



*Madonna del Latte, Duomo di Salerno*

# Maternità: sogno o realtà?


Rita Padoan, Centro Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica,  
ASST Spedali Civili Brescia





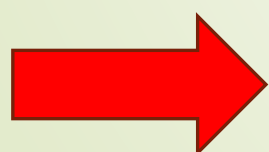
# Scaletta

- Introduzione
- Informazioni dalla letteratura (1960-2018)/dal RIFC
- Donne FC e aspettative rispetto alla sessualità/ maternità
- Dati del registro Italiano
- Confronto con dati della letteratura sulle gravidanze in FC
- Outcome clinico ed esiti
- Maternità e nuovi farmaci
- Conclusioni



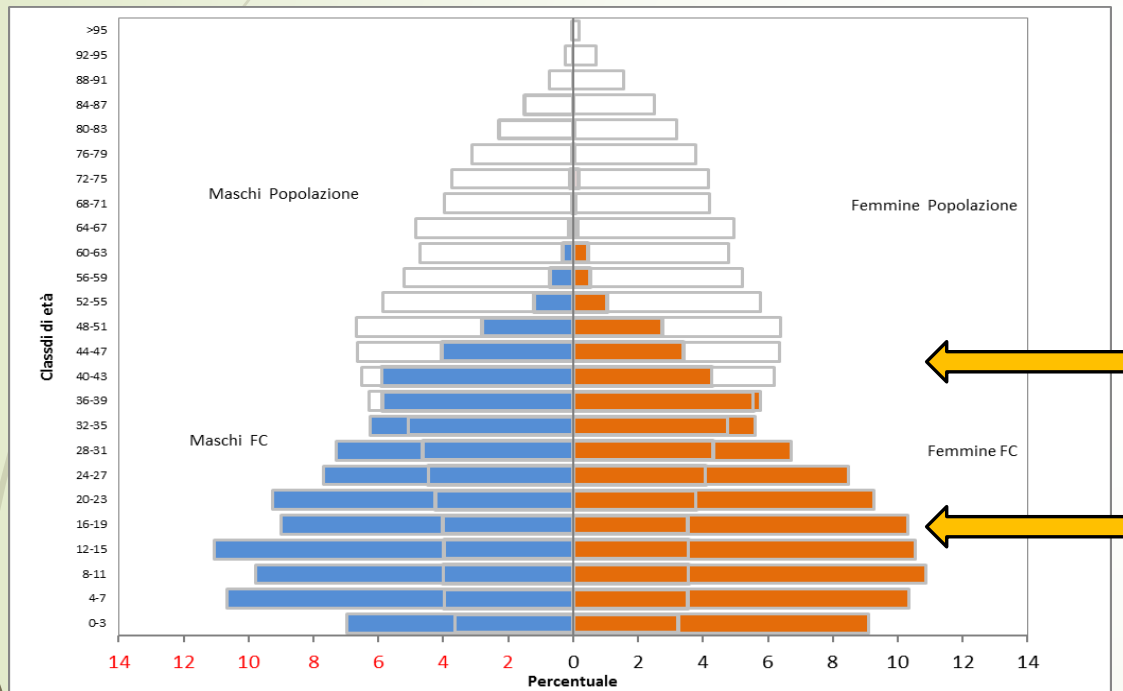
✓ The first successful pregnancy in a woman with cystic fibrosis was reported in 1960 – (at a time the median survival was less than 10 years). The patient died six weeks after delivery, and the authors concluded that **“cystic fibrosis is seriously complicated by pregnancy.”** (Siegel B, *Obstet Gynecol* 1960;16:438-40)

✓ Since then reports have documented a gradual change from **high fetal loss and maternal death** due to **cor pulmonale** and **respiratory failure** to a good chance of a successful full term delivery of healthy infants to mothers whose overall health may be little changed (Grand RJ, et al. *JAMA*. 1966;195(12):993; Cohen LF, et al. *Lancet*. 1980;2:842-4; Corkey CW, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:737-42; Gillet D, et al. *BJOG* 2002;109:912)



European Cystic Fibrosis Society.  
Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis.  
*J Cyst Fibros*. 2008;7 Suppl 1:S2-32.

