



Il Cuore. Una donna che si piglia

Medicina, Cura e Genere
6 Maggio 2016
Museo Magi '900

**M.I.C.I. Esistono differenze
di Genere?**

***Prof. G. Zoli
Università degli Studi di Bologna
Unità Operativa di Medicina
Interna
Centro Malattie Infiammatorie
Croniche dell'Intestino
Ospedale SS. Annunziata
di Cento (FE)***



Inflammatory Bowel diseases (IBD): definition

✦ Definition

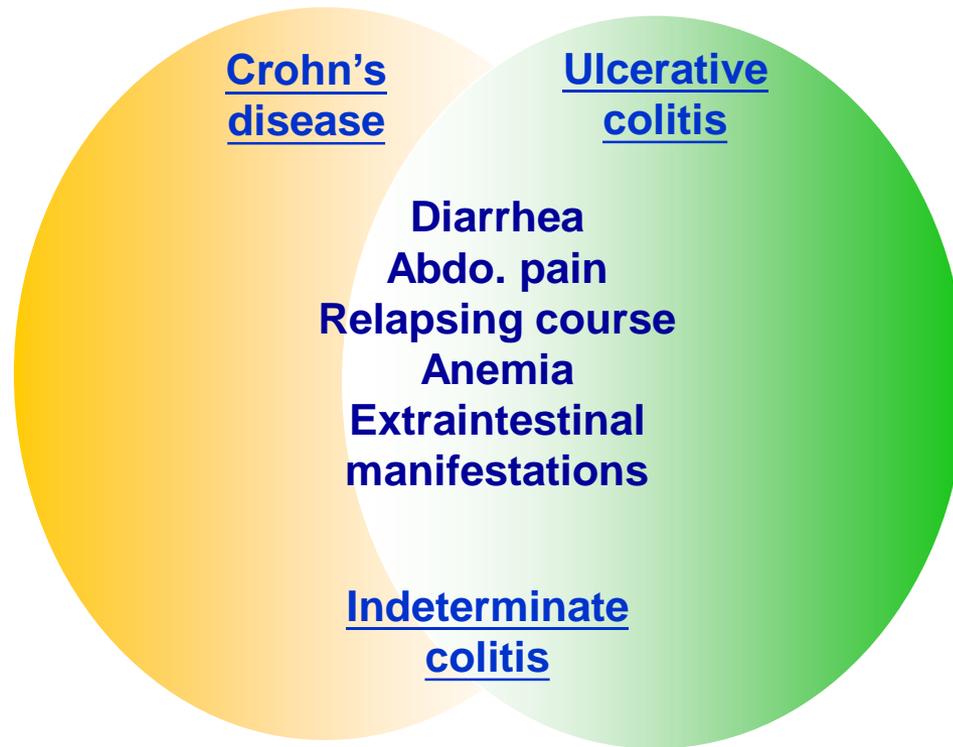
- IBD are chronic and relapsing diseases involving the gut, affecting primarily young individuals and leading to serious impairment of quality of life

✦ Entities

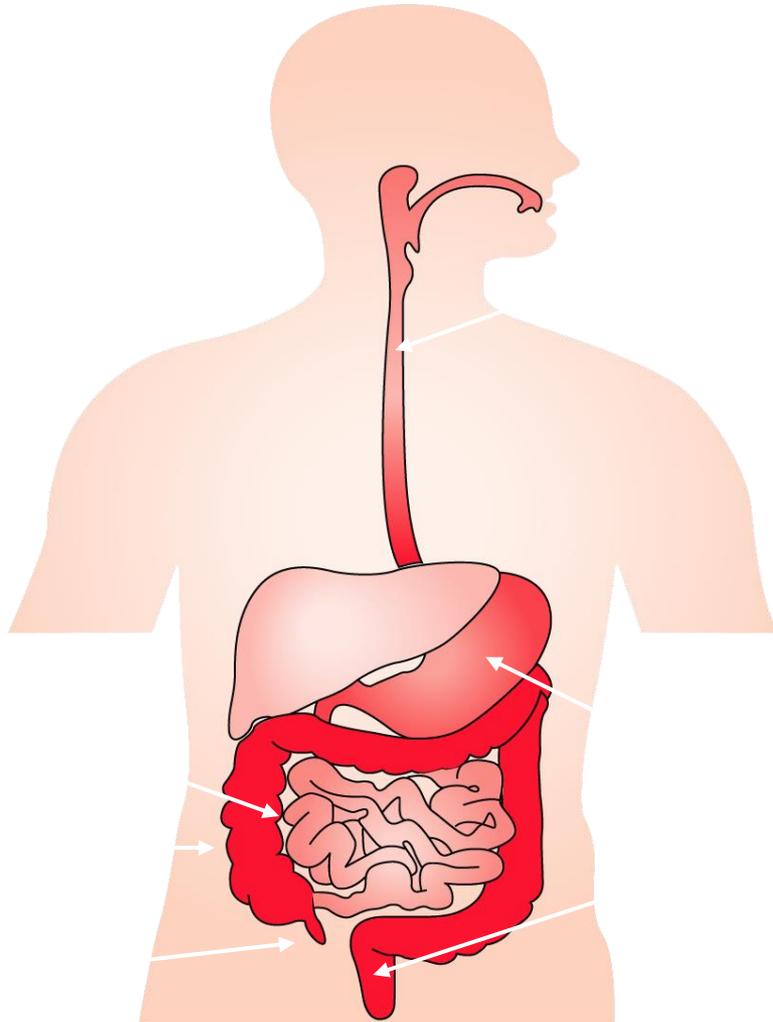
- Crohn's disease
- Ulcerative Colitis
- Indeterminate Colitis

Inflammatory Bowel Diseases

common manifestations



What is Crohn's Disease?

