

Call for papers

Il Bif pubblica la ricerca indipendente sui farmaci

La promozione della ricerca indipendente sui farmaci è uno dei compiti istituzionali e delle priorità dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Come già avvenuto in passato, le pagine del Bif si rendono disponibili ad ospitare i contributi relativi alle ricerche finanziate dall'AIFA per favorire la divulgazione delle conoscenze dalla ricerca alla pratica clinica.

Gli Autori sono invitati ad inviare i propri lavori attinenti al protocollo dello studio, ai risultati preliminari o al report finale.

Lo STUDIO ACIDO FOLICO

Attivato nella Regione Veneto l'RCT per la prevenzione delle malformazioni congenite finanziato dall'AIFA



Riassunto

L'acido folico diminuisce il rischio di insorgenza di difetti del tubo neurale. Pressoché tutti gli studi clinici dal 1981 ad oggi riportano una riduzione sia del rischio di occorrenza che di ri-

correnza, pari ad almeno il 30-70%. La supplementazione periconcezionale 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, onfalocoele, atresia anale e la sindrome di Down.

Finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), grazie ai bandi per la ricerca indipendente sui farmaci, è in fase di attivazione nella Regione Veneto lo STUDIO ACIDO FOLICO. Il trial, che durerà all'incirca tre anni, ha l'obiettivo primario di valutare se la supplementazione periconcezionale con acido folico alla dose di 4 mg al giorno, in confronto alla dose standard di 0,4 mg, riduca maggiormente l'occorrenza delle malformazioni congenite nel loro insieme.

Tra gli obiettivi, oltre all'esecuzione del "counseling preconcezionale" nelle donne/coppie in età fertile, vi è anche la promozione dello studio in altre regioni italiane e in altri paesi, allo scopo di ottenere nell'arco di alcuni anni la realizzazione di una metanalisi prospettica, in grado di fornire risultati più validi e precisi.

Abstract

Folic acid decreases the risk of neural tube defects. Since 1981 almost all clinical studies have been reporting a reduction of risk of occurrence and recurrence equal to 30-70%. Periconceptual supplementation with folic acid might even reduce (of 10-20%) the risk of congenital defects, such as congenital cardiopathy, cleft palate, urinary tract defects, limb reduction defects, onfalocoele, anal atresia, Down syndrome.

The Region of Veneto is going to implement the FOLIC ACID STUDY, funded by the Italian Medicines Agency (AIFA) owing to calls for proposals for funding of independent research on drugs. The main objective of this trial, lasting almost three years, is to evaluate if the periconceptual supplementation with 4 mg/day of

folic acid versus standard dose (0,4 mg/day) may reduce even more the occurrence of congenital defects.

Besides the implementation of “periconceptional counseling” for women and couples in child-bearing age, one of the main objectives is to promote and support this study in other Italian regions and even in other countries, with the aim of achieving the implementation of a prospective meta-analysis able to provide more valid and accurate results in a few years.

Background

L'acido folico diminuisce il rischio di insorgenza di difetti del tubo neurale.

Pressoché tutti gli studi clinici dal 1981 ad oggi riportano una riduzione sia del rischio di occorrenza che di ricorrenza, pari ad almeno il 30-70%. La supplementazione periconcezionale 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, ipopogenesie degli arti, onfalocele, atresia anale e la sindrome di Down.

La quantità di acido folico 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 dei dosaggi efficaci suggerisce un effetto dose-dipendente: maggiore è la quantità di acido folico assunta, più elevato sarebbe l'effetto sulla folatemia e più ampia la riduzione delle malformazioni. L'ipotesi che l'assunzione di dosaggi più elevati di acido folico, rispetto a quelli attualmente raccomandati, riduca

ulteriormente l'insorgenza di difetti del tubo neurale e di altre malformazioni congenite rappresenta il razionale principale dello studio.

Obiettivi

Gli obiettivi primari del progetto di ricerca sono:

- valutare la frequenza di comparsa delle malformazioni congenite nei bracci di trattamento;
- attivare uno studio pilota di fattibilità e promozione di una metanalisi prospettica internazionale;
- promuovere il “counseling preconcezionale” nelle donne/coppie in età fertile.

Gli obiettivi secondari sono:

- valutare nei due bracci di trattamento la gravità clinica delle malformazioni congenite che comunque si verificheranno per comprendere se l'assunzione di un dosaggio superiore di acido folico determina una minore gravità dei quadri clinici;
- valutare nei due bracci di trattamento la frequenza di ulteriori effetti benefici sugli esiti della gravidanza (decremento di aborto spontaneo, aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, pre-eclampsia, distacco di placenta, morte intrauterina, parto pretermine) e di eventuali effetti collaterali (incremento di gemelli dizigoti).

In considerazione della rilevanza degli aspetti scientifici e degli obiettivi del progetto di ricerca, anche in merito alla promozione di una metanalisi prospettica internazionale, è stato costituito un “Expert Advisory Committee” internazionale (box).

