



Titolo: "LA FERTILITÀ NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI NELL'ERA DEI FARMACI BIOLOGICI E DELLA CHIRURGIA MINI-INVASIVA"

Versione 1 del 17/01/2022

Sponsor: Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD)

Centro coordinatore: Prof. Antonio Rispo

U.O.S.D. di Terapie Avanzate delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, DAI Chirurgia Generale, dei Trapianti e Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II

RAZIONALE SCIENTIFICO

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) includono la malattia di Crohn (MC), la colite ulcerosa (CU) e la colite indefinita (IBD-U), la cui diagnosi viene effettuata in pazienti con età inferiore ai 35 anni nel 50% dei casi ^[1].

Poiché le MICI presentano una maggiore prevalenza nell'età riproduttiva, l'adeguata conoscenza del tema della fertilità riveste un ruolo cruciale nella gestione di tali pazienti ^[2]. Le evidenze attuali in letteratura indicano che l'infertilità (definita come assenza di concepimento dopo un anno di rapporti sessuali non protetti) nelle MICI potrebbe avere una prevalenza simile a quella della popolazione generale (5-14%), in particolare nei pazienti con malattia in remissione e che non siano mai stati sottoposti ad intervento chirurgico ^[2, 3].

Tuttavia, i dati "real world" mostrano che differenti fattori possono avere un impatto negativo sul tasso di fertilità sia maschile che femminile; essi sono rappresentati dalla chirurgia addominale, dalle terapie concomitanti, dagli eventi tromboembolici (più frequenti nelle MICI rispetto la popolazione generale), malattia perianale, ma anche aspetti psico-sociali ^[3-6]. I dati della letteratura riportano un più alto tasso di infertilità nella MC rispetto alla CU ^[3]; ma con un aumentato rischio di parto pretermine nelle donne affette da CU e con una recente ospedalizzazione ^[7]. Anche gli interventi chirurgici possono avere un impatto significativo sulla fertilità, a causa di aderenze o danni agli organi addominali o pelvici ^[1, 2, 5]. Una metanalisi ha suggerito che il tasso di infertilità era del 48% nei pazienti affetti da CU che venivano sottoposti ad intervento di proctocolectomia con ileo-ano anastomosi con pouch ileale (IPAA), con un rischio 3 volte maggiore rispetto ai pazienti trattati con sola terapia medica ^[8].

Circa il 20-30% dei pazienti affetti da CU necessita di colectomia (con un approccio laparoscopico o laparotomico); le attuali linee guida "ECCO" suggeriscono un approccio laparoscopico durante l'età riproduttiva ^[9]. A sostegno di ciò, uno studio che ha incluso pazienti affette da CU o da poliposi adenomatosa familiare (FAP), ha dimostrato che quasi il 70% delle pazienti sottoposte a chirurgia laparoscopica hanno avuto una gravidanza, rispetto il 39% delle pazienti sottoposte a laparotomia ^[10].

Inoltre, differenti studi suggeriscono una minore efficacia delle tecnologie di riproduzione assistita (ART) nelle MICI, con risultati migliori raggiunti durante le fasi di remissione della patologia ed in pazienti mai sottoposti ad intervento chirurgico [1-3].

I dati attualmente disponibili mostrano che le terapie mediche non dovrebbero avere un'influenza sulla fertilità maschile o femminile, ad eccezione della sulfasalazina e del metotrexate (MTX) [2, 5].

Infatti, la sulfasalazina può determinare una anomala motilità spermatica ed una alterata morfologia degli spermatozoi; il MTX può causare un'oligospermia reversibile [11].

Nelle donne, la valutazione della riserva ovarica, comprende i livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), AMH ed ecografia dell'ovaio [1, 12].

Una metanalisi di Sun et al., ha dimostrato livelli più bassi di AMH nelle donne affette da MICI, una riduzione della riserva ovarica nelle donne con più di 30 anni, ma una normale riserva ovarica nelle donne di età inferiore ai 30 anni [13].

Anche i livelli sierici dei folati e della vitamina D risultano essere inferiori nei pazienti con MICI; i folati sono fondamentali per un adeguato sviluppo fetale e placentare, mentre la funzione della vitamina D sul meccanismo riproduttivo femminile risulta tuttora controversa [6].

La scelta volontaria di non avere figli risulta una condizione frequente nelle MICI, con un tasso di prevalenza del 14-18% rispetto il 6% della popolazione generale. Le cause sono da ricercare nel timore del potenziale impatto negativo della gravidanza sulla malattia, delle problematiche legate alla malattia stessa sulla gravidanza e sul bambino, e nella paura della trasmissione delle MICI, sottolineando l'importanza di un corretto counseling prima del concepimento [1, 5].

