

MICI e problematiche correlate alla riproduzione



a cura di Aurora Bortoli *Commissione IBD AIGO*

veste grafica Anna Kohn

MICI e problematiche correlate alla riproduzione

Indice:

- Ruolo del Medico
- Le domande dei Pazienti
- MICI e attività sessuale
- MICI e contraccezione
- Fertilità
- Rischio di IBD nella prole
- Aspetti nutrizionali e gravidanza
- Influenza delle MICI sulla gravidanza
- Influenza della gravidanza sulle MICI
- La terapia medica in gravidanza
- La terapia chirurgica in gravidanza
- Modalità di parto
- L'allattamento e la terapia
- Esami endoscopici e radiologici in gravidanza e allattamento

Ruolo del medico che ha in cura pazienti affetti da MICI

Discutere delle problematiche relative alla riproduzione con i pazienti e i loro partners



far emergere dubbi e preoccupazioni



Dare informazioni corrette e aggiornate, basate sulle evidenze scientifiche



Sottolineare l'importanza del controllo della malattia sia al concepimento, che durante la gestazione

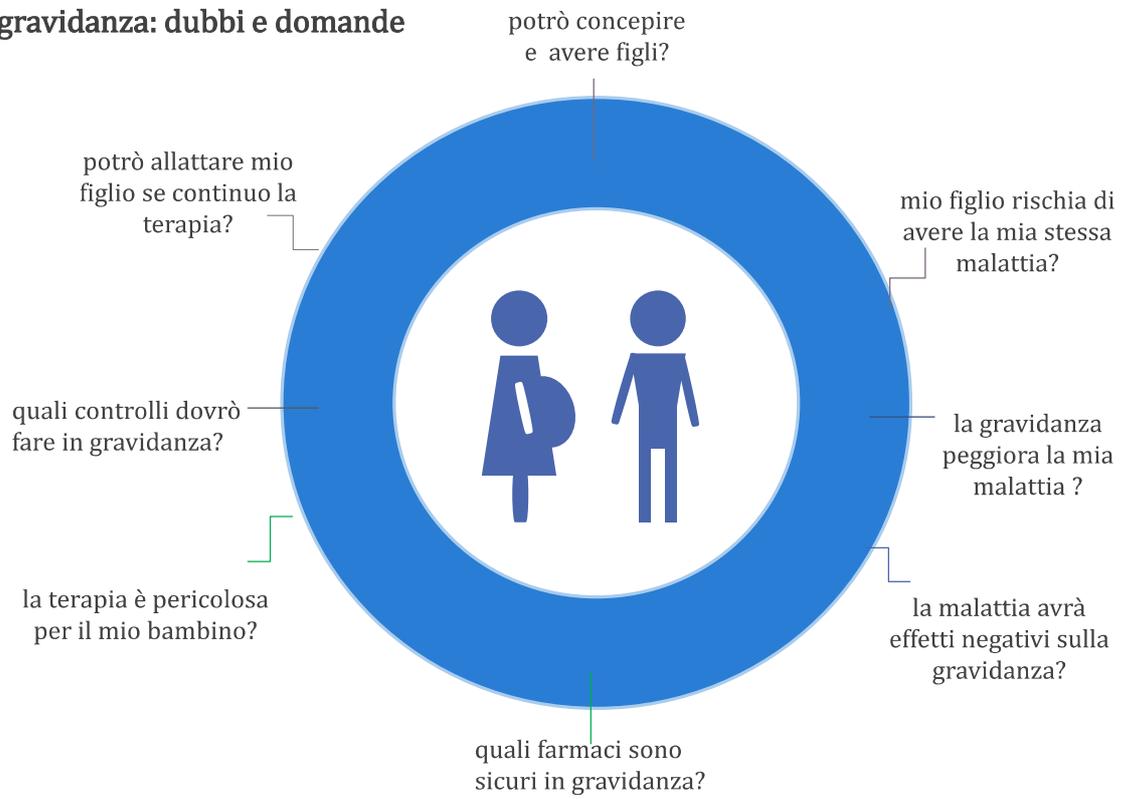


Facilitare una consapevole adesione ai controlli clinici e alla terapia



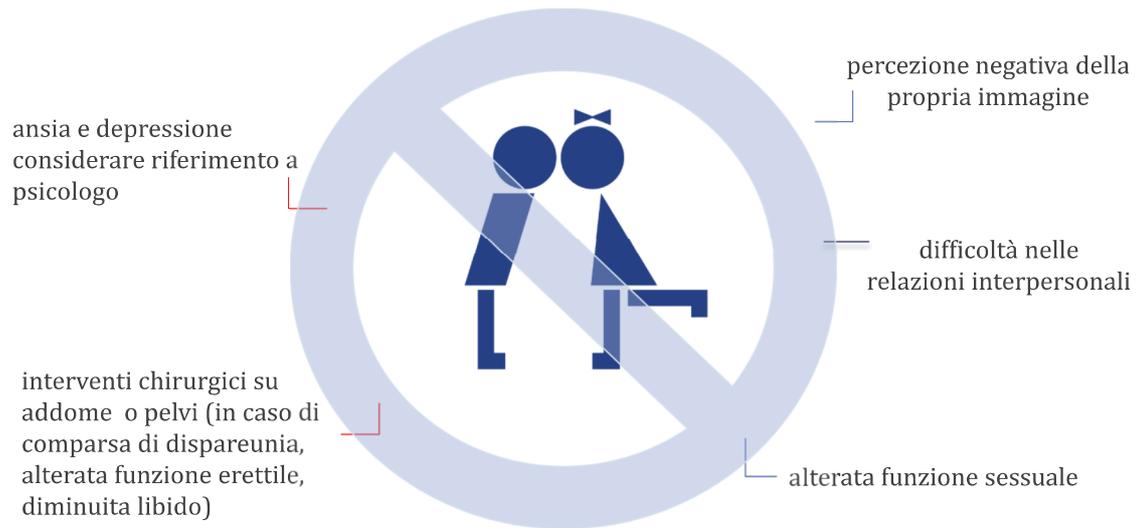
Creare una stretta collaborazione con il medico di medicina generale e con il ginecologo

MICI e gravidanza: dubbi e domande

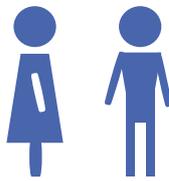


MICI e concepimento

Le MICI, per effetti diretti o indiretti della malattia, sia nell'uomo, che nella donna, possono influenzare negativamente la sfera sessuale.



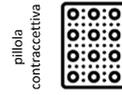
MICI e contraccezione



spirale



profilattico



