

# PROMOZIONE DEL COUNSELLING PRECONCEZIONALE E CARATTERISTICHE DELLE DONNE: STATO DI AVANZAMENTO DELLO "STUDIO ACIDO FOLICO"

Renata Bortolus (a,b), Pierpaolo Mastroiacovo (b), Emanuele Leoncini (b), Fabio Parazzini (c),  
Giovanni Zanconato (a), Pier Paolo Benetollo (a) e l'*Italian Folic Acid Trial Study Group*\*  
(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona  
(b) Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma  
(c) Prima Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università di Milano, Milano

## Introduzione

L'Acido Folico (AF) diminuisce il rischio di insorgenza di Difetti del Tubo Neurale (DTN). Pressoché tutti gli studi effettuati dal 1981 ad oggi hanno osservato una riduzione del rischio di DTN, sia per l'occorrenza che la ricorrenza (1-3). Nonostante anche nel nostro Paese sia stata prodotta la "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" e siano state attivate negli anni campagne informative, la supplementazione periconcezionale rimane ancora oggi una buona pratica fortemente trascurata. L'AF potrebbe anche ridurre, in misura stimabile intorno al 10-20%, il rischio di difetti congeniti nel loro insieme, alcuni dei quali relativamente comuni, come le cardiopatie congenite e le labio+/-palatoschisi, oltre a difetti del tratto urinario, ipo-agenesie degli arti, onfalocele, atresia anale.

La quantità di AF sintetico assunto che si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di malformazioni è variabile, tra 0,4-0,8 mg e 4-5 mg al giorno. Una revisione sui dosaggi efficaci suggerisce un effetto dose-dipendente (4).

---

\* *Italian Folic Acid Trial Study Group:*

Coordinamento generale dello studio: Renata Bortolus, Francesca Filippini, Alessandra Compagni, Adriana Chiarello, Antonella Noya di Lannoy, Federica Zantedeschi (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona), Emanuele Leoncini (ICBD, Roma).

Centri di randomizzazione: Giovanni Zanconato, Maria Teresa Zenorini, Elena Cavaliere, Greta Cherubini, Elena Mantovani, (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona), Andrea Baffoni, Michaela Bertezolo (Ospedale di Conegliano), Debora Balestreri (Ospedale di S. Bonifacio), Anna Casaro (Consultorio Familiare, Padova), Elena Cesari (Ospedale di Gallarate), Erich Cosmi, Silvia Visentin (Azienda Ospedaliera-Università, Padova), Enrico Di Mambro, Maddalena Vessella (Ospedale di Adria), Carlo Failli, Maurizia Marzolini, Nedelia Minisci (Consultori Familiari Montebelluna, Oderzo, Villorba), Gerardo Guida, Daniela Licori, Marina Matterazzo, Maria Grazia Salviato, Anna Sandri (Consultori Familiari Noale, Mirano, Mira, Martellago, Vigonovo), Claudia Guaraldi (Ospedale di Valdagno), Angelo Guido, Emilio Mascalzoni, Laura Valotto (MMG, Verona), Enrico Ioverno (MMG, Dueville), Gianfranco Jorizzo, Gaetana Cirelli, Francesca Arcidiacono (Ospedale di Thiene), Paola Lanza (Ospedale di Bassano del Grappa), Simonetta Marinangeli (Consultorio Familiare di Bassano del Grappa), Elisa Caloi, Paola Zanini (Ospedale di Legnago), Graziella Mortaro, Patrizia Rosi (Consultori Familiari, Verona), Edgardo Somigliana, Federica Alagna, Giulia Santi (Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano), Gian Pietro Piazza (MMG, Schio), Renato Ruffini (MMG, Sovizzo), Chiara Tresso (MMG, Malo), Giorgia Negrini (Ospedale di Bussolengo), Giuliano Zanni, Chiara Vernier (Ospedale di Vicenza).

Per sostenere la diffusione nella pratica clinica di queste evidenze e contribuire a comprendere se gli altri vantaggi ipotizzati siano reali, è stato finanziato dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), grazie ai bandi per la ricerca indipendente sui farmaci, lo “Studio Acido Folico” ([www.folictrial.org](http://www.folictrial.org)), sperimentazione clinica che ha l’obiettivo di valutare se la supplementazione periconcezionale con AF alla dose di 4 mg al giorno, in confronto alla dose standard di 0,4 mg, riduca maggiormente l’insorgenza delle malformazioni congenite nel loro insieme. Viene inoltre valutata nei due bracci di trattamento la frequenza di aborto spontaneo, aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, prematurità, pre-eclampsia, distacco di placenta, morte intrauterina e gemellarità. Tra gli obiettivi del progetto vi è anche la diffusione del Counselling Preconcezionale (CP) nella pratica clinica, rivolto alle donne/coppie in età fertile come strumento efficace a sostegno della salute riproduttiva.