Inoltre, anche fattori psicologici potrebbero avere un impatto negativo sulla funzione sessuale, interessando il 53,6% dei pazienti con MICI, anche in relazione a dispareunia, malattia perianale, malnutrizione, alterazione dell'immagine corporea, depressione e ansia [6].

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza dell'infertilità nei pazienti affetti da MICI e l'impatto della chirurgia e dell'attività della malattia sulla fertilità, anche in relazione alle diverse terapie.

OBIETTIVI:

L'obiettivo principale del presente studio è la valutazione della prevalenza dell'infertilità maschile e femminile.

Gli obiettivi secondari comprendono:

1. valutare la possibilità dell'impatto di diverse terapie convenzionali e biologiche sulla fertilità;
2. la valutazione dell'impatto della chirurgia e del tipo di intervento chirurgico sulla fertilità dei pazienti con MICI;
3. la valutazione dell'impatto dell'attività della malattia sulla fertilità;

4. il tasso di successo delle ART rispetto la popolazione generale.

DISEGNO DELLO STUDIO:

Lo studio sarà uno studio prospettico multicentrico, sviluppato con il supporto del Dipartimento di Ginecologia e del Dipartimento di Urologia.

Verranno distinti due gruppi: il primo ("Gruppo A") comprendente pazienti affetti da MICI, mai sottoposti ad intervento chirurgico; il secondo gruppo ("Gruppo B"), includerà pazienti affetti da MICI, già sottoposti ad intervento chirurgico addominale per la patologia intestinale, considerando anche il tipo di intervento chirurgico (laparoscopico vs laparotomico).

In ogni gruppo i pazienti saranno distinti in due sottogruppi con malattia attiva/inattiva. In particolare, verranno registrate le caratteristiche generali e la terapia medica specifica.

CRITERI DI INCLUSIONE

1. Diagnosi di CU o MC da almeno 6 mesi, secondo i criteri ampiamente accettati;
2. Età ≥ 18 anni e ≤ 45 anni per le donne;
3. Età ≥ 18 anni e ≤ 55 anni per gli uomini;
4. Capacità di fornire il consenso informato.

CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Impossibilità di fornire il consenso informato scritto;
2. Diagnosi di infertilità primaria;
3. I pazienti con diagnosi pregressa o concomitante di lesioni oncologiche che coinvolgono il sistema riproduttivo maschile o femminile non sono eleggibili per lo studio.

RACCOLTA DEI DATI AL BASELINE:

1. Sesso (maschile/femminile)
2. Età (espressa in anni)
3. Età all'esordio della malattia intestinale (espressa in anni)
4. Tipo di MICI (CU, MC)
5. Familiarità per MICI
6. Fumo (sì o no)
7. Manifestazioni extra-intestinali

1. Chirurgia (se sì, specificare il tipo di intervento chirurgico: resezione ileale, resezione ileo-colica, colectomia, IPAA; approccio laparoscopico o laparotomico, altro)
2. Nei pazienti affetti da malattia di Crohn (MC): età all'esordio della MC (A1, A2, A3), localizzazione della malattia (L1, L2, L3 e L4, se applicabile) e comportamento della malattia (B1, B2, B3 e P, se applicabile) secondo la classificazione di Montreal ^[13].
3. Nei pazienti affetti da colite ulcerosa (CU): età all'esordio (A1, A2, A3), estensione della malattia (E1, E2, E3) secondo la classificazione di Montreal ^[14].
4. Terapie pregresse e concomitanti (comprese terapie biologiche)
5. L'attività della malattia sarà valutata utilizzando il "partial Mayo score" per CU (remissione, attività lieve, attività moderata, attività grave) e l'indice di attività della malattia di Crohn (CDAI) per MC (remissione, attività lieve, attività moderata, attività grave) ^[14-17].
6. Valutazione dell'attività della malattia mediante ileo-colonscopia:
 - SES-CD per MC: valutando la presenza e le dimensioni delle ulcere, l'estensione della superficie ulcerata, l'estensione della superficie interessata, la presenza e il tipo di stenosi per ciascun segmento esplorato (ileo, colon destro, colon trasverso, colon sinistro, retto) ^[18].
 - Punteggio MAYO per CU: considerando il punteggio 0 come normale, il punteggio 1 come presenza di malattia lieve (eritema, diminuzione del pattern vascolare, lieve friabilità); punteggio 2 come presenza di malattia moderata (marcato eritema, assenza di pattern vascolare, friabilità, erosioni); punteggio 3 come malattia grave (sanguinamento spontaneo, ulcerazioni) ^[19, 20].
7. Procedura ART (Sì/No) e il suo esito.

ALLA VISITA AL BASELINE:

1. Consenso informato per l'inclusione nello studio;
2. Dati socio-demografici e clinici;
3. Esame obiettivo generale;
4. Test di laboratorio, inclusi emocromo, i livelli di FSH, LH, AMH (per le donne), vitamina D, folati, zinco (per uomini e donne);
5. Ecografia ovarica;
6. Spermigramma (facoltativo);
7. Attività clinica della malattia, utilizzando il punteggio pMayo per CU e per CDAI per MC;
8. Ileo-colonscopia.

