

Θεραπευτικά διλήμματα στην κύηση σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου

Αναστασάκης Ε.¹, Αντσακλής Α.²

¹Γυναικολογική κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών.

²Α Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Αλληλογραφία: Ελευθέριος Αναστασάκης

Κουντουριώτου 14, 152 35, Ανω Βοιλήσσια, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: +30 6944697762, Fax: +30 210 8054928

E-mail: loufty28@yahoo.gr

Περίληψη

Το 25% των ασθενών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) θα τεκνοποιήσει μετά τη διάγνωση της νόσου, καθώς οι ΙΦΝΕ ξεκινούν συνήθως σε νεαρή ηλικία. Εκτός της σουλφασαλαζίνης, της μετρονιδαζόλης και της σιπροφλοξασίνης, τα υπόλοιπα φάρμακα για τη θεραπεία της ΙΦΝΕ δεν επηρεάζουν σημαντικά τη γονιμότητα. Στην εγκυμοσύνη η ίδια η νόσος και οι κυριότερες θεραπείες της σχετίζονται με την εμφάνιση πρόωγου τοκετού και υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου. Τα παράγωγα του 5-αμινοσαλκυλικού οξέος (5-ASA) επιτρέπονται σε ημερήσιες δόσεις ως 3 g μεσαλαμίνης ή σουλφασαλαζίνης, η αζαθειοπρίνη έως 125 mg και η 6-μερκαπτοπουρίνη έως 75 mg. Η κυκλοσπορίνη, το τακρόλιμους και τα αντιβιοτικά θεωρούνται σχετικά ασφαλή. Το infliximab αν και γενικά θεωρείται ασφαλές, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, ίσως να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών διαμαρτιών. Τα κορτικοστεροειδή, εκτός από τα τοπικά σκευάσματα, καλό είναι να αποφεύγονται, ενώ η μεθοτρεξάτη αντενδεικνύεται απόλυτα. Στο θηλασμό τα δεδομένα είναι ελάχιστα. Εκτός από τα ανοσοκατασταλτικά, στα οποία ο θηλασμός είναι καλό να αποφεύγεται, τα υπόλοιπα φάρμακα μάλλον είναι ασφαλή. Ο θηλασμός πρέπει να αναβάλλεται για 3 ώρες μετά τη χορήγηση πρεδνιζολόνης σε δόση πάνω από 20 mg ημερησίως, ενώ στα 5-ASA η δόση να περιορίζεται στα 3 g μεσαλαμίνης ημερησίως.

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, Ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn, γονιμότητα, εγκυμοσύνη, γαλουχία

Εισαγωγή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) δύναται να διαγνωστούν σε κάθε ηλικία. Ωστόσο, η πλειοψηφία αυτών των ασθενών διαγιγνώσκονται στο τέλος της εφηβικής ή στην αρχή της ενήλικης ζωής. Το 50% των ασθενών με νόσο του

Crohn (CD) ή ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) διαγιγνώσκονται πριν τα 35 έτη. Η επίδραση των ΙΦΝΕ στη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη και το θηλασμό αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς αυτοί καθώς και οι θεράποντες ιατροί.

Η επιτυχής έκβαση της κύησης προϋποθέτει τη διατήρηση των ΙΦΝΕ σε κατάσταση ύφεσης και αυτό πρέπει να γίνεται γνωστό στις επίτοκες. Η πλειονότητα των φαρμάκων που απαιτούνται θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για την υγεία του εμβρύου, αλλά ο κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών παραμένει σχετικά υψηλός. Οι κύησεις των επιτόκων αυτών είναι υψηλού κινδύνου και οι γυναίκες αυτές θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Σκοπός της παρούσας εισήγησης αποτελεί η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων σχετικά με την αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ στην κύηση και η επισήμανση των θεραπευτικών ερωτημάτων/διλημμάτων που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς και οι θεράποντες ιατροί. Μερικά από τα ερωτήματα που τίθενται είναι:

Οι ΙΦΝΕ επηρεάζουν τη γονιμότητα στους άνδρες;

Η γονιμότητα σε άνδρες με ΙΦΝΕ δεν έχει μελετηθεί προοπτικά λεπτομερώς. Στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων είναι φυσιολογική. Μειώνεται όμως σημαντικά κατά τη διάρκεια θεραπείας με σουλφασαλαζίνη. Σε ασθενείς με CD υπάρχει επιπρόσθετα ο χαμηλός κίνδυνος της σεξουαλικής δυσλειτουργίας έπειτα από επανορθωτική επέμβαση στην περιοχή του περινέου και της ελάσσονος πύελου. Δημοσιεύσεις από την Ευρώπη και την Αμερική αναφέρουν ότι άντρες ασθενείς με CD έχουν λιγότερα παιδιά σε σύγκριση με τους υγιείς πληθυσμούς,^{1,2} ανεξάρτητα της θεραπείας με σουλφασαλαζίνη. Οι αποδείξεις όμως είναι ανεπαρκείς όπως και η αιτιολογία. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στους διαιτητικούς περιορισμούς αυτών των ασθενών.³

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι άνδρες ασθενείς και τα αρσενικά ζώα που ελάμβαναν σουλφασαλαζίνη εμφάνισαν μειωμένη γονιμότητα. Περισσότερο από το 80% των ανδρών ασθενών που τους χορηγήθηκε αυτό το φάρμακο εμφάνισαν ανωμαλίες στο σπέρμα τους όπως ολιγοσπερμία, ανώμαλες μορφές σπερματοζωαρίων και ελαττωμένη κινητικότητα.^{4,5} Οι διαταραχές αυτές διορθώθηκαν έπειτα από την τριμήνη αναστολή της θεραπείας και επανεμφανίστηκαν με την επανέναρξη της θεραπείας με σουλφασαλαζίνη.^{4,5} Αριθμός περιστατικών έχει επιδείξει βελτίωση των σπερματικών χαρακτηριστικών και αναβάθμιση της γονιμότητας τρεις μήνες έπειτα από την αντικατάσταση της σουλφασαλαζίνης με μεσαλαζίνη (5-ASA).^{4,5}

Η αζαθιοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) δεν φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα

του σπέρματος ή την ανδρική γονιμότητα. Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι η μακροχρόνια χορήγηση με 6-MP σε άρρενα ποντίκια δεν επηρέασε αρνητικά την παραγωγή και την μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Όμως, ο σημαντικά υψηλότερος αριθμός εμβρυϊκής επαναπορρόφησης σηματοδοτεί υποκλινική σπερματική διαταραχή.⁷ Πρόσφατη πιλοτική μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με infliximab μειώνει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.⁸

Υπάρχει ένας μικρός κίνδυνος σεξουαλικής δυσλειτουργίας έπειτα από επανορθωτική πρωκτοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Σε ποσοστό 2% έχει αναφερθεί παλίνδρομος εκσπερμάτιση και προβλήματα στύσης σε ποσοστό 1-14,6%.^{9,10}

Πώς επηρεάζουν οι ΙΦΝΕ τη γονιμότητα στις γυναίκες;

Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι πολύπλοκη. Η ανάλυση της βιβλιογραφίας προϋποθέτει την κατανόηση της επιρροής της ενεργού νόσου στην ικανότητα και επιθυμία για σύλληψη. Μεταβλητές όπως, τα συστηματικά αποτελέσματα της νόσου πχ. αδυναμία και αναιμία και οι παρενέργειες της φαρμακευτικής θεραπείας, όπως των κορτικοστεροειδών στην libido, μπορούν να έχουν επίδραση στην σεξουαλική δραστηριότητα. Η μετεγχειρητική δυσπαρευνία μπορεί επίσης να επηρεάσει την σεξουαλική δραστηριότητα και να αλλάξει τις πιθανότητες σύλληψης. Ο φόβος εμφάνισης των ΙΦΝΕ στους απογόνους και ο φόβος έκθεσης του εμβρύου στις θεραπείες των ΙΦΝΕ μπορούν να οδηγήσουν σε εθελουσία αποφυγή τεκνοποίησης. Η επιμόρφωση των ασθενών αυτών, ως προς την σπουδαιότητα ελέγχου της νόσου και την στενή συνεργασία με μαιευτήρες ικανούς στη διαχείριση εγκύων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, μπορεί να βοηθήσει τα ζευγάρια στην λήψη της απόφασης για τεκνοποίηση. Συνολικά, οι ασθενείς με ΕΚ δεν έχουν μειωμένη γονιμότητα σε σύγκριση με υγιείς ομάδες ελέγχου.^{11,12,13} Η δήλωση αυτή όμως, δεν είναι αληθής όταν εξετάζουμε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και ειδικότερα σε ειλεοπρωκτική αναστόμωση με νεολήκθο (ΙΡΑΑ). Δύο Σκανδιναβικές μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση της γονιμότητας, κατά 80%, όπως μετρήθηκε με το δείκτη γονιμότητας (η πιθανότητα επίτευξης κύησης ανά μήνα με ελεύθερες επαφές).^{14,15} Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η ίδια μείωση της γονιμότητας έχει αναφερθεί και στις γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε ΙΡΑΑ λόγω οικογενούς αδενωμα-

τώδους πολυποδίασης. Νεότερη μελέτη στη Φιλανδία αναφέρει μικρότερη μείωση της γονιμότητας.¹⁶ Από τις 54 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο IPAA, το 67% πέτυχε αυτόματη σύλληψη σε σύγκριση με το 82% από τις 60 γυναίκες ελέγχου. Η πιθανότητα εγκυμοσύνης έπεται από διάστημα 2 ετών ήταν 56% στην ομάδα IPAA και 91% στην ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$). Βρέθηκε επίσης ότι στο 24% των γυναικών της ομάδας IPAA απαιτήθηκαν εξετάσεις υπογονιμότητας σε σύγκριση με 10% στην ομάδα ελέγχου ($p = 0.044$). Συνολικά στο 72% των γυναικών στην ομάδα IPAA και στο 88% στην ομάδα ελέγχου ήταν επιτυχής η σύλληψη. Η μελέτη αυτή συμπέρανε ότι οι γυναίκες έπεται από IPAA εμφανίζουν μείωση της πιθανότητας αυτόματης σύλληψης και όχι υπογονιμότητα, ενώ η πιθανότητα να αποκτήσουν ένα υγιές παιδί έπεται από IPAA ήταν 80%. Πιθανότατα, η μείωση της γονιμότητας είναι αποτέλεσμα του πυελικού χειρουργείου που απαιτείται για την δημιουργία της αναστόμωσης και των συμφύσεων που δημιουργούνται. Οι γυναίκες θα πρέπει να ερευνήσουν την πιθανότητα κολεκτομής και ειλεοστομίας αφού τεκνοποιήσουν.

Αναπτύσσονται ΙΦΝΕ κατά την κύηση;

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές περιστατικών ΕΚ και CD που ξεκίνησαν κατά την κύηση. Πιστεύεται ότι ίσως σχετίζονται με την συνύπαρξη αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η έναρξη της ΕΚ είναι δυσμενέστερη από ότι σε οποιοδήποτε άλλο χρόνο. Η διάγνωση δεν είναι δύσκολη καθώς οι βλάβες μπορούν να ανιχνευθούν ακόμη και με την απλή ορθοσκόπηση. Οι αναφορές περιστατικών CD με έναρξη κατά την κύηση υποκρύπτουν δυσμενή πρόγνωση. Ανασκόπηση 28 περιστατικών έδειξε ότι η μητρική θνησιμότητα έφτασε το 4%, η νοσηρότητα το 40%, η εμβρυική θνησιμότητα το 38% και μόλις το 24% είχε επιτυχή έκβαση της κύησης.¹⁷ Η χειρουργική θεραπεία ήταν συχνά απαραίτητη. Η διάγνωση του CD είναι δύσκολη κατά την κύηση, αφού οι ακτινολογικές εξετάσεις πρέπει να αποφεύγονται. Φυσιολογικές αλλαγές των εργαστηριακών αναλύσεων κατά την κύηση μπορούν μερικώς να καθυστερήσουν την διάγνωση των ΙΦΝΕ (πχ. χαμηλότερη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και αλβουμίνης και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών). Η υπερηχογραφία και οι βιολογικοί δείκτες όπως, τα αντισώματα anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση.