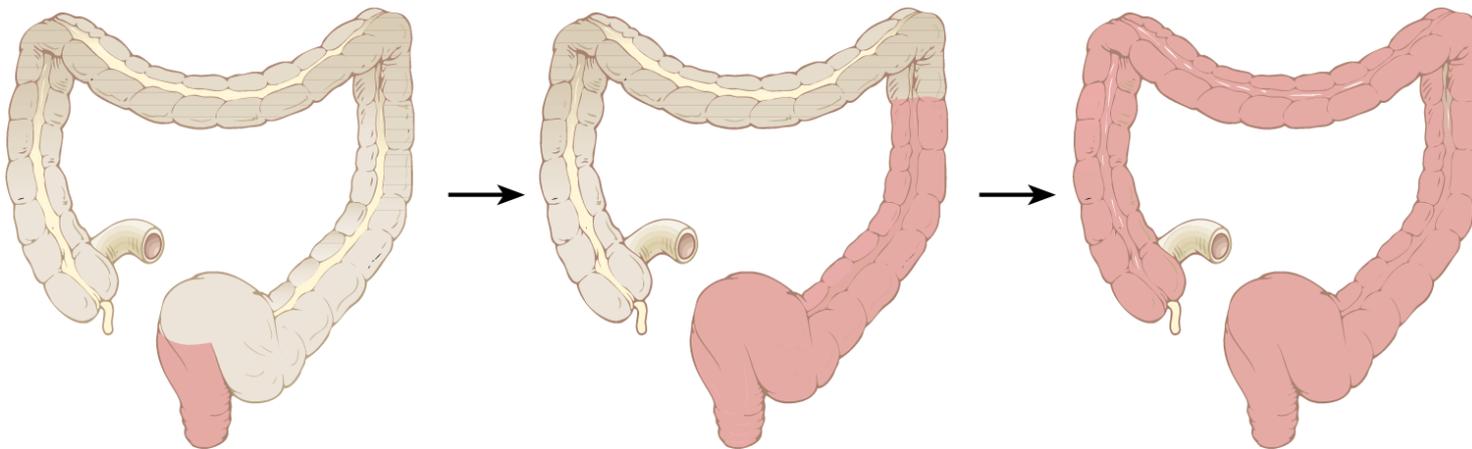


- ✦ **Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disorder that may affect any part of the gastro-intestinal (GI) tract**
- ✦ **The inflammation penetrates the lining of the GI tract and often causes ulcers to form**

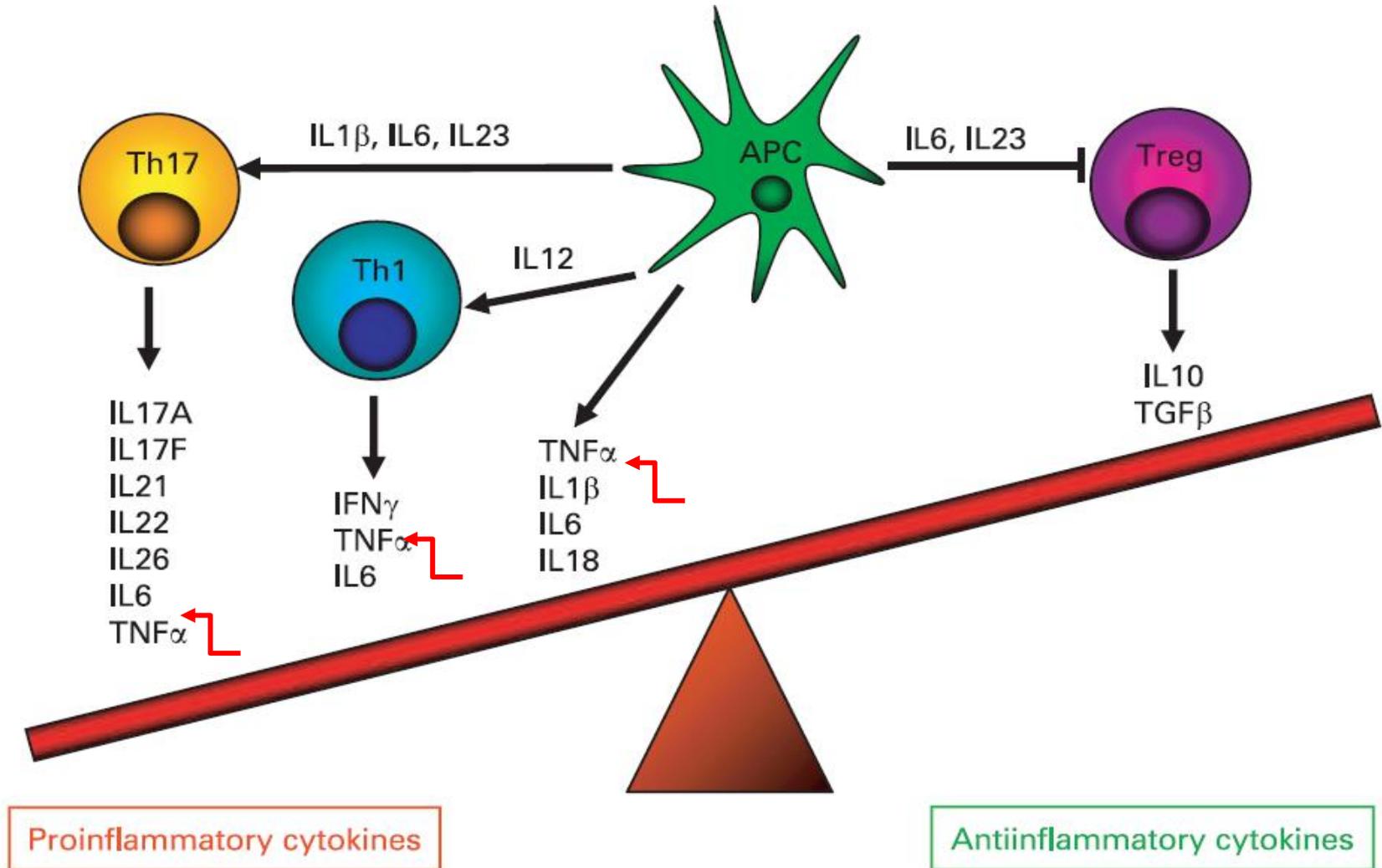
What is Ulcerative Colitis?

disease exclusively located at the large intestine always affecting the rectum and some or all the colon in continuity

- Never affects the small intestine nor the anus
- With continuous mucosal inflammation



Imbalance of the normal homeostasis in CD = over-production of TNF α



IBD: Incidence and Prevalence

Systematic review on the worldwide incidence and prevalence of IBD (260 articles, 1950-2010)

Increases in incidence were observed in 60% to 75% of the studies ($p < 0.05$)

