
Svangerskap og fødsel ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

BJØRN MOUM

Email: bamoum@online.no
Sykehuset Østfold Fredrikstad
1603 Fredrikstad
Medisinsk avdeling

Omtrent en firedel av kvinnene som får diagnostisert kronisk inflammatorisk tarmsykdom vil senere bli gravide. Både pasient og lege kan derfor ha bekymringer for fosteret så vel som for betydningen av medisinsk og kirurgisk behandling i svangerskapet.

Størst betydning for å utvikle ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom i dag er en positiv familieanamnese. Fertiliteten er tilnærmet normal ved ulcerøs kolitt og lett nedsatt ved Crohns sykdom. Sykdomsaktiviteten hos den gravide synes å avgjøre utfallet av svangerskap og fødsel. Det er tilrådelig at sykdommen derfor er inaktiv på konsepsjonstidspunktet. Det er lav fødselsvekt hos de fleste barn av pasienter med Crohns sykdom, men det er ikke økt forekomst av medfødte misdannelser. Indikasjon for kirurgisk behandling vil være den samme som hos ikke-gravide for både ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Fosterdød og abort forekommer hyppig dersom det må opereres under graviditeten. Det foreligger økt risiko for spontanabort hos kvinner med Crohns sykdom, og man bør foretrekke sectio der det foreligger perirektale, rektovaginale eller perianale fistler og aktiv Crohns kolitt. Diagnostiske prosedyrer vil ikke skille seg fra hva som ellers brukes i vurdering av sykdomsaktivitet og utbredelse. Oppblussing av sykdom under svangerskap skal behandles som hos ikke-gravide. De fleste medikamentene vi til daglig bruker ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom kan trygt også brukes av gravide. Både behandlingsindikasjon og dosering vil følge de retningslinjer som foreligger for ikke-gravide, med unntak av metotreksat, som er kontraindisert i svangerskapet.

Generelt sett er det ingen grunn til å fraråde kvinner med kronisk inflammatorisk tarmsykdom å få barn.

Behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i svangerskapet byr på spesielle utfordringer. Det vil være en problemstilling de fleste gastroenterologer vil bli konfrontert med, da omtrent en firedel av kvinner som får diagnosen kronisk inflammatorisk tarmsykdom, senere vil bli gravide (1). Man vil derfor få spørsmål fra pasienter som planlegger å få barn, og det vil være problemer vedrørende anvendelse og tolking av undersøkelsesmetoder under svangerskap (tab 1).

Tabell 1

Spørsmål fra kvinner med kronisk inflammatorisk tarmsykdom som ønsker barn eller er gravide

Hva er risikoen for å overføre sykdommen til barnet?
Hvilken betydning vil sykdommen og dens behandling ha for fruktbarheten?
Er det økt risiko for fosterskader, svangerskaps- og fødselskomplikasjoner?
Hvilken betydning vil graviditeten kunne ha for tarmsykdommen?
Er det av betydning om man har ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom og har gjennomgått operasjon?
Hva med medikamentell behandling i svangerskapet?
Hva med medikamentell behandling ved amming?

Den viktigste faktor for å utvikle ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom er en positiv familieanamnese. Denne faktor har størst betydning for Crohns sykdom (2). Risikoen for å utvikle kronisk inflammatorisk tarmsykdom hvis en av foreldrene har ulcerøs kolitt er 1,6 %, for Crohns sykdom 5 % (3). Der begge foreldrene har kronisk inflammatorisk tarmsykdom, er sannsynligheten for å bli syk så høy som 36 %, noe som taler for en sterk genetisk disposisjon (4).

Det synes å foreligge noe nedsatt fertilitet ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Av betydning er variasjoner i sykdomsmanifestasjon, men også definisjonen av infertilitet og geografiske forskjeller i den medisinske rådgivning til kvinner som ønsker seg barn (3, 5). Tar man hensyn til disse faktorene, kan det synes som om fertiliteten er tilnærmet normal ved ulcerøs kolitt og lett nedsatt ved Crohns sykdom (6 – 8). Forklaringen på reduksjonen hos pasienter med Crohns sykdom kan være lokale inflammatoriske forandringer ved eggstokker og eggledere eller redusert ernæringstilstand pga. sykdommen. Nedsatt libido hos pasienten eller partner pga. sykdommen, komplikasjoner hos pasienten med perianal sykdom eller rektovaginal fistel eller pasientens ønske om ikke å få barn kan også forklare noe av reduksjonen.

