



Preconception health and care

Experiences in The Netherlands and in Italy

Aula Salviati, Ospedale Bambino Gesù, Roma
27 Gennaio 2011 8:30–13:30

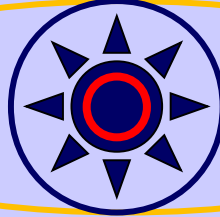


RANDOMIZED CLINICAL TRIAL ON THE EFFICACY OF 4.0 vs 0.4 MG/DAY OF FOLIC ACID SUPPLEMENTATION TO PREVENT THE OCCURRENCE OF CONGENITAL MALFORMATIONS

Renata Bortolus^{1,2} and THE ITALIAN FOLIC ACID TRIAL STUDY GROUP

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

²Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity - ICBD, Roma



**“Randomized clinical trial
to evaluate the efficacy of 4.0 mg/day vs 0.4 mg/day
of folic acid to prevent the occurrence
of congenital malformations”**



BACKGROUND

- ✓ Strong evidence shows that a supplementation of folic acid (FA) during the periconception period reduces the risk of neural tube defects (NTD).
- ✓ Secondary analysis of the Hungarian randomized clinical trial (RCT) and some observational studies suggest that this supplementation can also reduce the risk of other congenital malformations (CM) as well as other adverse reproductive outcomes.
- ✓ In all countries with an efficient health organization an official recommendation to all women has been issued to increase FA intake (0.4 mg/day) during the fertile age or the periconception period.



BACKGROUND

- ✓ Everywhere the 4.0 mg/day dose is recommended for women with high risk for NTD (and other CM).
- ✓ The 4.0 mg/day regime is often used in many European countries (e.g.: Italy, Spain, Hungary) by women not presenting a high risk.
- ✓ Some observational studies suggest that, compared to the standard dose of 0.4 mg/day, higher dose of FA (4.0 mg/day) could reduce the risk of NTD in a higher proportion of pregnancies and possibly of other birth defects.



BACKGROUND

- ✓ To evaluate the hypothesis that 4.0 mg/day of FA is more useful, an RCT vs placebo is not feasible because all women must assume 0.4 mg/day.
- ✓ There are only two possibilities:
 - observational studies (low evidence)
 - double-blind RCT of 4.0 vs 0.4 mg/day (high evidence).
- ✓ The RCT needs a huge sample size (around 70.000 pregnancies).



BACKGROUND

- ✓ One possible solution is to promote a pilot study and then a prospective meta-analysis of many RCTs, independently conducted by the various research groups and using similar design and procedures.
- ✓ The RCT conducted in UK by MRC or in Hungary by Czeizel had a duration of about 8 years.
- ✓ We present here the pilot RCT that is carried out in the Veneto Region (North East of Italy) through a grant of the Italian Medicines Agency and encourage other research groups to promote similar RCT.





Folic Acid

Randomized Clinical Trial



AIFA - Italian Medicines Agency
Call for the independent research

OBJECTIVES

- ✓ To **promote a formal preconception counseling** offered according to specific and updated procedures.
- ✓ To **conduct an RCT** of efficacy of periconception supplementation of 4.0 mg/day of FA vs 0.4 mg/day in a sample of women, adequate to the human and economic resources available, and using **the frequency of CM as primary outcome indicator**.
- ✓ To promote the replication of this study or studies similar to this in Italy and other countries, thus allowing a **prospective meta-analysis** useful to obtain more valid data in a few years.

