

Raccomandazione nazionale per la supplementazione preconcezionale di acido folico

RENATA BORTOLUS¹, PIERPAOLO MASTROIACOVO²

¹ULSS 6, Vicenza; ²International Centre on Birth Defects, Roma

Si tratta di un argomento in cui il pediatra ha un ruolo diretto limitato, eccetto che nel caso, ormai raro, di un secondo figlio. La somministrazione preconcezionale di acido folico, assieme alla posizione prona nella culla, costituisce tuttavia il più importante intervento di salute pubblica sulla morbilità-mortalità: si tratta dunque di un problema di cultura diffusa a cui il pediatra non può sottrarsi.

LA NASCITA DEL NETWORK

Il 26 aprile 2004 si è tenuta presso l'Istituto Superiore di Sanità la prima riunione del "Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei Difetti Congeniti", promosso dal Centro Nazionale Malattie Rare dello stesso Istituto (Dott.ssa Domenica Taruscio) e dall'*International Centre on Birth Defects* (Prof. Pierpaolo Mastroiacovo), in collaborazione con il *National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities* del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) di Atlanta (Dott. Lorenzo Botto). Le diverse realtà e gruppi di lavoro che da tempo sostengono la realizzazione di progetti di ricerca e intervento, ritenendo la promozione dell'acido folico preconcezionale area di interesse e strumento preventivo importanti in ambito di salute pubblica, hanno dato vita a questa rete collaborativa nazionale. La speranza è che il Network possa rappresentare una strategia vincente per ottimizzare le diverse risorse esistenti sul territorio nazionale e rendere più visibili azioni in favore di un maggior

NATIONAL RECOMMENDATION FOR THE PRE-CONCEPTIONAL USE OF FOLIC ACID

(*Medico e Bambino* 2005;24:111-114)

Key words

Folic acid supplementation, Congenital malformation, Pre-conception, Prevention

Summary

A national recommendation for the pre-conceptional use of folic acid has become a reality also in Italy. The "Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria dei Difetti Congeniti", co-ordinated from the Istituto Superiore di Sanità, worked out a draft of the recommendation, which was approved in November 2004. All women planning or at risk of pregnancy are advised to take a daily folic acid supplement of at least 0.4 mg, beginning one month before conception and continuing through the first trimester for prevention of neural tube defects and other congenital malformations.

apporto di acido folico. Obiettivo importante è stato quello di produrre, finalmente anche per il nostro Paese, una prima Raccomandazione rivolta agli operatori socio-sanitari, a sostegno della supplementazione preconcezionale di folati per la riduzione del rischio di difetti congeniti.

A tale scopo si è costituito un gruppo di lavoro che ha elaborato una proposta di Raccomandazione, ampiamente discussa e definitivamente approvata dal Network nel corso della seconda riunione, tenutasi l'8 novem-

bre 2004. In quell'occasione sono state poste le basi per l'attivazione dei gruppi di lavoro, in linea con le aree di maggior interesse in questo ambito: advocacy, alimentazione appropriata, disponibilità di prodotti farmaceutici, OTC e specialità, formazione del personale socio-sanitario, promozione e informazione alla popolazione, ricerca, sorveglianza e valutazione dell'impatto. Maggiori informazioni sul Network possono e potranno essere in futuro disponibili nel sito www.cnmr.iss.it.

Linee guida

LA DIFFUSIONE DELLA RACCOMANDAZIONE

La disponibilità della Raccomandazione nazionale, condivisa e sostenuta da un ampio consenso, e il forte impegno per la sua diffusione capillare rappresentano senza dubbio il primo atto, importante, di un'azione globale e integrata molto più ampia, che contribuisca nel tempo a ridurre l'incidenza di alcuni difetti congeniti.

Nello stesso tempo questa può diventare un'occasione importante per sperimentare come sia indispensabile il contributo di tutti (operatori e istituzioni nei diversi ambiti) per mettere a punto una strategia di intervento veramente efficace.

È necessario quindi incrementare la partecipazione e l'adesione al Network e sostenere la Raccomandazione sottoscrivendola, coinvolgendo il maggior numero di strutture, servizi, cliniche e unità operative interessate. Dal sito web www.cnmr.iss.it

messo a disposizione dall'Istituto Superiore di Sanità, è possibile scaricare la modulistica relativa.