## Obiettivi dello “Studio Acido Folico”

Obiettivi primari sono:

- promozione del counselling preconcezionale nelle donne/coppie in età fertile;
- valutazione della frequenza di comparsa delle malformazioni congenite nei bracci di trattamento;
- attivazione di uno studio pilota di fattibilità e promozione di una metanalisi prospettica internazionale.

Obiettivi secondari sono:

- valutazione della frequenza di comparsa di aborto spontaneo;
- aborto spontaneo ricorrente;
- ritardo di crescita intrauterina;
- prematurità;
- pre-eclampsia;
- distacco di placenta;
- morte intrauterina e gemellarità nei bracci di trattamento.

## Materiali e metodi

Le donne in età fertile, che programmano la gravidanza e manifestano tale desiderio presso gli ambulatori ginecologici ospedalieri e territoriali, dei medici di medicina generale, dei pediatri, delle ostetriche e delle assistenti sanitarie, sono invitate a prendere contatto con i Centri che offrono il CP. Tali centri forniscono informazioni sulle caratteristiche e gli obiettivi dello studio, verificano i criteri di eleggibilità e, nel caso le donne siano interessate a partecipare, le arruolano.

La sperimentazione clinica, RCT (*Randomized Clinical Trial*) multicentrico in doppio cieco, prevede che le pazienti vengano randomizzate in epoca preconcezionale all’assunzione di 0,4 mg o 4 mg di AF. In caso di concepimento l’AF viene assunto fino alla 12<sup>a</sup> settimana gestazionale. È attivo un follow-up ostetrico alla 16<sup>a</sup>, 24<sup>a</sup>, 40<sup>a</sup> settimana gestazionale, seguito da un follow-up pediatrico ad 1, 3, 12 mesi di vita del bambino (Figura 1).

Lo studio, che ha coinvolto inizialmente una trentina di centri nella Regione Veneto, attualmente si sta estendendo a livello nazionale e interessa in particolare gli Ambulatori ostetrico-ginecologici ospedalieri aziendali/universitari, gli Ambulatori ostetrico-ginecologici territoriali e i Centri di procreazione medicalmente assistita.