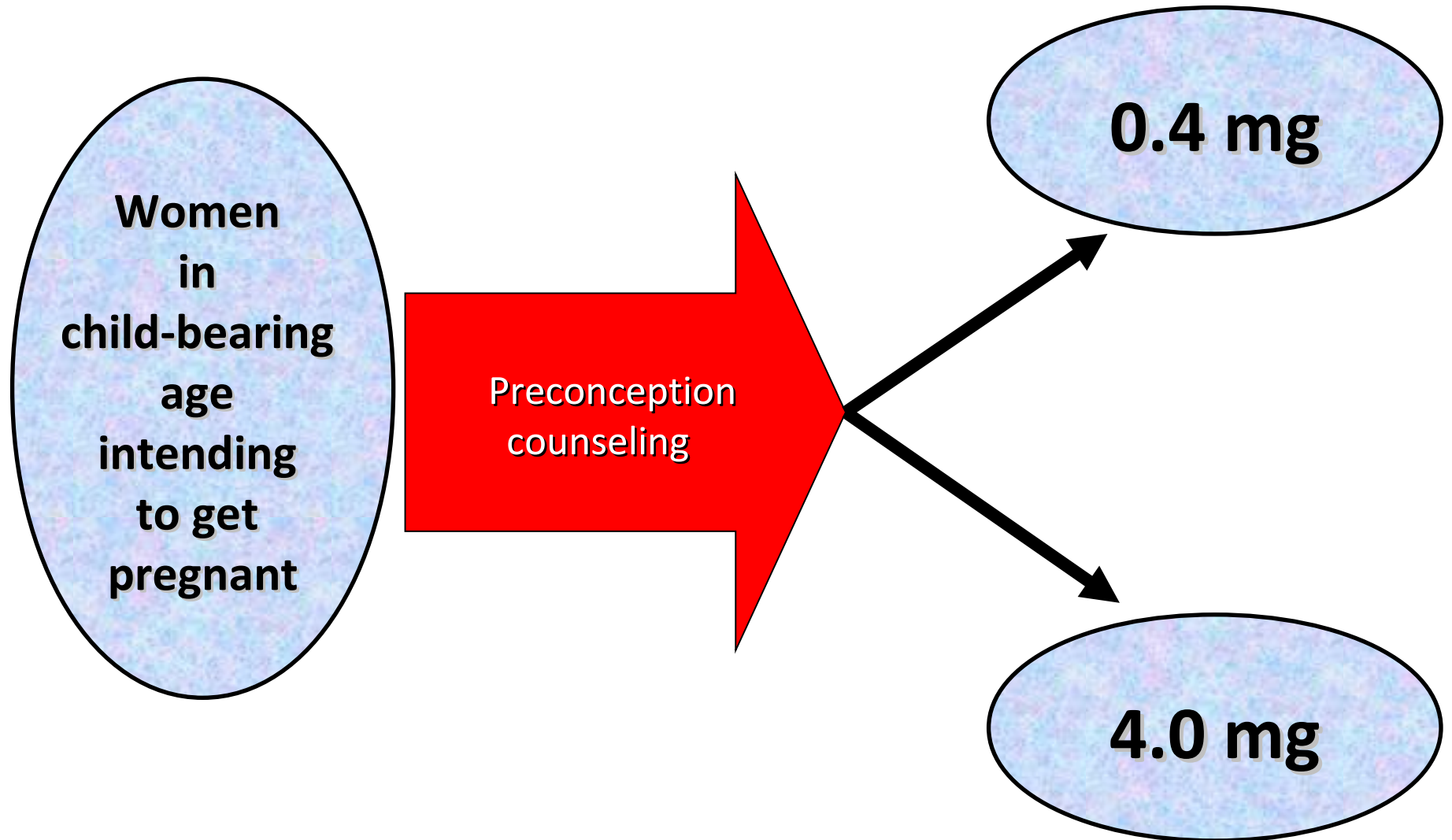


STUDY DESIGN

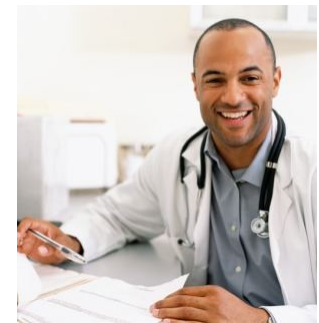
- ✓ The study evaluates the overall rate of CM and that of selected ones, miscarriage, recurrent abortion, pre-eclampsia, abruptio placentae, small-for-gestational age, preterm birth and twinning in a group of women intending to get pregnant.
- ✓ All women in this ongoing study received extensive preconception counseling and were randomly assigned, using a double-blind procedure, to consume either a supplement of FA with 4.0 mg or with 0.4 mg daily.
- ✓ After randomization, women are contacted quarterly to evaluate compliance, pregnancy status, pregnancy outcome, and health status of live births until one year of age.



Randomized clinical trial



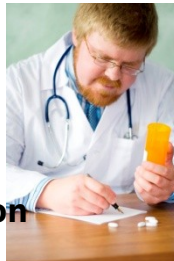
Veneto Region Protocol Highlights



Informed Consent



Randomization



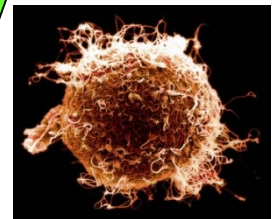
Pills given

0.4 or 4.0

4 + 8 + 12 months Interviews

No Conc after 12 mo.

Out



Conception

Preconception Counseling



Pregnancy

16 + 24 weeks Interviews



Fetus or Newborn Clinical Evaluation

1 + 3 + 12 mo. Pediatric evaluation



UPDATE

- ✓ The organization of the study required almost **three years** since its approval.
- ✓ Currently **34 Preconception Counseling and Recruitment Centres** are involved, in the Veneto Region and **360** women have been randomized.