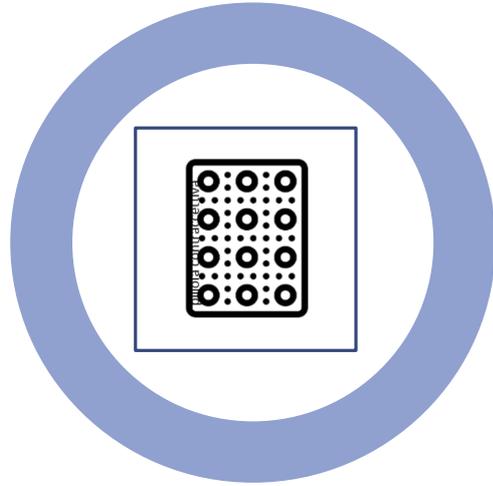
pillola
contraccettiva



diaframma

contraccettivi ormonali

- non influenzano negativamente il decorso della malattia intestinale.
- l'efficacia può diminuire nei casi di malattia dell'intestino tenue tale da indurre malassorbimento.
- al momento della prescrizione del contraccettivo si deve considerare il rischio tromboembolico che nelle MICI può essere aumentato. Eventuali condizioni di trombofilia devono essere valutate caso per caso.



I contraccettivi ormonali sono frequentemente utilizzati per diminuire sintomi addominali correlati con il ciclo mestruale (irritabilità, algie addominali, diarrea, ecc.)

Fertilità nelle donne



popolazione di riferimento



colite ulcerosa in remissione



malattia di Crohn in remissione

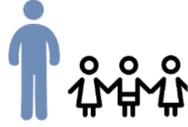


MICI malattia attiva
infiammazione pelvica
precedente chirurgia addomino-pelvica
(proctocolectomia, confezionamento di pouch ileale)
farmaci ?*

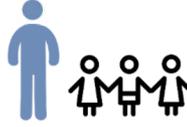
Fertilità nell'uomo



popolazione di riferimento



colite ulcerosa in remissione



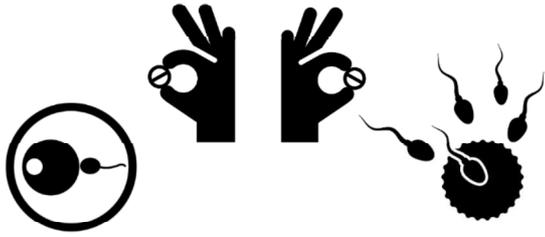
malattia di Crohn in remissione



MICI malattia attiva
precedente chirurgia addomino-pelvica
(proctocolectomia, confezionamento di pouch ileale)
farmaci (**salazopirina**: alterazione della qualità dello sperma [motilità, morfologia, numero di spermatozoi] reversibile dopo 2 mesi dalla sospensione del farmaco; **metotrexate**: oligospermia reversibile, il farmaco deve essere sospeso almeno 3-6 mesi prima di pianificare il concepimento) *