Highest reported Incidence (per 100,000 person-years)	UC	CD
Europe	24.3	12.7
Asia and the middle East	6.3	5
North America	19.2	20.2

Highest reported prevalence (per 100,000 person-years)	UC	CD
Europe	505	322
North America	249	319

IBD (in USA) more prevalent in females than in males (417 versus 284 per 100,000)

Riportiamo di seguito i dati relativi al precedente anno 2013
per un confronto diretto:

Esenzioni Ticket
Patologie Croniche Invalidanti
Anno 2013

2013	Colite Ulcerosa	Malattia di Crohn	Totale
Piacenza	135	469	604
Parma	294	968	1262
Reggio Emilia	593	1287	1880
Modena	784	1184	1968
Bologna	1027	1336	2363
Imola	145	210	355
Ferrara	586	846	1432
Ravenna	549	589	1138
Forlì	190	443	633
Cesena	244	385	629
Rimini	305	747	1052
Totali	4.852	8.464	13.316

	Colite Ulcerosa		Malattia di Crohn		Totale	
MASCHI	2554	53%	4643	55%	7197	54%
FEMMINE	4643	55%	3821	45%	6119	46%
Totali	7197	100%	8464	100%	13.316	100%
Fino a 18 anni	76	1,6%	114	1,3%	190	1,5%
Da 18 a 65 anni	3906	80,5%	6433	76%	10339	78,2%
Oltre 65 anni	870	17,9%	1917	22,7%	2787	20,3%
Totali	4852	100%	8464	100%	13316	100%

Di seguito il dettaglio delle esenzioni della provincia di Ferrara, in modo da comprendere meglio il calo del numero degli esenti:

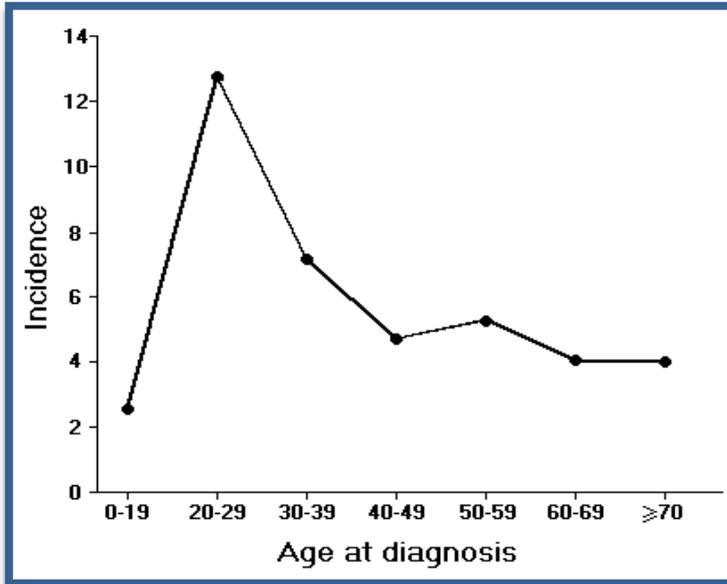
Numero di esenzioni rilasciate dall'Azienda USL di Ferrara e attive al 31/12/2014										
Codice e condizione di esenzione		n.ro esenzioni attive in soggetti con età < 18 anni		n.ro esenzioni attive in soggetti con età ≥ 18 e < 65 anni		n.ro esenzioni attive in soggetti con età ≥ 65 anni		n.ro esenzioni attive totale		
		maschi	femmine	maschi	femmine	maschi	femmine	maschi	femmine	totale
009	COLITE ULCEROSA E MALATTIA DI CROHN	9	13	567	520	172	135	748	668	1.416
di cui 009.555	Enterite regionale	4	4	246	228	44	53	294	285	579
di cui 009.556	Colite ulcerosa	5	9	321	292	128	82	454	383	837
Numero di esenzioni rilasciate dall'Azienda USL di Ferrara e attive al 31/12/2013										
Codice e condizione di esenzione		n.ro esenzioni attive in soggetti con età < 18 anni		n.ro esenzioni attive in soggetti con età ≥ 18 e < 65 anni		n.ro esenzioni attive in soggetti con età ≥ 65 anni		n.ro esenzioni attive totale		
		maschi	femmine	maschi	femmine	maschi	femmine	maschi	femmine	totale
009	COLITE ULCEROSA E MALATTIA DI CROHN	10	14	575	514	187	132	772	660	1.432
di cui 009.555	Enterite regionale	6	4	242	224	61	49	309	277	586
di cui 009.556	Colite ulcerosa	4	10	333	290	126	83	463	383	846
Differenze 2014 vs 2013										
Codice e condizione di esenzione		n.ro esenzioni attive in soggetti con età < 18 anni		n.ro esenzioni attive in soggetti con età ≥ 18 e < 65 anni		n.ro esenzioni attive in soggetti con età ≥ 65 anni		n.ro esenzioni attive totale		
		maschi	femmine	maschi	femmine	maschi	femmine	maschi	femmine	totale
009	COLITE ULCEROSA E MALATTIA DI CROHN	-1	-1	-8	6	-15	3	-24	8	-16
di cui 009.555	Enterite regionale	-2	0	4	4	-17	4	-15	8	-7
di cui 009.556	Colite ulcerosa	1	-1	-12	2	2	-1	-9	0	-9

The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women

N. Pedersen^{*}, A. Bortoli[†], D. Duricova[‡], R. D'Inca[§], M. R. Panelli[¶], J. P. Gisbert^{**}, G. Zoli^{††}, A. López-Sanromán^{‡‡}, F. Castiglione^{§§}, G. Riegler^{¶¶}, V. Annese^{***}, P. Gionchetti^{†††}, A. Prada[†], E. D. Pont[§], A. Timmer^{‡‡‡}, C. Felley^{§§§}, M. Shuhaibar^{¶¶¶}, E. V. Tsianos^{****}, C. Dejaco^{††††}, F. J. Baert^{‡‡‡‡}, T. Jess^{§§§§}, M. Lebech^{¶¶¶¶}, D. W. Hommes^{*****} & P. Munkholm^{*} on behalf of the European Crohn-Colitis Organisation (ECCO) study group of Epidemiology Committee (EpiCom)