AD UN ANNO SARÀ VALUTATO:

1. L'impatto dell'ospedalizzazione e le potenziali conseguenze sulla fertilità delle MICI;
2. L'impatto della chirurgia addominale sulla fertilità; se un paziente del gruppo "A" (mai sottoposto ad intervento chirurgico), durante il primo anno di follow-up avrà necessità di un intervento chirurgico, sarà assegnato nel gruppo "B";
3. L'impatto dell'attività della malattia sulla fertilità;
4. L'impatto di un'eventuale procedura ART.

ANALISI STATISTICA

I risultati saranno riportati in deviazione media \pm standard per variabili continue a distribuzione normale; le variabili qualitative saranno descritte con il numero e la percentuale di pazienti con ciascuna caratteristica qualitativa. I valori mancanti non saranno inclusi nel calcolo delle percentuali. Un *p value* inferiore a 0,05 sarà considerato come il livello di significatività.

DIMENSIONE DEL CAMPIONE

Si ipotizza l'arruolamento di circa 300 pazienti per il "Gruppo A" e 300 pazienti per il "Gruppo B".

CONSIDERAZIONI ETICHE

Lo studio presentato risulta conforme ai principi etici in accordo con la dichiarazione di Helsinki, con le linee guida ICH per la buona pratica clinica e con le leggi e la normativa vigente. Si dichiara che è stato richiesto il parere del comitato etico prima di avviare qualsiasi raccolta e analisi di dati.

Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati

In considerazione della natura osservazionale prospettica dello studio sarà resa l'informativa e richiesto il consenso agli interessati inclusi nella ricerca in tutti i casi in cui, nel corso dello studio, ciò sia possibile e, in particolare, laddove questi si rivolgano al centro di cura, anche per visite di controllo, anche al fine di consentire loro di esercitare i diritti.

Conflitto di interessi

Non è presente alcun interesse finanziario specifico da parte degli sperimentatori per lo studio in oggetto.

RESPONSABILITÀ E POLITICHE DI PUBBLICAZIONE

Ruolo del promotore e degli sperimentatori

Il Promotore e lo Sperimentatore principale sono responsabili del disegno dello studio, in aggiunta alla gestione, analisi e interpretazione dei dati. Gli sperimentatori locali dei vari Centri aderenti sono responsabili

della raccolta dei dati a livello locale. Lo Sperimentatore è altresì incaricato della scrittura del report, coadiuvato dal Comitato Scientifico di IG-IBD. Tutti i partecipanti allo studio figureranno nell'autorship del report scientifico.

Proprietà dei dati

La proprietà dei dati è del Promotore. I dati inseriti nel database da ogni singolo centro rimangono proprietà del centro stesso.

Politiche di pubblicazione

Dopo il completamento dello studio, il coordinatore del progetto elabora una bozza di manoscritto contenente i risultati finali dello studio sulla base delle analisi statistiche. Il manoscritto sarà inviato ai co-autori e al Promotore per i commenti e, dopo la revisione, verrà inviato ad una rivista scientifica.

Tutte le pubblicazioni, gli abstract, le presentazioni, i manoscritti e le slides che includono dati dello studio devono essere sottoposte e riviste dai coordinatori dello studio per scopi di coordinamento e di omogeneità.

RILEVANZA

Questo sarà il primo studio prospettico multicentrico italiano che valuterà la prevalenza dell'infertilità nelle MICI e l'impatto sul "mondo reale" della chirurgia, dell'attività della malattia e delle terapie concomitanti e pregresse.

Una migliore comprensione del ruolo dei fattori che influenzano la fertilità sarà di fondamentale importanza nella gestione multidisciplinare delle MICI.

BIBLIOGRAFIA

1) Ronchetti C, Cirillo F, Di Segni N, Cristodoro M, Busnelli A, Levi-Setti PE. "Inflammatory Bowel Disease and ReprodCUtive Health: From Fertility to Pregnancy-A Narrative Review". *Nutrients*. 2022 Apr 12; 14 (8): 1591. doi: 10.3390/nu14081591. PMID: 35458153; PMCID: PMC9026369.

2) Ali MF, He H, Friedel D. "Inflammatory bowel disease and pregnancy: fertility, complications and treatment". *Ann Gastroenterol*. 2020 Nov-Dec; 33 (6): 579-590. doi: 10.20524/aog.2020.0536. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33162735; PMCID: PMC7599341.