# Dati dal Registro Italiano FC (report 2014)



Nel 2014, la popolazione adulta rappresenta il 55.5% della popolazione FC totale.  
Il 54.2% delle femmine ha più di 18 anni

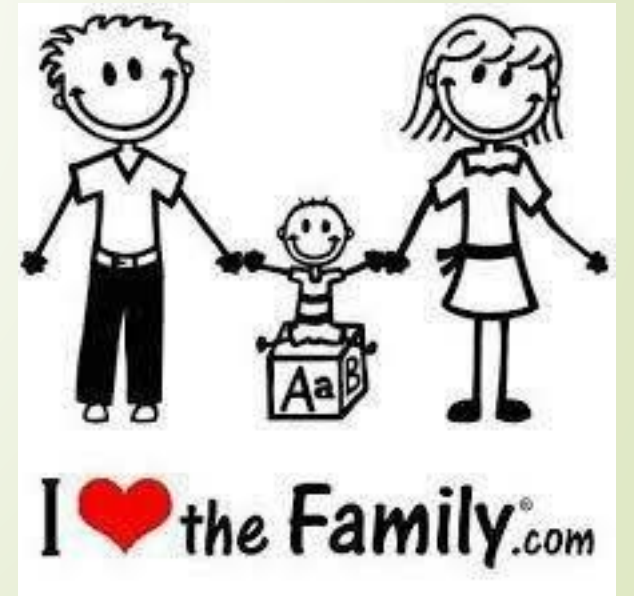
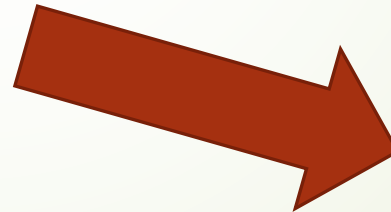
In Italia, la percentuale di donne FC in età fertile (15-49 anni) è aumentata del 32.8% (da 1.086 in 2010 → 1.442 in 2015) in sei anni, risultando il 57% dell'intera popolazione FC femminile Italiana nel 2015.

**Piramide dell'età, per sesso e per classi di età (Italia)**

# Donne FC e aspettative rispetto alla sessualità/ maternità

Non solo miglior sopravvivenza,  
ma anche miglior Qualità di vita

Miglior stato nutrizionale, miglior  
funzione respiratoria



Kazmerski TM, et al. ***Attitudes and decision making related to pregnancy among young women with cystic fibrosis***

***Temi chiave rispetto al desiderio di maternità in 22 donne, 18-25 anni, USA***

- ✓ La presenza di FC è il fattore principale nel processo decisionale riproduttivo
- ✓ Desiderio di un senso di “normalità” nella decisione riproduttiva
- ✓ Mancanza di comunicazione circa la gravidanza e la salute riproduttiva con il team CF
- ✓ “misconception” circa la fertilità e la gravidanza, che porta a comportamenti sessuali a rischio
- ✓ Necessità di un’educazione sessuale e consulenza sulle scelte riproduttive nel modello di cura FC

# Dati del registro Italiano

1. Quante gravidanze in Italia 2010-2015?



2. Come stanno prima del concepimento?  
Quale effetto della gravidanza su BMI e FEV1 ?

→ Confronto con mai gravide, appaiate per età e genotipo

3. Outcome delle gravidanze: come stanno i neonati?

Pregnancy rate:

- ❖ Italian pregnancy rate: **10.6 per 1,000 CF women-year** (2010-15)
- ❖ USA pregnancy rate: **25.4** per 1,000 CF women-year (2012-15)
- ❖ France pregnancy rate: **31.2** per 1000 CF women-year (2016)

Dati su 81 donne per 84 gravidanze (3.7% due gravidanze)

Nove donne (11.1%) hanno interrotto la gravidanza: in egual misura aborti spontanei o IVG (per cause mediche?).