I en rapport fant man at fødselsraten var halvert hos pasienter med Crohns sykdom, mens kvinner som hadde gjort proktokolektomi, hadde halvert fertilitet etter operasjonen, fra 72 % til 37 % (7, 9).

Menn med kronisk inflammatorisk tarmsykdom har ikke nedsatt fertilitet, men behandling med salazopyrin fører til reversibel nedsettelse av spermiogenesen (10, 11).

Sykdommens betydning for svangerskap og fødsel

Hos pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom i remisjon eller som kun har lett sykdomsaktivitet i svangerskapet, er risikoen for spontanabort ikke økt. Kvinner med aktiv sykdom på konsepsjonstidspunktet har derimot økt risiko for tidlig spontanabort (7, 8, 12). Ved moderat til alvorlig sykdomsaktivitet i svangerskapet vil sannsynligheten for intrauterin fosterdød og dødfødsel øke, og forekommer hos 60 % ved Crohns sykdom, hos 20 – 40 % ved ulcerøs kolitt og hos 60 % med fulminant ulcerøs kolitt som opereres (13). Det tilrådes derfor at sykdommen er i stabil og inaktiv fase på konsepsjonstidspunktet, da risikoen for føtale komplikasjoner ellers vil være økt.

Det er 2 – 3 ganger økt risiko for prematur fødsel ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom, avhengig av sykdomsaktivitet (14, 15). De fleste barn av pasienter med Crohns sykdom har lav fødselsvekt, og dette er mer uttalt jo mer aktiv sykdommen er. Økt risiko for keisersnitt og lav fostervekt er også registrert, mens det derimot ikke foreligger økt risiko for preeklampsi eller eklampsi (8, 14). Det er ingen økt forekomst av medfødte misdannelser hos barn av kvinner med kronisk inflammatorisk tarmsykdom, et viktig poeng å ha med når man informerer pasienter som planlegger å få barn (1, 8, 16).

Svangerskapets betydning for sykdommen

Det foreligger ingen økt risiko for residiv av ulcerøs kolitt i svangerskapet. Ved aktiv sykdom på konsepsjonstidspunktet er det derimot økt risiko for vedvarende plager og for tilbakefall av sykdommen under graviditeten. Det er ingen vesentlig forskjell på forløpet av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt i svangerskapet, men 60 – 70 % av pasientene med aktiv sykdom på konsepsjonstidspunktet vil være uendret eller bli verre (1, 6, 8, 14). Grovt regnet vil en tredel blir verre og en tredel bedre av sykdommen under svangerskapet. Dette skiller seg ikke fra residivfrekvensen hos ikke-gravide (17). Hyppigst skjer forverring i første trimester eller umiddelbart post partum. Det er ikke vist at provosert abort fører til noen bedring av sykdommen. Sykdomsforløpet ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom som debutterer i svangerskapet har ingen dårligere prognose enn ellers (8, 12).

Det er redusert tilbakefall av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom de tre første årene etter fødsel sammenliknet med tiden før svangerskapet (18).

Kirurgi under svangerskap

Indikasjon for kirurgisk behandling vil være den samme som for ikke-gravide både ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Intrauterin fosterdød og abort forekommer hyppig når det må opereres under graviditet. Risikoen ved Crohns sykdom ligger i størrelsesorden 1,5 % ved appendektomi, 5 % ved kolecystektomi og 40 % når det foreligger peritonitt. Kolektomi ved ikke-fulminant ulcerøs kolitt betyr en risiko for intrauterin fosterdød på 20 – 40 %, ved fulminant kolitt er risikoen 60 % (19, 20).

Tidligere kirurgi og perianal Crohns sykdom

Det er økt risiko for spontanabort hos pasienter med Crohns sykdom som tidligere er tarmreseverte (12).

Perianal sykdom post partum er rapportert hos 18 % i en gruppe pasienter uten tidligere manifest sykdom i perineum. Hos halvparten utviklet dette seg mindre enn to måneder etter fødselen, og for de fleste i sammenheng med episiotomier (21). Det er usikkert om vaginal fødsel med episiotomi forverrer perianal Crohns sykdom. Derfor kan sectio være å foretrekke fremfor å risikere komplikasjoner etter vaginal rift eller dårlig tilheling av episiotomi. Sectio bør gjøres der det foreligger aktiv sykdom eller perirektal, rektovaginal eller perianal fistel og ved aktiv Crohns kolitt (3). Ved inaktiv Crohns sykdom er det ikke kontraindisert med vaginal fødsel.