* mancano dati per i farmaci biologici, ciclosporina, tacrolimo

Farmaci e fertilità



Classificazione della



European
Crohn's and Colitis
Organisation

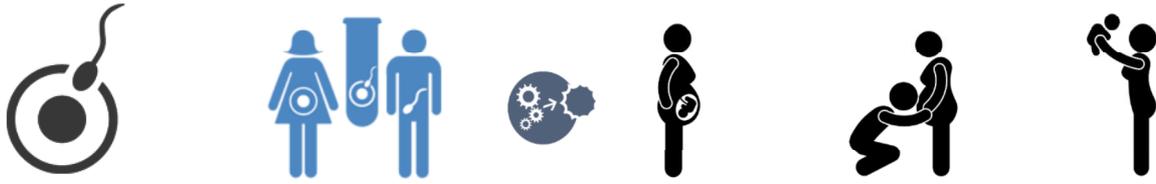
Farmaci

Mesalazina
Sulfasalazina
Ciclosporina
Metotrexate
Tiopurine
Prednisolone
Budesonide
Adalimumab
Infliximab
Golimumab
Metronidazolo
Ciprofloxacina

Fertilità

Basso rischio
Oligospermia e ridotta motilità degli spermatozoi
Dati limitati, da pazienti trapiantati. Probabile basso rischio
STOP 3 mesi prima nell'uomo
STOP 6 mesi prima nella donna
Basso rischio
Basso rischio
Basso rischio
Basso rischio
Basso rischio
Evitare
Ridotta motilità degli spermatozoi

Fecondazione in vitro e MICI



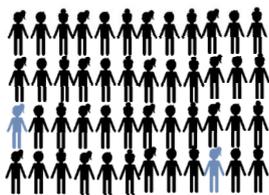
La FIVET non è influenzata da alcuna alterazione dell'apparato genitale femminile, e non è necessaria la funzionalità delle tube di fallopio.

Di conseguenza le donne affette da MICI rispondono alla fecondazione artificiale come le donne non affette da MICI.

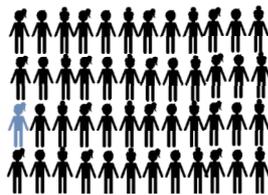
Eventuali interventi chirurgici precedenti [resezione intestinale, colectomia, pouch ileoanale] non influenzano l'esito della fecondazione artificiale.

Rischio di MICI nella prole

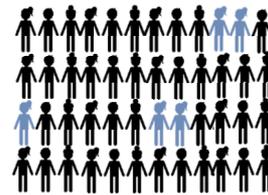
il fattore genetico esercita un ruolo nel rischio di sviluppare MICI ma diversi fattori ambientali sono coinvolti e possono avere un ruolo importante (microflora intestinale, infezioni, farmaci,) per la manifestazione della malattia. La possibilità di trasmissione di una MICI alla prole è più alta, rispetto alla prevalenza della malattia nella popolazione generale, ma sempre discretamente bassa. La maggior parte dei figli affetti da MICI ha un esordio in età più giovanile (“anticipazione genetica”) e una alta concordanza con il tipo di malattia dei genitori.



rischio di trasmissione per genitori affetti da malattia di Crohn (2-3%)



rischio di trasmissione per genitori affetti da colite ulcerosa (0,5-1%)



rischio di trasmissione maggiore per genitori affetti entrambi da MICI

La frequenza di trasmissione della malattia nella prole è di circa 1.45%. Considerato il picco di incidenza della malattia tra i 20 e i 30 anni, il *calcolo di previsione della manifestazione di malattia* nel corso della vita ha mostrato che per i figli con un genitore affetto da colite ulcerosa o malattia di Crohn il rischio di avere una MICI è pari al 6.8%.