Expert Advisory Committee

Dott. Robert J. Berry, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, CDC Atlanta, USA

Dott. Lorenzo Botto, Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, University of Utah, USA

Prof. Andrew Czeizel, Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases, Budapest, Hungary

Dott. Dave Erickson, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, CDC Atlanta, USA

Dott. Joseph Mulinare, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, CDC Atlanta, USA

Dott. Jeff Murray, Department of Pediatrics, University of Iowa, USA

Prof. Godfrey Oakley, Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, USA

Prof. Stein Emil Vollset, Department of Public Health and Primary Health Care, Section for Epidemiology and Medical Statistics, University of Bergen, Norway

Il disegno dello studio

Si tratta di un trial clinico controllato randomizzato in doppio cieco, multicentrico. Le pazienti eleggibili sono donne in età fertile che programmano la gravidanza. Successivamente all'offerta e all'esecuzione del "counseling preconcezionale", i medici sperimentatori procederanno alla presentazione dello studio e alla verifica dei criteri di inclusione ed esclusione. Dopo aver accettato di partecipare e aver firmato il consenso informato, le pazienti verranno assegnate in modo randomizzato ad uno dei due bracci di trattamento:



Per le donne che avranno concepito entro un anno dalla randomizzazione, sarà attivato un follow up periodico, con un attento monitoraggio delle malformazioni congenite evidenti durante la gravidanza, alla nascita o entro il primo anno di vita. Le donne saranno intervistate telefonicamente alla 16a, 24a e 40a settimana di gestazione. Dopo il parto i nati vivi saranno tenuti in follow up fino al 12° mese di vita (figura 1).

Aspetti operativi

L'istituzione proponente, sede del Coordinamento generale del progetto di ricerca, è l'Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri di Verona", che ha attivato e condurrà lo studio in collaborazione con le Unità operative coinvolte, nell'ottica di un'attività integrata di rete collaborativa. Lo studio interessa le diverse province della Regione Veneto, ed in particolare gli ambulatori ostetrico-ginecologici ospedalieri aziendali/universitari, gli ambulatori ostetrico-ginecologici territoriali, gli ambulatori della medicina generale, nell'ambito dei quali

sarà previsto un orario "dedicato" a questa funzione.

Le donne in età fertile, tra i 18 e i 44 anni, 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, distribuiti nelle diverse province della Regione Veneto, saranno invitate a prendere contatto con i Centri che hanno dato la loro adesione per l'esecuzione del "counseling preconcezionale" completo e formale, per il reclutamento nello studio e la successiva randomizzazione. L'obiettivo è di randomizzare 5000 donne nell'arco di due anni.

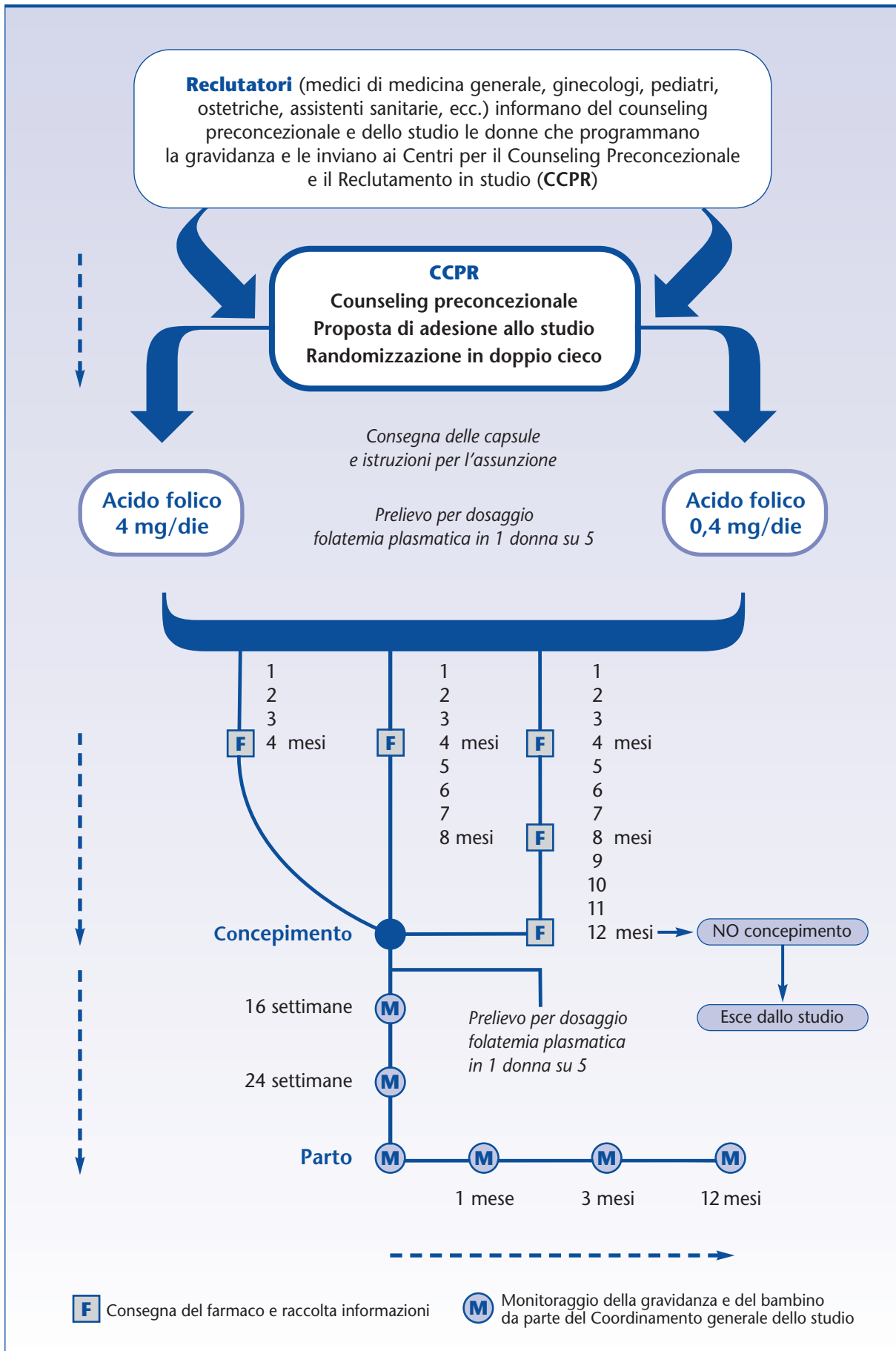
Le pazienti randomizzate assumeranno il farmaco per un periodo di tempo preconcezionale variabile, legato al momento del concepimento, al quale si aggiungeranno i primi 3 mesi di gravidanza. Al concepimento le pazienti decideranno in assoluta libertà presso quale professionista eseguire i controlli della gravidanza.