Episiotomi ved ulcerøs kolitt utgjør ingen risiko, mens pasienter med ileostomi, ileoanal anastomose eller Kocks nippel kan oppleve prolaps, hyppigere tømminger, inkontinens og obstruksjon under svangerskapet, som oftest med normalisering etter fødsel. Den alvorligste komplikasjonen er ileus, som er rapportert hos inntil 8 % ved ileostomier. Vaginal fødsel har ingen uheldig innvirkning på pouchfunksjonen (22 – 24).

Oppfølging og undersøkelser under svangerskapet

Diagnostiske prosedyrer og undersøkelsesmetoder i svangerskapet vil ikke skille seg fra det som ellers brukes i vurdering av sykdomsaktivitet og utbredelse.

Det vil under graviditet være fysiologiske endringer i laboratorieprøver, og disse må ikke oppfattes som patologiske forandringer. C-reaktivt protein (CRP) vil være en rimelig stabil undersøkelse under graviditet og derfor brukbar til å evaluere sykdomsaktivitet (12).

Indikasjon for sigmoidoskopi vil være den samme som for ikke-gravide for vurdering av sykdomsaktivitet ved ulcerøs kolitt og Crohns kolitt. Man må imidlertid ta hensyn til måten pasienten skal forberedes til undersøkelsen på.

Valg av type behandling vil derfor avgjøres av hvor høyt opp i tarmen det er mulig å undersøke for å kartlegge sykdomsutbredelse, sykdomsaktivitet og om det foreligger stenose (3, 25).

Røntgen oversikt abdomen ved truende colondilatasjon vil ha samme indikasjon som hos ikke-gravide, og risikoen avhenger av når i svangerskapet undersøkelsen blir utført (26, 27). Magnetisk resonanstomografi kan derimot trygt brukes under svangerskapet, da det ikke gir stråling (28).

Ultralyd er trygt å bruke i obstetrisk praksis. I tillegg til å påvise abscessdanning kan metoden brukes for å bestemme veggykkelsen i tarm, som uttrykk for inflammasjon (12, 27).

Medikamentell behandling

Et fornuftig valg av behandling hos pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom som planlegger graviditet eller er blitt gravide vil avhenge av sykdomsstatus og mulige bivirkninger av medikamentell behandling på fosteret.

Pasienter i remisjon og uten medisiner på konsepsjonstidspunktet vil kunne forvente å få et ukomplisert svangerskap, og skal ikke ha noen medikamentell behandling (29, 30). Kvinner med alvorlig sykdom vil derimot sjelden ønske å bli gravide. De vanskelige avgjørelsene vil derfor være hos pasienter i remisjon eller med lett til moderat sykdomsaktivitet som bruker medisiner for å hindre tilbakefall eller forverring. Disse kvinnene får ofte forverring av sin sykdom etter seponering av behandling, og bør derfor oppfordres til å fortsette med medisiner.

Oppblussing av sykdommen i svangerskap skal i prinsippet behandles som hos ikke-gravide (3, 29, 30). Det er en klar sammenheng mellom økt sykdomsaktivitet og behov for mer potent medikamentell behandling. Hos kvinner der det er nødvendig med potensielt toksiske medikamenter for å kontrollere sykdommen, bør mulig kirurgisk behandling diskuteres før graviditet (30).

De fleste medikamentene i alminnelig bruk ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom kan trygt tas av gravide. Både behandlingsindikasjon og dosering vil derfor følge de retningslinjer som foreligger for ikke-gravide, med unntak av metotreksat (3, 29, 30). I mangel av kontrollerte undersøkelser vedrørende den optimale behandling i svangerskapet må derfor legen i forståelse med pasienten foreta en individuell vurdering.

Sulfasalazin

Preparatet påvirker ikke kvinners fertilitet, og sulfasalazin kan trygt brukes under svangerskap og amming. Folattilskudd bør tas av gravide som behandles med medikamentet (12, 29 – 31).

5-ASA (5-aminosalisylsyre)

Disse medikamentene (Mesasal, Asacol, Pentasa, Dipentum) skiller seg fra hverandre ved forskjeller i frigjøringssted i tarmen og dermed i den systemiske absorpsjonen. De påvirker ikke mannens fertilitet, det er ikke påvist noen teratogen effekt og det ansees trygt å bruke disse i dosering opptil 2 g daglig i svangerskapet (32). Utskillingen i morsmelk er liten, men på tross av dette kan det oppstå allergisk reaksjon hos diende barn – akutt vannaktig diare... – som imidlertid forsvinner ved seponering (33, 34).