3) Druvefors E, Landerholm K, Hammar U, Myrelid P, Andersson RE. "Impaired Fertility in Women with Inflammatory Bowel Disease: A National Cohort Study From Sweden". *J Crohns Colitis*. 2021 Mar 5; 15 (3): 383-390. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa191. PMID: 32949133; PMCID: PMC7944497.

4) Martin J, Kane SV, Feagins LA. "Fertility and Contraception in Women with Inflammatory Bowel Disease". *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016 Feb; 12 (2): 101-9. PMID: 27182211; PMCID: PMC4865770.

5) Leenhardt R, Rivière P, Papazian P, Nion-Larmurier I, Girard G, Laharie D, Marteau P. "Sexual health and fertility for individuals with inflammatory bowel disease". *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 28; 25 (36): 5423-5433. doi: 10.3748/wjg.v25.i36.5423. PMID: 31576090; PMCID: PMC6767981.

6) Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease Working Group: Armuzzi A, Bortoli A, Castiglione F, Contaldo A, Daperno M, D'Incà R, Labarile N, Mazzuoli S, Onali S, Milla M, Orlando A, Principi M, Pugliese D, Renna S, Rizzello F, Scribano ML, Todeschini A. "Female reprodCUtive health and inflammatory bowel disease: A practice-based review". *Dig Liver Dis*. 2022 Jan; 54 (1): 19-29. doi: 10.1016/j.dld.2021.05.020. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34120858.

- 7) Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3165-70. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03290.x. PMID: 11095336.
- 8) Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal poCUh anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006 November; 55(11):1575-80. DOI: 10.1136/gut.2005.090316. EPUB 2006 June 13. PMID: 16772310; PMCID: PMC1860095.
- 9) Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, KCUharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, IacCUci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Doherty G, Raine T, Panis Y. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Feb 23;16(2):179-189. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab177. PMID: 34635910.
- 10) Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bensdorp AJ, LCUas C, Bemelman WA. "Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study." *Ann Surg*. 2012 Dec; 256 (6): 1045-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e318250caa9. PMID: 22609840.
- 11) Wdowiak A, Gujski M, Bojar I, Raczkiewicz D, Bartosińska J, Wdowiak-Filip A, Filip R. "Chronic Inflammation Impairs Male Fertility-A Case-Control Study in Ulcerative Colitis Patients". *J Clin Med*. 2021 Apr 2; 10 (7): 1460. doi: 10.3390/jcm10071460. PMID: 33918143; PMCID: PMC8038073.
- 12) Şenates E, Çolak Y, Erdem ED, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared with healthy control women. *J Crohns Colitis* 2013;7:e29-3
- 13) Sun H, Jiao J, Tian F, Liu Q, Bian J, Xu R, Li D, Wang X, Shu H. "Ovarian reserve and IVF outcomes in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis". *E Clinical Medicine*. 2022 Jul 1; 50: 101517. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101517. PMID: 35812999; PMCID: PMC9257324.
- 14) Shrestha S, Olén O, Eriksson C, Everhov ÅH, Myrelid P, Visuri I, Ludvigsson JF, Schoultz I, Montgomery S, Sachs MC, Halfvarson J; SWIBREG Study Group, Olsson M, Hjortswang H, Bengtsson J, Strid H, Andersson M, Jäghult S, Eberhardson M, Nordenvall C, Björk J, Fagerberg UL, Rejler M, Grip O, Karling P, Block M, Angenete E, Hellström PM, Gustavsson A. "The use of IMC codes to identify IBD subtypes and phenotypes of the Montreal classification in the Swedish National Patient Register". *Scand J Gastroenterol*. 2020 Apr; 55 (4): 430-435. doi: 10.1080/00365521.2020.1740778. Epub 2020 May 6. PMID: 32370571.
- 15) Best WR. "Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index". *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Apr; 12 (4): 304-10. doi: 10.1097/01.MIB.0000215091.77492.2a. PMID: 16633052.
- 16) Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. "Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study". *Gastroenterology*. 1976 Mar; 70 (3): 439-44. PMID: 1248701.
- 17) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. "Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis". *N Engl J Med*. 2005 Dec 8; 353 (23): 2462-76.
- 18) Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MaMConald JK, Nelson SA, Zou GY, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. "Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*". 2018 Jan 16; 1 (1): MC011450. doi: 10.1002/14651858.MC011450.pub2. PMID: 29338066; PMCID: PMC6491285.
- 19) Hart L, Bessissow T. "Endoscopic scoring systems for the evaluation and monitoring of disease activity in Crohn's disease". *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019 Feb-Apr; 38-39: 101616. doi: 10.1016/j.bpg.2019.05.003. Epub 2019 May 28. PMID: 31327405.
- 20) Dhanda AD, Creed TJ, Greenwood R, Sands BE, Probert CS. "Can endoscopy be avoided in the assessment of ulcerative colitis in clinical trials?" *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Nov; 18 (11): 2056-62. doi: 10.1002/ibd.22879. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22271464.