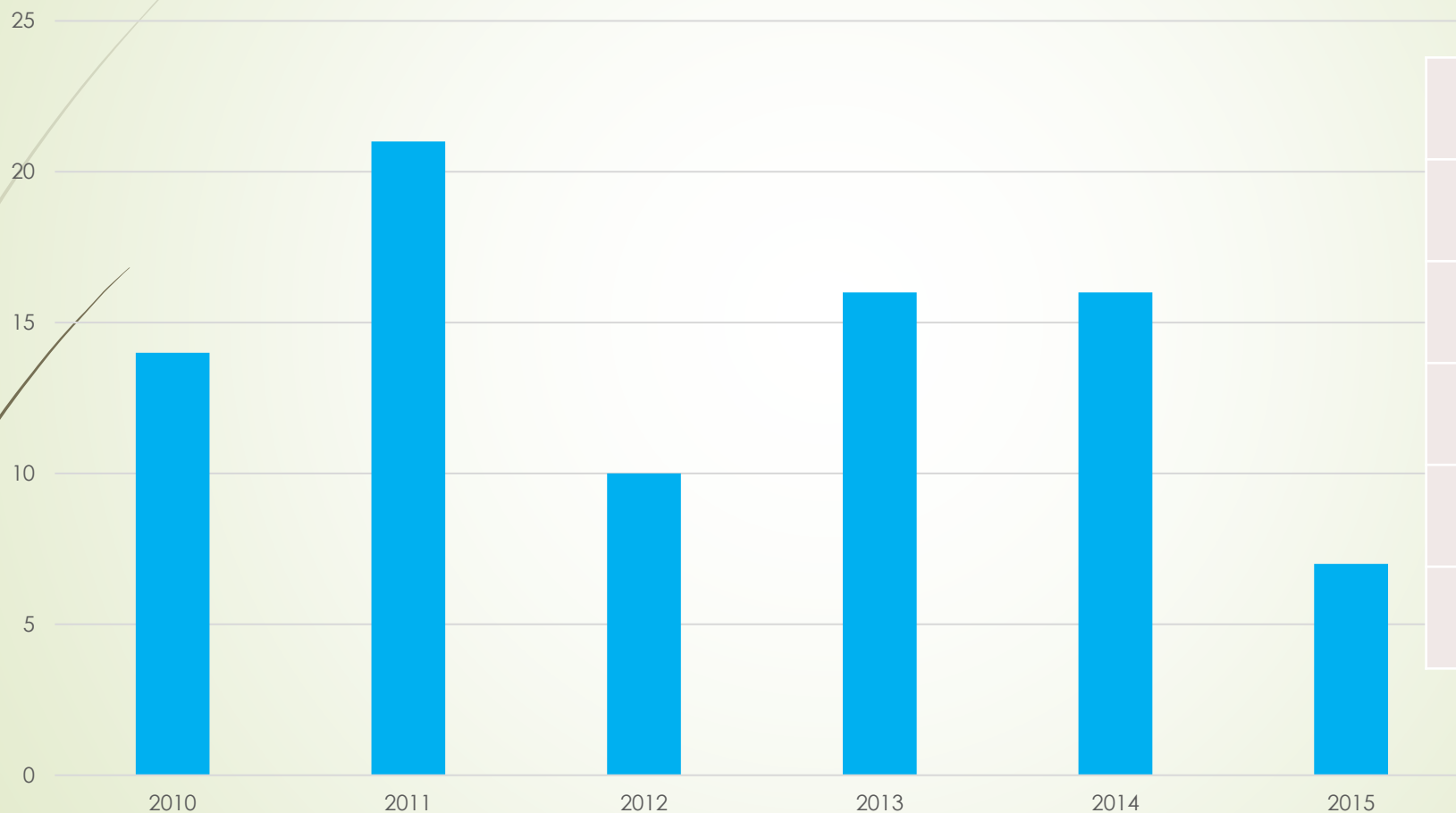
Thorpe-Beeston JG, BJOG 2013;120:354

Revisione: 1392 gravidanze, 1975-2011

Miscarriages are reported in 4.6% and 13.8% were electively terminated



# Numerosità delle gravidanze in Italia: dati RICF 2010-2015



2010	14
2011	21
2012	10
2013	16
2014	16
2015	7

# Confronto 1:2 con donne mai gravide, appaiate per età e genotipo (72 vs 144): caratteristiche demografiche e cliniche




Piero della Francesca, *Madonna del parto*, Monterchi

	Pregnant (cases)	Never pregnant (controls)	p-value
Age (years), mean $\pm$ SD	31,0 $\pm$ 6,0	31,2 $\pm$ 7,5	0,831
Age at diagnosis (years), median, IQR	8,1 (1,1-18,8)	2,0 (0,3-14,2)	0,010
Reason for diagnosis n(%)			0,164
Symptoms	55 (76,4)	100 (69,4)	
Familiarity	9 (12,5)	11 (7,6)	
Screening	5 (6,9)	22 (15,3)	
Meconium ileus	3 (4,2)	11 (7,6)	
Sweat chloride , mean $\pm$ SD	85,4 $\pm$ 25,6	89,3 $\pm$ 25,7	0,337

Confronto 1:2 con donne mai gravide, appaiate per età e genotipo (72 vs 144): caratteristiche demografiche e cliniche

	Pregnant (cases)	Never pregnant (controls)	p-value
Nutritional status			
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	21,8 ± 3,2	21,7 ± 4,0	0,860
Body Mass Index <22, n(%)	41 (56,9)	93 (64,6)	0,258
Lung function			
FEV1% predicted, mean ± SD	72,6 ± 22,2	72,2 ± 24,8	0,772
FEV1% predicted ≥70, mild/normal, n(%)	40 (55,6%)	74 (52,1%)	0,666
FEV1% predicted ≥40 and <70, n(%)	27 (37,5%)	53 (37,3%)	0,917
FEV1% predicted <40, n(%)	5 (6,9%)	15 (10,6%)	0,382



Confronto (1: 2) con donne mai gravide, appaiate per età e genotipo (72 vs 144): caratteristiche demografiche e cliniche

No significant difference between the two groups was found for prevalence of

- ✓ pancreatic insufficiency
- ✓ chronic infectious diseases (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *B. Cepacea*).
- ✓ complication