Kortikosteroider

Kortikosteroider er hjørnesteinen i behandlingen av moderat og alvorlig inflammatorisk tarmsykdom. Medikamentet passerer placenta for deretter raskt å bli metabolisert til relativt inaktive metabolitter hos fosteret, og serumkonsentrasjonen hos fosteret er ca. 10 % av serumkonsentrasjonen hos moren (35). Det foreligger ingen holdepunkter for binyrebarksuppresjon hos fosteret ved normale doser (36). Prednisolon passerer over i morsmelk i en konsentrasjon på 5 – 25 % av morens serumkonsentrasjon, men det foreligger ikke holdepunkter for at det har noen klinisk betydning for barnet (37).

Immunsuppressiver

Azatioprin brukes i vedlikeholdsbehandling som steroidsparende residivprofylakse ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Det foreligger lite litteratur vedrørende sikkerheten av azatioprin ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom, og erfaringene stammer i hovedsak fra transplantasjonsområdet. Azatioprin under svangerskap kan være assosiert med vekstretardasjon og prematur fødsel, men i de fleste og spesielt i nyere undersøkelser finner man ingen økt risiko for misdannelser (29, 30, 38 – 40). Man bør derfor ikke tilråde den gravide å avbryte svangerskapet selv om hun tar azatioprin, da dette vil kunne øke risikoen for residiv og forverring av sykdommen (41). Utskilling av azatioprin i morsmelk skjer i små mengder, men pga. manglende dokumentasjon av en eventuell betydning anbefales mødre som får slik behandling å la være å amme (30).

Ciklosporin

Den snevre indikasjonen for bruk av ciklosporin ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom gjør at erfaringene baserer seg på andre sykdomstilstander med graviditet (42). Pasienter som tar ciklosporin, vil normalt være for dårlige til å bli gravide, mens de som står på peroral behandling ikke synes å ha økt risiko for å få misdannelser hos fosteret (30). Indikasjonen for bruk vil være steroidrefraktær kolitt, for å unngå kolektomi på vital indikasjon, noe som ville innebære høy risiko for fosterdød. Ciklosporin passerer i betydelige mengder over i morsmelk, og amming anbefales derfor ikke.

Metotreksat

Metotreksat er en folinsyreantagonist og brukes kun ved Crohns sykdom. Medikamentet er teratogent ved bruk i første trimester og kan fremprovosere abort. Det skal derfor ikke brukes de tre siste månedene før konsepsjon eller i svangerskap (43). Det utskilles i morsmelk, og amming bør frarådes.

Antibiotika

Metronidazol brukes først og fremst for å bedre tilstanden ved distal Crohns sykdom med fistler (44). Bruk i svangerskapet er ikke forbundet med økt risiko for misdannelser eller fødselskomplikasjoner (45). Ciprofloksacin har vært kontraindisert under graviditet, men risikoen ved uforvarende bruk på konsepsjonstidspunktet eller senere i svangerskapet som korttidsbehandling for infeksjøs tilstander ansees som svært liten (46). Både metronidazol og ciprofloksazin utskilles i brystmelk og frarådes brukt når man ammer (30).

Antidiarémidler

Det foreligger begrenset erfaring med loperamid ved graviditet, og følgelig kan det ikke anbefales brukt, selv om dyreforsøk ikke har vist fosterskader. Loperamid passerer over i morsmelk, men påvirkning av barnet ansees som usannsynlig (47). Colestyramin bør ikke gis til gravide og ammende, da absorpsjonen av en rekke vitaminer og viktige næringsemner kan hindres (47).

Konklusjon

Informasjon om fertilitet, arvelighet og svangerskap bør være en del av den generelle informasjon til kvinner i fertil alder med kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Generelt er det ingen grunn til å fraråde disse kvinnene å få barn.

Kronisk inflammatorisk tarmsykdom har ingen uheldige innvirkninger på fertilitet, svangerskap eller fødsel annet enn ved aktiv sykdom. Det er derfor viktig å behandle aktiv sykdom for å få denne i remisjon før det planlegges graviditet.

Svangerskapet synes ikke å påvirke forløpet av sykdommen. Inaktiv sykdom ved konsepsjon synes å forbli inaktiv under svangerskapet, mens det motsatte er tilfellet ved aktiv sykdom.

Aktiv sykdom under graviditet bør behandles etter vanlige retningslinjer, og de fleste medikamenter som brukes rutinemessig, synes å være sikre.