MICI e gravidanza



Il picco di incidenza delle MICI coincide con l'età fertile

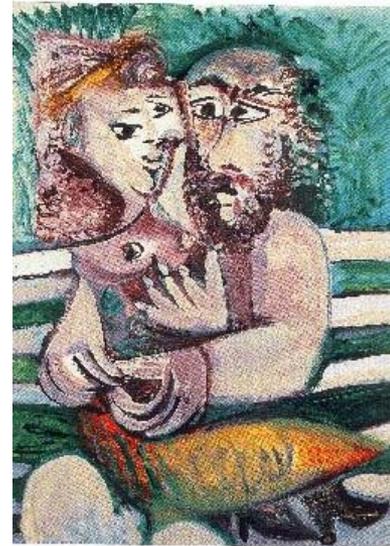
- il 25% delle donne concepisce per la prima volta dopo la diagnosi di malattia
- I progressi nel trattamento medico hanno consentito di mantenere la remissione di malattia per lunghi periodi, rendendo più sicura la gravidanza

Munkholm, Dan Med Bull 1997
Baiocco, J Clin Gastroenterol 1984

MICI e gravidanza

Perché le persone con MICI hanno meno figli?

- alterata percezione della propria immagine
- difficoltà di relazione
- paura della gravidanza
- paura dei farmaci



**Le donne affette da MICI ricevono
una corretta informazione?**



Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective

R.E. Mountifield et al. JCC, 2010

- L'84% delle donne teme che i *farmaci* per le MICI siano dannosi per la gravidanza
- Solo il 19% delle donne teme che la *attività di malattia* sia dannosa durante la gestazione



Il 28% ha *variato la terapia* per le MICI (riduzione o interruzione) senza consultare il proprio medico

Ruolo del gastroenterologo

- ✓ **fornire informazioni** basate sull'evidenza scientifica
- ✓ **facilitare le decisioni** riguardo alla terapia
- ✓ **sottolineare l'importanza del controllo della malattia** sia al concepimento, che durante la gestazione

Come...

- **comprensione** delle preoccupazioni che sorgono riguardo alla gravidanza
- **dialogo** per una maggiore e più **consapevole adesione alla terapia**



Fertilità nella donna

Non influenzata dai farmaci



- ***Colite ulcerosa e malattia di Crohn inattive:***
sovrapponibile alla popolazione generale
- ***Malattia di Crohn: ridotta se malattia attiva***

(estensione infiammazione alle tube, malnutrizione, interessamento sistemico dello stato infiammatorio, età > 30 aa)

Korelitz, Gastroenterol Clin North Am 1998

Hudson Int J Gynaecol Obstet 1997

Alstead, Gut 2003; Hueting, Int J Col Dis 2004

Colite ulcerosa e M.di Crohn **Fertilità ridotta dopo chirurgia**

(problemi a livello pelvico correlati ad intervento)

Olsen, Gastroenterology 2002

Pouch ileo-anale: modificazione pelvi

Cornish, Dis Colon Rect 2007

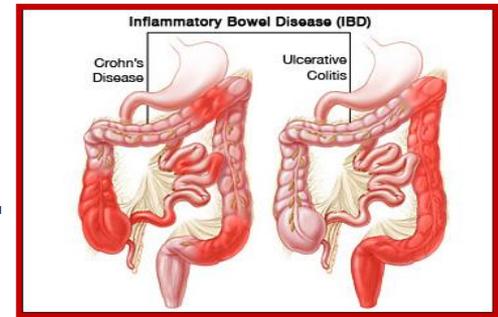
Colectomia con ileo-retto anastomosi:
ruolo protettivo (discutere con chirurgo)

Mortier, Gastroenterol Clin Biol 2006

IPAA laparoscopica: minore adesione e problemi a livello pelvico

Hull TL, et al. Br J Surg 2012

Decorso delle MICI in gravidanza



La recidiva di malattia non aumenta in gravidanza, se concepimento in fase di remissione

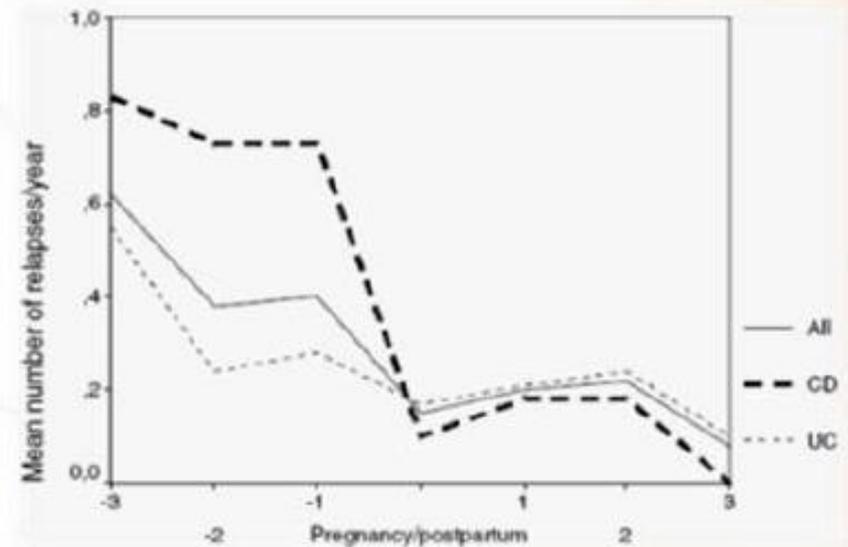
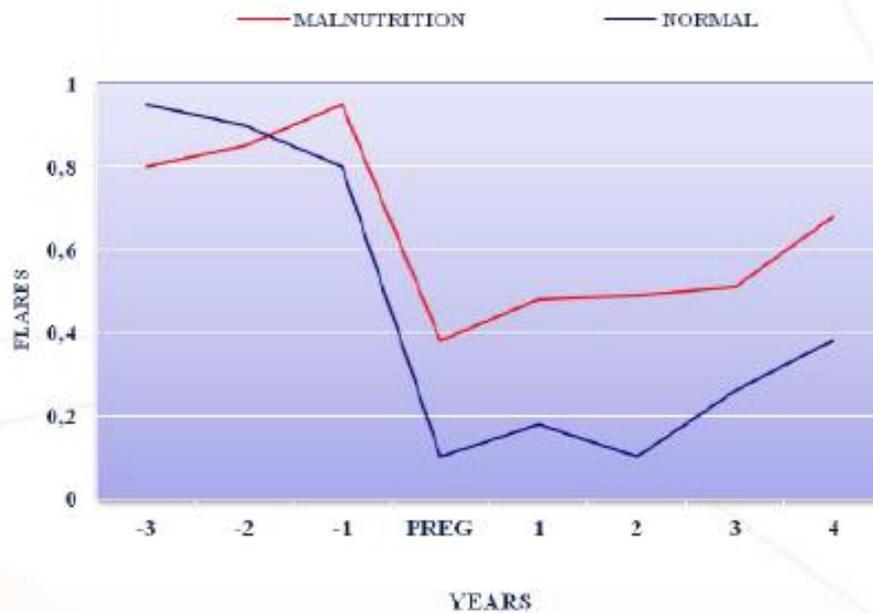
- Se concepimento con malattia attiva → persiste attività di malattia nei 2/3 delle donne durante la gravidanza