Conclusioni

Si tratta di un progetto di ricerca complesso in termini organizzativi e di gestione dell'attività integrata di rete, che punta ad obiettivi scientifici e di salute pubblica rilevanti. L'attivazione dello studio, accreditato ECM per la "formazione sul campo", rappresenterà un'occasione ancora abbastanza rara di sperimentare nella pratica clinica un'attività integrata di rete, grazie al coinvolgimento multidisciplinare e multiprofessionale che l'interesse "trasversale" per queste tematiche consente.

Nello stesso tempo la conduzione del progetto veicolerà capillarmente il "counseling preconcezionale" insieme alla supplementazione con acido folico, azioni di riconosciuta efficacia ma ad oggi ancora scarsamente implementate, con l'obiettivo più generale di sostenere e migliorare la buona pratica clinica nel campo della prevenzione materno-infantile, in sinergia con altri progetti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali. **bif**

Figura 1. Disegno dello studio.



Istituzione proponente

Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri di Verona", Verona
 Responsabile scientifica e Coordinamento generale: Renata Bortolus

Unità operative

Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects – ICBD, Roma, Pierpaolo Mastroiacovo
Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, University of Utah, USA,
 Lorenzo Botto

Prima Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università di Milano, Milano, Fabio Parazzini

Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Pediatria,
Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, Daniele Trevisanuto

Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, Policlinico Borgo Roma, Dipartimento Materno-Infantile e di Biologia-Genetica, Azienda Ospedaliera-Università di Verona, Verona,
 Giovanni Zanconato

Unità di Informazione sul Farmaco, Centro di Riferimento sul Farmaco della Regione Veneto,
Verona, Roberta Joppi

Servizio di Farmacia, Azienda Ospedaliera Provincia di Lodi, Lodi, Loretta Cervi

Dipartimento Assistenza Farmaceutica, ULSS 4 "Alto Vicentino", Thiene (VI), Maria Giardino

Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli, Generoso Andria

Associazione Culturale Pediatri-ACP, Verona, Michele Gangemi

Società Italiana Medicina Generale-SIMG, Vicenza, Enrico Ioverno

Società Medico Chirurgica Vicentina-SMCV, Vicenza, Franco Marranconi

Associazione Veneta Idrocefalo Spina Bifida-AVISB, Vicenza

Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Verona, Verona, Anna Maria Piusi

Agenzia Regionale Socio Sanitaria del Veneto, Venezia, Fernando Antonio Compostella

Formazione sul campo

Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri di Verona", Verona, Pierpaolo Benetollo, Cinzia Biondani

In rete con i progetti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali

"Pensiamoci prima" (ICBD e CCM), Pierpaolo Mastroiacovo – ICBD, Roma

"Genitoripiù", Leonardo Speri – ULSS 20, Verona