LITTERATUR

1. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 211 – 6.
2. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetic versus environment inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 100: 350 – 8.
3. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 213 – 25.

4. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offsprings of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1991; 100: 1638 – 43.
5. Christensen L. Pregnancy and Crohn's disease. *Res Clin Forum* 1997; 19: 101 – 6.
6. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy; a review. *J Roy Soc Med* 1986; 79: 221 – 5.
7. Mayberry JF, Weterman IT. European survey and pregnancy in women with ulcerative colitis and Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27: 821 – 5.
8. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 52 – 6.
9. Caglia M, Bronsino E, Canino V, Hulten L. The impact of conventional proctocolectomy on sexual function. *Minerva Chir* 1993; 48: 903 – 10.
10. Narendranathan M, Sandler RS, Suciindran M. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 403 – 6.
11. Toovey S, Hudson E, Hendry WF. Sulfasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanisms. *Gut* 1981; 22: 445 – 51.
12. Subhani JM, Hamilton MI. Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1039 – 53.
13. Anderson JB, Turner GM, Williamson RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 1987; 80: 492 – 4.
14. Porter RJ, Stirrat GM. The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective ananalysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1124 – 31.
15. 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 – 6.
16. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 869 – 73.
17. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NAG. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 58: 229 – 37.
18. , Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D'Agostino L et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 199 – 204.
19. Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of colonic disease in pregnancy. *J R Soc Med* 1997; 90: 64 – 8.

20. Boulton R, Hamilton M, Walker P, Pounder R. Fulminant ulcerative colitis in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 931 – 3.
21. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate if vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1918 – 22.
22. Curtis RD, Sweeny WB, Denobile E, Hurwitz E. Kock pouch dysfunction during pregnancy. *Surg Endosc* 1996; 10: 755 – 57.
23. Hudson CN. Ileostomy in pregnancy. *Proc R Soc Med* 1972; 65: 281 – 3.
24. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 159 – 65.
25. Capell MS, Colon VJ, Sidholm OA. A study at 10 medical centres of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2353 – 61.
26. Mole RH. Radiation effects on prenatal development and their radiological significance. *Br J Radiol* 1979; 52: 89 – 101.
27. Brent RL. The effects of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwave and ultrasound: counseling the pregnant. *Semin Oncol* 1989; 16: 347 – 68.
28. van Loon AJ, Montingh A, Serlieer EK, Kroon G, Moogaart EL, Huisjes HJ. Randomised controlled trial of magnetic resonance pelvimetry in breech presentation at term. *Lancet* 1997; 350: 1799 – 804.
29. Egan LJ, Sandborn W. Drug therapy in inflammatory bowel disease. *Drugs of Today* 1998; 34: 431 – 46.
30. Conell WR. Safety of drug therapy for inflammatory Bowel Disease in pregnant and nursing women. *Inflammatory Bowel Diseases* 1996; 2: 33 – 47.
31. Czeizel EA, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects with folic acid supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832 – 5.
32. Marteau P, Devaux CB. Mesalazine during pregnancy. *Lancet* 1994; 344: 620 – 1.
33. Nelis GF. Diarrhea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1989; 1: 383.
34. Ito S, Blajehman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reaction in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393 – 9.
35. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski BI, Migeon CJ. The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of cortisol and cortisone near term. *Pediatr Res* 1973; 7: 509 – 19.

36. Kenny MJ, Preeyasombat C, Spaulding JS, Migeon CJ. Cortisol production rate in infants of steroid-treated mothers and diabetic mothers. *Pediatrics* 1966; 37: 960 – 6.
37. Ost L, Wettrell G, Bjoerkheim I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106: 1008 – 11.
38. Present DH, Krumholz MPM, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: a short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641 – 9.
39. Alsted EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJG, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1990; 99: 443 – 6.
40. Francelle A, Dayan A, Rubin P, Chapman M, Present D. 6-Mercaptopurine (6-MP) is safe therapy for child bearing patients with inflammatory bowel disease (IBD): a case controlled study. *Gastroenterol* 1996; 110: A941.
41. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20 – 2.
42. Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, Folallath F. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 330.
43. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994; 49: 79 – 81.
44. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterol* 1982; 83: 383 – 7.
45. Burtin P, Tadio A, Ariburnu O, Einarson A, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 175: 525 – 9.
46. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535 – 8.
47. Felleskatalog 2000; 42: 726 – 7, 1310 – 1.
48. Moum B. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 674 – 8.

Publisert: 30. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 23. juni 2026.