Morales , Hepatogastroenterology 2000; Mogadam, Am J Gastroenterol 1981; Khosla, Gut 1984;
Miller, Soc Med 1986; Korelitz, Gastroenterol Clin North Am 1992;
Burakoff, Gastroenterol Clin North Am 1995

- Attività MC diminuisce in gravidanza se riduzione del fumo

F Agret, Aliment Pharmacol Ther 2005

Recidiva di MICI diminuisce dopo la gravidanza



Castiglione, Ital J Gastroenterol 1996

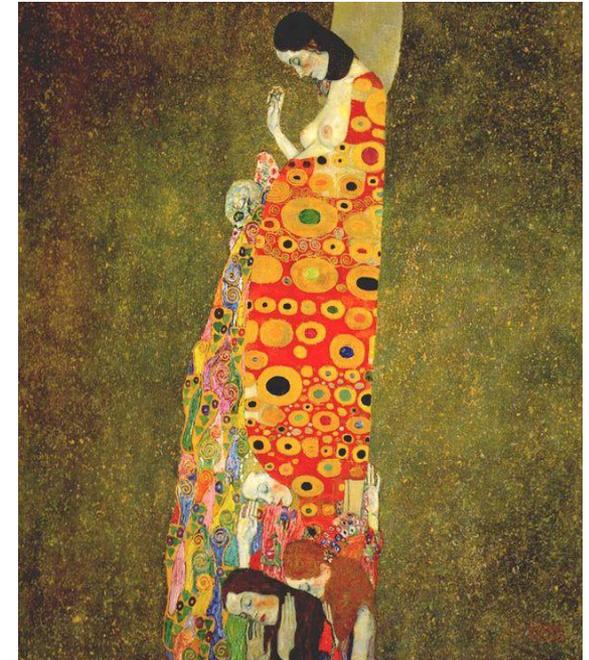
Riis, Am J Gastroenterol 2006



Esito della gravidanza

Parametri con cui valutare l'esito della gravidanza

- ◆ Aborto spontaneo o terapeutico
- ◆ Nati vivi
- ◆ Parto pretermine (< 37 settimane)
- ◆ Peso alla nascita (e basso peso < 2500 gr)
- ◆ Anomalie congenite
- ◆ Modalità di parto: p.cesareo



Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006

A. Bortoli[†], N. Pedersen[†], D. Duricova[‡], R. D'Inca[§], P. Gianchetti[¶], M. R. Panelli^{**}, S. Ardizzone^{††}, A. L. Santoran^{††}, J. P. Gisbert^{@@}, I. Arena[†], G. Riegler^{††}, M. Marrolo^{***}, D. Valplani^{†††}, A. Corbellini^{†††}, S. Segato^{@@@}, F. Castiglione^{†††} & P. Munkholm[†] on behalf of the European Crohn-Colitis Organisation (ECCO) study group of Epidemiologic Committee (EpiCom)



Esito della gravidanza: confronto tra donne affette da MICI e donne non affette (controlli sani)

- Non differenze significative nei nati vivi, aborti spontanei e terapeutici, morte intrauterina, parto pretermine e parto cesareo
- Non aumentato rischio di anomalie congenite nella prole
- Non differenza significativa riguardo al peso alla nascita tra i figli nati da madri affette da CU e MdC e controlli





ECCO

Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006

A. Bortoli[†], N. Pedersen[†], D. Duricova[†], R. D'Inca[§], P. Giordhetti[¶], M. R. Panelli^{**}, S. Ardizzone^{††}, A. L. Santoran^{††}, J. P. Gisbert^{§§}, L. Arena^{*}, G. Riegler^{¶¶}, M. Marrolo^{***}, D. Valpiani^{†††}, A. Corbellini^{†††}, S. Segato^{§§§}, F. Castiglione^{†††} & P. Munkholm[†] on behalf of the European Crohn-Colitis Organisation (ECCO) study group of Epidemiologic Committee (EpiCom)



Fattori che hanno mostrato un impatto sull'esito della gravidanza

- **Età \geq a 35 anni** (rischio aumentato di anomalie congenite in MdC e parto pretermine in CU e MdC)
 - **Assunzione di bevande alcoliche** → diminuita probabilità di nati vivi in CU
 - **Fumo** → aumentato rischio di parto pretermine in MdC e di parto cesareo in CU
 - **Pregresso intervento chirurgico** → associazione con aumento di parto cesareo
- ✓ **Età avanzata + malattia attiva in CU:** associazione con minor peso alla nascita

Terapia per MICI: in donne con terapia combinata aumentato rischio di parto cesareo in MdC e di parto pretermine in CU

Terapia e gravidanza



Terapia e gravidanza

Mantenere lo stato di salute della madre è la priorità



Rischio maggiore per madre e feto è la malattia attiva

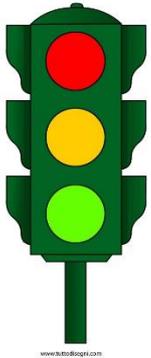
- 1. Iniziare la gravidanza con malattia inattiva**
- 2. Il trattamento medico deve proseguire durante la gravidanza per mantenere la remissione**
- 3. Trattare le recidive**



La maggior parte dei farmaci utilizzati nelle MICI **non** sono associati ad eventi avversi durante la gravidanza