  - ✓ ABPA,
  - ✓ diabetes,
  - ✓ liver diseases without cirrhosis,
  - ✓ hemoptysis

# Revisione della letteratura sulle gravidanze in FC

## Demographic details and clinical data of CF women before pregnancy: different case series

Author	Country	Nr.	mean age (years)	mean FEV <sub>1</sub> %	mean BMI	CFRD %	Pancreatic Insufficiency (%)	Ps.aer. (%)
Edenborough (2000)	UK	55	22.8	71.0	20.3	14.0	89.0	
Gillet (2002)	France	80	27.4	61.8	19.31	49.0	68.3	64.3
Thorpe-Beeston (2012)	UK	48	29.5	60.9	21.9	35.4	54.2	68.7
Ahwuralia (2014)	USA	22	30.5	68.2	21.5	31.8	68.2	62.5
Renton (2015)	UK	8	26.9	68.1	24.0	13.3	73.3	86.7
Girault (2016)	France	33	28.7	57.0	19.5	30.3	79.3	82.7
Heltshe (2016)	USA	1726	27	70.4	23.1	21.7	77.8	62.8
Giordani (2018)	Italy	72	31	72.6	21.8	12.5	55.6	55.6

# Revisione della letteratura sulle gravidanze in FC: outcome clinico

## Case control studies on pregnant CF women versus never pregnant CF women

Outcome in pregnant women

more exacerbations

*no negative effects of pregnancy §*

no difference

slight adverse effect in pregnant women\*

*better survival §*

*no difference/more therapies and visits*

*no difference in long-term outcome/more hospital visits and more courses of intravenous antibiotics*

no worse outcome

ECFStudy USA

§ CFF Registry

\* age/genotype

## Outcome clinico nell'anno successivo al parto

	pregnant			never pregnant		
	N	mean change% (95% CI)	p-value	N	mean change% (95% CI)	p-value
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	64	-1.91 (-3.67 to -0.15)	0,034	128	0.94 (-0.19 to 2.06)	0,102
<b>FEV<sub>1</sub> (in liters)</b>	64	-7.32 (-11.27 to -3.38)	<0,001	128	-2.08 (-5.81 to 1.66)	0,273
<b>FVC (in liters)</b>	62	-6.23 (-9.94 to -2.54)	0,001	124	-2.04 (-4.50 to 0.42)	0,104

Difference in change of **BMI** was found between cases and controls (**p=0.006**).