Aspetti nutrizionali e gravidanza

Non vi sono raccomandazioni specifiche per le donne affette da MICI, tranne che in caso di malnutrizione all'inizio della gestazione o di scarso guadagno ponderale durante la gravidanza. Da considerare in questi casi l'opportunità di una consulenza del Nutrizionista.



assunzione di calcio e
vitamina D per le donne in
terapia steroidea



terapia con
ferro se anemia
sideropenica



assunzione di acido folico(2-5
mg/die) consigliata al momento di
pianificare una gravidanza, per
prevenire difetti del tubo neurale
nel neonato



astinenza da
bevande
alcoliche

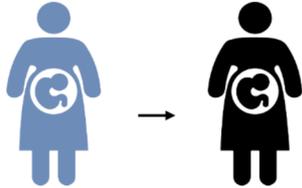


sospensione
del fumo

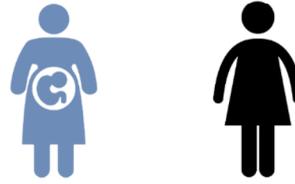
Influenza della gravidanza sul decorso delle MICI



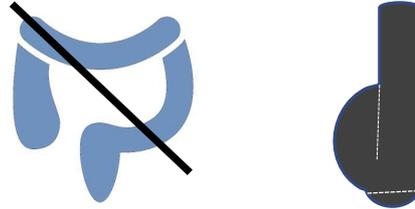
nelle donne in remissione al momento del concepimento, la probabilità di riaccensione della malattia durante la gravidanza è sovrapponibile a quella delle donne non in gravidanza



se la malattia è attiva al concepimento, solo un terzo delle donne tornerà in remissione durante la gravidanza, per una possibile forma di resistenza alla terapia



maggior probabilità di riaccensione della malattia in donne affette da colite ulcerosa, in particolare nei primi due trimestri di gravidanza e nel puerperio. La riaccensione in gravidanza non ha in genere un decorso più severo.



donne con J pouch dopo colectomia totale possono avere, nel 20-30% dei casi, un aumento delle evacuazioni con saltuaria comparsa di incontinenza. La sintomatologia più frequente nel 3° trimestre, regredisce generalmente dopo il parto

Influenza delle MICI sull'esito della gravidanza



se la malattia è in remissione al concepimento ha minimo o nullo effetto sul decorso della malattia, sulla gravidanza ed il suo esito



L'attività di malattia, al concepimento o durante la gestazione, è in grado di influenzare negativamente l'esito della gravidanza aumentando la probabilità di aborto spontaneo, parto pre-termine (< 37 settimane), basso peso alla nascita (< 2500 gr)

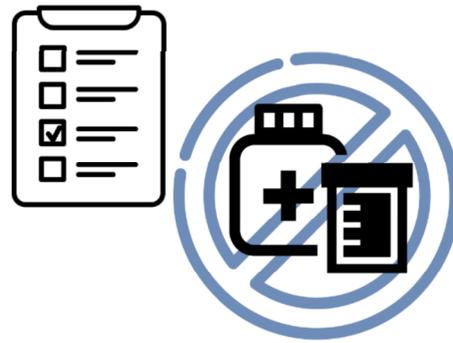


E' estremamente importante, quindi, iniziare una gravidanza in periodo di remissione della malattia (da 3-6 mesi) per ridurre il rischio di esito sfavorevole della gravidanza.

Terapia delle MICI in gravidanza



un adeguato trattamento delle MICI deve essere continuato in gravidanza per mantenere la malattia in remissione con attenzione all'aderenza alla terapia. Sono necessari controlli periodici (ogni 3 mesi oltre che al bisogno) per rivalutare il decorso della malattia e la terapia in corso.



nel momento in cui si pianifica il concepimento o inizia una gravidanza deve essere rivalutata l'attività della malattia e il trattamento in corso per sospendere eventuali terapie controindicate (metotrexate, talidomide) e impostare una adeguata terapia che sarà discussa e motivata alla paziente.

Quali farmaci sono sicuri in gravidanza?

Per guidare la scelta della terapia medica nei pazienti affetti da MICI, sia nel periodo pre-concepimento, che durante la gravidanza e l'allattamento sono disponibili alcune classificazioni relative alla sicurezza dei farmaci che consentono una terapia medica sicura per la madre e per il feto:

 Classificazione della Food and Drug Administration americana (FDA)

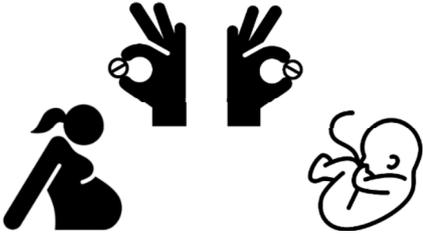
 Classificazione della European Crohn Colitis Organization europea (ECCO)

A	Studi controllati su donne in gravidanza non hanno mostrato rischio aumentato di anomalie congenite nel feto.
B	1. Studi su animali  no anomalie sul feto. No studi sull'uomo. 2. Studi su animali  anomalie. Studi sull'uomo non anomalie.
C	1. Studi su animali  anomalie sul feto. No studi sull'uomo. 2. Non studi su animali. Non studi adeguati sull'uomo.
D	Studi sull'uomo hanno mostrato aumentato rischio. I benefici della terapia possono essere superiori al potenziale rischio.
X	Studi controllati o osservazionali, in animali o sull'uomo hanno evidenziato anomalie fetali. FARMACO CONTROINDICATO.