Sicurezza dei farmaci in gravidanza

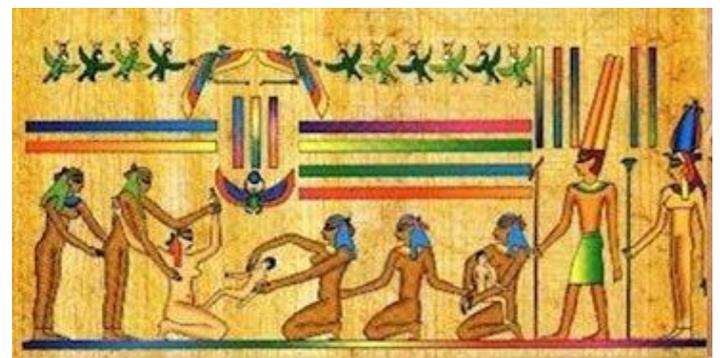


		FDA	ECCO
●	Steroidi "classici"	C	Considerato sicuro
●	Mesalazina	B	Considerato sicuro
●	Balsalazide	B	Considerato sicuro
●	Olsalazina	C	Considerato sicuro
●	Sulfasalazina	B	Considerato sicuro
●	Budesonide	C	Probabilmente sicuro
●	Azatioprina/6MP	D	Probabilmente sicuro
●	Infliximab/Adalimumab	B	Probabilmente sicuro
●	Ciclosporina	C	Probabilmente sicuro
●	Metotrexate	X	Controindicato

FDA: Food and Drugs Administration

ECCO: European Crohn's and Colitis Organization

Modalità di parto



1. Considerare le necessità ostetriche
2. Approccio multidisciplinare
3. Indicazioni relative per il taglio cesareo:
IPAA, anastomosi ileo-retto, ileostomia
4. Da preferire taglio cesareo se:
malattia perianale attiva, coinvolgimento retto-vaginale

Allattamento



Sicurezza dei farmaci nell'allattamento



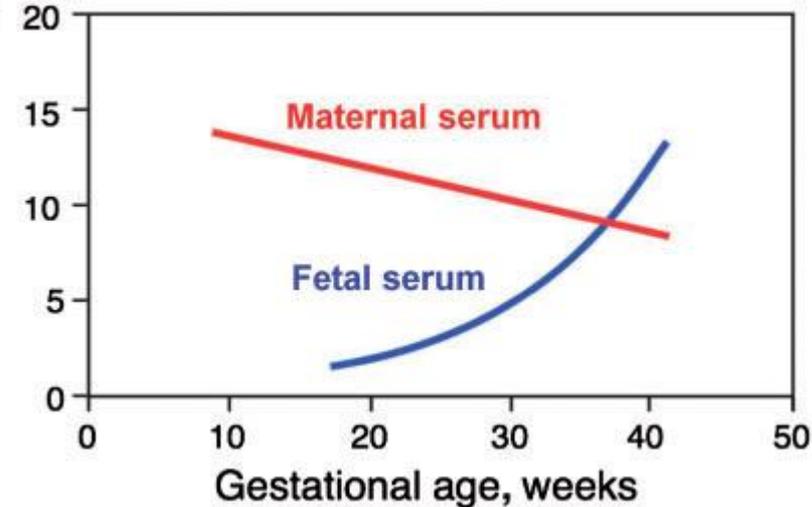
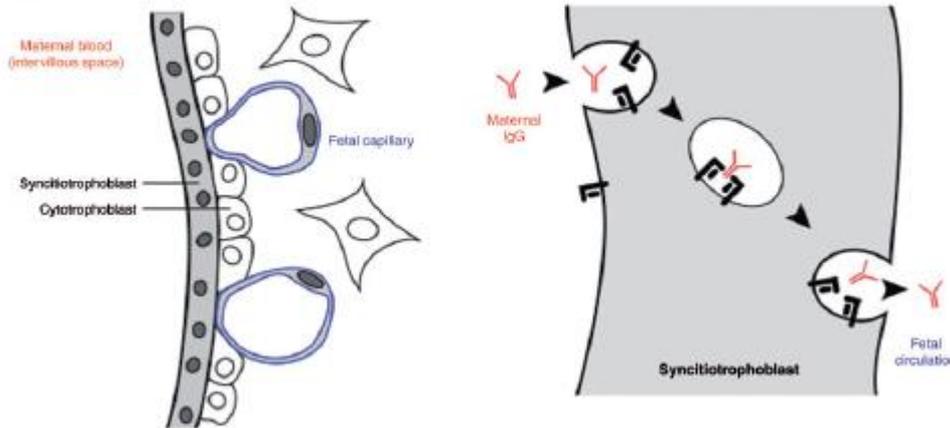
FDA/ECCO



	Steroidi "classici"	Considerato sicuro
	Mesalazina	Considerato sicuro
	Sulfasalazina	Considerato sicuro
	Infliximab	Probabilmente sicuro
	Adalimumab	Probabilmente sicuro
	Azatioprina/6MP	Probabilmente sicuro
	Budesonide	Probabilmente sicuro
	Ciprofloxacina	Controindicato
	Ciclosporina	Controindicato
	Metronidazolo	Controindicato
	Metotrexate	Controindicato

Anti TNF α e allattamento

FIG. 3 Active transplacental transport mechanism for IgG. Fc receptors on syncytiotrophoblast cells at the feto-maternal interface bind IgG from the maternal circulation in a pH-dependent way, transport it over the syncytiotrophoblast cells via transcytosis, and release the bound IgG in the fetal circulation.