There was weak evidence of differences between the two comparison groups in the lung function decline for **FEV<sub>1</sub> (p=0.080)** and **FVC (p=0.056)**.

*Non è compito di questa relazione approfondire la tematica farmaci e gravidanza in FC, ..... ..*

Review

JCF (2018); 17: 17-25

Kroon M et al

**Drugs during pregnancy and breast feeding in women diagnosed with Cystic Fibrosis: an update**

Alice Panchaud<sup>a</sup> Ermindo R. Di Paolo<sup>b</sup> Angela Koutsokera<sup>c</sup>  
Ursula Winterfeld<sup>d</sup> Etienne Weisskopf<sup>a</sup> David Baud<sup>e</sup> Alain Sauty<sup>c</sup>  
Chantal Csajka<sup>a</sup>



# OUTCOME

E I NEONATI?

Quale Età GESTAZIONALE?

Cosa Pesano alla NASCITA?

Quanti PREMATURI?

Che tipo di PARTO?



## ***Esito delle gravidanze:***

review 1975-2011, 1392 gravidanze

➤ Nati vivi	78%
➤ Prematurità	24%
➤ Interruzioni spontanee	4%
➤ Durata media	37,1sg
➤ Peso nascita medio	3000 gr

## ***Tipo di parto:***

48 gravidanze (Popolazione Brompton Hospital)

Parti vaginali/cesarei 50%/50%

## INFORMAZIONI SULL'ESITO DEL 79% DELLE GRAVIDANZE PORTATE A TERMINE

Nati vivi	100%	(78%)*
Prematurità (<36 sg)	21.8%	(24%)*
Durata media	37.1sg	(37,1sg)*
Peso nascita medio	2774 gr	(3000 gr)*
Parti cesarei	66%	

Cosa determina l'esito delle gravidanze?



Genotipo

Età

Stato nutrizionale

Funzione respiratoria



# Genotipi

**Absent or minimal function: 33 (45.8%)**

[delta]F508/[delta]F508	( 9)
[delta]F508/Classe I, II, III	(13)
Classe I, II, III/Classe I, II, III	( 11)

**Residual function: 30 (41.7%)**

<b>[delta]F508/Classe IV, V</b>	(16)
<b>Classe I, II, o III/Classe IV, V</b>	( 4)
<b>Classe IV, V/Classe IV, V</b>	(10)

**Not determined function : 9 (12.5%)**

<b>[delta]F508/ ?</b>	(4)
<b>G542X/?</b>	(2)
<b>?/?</b>	(3)

# Variabile: genotipo

## CFTR

	absent/minimal function	residual function
nr.	24	25
età media	29.9	30.9
range	21.5-40.2	18.7-42.3
BMI medio	20.9	21.9
range	16.4-26.4	16.5-26.8
FEV1% medio	62%	82%
range	30%-108%	43%-128%

## CFTR

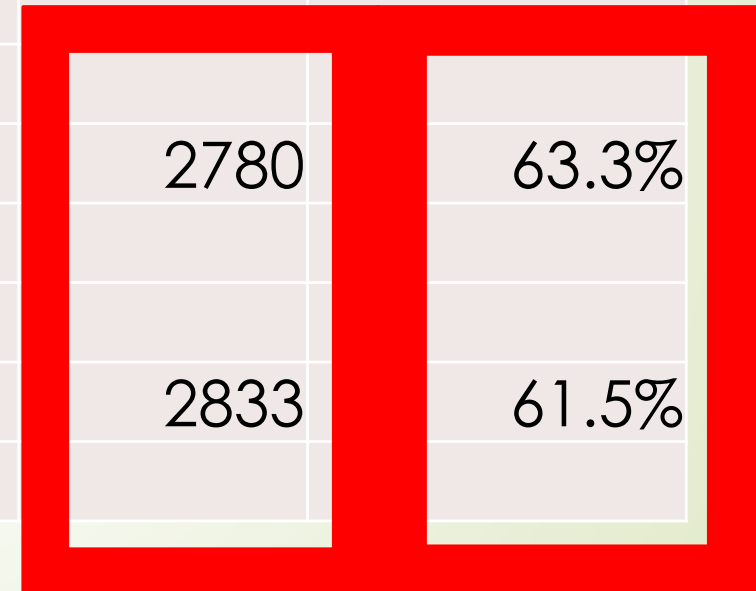
	absent/minimal function	residual function
nr.	24	25
sett.gestaz. Media	36.5	37.6
range	32-41	32-41
<36sg (%)	32% (7 su 22)	16%(4 su 25)
Peso nascita medio (gr)	2799	2775
range	1470-3450	1550-3400
<2500gr	16% (3 su 19)	23% (5 su 22)
% parti cesarei	18/23 (78%)	13/25 (52%)