ΟΙ ΙΦΝΕ επιδεινώνονται κατά την κύηση;

Ο κίνδυνος επιδείνωσης των ΙΦΝΕ κατά την κύηση επηρεάζεται από την προϋπάρχουσα δραστηριότητα της νόσου, την φαρμακευτική αγωγή και το κάπνισμα.^{18,22} Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η δραστηριότητα των ΙΦΝΕ κατά την σύλληψη επηρεάζει τον κίνδυνο της δραστηριότητας κατά την εγκυμοσύνη.^{18,19,22} Έχει δημοσιευθεί ότι ο κίνδυνος υποτροπής κατά την κύηση είναι 20-25% όταν η ΕΚ ή η CD ήταν σε ύφεση κατά την σύλληψη (όχι περισσότερο από ότι σε πληθυσμό μη εγκύων) και 50% όταν οι ΙΦΝΕ ήταν ενεργείς κατά την σύλληψη.^{18,19,22} Γυναίκες με ΙΦΝΕ συμβουλευονται να αποφεύγουν τη σύλληψη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου τους.¹⁷ Τα οξέα επεισόδια της νόσου φαίνεται να συμβαίνουν πιο συχνά κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης ή έπεται από τον τοκετό αλλά κάποιοι ερευνητές βρήκαν παρόμοιο κίνδυνο και στα τρία τρίμηνα της κύησης.²¹

Μελέτη από τον Kane και συν²² έδειξε βελτίωση των συμπτωμάτων των ΙΦΝΕ κατά την κύηση η οποία σχετίζεται με αντιστοιχία στα αντιγόνα HLA II μεταξύ επιτόκου και εμβρύου. Ποιοι είναι λοιπόν οι παράγοντες που θα πρέπει να συνυπολογιστούν σχετικά με τον κίνδυνο επιδείνωσης ή βελτίωσης των ΙΦΝΕ κατά την κύηση και ειδικότερα για το ρόλο διακοπής της θεραπευτικής αγωγής και του καπνίσματος; (έχει αποδειχθεί επωφελής στην CD, αλλά μπορεί να επιδεινώσει την ΕΚ στις μη εγκύους). Ασθενείς και θεράποντες ιατροί συχνά διακόπτουν ή μειώνουν την φαρμακευτική αγωγή κατά την εγκυμοσύνη.²⁰ Ο Agret και συν²⁰ ανέλυσαν αναδρομικά 70 κύσεις σε 61 επίτοκες με CD. Παρατήρησαν ότι ο μέσος δείκτης Harvey - Bradshaw κατά την κύηση ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σύγκριση με τον χρόνο πριν την εγκυμοσύνη και έπεται από τον τοκετό. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτά τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μόνο στις επίτοκες που κάπνιζαν πριν την κύηση (22 κύσεις) οι περισσότερες εκ των οποίων μείωσαν το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας για τις ΙΦΝΕ κατά την κύηση δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι απόλυτες ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία δεν μεταβάλλονται στην κύηση και το χειρουργείο μπορεί μόνο να καθυστερήσει όταν η επιθετική φαρμακευτική θεραπεία συνεισφέρει σημαντικά στο θέμα της εμβρυικής προωρότητας.²³ Ο Dozois και συν²⁴ ανέλυσαν την μητρική και νεογνική έκβαση επιτόκων που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή στην Mayo Clinic (5 περιστατικά) και ανασκόπησαν