- **Livelli di IFX non rilevabili nel latte materno**

Vasiliauskas EA, Clin Gastroenterol Hepatol 2006

- **No IFX nel latte materno in paziente affetta da CD nei primi 30 giorni di allattamento**

Stengel JZ, Arnold HL World J Gastroenterol 2008

Rischio di MICI nella prole di pazienti affetti



Il fattore genetico gioca un importante ruolo nella patogenesi delle MICI e il più importante fattore di rischio per colite ulcerosa e malattia di Crohn è avere un parente affetto da MICI

Prevalenza di MICI nella popolazione generale italiana

Colite ulcerosa 0,03-0,2 % Malattia di Crohn: 0.08

Prevalenza «cruda» di MICI nei figli è dell' 1,45%

Rischio di MICI nella prole di pazienti affetti: risultati di una valutazione italiana



- **Probabilità, corretta per età, di MICI nei figli di pazienti con UC e MdC è del 6,8 %**
- **Rischio significativamente aumentato, ma ancora relativamente (?) basso**
- **Anticipazione età alla diagnosi nella prole**

Concordanza per :

- ✓ tipo malattia dei genitori
- ✓ estensione per la UC/localizzazione per la MdC

Uguaglianza per:

- trasmissione della malattia da Madre o Padre
- trasmissione per sesso figli



MICI e gravidanza

Conclusioni 1

Necessità di gestione multidisciplinare tra

- gastroenterologo
- ginecologo
- medico di medicina generale



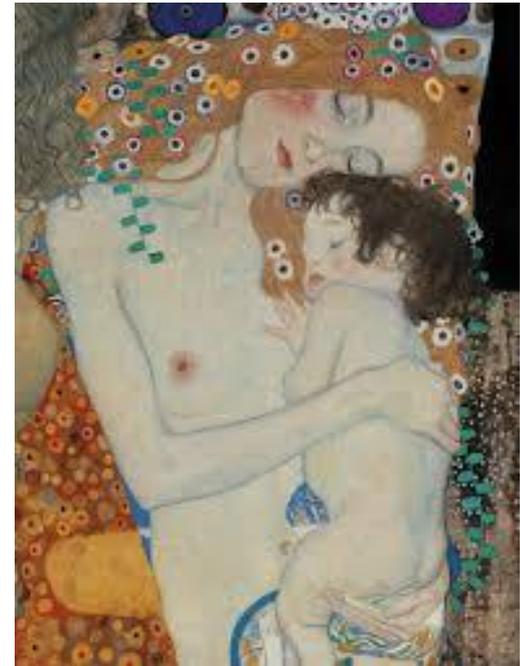
→ **dal concepimento al post-partum!**

MICI e gravidanza

Conclusioni 2

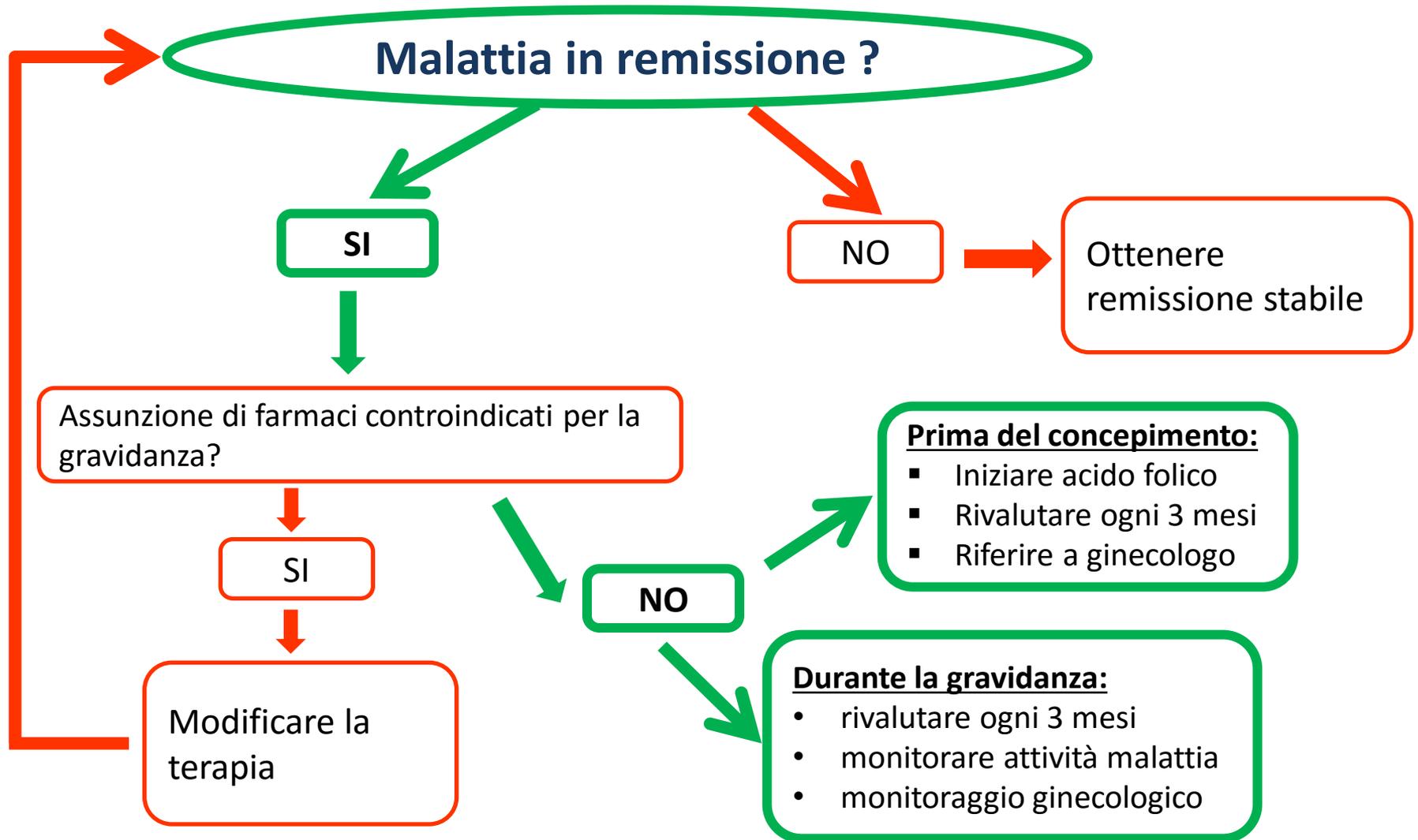
Importanza della informazione

- ottenere remissione della malattia dal concepimento
- necessità di assumere una terapia adeguata durante la gestazione
- monitoraggio della malattia e della gravidanza





MICI e gravidanza: il percorso da seguire



Contraccettivi orali e IBD

- Non ci sono dati che indicano una minor efficacia dei contraccettivi orali nelle IBD
- Nelle donne con malattia di Crohn del piccolo intestino attiva, con malassorbimento la attività dei contraccettivi può diminuire
- I contraccettivi orali non peggiorano la attività di malattia
- Le IBD predispongono al tromboembolismo (fasi acute, severe) attenzione alle controindicazioni nei casi singoli



Menopausa e Osteoporosi

La menopausa è il periodo di vita della donna che coincide con l'insorgenza di patologie legate all'invecchiamento in particolare l'osteoporosi.