Classificazione della Food and Drug Administration americana (FDA)

Farmaci e gravidanza



Classificazione della Food and Drug Administration americana (**FDA**)
Classificazione della European Crohn Colitis Organization (**ECCO**)

Farmaci	Gravidanza	Classe FDA
Mesalazina	Basso rischio	B
Sulfasalazina	Basso rischio. Ac.folico	B
Ciclosporina	Basso rischio	C
Metotrexate	CONTROINDICATO	X
Tiopurine	Basso rischio dati limitati su 6-TG	D
Prednisolone	Basso rischio. Rischio di basso peso alla nascita e diabete gestazionale	C
Budesonide	Basso rischio	C
Adalimumab	Basso rischio. Stop nel 3 [^] trimestre, se possibile.	B
Infliximab	Basso rischio. Stop nel 3 [^] trimestre, se possibile.	B
Golimumab	Basso rischio. Stop nel 3 [^] trimestre, se possibile.	B
Metronidazolo	Evitare nel 1 [^] trimestre.	B
Ciprofloxacina	Evitare nel 1 [^] trimestre.	C

Aminosalicilati e Sulfasalazina (FDA classe B; ECCO basso rischio)

Aminosalicilati e Salazopirina possono essere utilizzati durante la gravidanza: non sono segnalati esiti sfavorevoli della gravidanza associati all'assunzione di questi farmaci

La salazopirina inibisce la sintesi di folati per cui è necessaria la supplementazione di acido folico (5 mg/die) per prevenire difetti del tubo neurale nel neonato

Studi su animali e nell'uomo non hanno dimostrato effetti teratogenici



- In Italia non è in commercio la mesalazina con rivestimento di dibutil-ftalato (commercializzata in USA) segnalato per il sospetto di indurre alterazioni del tratto uro-genitale nell'uomo. Il rivestimento del farmaco in Italia è il trietilcitrato.

Corticosteroidi (FDA classe C ; ECCO basso rischio)

I corticosteroidi e Budesonide possono essere utilizzati durante la gravidanza: non sono segnalati esiti sfavorevoli della gravidanza significativamente associati all'assunzione di questi farmaci

Gli steroidi, in qualsiasi formulazione, possono attraversare la placenta, ma sono convertiti a metaboliti poco attivi dagli enzimi placentari con conseguente bassa concentrazione del farmaco nel sangue fetale. Gli steroidi preferibili in gravidanza sono il prednisone, il prednisolone e il metilprednisolone in quanto metabolizzati più efficacemente dagli enzimi placentari con conseguente minore concentrazione fetale.



- segnalato un aumento modesto del rischio di palatoschisi nel neonato, in caso di assunzione di steroidi nel primo trimestre di gravidanza. Questo dato non è stato successivamente confermato in studi osservazionali condotti su ampi numeri.
- alte dosi di steroidi nell'ultimo trimestre di gravidanza potrebbe indurre una soppressione surrenalica nel neonato
- possibili eventi avversi della terapia steroidea nella madre: Ipertensione arteriosa, Diabete, Preeclampsia

Azatioprina/6-MP (FDA classe D; ECCO basso rischio)

Considerato il vantaggio della terapia con azatioprina/6MP sulla remissione della malattia, questa non deve essere sospesa durante la gravidanza. Numerosi studi hanno dimostrato che le tiopurine non aumentano il rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita, anomalie congenite.

Negli animali è stato dimostrato un aumentato rischio di malformazioni, ma la via di somministrazione (sottocutanea o intraperitoneale) ed il dosaggio impiegato inducono una concentrazione molto più alta del farmaco, rispetto a quella utilizzata nell'uomo.

La concentrazione placentare del farmaco nell'uomo è alta, ma la placenta è una efficiente barriera alla Azatioprina e ai suoi metaboliti. La concentrazione nel sangue fetale risulta essere dell'1-5% rispetto a quella materna. Valutazioni a lungo termine non hanno dimostrato un aumento di infezioni, né alterazioni del sistema immunitario nei neonati esposti in utero alle tiopurine.



- E' stata segnalata la possibilità di lieve anemia nel neonato per la assunzione materna di Azatioprina/6MP per cui è indicata una valutazione per segni di anemia dopo la nascita

Ciclosporina (FDA classe C; ECCO basso rischio)

La terapia con Ciclosporina può essere considerata in caso di colite ulcerosa severa, non responsiva ad altre terapie, allo scopo di evitare la colectomia. Nell'uomo non è correlata ad aumento di anomalie congenite.