L'UTILIZZO CLINICO

Il "Bollettino d'informazione sui farmaci" dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) del Ministero della Salute ha pubblicato nel secondo numero del 2004 un'ampia revisione sull'argomento, alla quale rinviamo (www.aifa.it), insieme alla prima bozza di Raccomandazione che ha subito ulteriori modifiche prima di essere approvata nella sua versione definitiva (riportata nel box a pagina 114). È possibile oggi, nella pratica clinica di tutti i giorni, prescrivere o consigliare una supplementazione preconcezionale di acido folico in linea con la Raccomandazione prodotta e la disponibilità del mercato. La *Tabella I* fornisce alcuni esempi di prodotti contenenti acido folico ai dosaggi raccomandati, ordinati in elenco sulla

base del costo giornaliero. Nei primi mesi del 2005 si dovrebbe rendere disponibile in fascia A, cioè a carico del SSN, un prodotto contenente 0,4 mg di acido folico per compressa, con la specifica indicazione "per la prevenzione dei difetti del tubo neurale".

MOLTI PRODOTTI DISPONIBILI, DOSI CONSIGLIATE DIVERSE: UN SOLO IMPERATIVO

Dalla *Tabella I* e dalle sue note si evince una realtà molto diversificata. Sono disponibili prodotti farmaceutici e parafarmaci da banco (OTC), a base di acido folico o di acido folinico, prodotti con o senza altre vitamine, a dosaggi per compressa o bustina variabili da 0,13 a 5 mg. Le varie Raccomandazioni o i diversi esperti suggeriscono "per tutta la popolazione delle donne in età fertile" dosaggi variabili tra 0,4 e 5 mg/die (fermo restando che 5 mg sono consigliabili in una popolazione

ESEMPI DI ALCUNI PRODOTTI CONTENENTI ACIDO FOLICO A DOSAGGIO RACCOMANDATO PER LA PREVENZIONE DI MALFORMAZIONI CONGENITE (lista parziale)

Prodotto	Comprese /confezione	Acido folico (mg)	Vit A	Altre vitamine	Dose/die	Classe/ricetta	Costo (euro)	Costo/die (euro)
Folina	20	5,0	No	No	2 cp/sett ^o	A10/RR	1,53	0,02
Folina	20	5,0	No	No	1 cp	A10/RR	1,53	0,08
Folanemin*	30	4,0	No	No	2 cp/sett	C/RR	13,20	0,13
Levofolene*	30	4,0	No	No	2 cp/sett	C/RR	13,20	0,13
Tonofolin*	20	4,0	No	No	2 cp/sett	C/RR	9,09	0,13
Folingrav	100	0,4	No	No	1 cp	P	16,53	0,17
Lederfolin*	20 buste	2,5	No	No	2 buste/sett	C/RR	12,00	0,17
Folac	60	0,4	No	No	1 cp	P	11,70	0,20
Serengrav	40	0,4	No	No	1 cp	P	8,68	0,22
Aterofolin*	60	0,4	No	Si	1 cp	P	16,53	0,28
Acifolin R*	40	0,4	No	No	1 cp	P	12,00	0,30
Folico	40	0,4	No	No	1 cp	P	12,00	0,30
Folacor plus	30	0,4	No	No	1 cp	P	11,70	0,39
Multicentrum mat	30	0,4	No**	Si	1 cp	P	12,90	0,43
Folanemin*	30	4,0	No	No	1 cp	C/RR	13,20	0,44
Levofolene*	30	4,0	No	No	1 cp	C/RR	13,20	0,44
Gynefam gravid	30	0,4	No	Si	1 cp	P	13,55	0,45
Tonofolin*	20	4,0	No	No	1 cp	C/RR	9,09	0,45
Gravigil	30	0,4	No	Si	1 cp	P	14,90	0,50
Lederfolin*	20 buste	2,5	No	No	1 busta	C/RR	12,00	0,60
Azinc gravid	45	0,13	No**	Si	3 cp	P	9,90	0,66

^ola somministrazione settimanale può rappresentare un'opzione alternativa del tutto individuale a beneficio della compliance
RR=Ricetta Ripetibile P=Parafarmaco *acido folinico **presenza di betacarotene

Tabella I

Raccomandazione nazionale per la supplementazione preconcezionale di acido folico

ne a rischio quale ad esempio quella di donne che hanno già avuto una gravidanza esitata in difetto del tubo neurale). Si veda a questo proposito l'ampio documento ISTISAN 04/26 "Folic acid: from research to public health practice" resosi recentemente disponibile e reperibile nel sito www.cnmr.iss.it.