προηγούμενες αναφορές στη βιβλιογραφία (37 περιστατικά). Οι ερευνητές αυτοί αναφέρουν μηδενική μητρική και εμβρυική θνησιμότητα και χαμηλή μητρική νοσηρότητα. Οι ερευνητές αυτοί συμπεραίνουν ότι η υφολική κολεκτομή και η ειλεοστομία κατά Brooke για την αντιμετώπιση της ΕΚ κατά την κύηση είναι ασφαλείς. Υπογραμμίζουν όμως την ανάγκη ύπαρξης ειδικευμένης ομάδας που θα συμμετέχει γαστρεντερολόγος, μαιευτήρας και έμπειρος χειρουργός για την επίτευξη του βέλτιστου αποτελέσματος.

Σε μικρή σειρά γυναικών με ειλεοπρωκτική αναστόμωση καταγράφηκε ότι το ποσοστό ακράτειας κοπράνων αυξήθηκε στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, αλλά η προ της κύησης λειτουργία του εντέρου αποκαταστάθηκε έπειτα από τον τοκετό στην πλειοψηφία από αυτές.²⁵

Ποια είναι η πιθανότητα ανεπιθύμητης έκβασης της κύησης σε επίτοκες με ΙΦΝΕ;

Ένας αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητης έκβασης της κύησης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Οι μελέτες αυτές έχουν καταγράψει τη συσχέτιση μεταξύ ΙΦΝΕ και προωρότητας, εμβρύων υπολειπόμενης ανάπτυξης (IUGR) και υψηλότερων ποσοστών καισαρικής τομής. Σε μεγάλη Σουηδική μελέτη, ο Cornfeld και συν²⁶ έδειξαν ότι σε 756 επίτοκες με CD ή ΕΚ, οι ΙΦΝΕ αποτελούσαν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου για τη γέννηση πρόωρων και υπολειπόμενης ανάπτυξης εμβρύων. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η επίδραση των ΙΦΝΕ στην κύηση εξαρτάται πρωταρχικά από την δραστηριότητα της νόσου κατά τη διάρκεια της σύλληψης αλλά και στην εγκυμοσύνη. Οι επίτοκες με ΙΦΝΕ σε ύφεση κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, επιπλοκών σχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη, ανεπιθύμητο περιγεννητικό αποτέλεσμα ή νεογνών με συγγενή ανωμαλία. Αντίθετα, εάν η γυναίκα συλλάβει όταν η νόσος είναι σε έξαρση, η πιθανότητα προωρότητας ή υπολειπόμενης ανάπτυξης είναι αυξημένη και ο κίνδυνος εμφανίζεται μεγαλύτερος στην CD από ότι στην ΕΚ.^{27,28,29} Επιπρόσθετα, υψηλότερο ποσοστό αυτόματης αποβολής έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με ενεργό νόσο. Ο Khosla και συν³⁰ έχουν δημοσιεύσει ότι το ποσοστό αυτόματης αποβολής σε ασθενείς με έξαρση της νόσου κατά τη σύλληψη έφτασε το 35%.

Συμπερασματικά, η βιβλιογραφία προσφέρει πληθώρα πληροφοριών για την καλύτερη κατανόηση της επίδρασης των ΙΦΝΕ στην εγκυμοσύνη. Πα-

ραίτητη προϋπόθεση για την βελτιστοποίηση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας αποτελεί η επαρκής συζήτηση θεράποντος ιατρού-ασθενούς για τα ζητήματα αναπαραγωγής. Η επιτυχής έκβαση της κύησης απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένης ομάδας, γαστρεντερολόγου, χειρουργού, μαιευτήρα-γυναικολόγου σε στενή συνεργασία για την καλύτερη παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Therapeutic dilemmas in pregnancy in inflammatory bowel disease patients