La Ciclosporina negli animali non è risultata mutagenica, mielotossica, né teratogenica.

Il farmaco passa la placenta (livelli ematici nel feto presenti nella quota del 30-64% rispetto alla dose materna)



- Viene segnalato, con l'assunzione di ciclosporina, un aumento di parti prematuri e basso peso alla nascita. Bisogna tenere presente il possibile effetto della malattia in quanto la ciclosporina è utilizzata, nella colite ulcerosa, per il trattamento delle forme acute severe che non rispondono alla terapia steroidea ad alte dosi

Antibiotici

Metronidazolo e Ciprofloxacina (FDA classe C; ECCO alto rischio)

Se necessario sono possibili brevi cicli di terapia dopo il 1[^] trimestre

Non viene segnalato un aumentato rischio di anomalie congenite o abortività



- Farmaci da evitare nel 1[^] trimestre di gravidanza

Metotrexate e Thalidomide (FDA classe X; ECCO controindicato)

Farmaci teratogenici e controindicati in gravidanza

Durante la terapia con questi farmaci le donne in età fertile devono utilizzare una efficace contraccezione



- Se si pianifica una gravidanza la madre deve sospendere il farmaco 6 mesi prima ed assumere acido folico
- Nell'uomo la sospensione del farmaco va mantenuta per almeno 3 mesi prima del concepimento

Farmaci biologici

Anti-TNF alfa (FDA classe B; ECCO basso rischio)

Dato il passaggio placentare degli anti-TNF alfa dal secondo e, in particolare, nel terzo trimestre è consigliabile qualora possibile, in caso di malattia in remissione stabile, sospendere il farmaco alla 24^a-26^a settimana di gravidanza. Gli studi in letteratura non segnalano un rischio aumentato di esito sfavorevole della gravidanza in caso di assunzione materna di farmaci biologici

Gli anti- TNF alfa (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) sono anticorpi IgG1 che, con trasporto attivo, passano la placenta, in quantità crescenti, a partire dal secondo trimestre. Il Certolizumab pegol (anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, Fab frammento peghilato), passa la placenta con trasporto passivo, nel terzo trimestre in piccola quantità in misura minore rispetto agli altri anti-TNF alfa.

Nell'uomo non è segnalato un effetto teratogenico correlato alla assunzione di anti-TNF alfa

Anti-integrine (Vedolizumab) i dati relativi a questo farmaco sono ancora scarsi . Non emergono al momento particolari effetti negativi sulla gravidanza.

E' in corso uno studio di raccolta dati sull'esito di gravidanze in corso di terapia con Vedolizumab (registro OTIS).

Anti-TNF alfa (FDA classe B; ECCO basso rischio)

Effetto nel neonato

Alla nascita il livello ematico di anti-TNF alfa nel neonato è alto e decresce progressivamente nei primi 6-8 mesi dopo la nascita.

Dopo la nascita un aumento di infezioni nel neonato è stato dimostrato solo nei casi di assunzione materna di terapia combinata (farmaci biologici e tiopurine

Vaccinazioni nel neonato

La risposta alle comuni vaccinazioni è risultata essere normale



- **Da posticipare dopo il 6^a-8^a mese le vaccinazioni con vaccini vivi nei neonati esposti in utero a farmaci biologici**

Modalità di parto

La indicazione alla modalità di parto è dettata principalmente dalle esigenze ostetriche. Devono essere discusse con il Ginecologo le situazioni in cui è preferibile il parto cesareo



parto vaginale

donne con colostomia o ileostomia possono affrontare parto vaginale



parto cesareo

indicazione assoluta

indicazione relativa

decorso della malattia dopo il parto

Circa 1/3 delle donne, nei 6 mesi dopo il parto, può manifestare una recidiva di malattia, sostanzialmente come le donne che non hanno avuto una gravidanza. Nella **Colite Ulcerosa** viene segnalato un maggiore rischio di riaccensione della malattia nel puerperio,



malattia perianale attiva



malattia rettale attiva



ileo-rettoanastomosi



pouch ileo-anale

Farmaci e allattamento



In generale le donne affette da MICI possono allattare i loro figli.

E' segnalato un effetto protettivo del latte materno nei confronti dello sviluppo di MICI nella prole

L'allattamento non induce un peggioramento del decorso delle MICI. E' necessario valutare la terapia in corso per la malattia intestinale, per individuare eventualmente i farmaci controindicati e per indicare le precauzioni da seguire, in relazione al trattamento in atto.