Anche la Raccomandazione italiana è volutamente poco rigida poiché suggerisce l'assunzione regolare di "almeno" 0,4 mg/die. Perché tutta questa variabilità? Si tratta di una confusione immotivata o di altro? Il motivo c'è ed è molto semplice: la scienza progredisce per gradi e ha imparato a convivere con evidenze sicure e con evidenze ad ampi margini di incertezza. Quelle attuali indicano chiaramente l'efficacia preventiva di un'assunzione regolare di acido folico nei confronti dei difetti del tubo neurale e, in modo meno chiaro ma molto suggestivo e ragionevole, nei confronti di altre malformazioni: ma ancora, le evidenze disponibili non sono in grado di discriminare chiaramente l'eventuale efficacia aggiuntiva di un dosaggio superiore di acido folico o della presenza di altre vitamine. Altrettanto non esistono evidenze che indichino una differenza tra acido folico e folinico. Inoltre, non sappiamo se la supplementazione giornaliera con 0,4 - 5 mg/die sia diversa da una supple-

MESSAGGI CHIAVE

□ È stato istituito un Network Italiano Acido Folico per la Prevenzione dei Difetti Congeniti, che ha, a sua volta, attivato numerosi gruppi di lavoro, tesi a sviluppare advocacy, formazione, disponibilità di prodotti farmaceutici, ricerca, sorveglianza, valutazione.

□ Il "Bollettino di informazione sui farmaci" ha pubblicato un'ampia revisione sulla disponibilità di prodotti contenenti acido folico, in particolare dei preparati contenenti la dose giornaliera raccomandata (0,4 mg) e di quelli contenenti un dosaggio fino a 5 mg (la tabella è riportata nel testo).

□ Gli studi effettuati con maggior rigore hanno mostrato l'efficacia del dosaggio a 0,4 mg/die.

Non è altrettanto chiaro se gli stessi effetti possano essere ottenuti con dosi maggiori (5 mg/die) 1-2 volte alla settimana.

□ Poiché gli errori di formazione prevenibili possono esordire già all'ottava settimana, è comunque necessario che l'integrazione vitaminica inizi almeno un mese prima del concepimento.

□ Nell'incertezza si è deciso di privilegiare la compliance al rigore e di darsi come fine la supplementazione con acido folico a tutte le donne in età fertile, considerando 0,4 mg/die la dose minima indicata, sconsigliando comunque dosaggi superiori a 5 mg, e suggerendo le dosi più alte per le gravidanze a rischio, ove ci sia stato già un precedente malformativo.

mentazione con 5 mg una o due volte alla settimana. La conclusione, dunque, è una sola: tutte le donne in età fertile devono assumere regolarmente acido folico; quanto, quale formulazione e con che periodicità sono indicazioni del tutto libere per il momento, legate al costo, alla disponibilità dei prodotti nelle diverse aree territoriali, alle preferenze individuali del medico e della donna. Purché ogni medico si impegni a prescrivere o a consigliare acido folico regolarmente alle donne in

età fertile, e purché queste donne regolarmente lo assumano, accettiamo la variabilità. Sull'altare della "compliance" sacrificiamo pure e volentieri la variabilità prescrittiva. Che non rappresenta superficialità, ignoranza o confusione, ma un'incertezza scientifica che arricchisce le possibilità delle scelte individuali.

Indirizzo per corrispondenza:
Renata Bortolus
e-mail: bortolusrenata@libero.it



ASSOCIAZIONE CULTURALE
PEDIATRI "UMBRIA"

LE NUOVE GIORNATE PERUGINE DI PEDIATRIA

Perugia, 16-17 settembre 2005 - Collegio ONAOSI, Sala del Teatro

Venerdì 16 settembre

- 15.00** Highlights in Infettivologia (dall'ORL in giù...) - *F. Marchetti*
- 16.00** Il caso della dott.ssa *L. Sebastiani* commentato dall'esperto
- 16.20** Il caso del dott. *M. Capitoli* commentato dall'esperto
- 16.40** Un farmaco "ai raggi X": il fegato visto attraverso l'acido ursodesossicolico - *G. Maggiore*
- 17.45** **Gruppi di lavoro**
- Con il chirurgo - *J. Schleaf*
 - Con l'endocrinologo - *M. Maghnie*
 - Con l'infettivologo - *F. Marchetti*
 - Con l'epatologo - *G. Maggiore*

Sabato 17 settembre

- 9.00** Highlights in Medicina Legale - *P. Benciolini*
- 10.00** Il caso del dott. *F. Fusco* commentato dall'esperto
- 10.20** Il caso del dott. *S. Bianchi* commentato dall'esperto

10.40 Ultime notizie dalla Società di... - *A. Ventura*

11.45 Gruppi di lavoro

- Con il medico legale - *P. Benciolini*
- Con il gastroenterologo - *A. Ventura*
- Con l'oculista - *R. Frosini*
- Con l'esperto di vaccinazioni - *G. Bartolozzi*

