or amgevita.ti,ab,kf. or amjevita.ti,ab,kf. or amsparity.ti,ab,kf. or exemptia.ti,ab,kf. or hukyndra.ti,ab,kf. or hulio.ti,ab,kf. or humira.ti,ab,kf. or hyrimoz.ti,ab,kf. or kromeja.ti,ab,kf. or libmyris.ti,ab,kf. or	29979



	mabura.ti,ab,kf. or raheara.ti,ab,kf. or solymbic.ti,ab,kf. or sulinno.ti,ab,kf. or trudexa.ti,ab,kf. or yuflyma.ti,ab,kf. or yusimry.ti,ab,kf. or altebrel.ti,ab,kf. or avent.ti,ab,kf. or benepali.ti,ab,kf. or brenzys.ti,ab,kf. or embrel.ti,ab,kf. or enbrel.ti,ab,kf. or enerceptan.ti,ab,kf. or etacept.ti,ab,kf. or etanar.ti,ab,kf. or etanercept.ti,ab,kf. or infinitam.ti,ab,kf. or lifmior.ti,ab,kf. or nepexto.ti,ab,kf. or opinercept.ti,ab,kf. or reumatocept.ti,ab,kf. or tunex.ti,ab,kf. or yisaipu.ti,ab,kf. or certolizumab.ti,ab,kf. or golimumab.ti,ab,kf. or shinponi.ti,ab,kf. or simponi.ti,ab,kf.	
6	[VOORBEELD medicatie IBD] (entyvio or kynteles or "ldp 02" or ldp02 or "mln 0002" or "mln 02" or "mln 02 antibody" or "mln 02 monoclonal antibody" or mln0002 or mln02 or mln02 antibody or mln02 monoclonal antibody or "monoclonal antibody ldp 02" or "monoclonal antibody mln 02" or "pb 016" or pb016 or ro 7246311 or ro7246311 or vedolizumab).ti,ab,kf.	1597
5	3 and 4	2884
4	[VOORBEELD Inflammatory Bowel Disease] exp Inflammatory Bowel Diseases/ or Colitis, Ulcerative/ or ('inflammatory bowel' adj3 dis*).ti,ab,kf. or ibd.ti,ab,kf. or crohn*.ti,ab,kf. or 'cleron disease*.ti,ab,kf. or 'colitis ulcer*.ti,ab,kf. or 'ulcerative col*.ti,ab,kf. or 'idiopathic proctocol*.ti,ab,kf. or 'colitis gravis'.ti,ab,kf. or 'ulcerative proctocol*.ti,ab,kf. or 'ulcerative procto colit*.ti,ab,kf. or 'ulcerous colit*.ti,ab,kf. or ((granulomatous or terminal or regional* or mucosal) adj3 (ileit* or enteriti* or enterocolit* or colit*)).ti,ab,kf. or ileocolit*.ti,ab,kf.	136452
3	1 or 2	1268377
2	exp Breast Feeding/ or exp Lactation/ or Milk, Human/ or Colostrum/ or breast secretion.ti,ab,kf. or lactati*.ti,ab,kf. or lactic secretion.ti,ab,kf. or mammary gland secretion.ti,ab,kf. or milk excretion.ti,ab,kf. or milk release.ti,ab,kf. or milk secretion.ti,ab,kf. or breastfeed*.ti,ab,kf. or breast feed*.ti,ab,kf. or colostrium.ti,ab,kf. or colostrum.ti,ab,kf. or breast milk.ti,ab,kf. or human milk.ti,ab,kf.	150124
1	exp Pregnancy/ or exp Pregnant Women/ or pregnan*.ti,ab,kf. or gravidit*.ti,ab,kf. or gestation*.ti,ab,kf.	1185840