Classificazione della Food and Drug Administration

americana (**FDA**)

Classificazione della European Crohn Colitis

Organization (**ECCO**)

Farmaci	Classificazione ECCO	Classe FDA
Mesalazina	Basso rischio	B
Sulfasalazina	Basso rischio	B
Ciclosporina	CONTROINDICATO	C
Metotrexate	CONTROINDICATO	X
Tiopurine	Basso rischio Allattare dopo 4 ore	D
Prednisolone	Basso rischio Allattare dopo 4 ore	C
Budesonide	Basso rischio	C
Adalimumab	Basso rischio	B
Infliximab	Basso rischio	B
Golimumab	Basso rischio	B
Metronidazolo	Evitare (si dopo 12-24h)	B
Ciprofloxacina	Evitare (si dopo 24h)	C

Farmaci compatibili con l'allattamento

Aminosalicilati e Salazopirina (raramente si può manifestare diarrea acquosa nel neonato)

Corticosteroidi e Budesonide (la concentrazione degli steroidi nel latte materno è bassa, pari allo 0.1% della dose materna. Se la dose materna assunta di CS è \geq a 20 mg, evitare l'allattamento nelle 4 ore dopo la assunzione del farmaco quando la concentrazione del farmaco nel latte materno è più elevata)

Azatioprina e 6-MP (la maggior parte del farmaco è escreto nel latte materno nelle prime 4 ore, seppure in dose minore e progressivamente decrescente rispetto alla dose ematica materna. Evitare l'allattamento nelle 4 ore dopo la assunzione del farmaco. Dose totale assunta dal neonato nelle 24 ore $<$ 1% della dose materna)

Anti TNF-alfa (nel latte materno non è dosabile o è presente in quantità estremamente basse)



- Sia con Azatioprina/6MP che con anti-TNF alfa non è stata dimostrata una aumentata incidenza di infezioni nel neonato nel follow-up

Farmaci non compatibili con l'allattamento

Ciclosporina

Metotrexate

Talidomide (non è noto se la thalidomide sia escreta nel latte materno)

Metronidazolo meglio evitare

Ciprofloxacina meglio evitare



- nel sangue di neonati allattati da madri in terapia con ciclosporina sono state rilevate concentrazioni terapeutiche del farmaco

Procedure diagnostiche durante la gravidanza e l'allattamento



Radiografie e TAC

Rischio teratogenico per il feto trascurabile, ma a scopo precauzionale indagini **da eseguire solo se indispensabile con esposizione ridotta al minimo**



RMN

Si può eseguire, con precauzioni, avvisando il radiologo della gravidanza. Non emana radiazioni ionizzanti, ma usa campi magnetici. Non esistono prove di teratogenicità (con magneti sotto i 2 Tesla). **In via cautelativa non va utilizzata nel 1° trimestre di gravidanza**



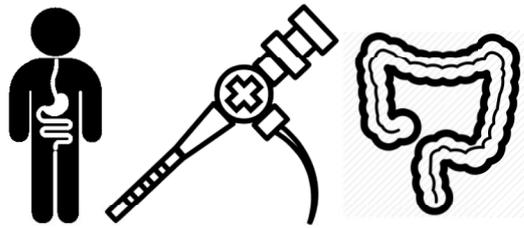
Ecografia

eseguibile senza problemi nei primi mesi della gravidanza



Esami radiologici e RMN possono essere eseguiti durante il periodo dell'allattamento (il latte materno non viene modificato). Da non eseguire esami di medicina nucleare (es.scintigrafia). Il radiofarmaco somministrato può contaminare il latte materno.

Procedure diagnostiche durante la gravidanza e l'allattamento



Esami endoscopici: EGDS, Rettosigmoidoscopia/Colonscopia, ERCP

raccomandazioni generali

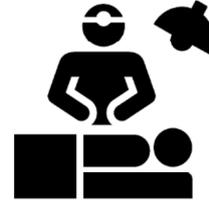
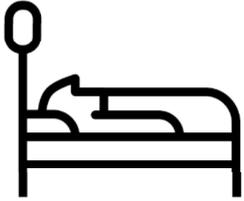
- Avere una forte indicazione all'esame, in particolare nelle gravidanze a rischio
- Differire la procedura al secondo-terzo trimestre, quando possibile
- Usare il più basso dosaggio dei farmaci sedativi consentiti
- Ridurre al minimo il tempo di esecuzione dell'esame
- Posizionare la paziente in decubito laterale sinistro per evitare la compressione sulla vena cava e conseguente ipotensione materna ed ipoperfusione placentare
- Controllare il battito fetale prima e dopo la procedura endoscopica
- Prevedere la disponibilità di un'ostetrica per le possibili complicanze correlate alla gravidanza

Valutare la ripresa dell'allattamento in base alle caratteristiche dei farmaci utilizzati durante la procedura

non eseguire in caso di:

- distacco di placenta
- parto imminente
- rottura di membrane
- pre-eclampsia

Chirurgia e gravidanza



Se la malattia diventa severa, la persistente attività di malattia rappresenta per il feto un rischio maggiore rispetto all'intervento chirurgico.