# Variabile Età

gruppo età	nr	sg media	PN medio	parti cesarei
<30	26	37 +5	2866	17 su 25
		33-41	1800-3600	68%
30 < 40	28	36 +6	2751	18 su 28
		31-41	1670-3650	64%
>40	6	36 +1	2588	3 su 6
		32-40	1550-3250	50%

# Variabile Stato nutrizionale

BMI	nr.	s.g. (media)	PN medio	parti cesarei
<18	3	35	2205	100%
$\geq 18 < 22$	31	37+3	2780	63.3%
$\geq 22$	26	37+2	2833	61.5%





# Variabile Funzione Respiratoria

FEV <sub>1</sub> pp	nr.	sg	PN	cesarei
<40%	6	35	2294	83.3%
≥40 <70	22	36+6	2717	77.3%
≥70 <90	15	37+3	2955	53.3%
≥90	14	38.3	2925	50%

# *E' possibile l'allattamento al seno?*

Shiffman ML et al

Breast-milk composition in women with cystic fibrosis: report of two cases and a review of the literature.

Am J Clin Nutr. 1989 Apr;49(4):612



Breast milk was collected from two women with CF and data from the literature was reviewed.

**Normal sodium concentration and physiologic changes** in milk composition were observed. During exacerbations of pulmonary disease, the concentrations of milk macronutrients were reduced.

**Milk secreted by women with CF appears to be physiologically normal, safe for the infant, and breast-feeding by mothers with CF should no longer be discouraged.**

## *E durante le esacerbazioni polmonari?*

Festini F et al: Breast-feeding in a woman with cystic fibrosis undergoing antibiotic intravenous treatment.

We report the case of a 30-year-old woman with cystic fibrosis (chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa* who delivered and breast-fed a healthy boy. While breast-feeding the woman had to undergo an i.v. antibiotic course with tobramycin, due to pulmonary exacerbation.

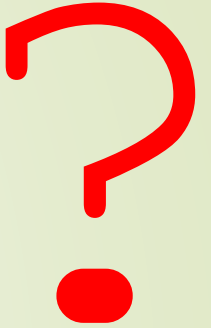
**Tobramycin was not detected in her milk** and lactation could be continued. This is the first time that the presence of tobramycin in the milk of a CF woman during i.v. administration has been investigated.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2006 Jun;19(6):375-6.



# Maternità e nuovi farmaci

- Riduzione del numero delle gravidanze negli anni successivi all'inizio dei trial clinici con i modulatori CFTR
- I modulatori, migliorando la composizione del muco cervicale, aumentano la fertilità delle donne CF?
- Non sono noti gli effetti dei modulatori sul feto (passa la placenta?), né sul neonato (si ritrova nel latte?)



Kaminski R, Nazareth D.

A successful uncomplicated CF pregnancy while remaining on Ivacaftor  
JCF 15 (2016) 133-134



# Conclusioni

Maternità:  
~~sogno o realtà?~~





## Proposte per il futuro:

- Valutare outcome clinico a distanza dal parto
- Ampliare raccolta dati su esito gravidanze in Italia e verificare impatto sul neonato della gravità della malattia prima del concepimento.
- Le donne FC allattano al seno?
- Gravidanza e nuovi farmaci?
- Adesione alle Linee Guida da parte dei Centri?

# Ringraziamenti

**ritfc** Registro Italiano  
Fibrosi Cistica

- Comitato scientifico e tecnico
- Centri FC Italiani
- Barbara Giordani (statistica)



**#VERITA' PER GIULIO REGENI**