Nelle donne in post menopausa si parla di osteoporosi primaria, mentre si definisce secondaria la Perdita d'osso che si rileva in corso di MICI, che influenzano il metabolismo dell'osso stesso.

La prevalenza di osteoporosi nelle MICI oscilla tra il 14 ed il 42% con un incremento del rischio di frattura vertebrale del 6,5% ed un rischio di frattura d'anca, nelle donne con MICI, > 50%

Le Neoplasie Femminili

Non è stata osservata una prevalenza di neoplasia femminili superiore a quanto atteso nella popolazione generale.

Possibile invece lieve increment delle lesioni precancerose della cervice uterine nelle donne affette da MICI.

Neoplasie del Cavo Orale

Nei pazienti con IBD è stato osservato un aumentato rischio di sviluppare neoplasia del cavo orale (soprattutto della lingua) rispetto a quanto atteso nella popolazione generale.

Le donne presentano un rischio superiore rispetto agli uomini!

Depressione

Il **sesso femminile**, la aggressività della malattia, un elevato grado di attività endoscopica o radiologica, sono associati con lo sviluppo di sindrome depressiva nelle MICI.



Grazie per l'attenzione!

Giorgio Zoli



Epatite C e gravidanza



- L'epatite C in buon compenso non peggiora durante la gravidanza
- Non esistono prove sicure di influenza della epatite C sulla gravidanza
- In generale le donne con epatite C hanno bambini sani
- La probabilità di trasmissione del virus dell'epatite C dalla madre al bambino è di circa il 5% (se viremia presente HCVRNA)
- Se la madre non ha viremia presente la probabilità di trasmissione è vicina allo 0
- Generalmente la trasmissione avviene al parto (non sicura diminuzione con cesareo)
- L'allattamento è possibile (no se ragadi importanti al capezzolo)
- Esami al bambino (Linee Guida Società Italiana Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica)
- Se la malattia epatica è avanzata la gravidanza ha un rischio maggiore

Vaccinazione nei neonati esposti in utero all'antiTNF α : linee guida ECCO



ECCO Statement 4 E

Current vaccination strategies with non-live vaccines for infants who have been exposed in utero to anti- TNF do not differ from those for unexposed infants as no adverse effects have been reported, and response to vaccination were appropriate [EL4 RG D].

ECCO Statement 4 F

Live vaccines such as rotavirus, oral polio virus an Bacille Calmette–Guerin (BCG) vaccination should be provided when there is no detectable anti-TNF in the blood, which is expected in most infants in the second half of the first year [EL5 RG D]. To limit the transport of the drug to foetus, timing of the last dose of anti TNF therapy should be as early in the third trimester of pregnancy as possible [EL5 RG D].



Pregnancy before and after the diagnosis of inflammatory bowel diseases: Retrospective case-control study

Aurora Bortoli,* Simone Saibeni,[†] Maria Tatarella,[‡] Alberto Prada,* Luigi Beretta,[§] Roberta Rivolta,[§] Patrizia Politi,[¶] Paolo Ravelli,** Gianni Imperiali,^{††} Enrico Colombo,^{‡‡} Angelo Pera,^{§§} Marco Daperno,^{§§} Marino Carnovali,* Roberto de Franchis[†] and Maurizio Vecchi^{¶¶} on behalf of the Study Group for Inflammatory Bowel Diseases (GSMII)

*Gastroenterology Unit, Rho Hospital, Rho, [†]Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy Service, Fondazione IRCCS Ospedale Policlinico, Mangiagalli and Regina Elena, Milan, [‡]San Pio X Clinic, Milan, [§]San Gerardo dei Tintori Hospital, Monza, [¶]Cremona Hospital, Cremona, **Seriata Hospital, Seriate, ^{††}Valduce Hospital, Como, ^{‡‡}Garbagnate Hospital, Garbagnate, ^{§§}Mauriziano Hospital, Torino, and ^{¶¶}Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy Unit, Policlinico San Donato, Italy

JGH 2007

Table 6 Post-diagnosis pregnancies: clinical features of inflammatory bowel disease (IBD) patients at conception

	Crohn's disease (n = 36)	Ulcerative colitis (n = 85)
Disease activity, n (%)		
Active	6 (16.7)	17 (20.0)
Quiescent	30 (83.3)	68 (80.0)
Treatment, n (%)		
No therapy	8 (22.2)	6 (7.0)
Only 5-ASA	18 (50.0)	57 (67.1)
Steroids ± 5-ASA	5 (13.9)	5 (5.9)
Immunosuppressors ± steroids ± 5-ASA	5 (13.9)	17 (20.0)
Previous surgery, n (%)		
Yes	10 (27.8)	3 (3.5)
No	26 (72.2)	82 (96.5)

L'incidenza di aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pretermine ed anomalie congenite sono risultate virtualmente identici sia in pazienti in trattamento, che in pazienti che non assumevano alcuna terapia



REVIEW ARTICLE

Management of inflammatory bowel disease in pregnancy

Séverine Vermeire ^{A*}, Franck Carbonnel ^B, Pierre G. Coulle ^C, Vincent Geenen ^D, Johanna M.W. Hazes ^E, Pierre L. Masson ^F, Filip De Keyser ^G, Edouard Louts ^H

Journal of Crohn's and Colitis (2012) 6, 811–823



Table 3 General recommendations on pregnancy in IBD patients.

Before conception

Achieve disease remission

Discuss necessity of drugs to maintain disease remission

Check and treat nutritional deficiencies (Folate, B12, Iron, Vitamin D)

Folic acid in all in anticipation of a pregnancy

During pregnancy

Monitor patient 8–12 weeks (lab tests when AZA or anti-TNF)

Stop anti-TNF if possible around week 20–22

Discuss way of delivery: C-section in perianal CD or IPAA pouch

Treat flares with IV steroids and anti-TNF

Preferentially use amoxicilline clavulanic acid if complications necessitate the use of antibiotics

After delivery

Discuss with patient if and when drugs should be restarted

Be careful for flare in weeks following delivery

Discuss breastfeeding

Notify pediatrician of in utero exposure to TNF inhibitors and discuss implications for vaccination of the newborn