Se la malattia intestinale peggiora durante la gravidanza le indicazioni alla chirurgia non sono diverse da quelle per una donna non in stato di gravidanza (megacolon tossico, perforazione, occlusione intestinale, emorragia, ascesso intraddominale, malattia refrattaria alla terapia medica). Nelle donne con colite ulcerosa la principale indicazione all'intervento chirurgico è la colite severa che non risponde al trattamento farmacologico.



3° mese



6° mese



8° mese

La chirurgia è relativamente sicura in tutti i trimestri della gravidanza e raramente è possibile scegliere il timing chirurgico. Il momento più opportuno, se possibile, è durante il 2° o eventualmente il 3° trimestre anche se in quest'ultimo caso è riportato un rischio aumentato di parto pretermine. **Indispensabile una stretta collaborazione tra chirurgo esperto/dedicato alle MICI, gastroenterologo e ginecologo.**



MICI e gravidanza: dubbi e domande



Potrò concepire e avere figli ?

E' molto probabile

Mio figlio rischia di avere la mia stessa malattia?

Il rischio è basso soprattutto se l'altro genitore non ha una MICI

La gravidanza peggiora la mia malattia ?

E' improbabile se la gravidanza è programmata con la malattia in remissione

La malattia avrà effetti negativi sulla gravidanza?

No, se la malattia è in remissione

La terapia è pericolosa per il mio bambino?

No, se si usano farmaci a basso rischio in gravidanza

Quali farmaci sono sicuri in gravidanza?

Esistono farmaci classificati a basso rischio da FDA e ECCO

Quali controlli dovrò fare in gravidanza?

Principalmente controlli clinici

Potrò allattare mio figlio se continuo la terapia?

Si, se uso farmaci a basso rischio in allattamento

Bibliografia di riferimento

1. C.P.Selinger , J. Eaden, W.Selby, D.BrianJones, P. Katelaris , G.Chapman, C.McDondald, J.McLaughlin, R.W.L.Leong , S.Lal. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Lack of knowledge is associated with negative views. *Journal of Crohn's and Colitis* (2013) 7, e206–e213
2. R.Rhodes, Z.Smith, J.Adams,J.Stoner, and T.Ali. Assessment of Physicians' Perceived Risk of Inflammatory Bowel Disease Medications in Pregnant Patients. *Gastroenterology & Hepatology Volume 10, Issue 12 December 2014*
3. C.J. van der Woude, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*, 2015, 107–124
4. V W Huang, FM Habal. From conception to delivery: Managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 2014 April 7; 20(13): 3495-3506
5. OM. Damas, et al. Treating Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: The Issues We Face Today. *J Crohn's Colitis*, 2015, 928–936
6. Zane R. Gallinger, Amir Rumman, Geoffrey C. Nguyen. Perceptions and Attitudes Towards Medication Adherence during Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 1–6
7. Christian P Selinger, Jihane Ghorayeb, Anna Madill. What Factors Might Drive Voluntary Childlessness (VC) in Women with IBD? Does IBD-specific Pregnancy-related Knowledge Matter? *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 1–8
8. Amir Freud, Ofer Beharier, Asnat Walfisch, Ruslan Sergienko, et al. Maternal Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy is Not a Risk Factor for Long-term Morbidity of the Offspring. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 1–6
9. Zaid Shihab, Neville D. Yeomans, Peter De Cruz. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 979–988
10. Oza SS, Pabby V, Dodge LE, Moragianni VA, Hacker MR, Fox JH, Correia K, Missmer SA, Ibrahim Y, Penzias AS, Burakoff R, Friedman S, Cheifetz AS. In Vitro Fertilization in Women With Inflammatory Bowel Disease Is as Successful as in Women From the General Infertility Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 13(9):1641-1646

Immagini create da Ates Evren Aydinel, Peter van Driel, Vladimir Belochnikin, Marie Van den Broeck, Juan Pablo Bravo, Vlad Lick, Tyler Hanns, Hea Poh Lin, Gan Khonn Lay, Hans Schmitzer, Yu luck, Delwar Hossein, Björn Andersson, Green Store, Luis Prado, Daniel Golden, maria kislitsina, hunotika, kokota, last park, corpus delicti, Yazmin alanis, Mon Aguilar, Pieter J Smits, Andrew Doane, Laymilk da **Noun Project**.