Anastasakis E.¹, Antsaklis A.²

¹Gynaecology Department, Athens Navy Hospital

²1st Department of Obstetrics and Gynaecology, "Alexandra" Maternity Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Correspondence: E. Anastasakis, 14, Kountouriotou str. 152 35, Ano Vrilissia, Athens, Greece
Tel: +30 6944697762
Fax: +30 210 8054928
E-mail: loufty28@yahoo.gr

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) begins at a young age. 25% of IBD patients conceive after the disease diagnosis. All other medication for IBD treatment, except for sulfasalazine and antibiotics do not affect fertility. During pregnancy, the disease course and its treatment have been related with preterm delivery and in utero growth restriction. 5-aminosalicylic acid (5-ASA) products dose should not exceed 3g mesalamine or sulfasalazine, azathioprine 125 mg and 6-mercaptopurine 75 mg daily. Cyclosporine, tacrolimus and antibiotics are thought to be rather safe. Although infliximab is generally thought to be safe, during the first trimester of pregnancy, it increases the relative risk for congenital malformations. Corticosteroids, except for topical formulation, should be avoided, while methotrexate is contraindicated. Scarce data are available on breast-feeding. Except for immunosuppressants that should better be avoided during breast-feeding, all other medications are relatively safe. Breast-feeding should be delayed for three hours when the daily dose of prednisolone is higher than 20 mg, while the daily dose of mesalamine should not exceed the 3g.

Key words: Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease, fertility, pregnancy, breast-feeding.

Βιβλιογραφία

1. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, et al. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1989;11:403-406.
2. Burnell D, Mayberry J, Calcraft BJ, et al. Male fertility in Crohn's disease. *Postgrad Med J.* 1986;62:269-272.
3. El-Tawil AM. Zinc deficiency in men with Crohn's disease may contribute to poor sperm function and male infertility. *Andrologia.* 2003;35:337-341.
4. Riley SA, Lacarpentier J, Mani V, et al. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut.* 1987;28:1008-1012.
5. Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG, et al. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulfapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:891-896.
6. DeJaco C, Mitternaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;121:1048-1053.
7. Ligumsky M, Badaan S, Lewis H, et al. Effects of 6-mercaptopurine treatment on sperm production and reproductive performance: a study in male mice. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:444-449.
8. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:395-399.
9. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:185-188.
10. Krausz MM, Duek SD. Restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: twenty years follow-up in 174 patients. *Isr Med Assoc J.* 2005;7:23-27.
11. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut.* 1980;21:469-474.
12. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1990;99:987-994.
13. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;58:229-237.
14. Olsen KO, Joelsson M, Lauberg S, et al. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg.* 1999;86:493-495.
15. Olsen KO, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology.* 2002;122:15-19.
16. Lepisto A, Sarna S, Tiitinen A, et al. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2007;94:478-482.
17. Goettler CE, Stellato TA. Initial presentation of Crohn's disease in pregnancy: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:406-410.
18. Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:361-385.
19. Moser MA, Okun NB, Mayes DC, et al. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1021-1026.
20. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:509-513.
21. Fedorkow D, Persaud D, Nimrod C. Inflammatory bowel disease: a case control study of late outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:988-1001.
22. Kane S, Kisiel J, Shih L, et al. HLA Disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1523-1526.
23. Marteau P, Seksik P, Beaugerie L, et al. Recommendations de pratique clinique pour le traitement de la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;289(10 Pt 2):955-960.
24. Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, et al. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:64-73.
25. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1283-1288.
26. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease—a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:942-946.
27. Elbaz G, Fich A, Levy A, et al. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;90:193-197.
28. Calderwood AH, Kane SV. IBD and pregnancy. *Med Gen Med.* 2004;6:14.
29. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, et al. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:237-241.
30. Khosla R, Willoughby CP, Jewell CP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut.* 1984;25:52-56.