- 15.00** Highlights in Medicina d'Urgenza - *E. Barbi*
- 16.00** Il caso del dott. *B. Amoroso* commentato dall'esperto
- 16.20** Il caso del dott. *G. Troianiello* commentato dall'esperto
- 17.15** Una ora e mezza (o anche di più...) di Novità e discussione con il prof. *F. Panizon*

SEGRETERIA SCIENTIFICA: *E. Barbi, S. Bianchi, F. Marchetti, F. Panizon, F. Passalacqua, L. Sebastiani, G. Troianiello, A. Ventura*



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline sas
via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737-363586; Fax 040 7606590;
e-mail: congressi@quickline.it; <http://www.quickline.it>

Per questo convegno saranno richiesti i crediti formativi ECM

RACCOMANDAZIONE PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI DIFETTI CONGENITI

Si raccomanda che le donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di acido folico per ridurre il rischio di difetti congeniti.

È fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza.

Perché?

Sulla base di prove di efficacia ottenute in Paesi diversi dall'Italia (vedi *Bibliografia*), si può affermare che la regolare supplementazione di acido folico, iniziata prima del concepimento, riduce il rischio di difetti del tubo neurale (DTN) del 50-70% (nota 1). Tale supplementazione potrebbe anche ridurre il rischio di altri difetti congeniti nel loro insieme (riduzione stimabile intorno al 10-20%), tra cui alcuni relativamente comuni come le cardiopatie congenite e le labio-palatoschisi.

Quanto?

Per ottenere questi benefici, oltre a una alimentazione corretta ed equilibrata, ricca in frutta (es. arance, mandarini, clementine, succhi freschi di agrumi), verdura (es. spinaci, carciofi, indivia, bietta, broccoli, cavoli) (nota 2), è necessaria una supplementazione giornaliera, iniziata almeno un mese prima del concepimento, di almeno 0,4 mg (nota 3).

Nelle donne che presentano riconosciuti fattori di rischio per DTN e altre malformazioni suscettibili di riduzione del rischio con acido folico (es. precedente gravidanza esitata in DTN, anamnesi familiare positiva per malformazioni, diabete insulino-dipendente, epilessia) sono raccomandati 4,0-5,0 mg al giorno.

Quando? Per quanto tempo?

Poiché i più comuni e gravi difetti congeniti insorgono tra il concepimento e l'8a-12a settimana di gestazione, è necessario che la supplementazione inizi almeno un mese prima del concepimento e prosegua per tutto il primo trimestre di gravidanza (nota 4).

Note

(1) La stima attualmente più ragionevole per la popolazione italiana è del 30-40%, dato il tasso attuale dei DTN dello 0,75 per mille.

(2) La scarsa disponibilità in Italia di alimenti arricchiti con acido folico impedisce al momento attuale di aggiungere una raccomandazione per favorire un ampio uso di alimenti fortificati. L'argomento sarà oggetto di revisione della raccomandazione non appena, come auspicabile, si modificasse tale situazione.

(3) La dose giornaliera efficace minima è di 0,4 mg al giorno; dosaggi superiori, fino ad un massimo di 5 mg al giorno, potrebbero fornire una riduzione del rischio più elevata. **È sconsigliato superare i 5 mg/die.** La prescrizione di dosaggi superiori a 1 mg al giorno dovrebbe essere effettuata tenendo presenti i problemi legati alla carenza di vitamina B12. La scelta del prodotto da consigliare deve tener conto della regolare disponibilità locale e del costo.

(4) La supplementazione con acido folico, che può avere durata variabile prima del concepimento, da 1 mese a qualche anno, ai dosaggi consigliati riduce il rischio di ipovitaminosi (clinica e sub-clinica) da carenza di acido folico, non presenta effetti collaterali indesiderati, e potrebbe fornire un vantaggio nella prevenzione di alcune patologie (es. trombosi delle vene profonde, ictus, infarto, tumori del colon, aborto, patologie della placenta).

Bibliografia di riferimento

Bortolus R. L'assunzione periconcezionale di acido folico. *Medico e Bambino* 2003;22:645-50.

Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999;341(20):1509-19.

Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet* 2004;125C(1):12-21.

Folic Acid: from research to public health practice. Report of a working group convened by WHO Europe and the Istituto Superiore di Sanità (Rome, Italy) on Policies for the Prevention of Congenital Disorders. Rome, 11-12 November 2002, Rapporti ISTISAN. A cura di D. Taruscio.

Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001056.

Oakley GP Jr. Inertia on folic acid fortification: public health malpractice. *Teratology* 2002;66(1):44-54.

Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358(9298):2069-73. Erratum in: *Lancet* 2002;359(9306):630.