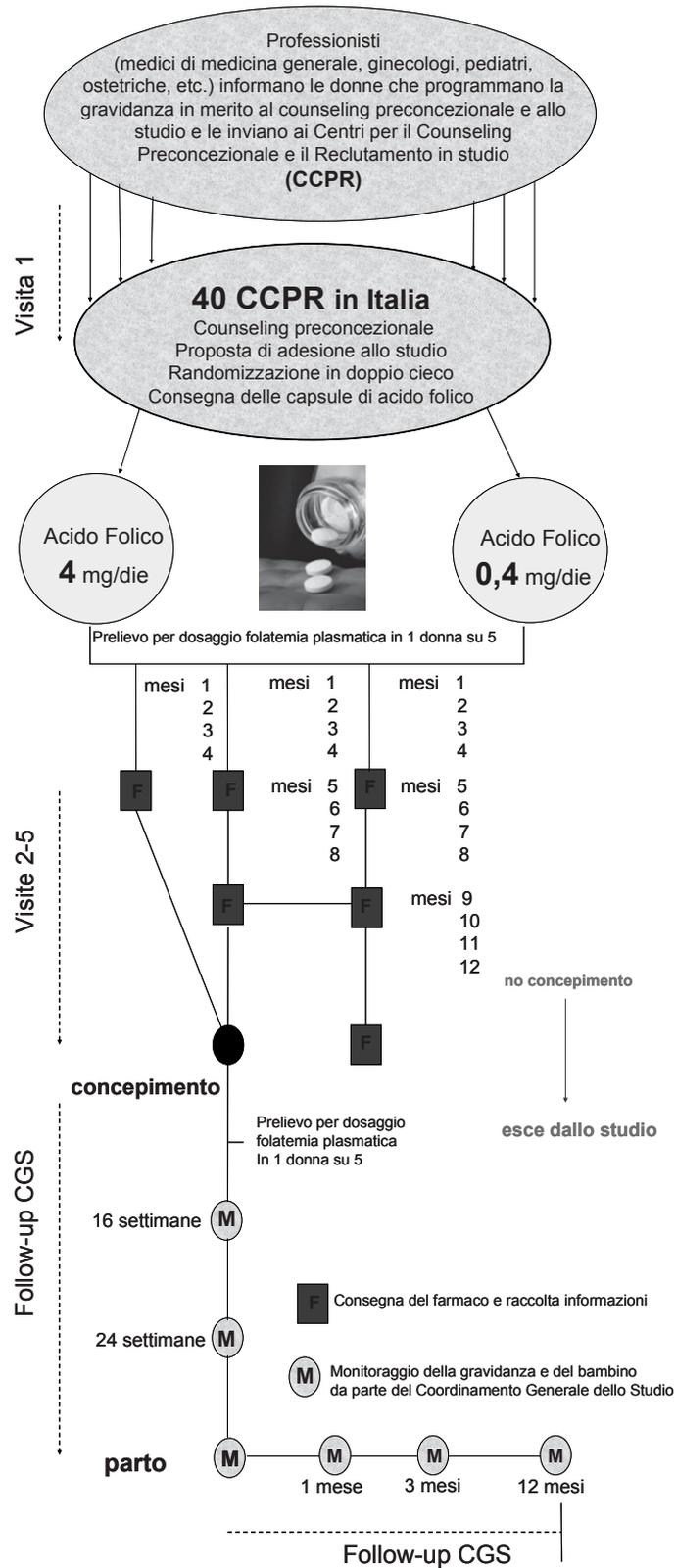


Figura 1. Disegno dello studio

## Risultati e discussione

La conduzione del progetto di ricerca è strettamente legata alla promozione e alla diffusione del CP. A partire dal 2010 sono state attivate una serie di iniziative con l'obiettivo di sostenere questa buona pratica per la salute riproduttiva ed è stata sviluppata un'attività in rete con altri progetti nazionali. Ad oggi più di 1000 donne in età fertile hanno eseguito il CP e circa 900 di queste sono state randomizzate.

Attualmente sono disponibili informazioni relative alle caratteristiche socio-demografiche, agli stili di vita, alla storia riproduttiva delle donne che hanno eseguito il CP (Tabella 1). Si segnala a questo proposito come, nella popolazione selezionata afferente ai Centri per il Counselling Preconcezionale e il Reclutamento in studio (CCPR), l'utilizzo di supplementi a base di AF in epoca preconcezionale raggiunga il 28% (23,6% + 4,4%). La Tabella 2, che elenca le modalità di invio ai Centri, evidenzia come la figura di riferimento per la popolazione selezionata sia rappresentata, anche in epoca preconcezionale per il sostegno alla salute riproduttiva, da parte di ginecologo/a.

**Tabella 1. Caratteristiche delle donne (n. 1052, rispondenti n.1001) che hanno eseguito il CP**

Caratteristiche delle donne	n.	%
Età (≥ 35 anni)	405	38,5
Istruzione (≥ 16 anni)	481	45,7
Stato civile (coniugate)	728	69,2
Supplementi		
Acido folico	236	23,6
Acido folico e multivitaminici	44	4,4
Multivitaminici	92	9,2
Fumo (attuale)	175	17,5
Consumo di bevande alcoliche (sporadiche e regolari)	481	48,1
Attività fisica (≥ 2 ore/settimana)	391	39,1
BMI (tot. 1052)		
< 18,5	80	7,6
≥ 25,0	198	18,8
Gravidanze precedenti ≥ 1	429	42,9
Centri di procreazione assistita (attualmente/in passato)	272	27,2
Farmaci	182	18,2
Patologie	246	24,6

**Tabella 2. Modalità di invio ai Centri di randomizzazione**

Modalità di invio	n.	%
Ginecologo/a	447	42,5
Centro di procreazione assistita	157	14,9
Consultorio familiare	140	13,3
Medico di Medicina Generale	96	9,1
Accesso spontaneo	67	6,4
Materiale informativo/promozionale	32	3,0
Ostetrica	27	2,6
Familiari, amici, conoscenti	20	1,9
Pediatra, neurologo, altro specialista	12	1,1
Mediatrice linguistico-culturale	11	1,0
Farmacista	3	0,3
Altro	6	0,6
Missing	34	3,2

## Conclusioni

Questa esperienza, condotta in collaborazione con i colleghi olandesi, rappresenta un'occasione unica in campo materno-infantile per diffondere un'attività che cerca di coniugare lo sviluppo di progetti diretti alla popolazione, con l'obiettivo di sostenere buone pratiche ancora oggi troppo trascurate e lo sforzo di dare una risposta a domande di ricerca cruciali per la salute della popolazione.

## Ringraziamenti

Lo studio è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'interno del programma per la ricerca indipendente sui farmaci, contratto n. FARM6KWTCT.

## Bibliografia

1. MRC Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
2. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
3. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, *et al.* Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med*. 1999;341:1485-90.
4. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.