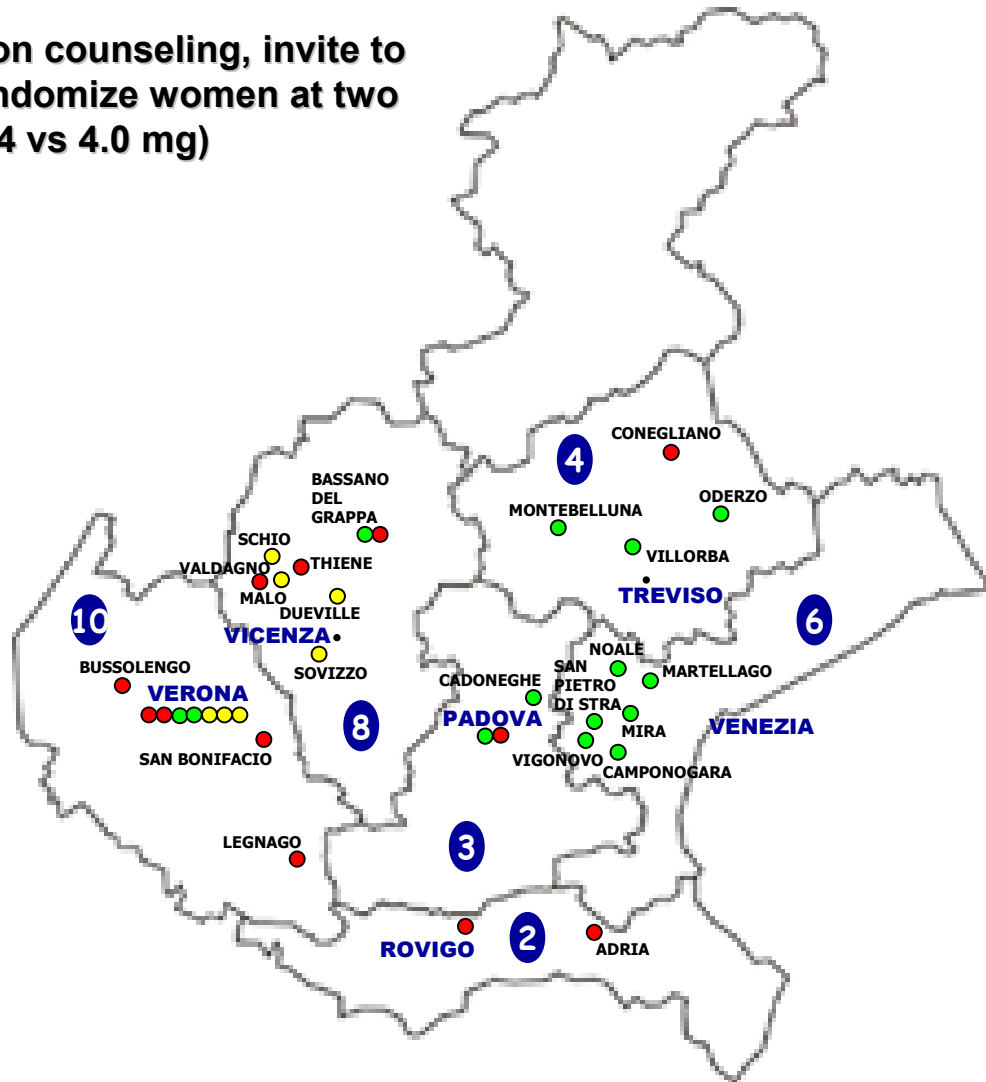


FOLIC ACID TRIAL - AIFA

Centres that offer preconception counseling, invite to participate to the study and randomize women at two different doses of folic acid (0.4 vs 4.0 mg)



- HOSPITAL
- FAMILY HEALTH CENTRE
- GENERAL PRACTITIONER



NUMBER OF CENTRES: 34

(33 centres in Veneto + 1 in Lombardia)



PENSI A UNA GRAVIDANZA?



**RIVOLGITI AL CENTRO PIU' VICINO
PER ESEGUIRE GRATUITAMENTE
IL COUNSELING PRECONCEZIONALE
E PARTECIPARE ALLO "STUDIO ACIDO FOLICO"**



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA VERONA

POLICLINICO GB ROSSI (BORGO ROMA)

Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia - P.le Scuro 10, 37134 Verona
Ambulatorio 34 dei Poliambulatori
tel. 045.8124407/4408 tutti i giorni

OSPEDALE CIVILE MAGGIORE (BORGO TRENTO)

Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia - P.le Stefani 1, 37126 Verona
Day Hospital Ginecologia (Maternità)
tel. 045.8122707 dal lunedì al giovedì ore 9.00-11.00

ULSS 20

CONSULTORIO FAMILIARE - via Poloni 1, 37122 Verona
tel. 045.596384

CONSULTORIO FAMILIARE - via del Capitel 22, 37131 Verona
tel. 045.8787797 (solo mattina) dal lunedì al venerdì

AMBULATORIO Dott. Angelo Guido - via Cefalonia 9, 37126 Verona
tel. 045.8343965

AMBULATORIO Dott. Emilio Mascalzoni - via Medici 4, 37126 Verona
tel. 045.8344044

AMBULATORIO Dott.ssa Laura Valotto - via Nicola Mazza 75, 37129 Verona
tel. 045.8032063

POLO OSPEDALIERO DI SAN BONIFACIO

Unità Operativa Ginecologia e Ostetricia - via Camporosolo, 37047 San Bonifacio (VR)
tel. 045.6138692 dal lunedì al venerdì ore 11.00-13.00

ULSS 21

OSPEDALE DI LEGNAGO

Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia - via Pianella 1, 37045 Legnago (VR)
tel. Dott. Morandini 340.0056463

ULSS 22

OSPEDALE DI BUSSOLENCO

Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia - via Ospedale, 37012 Bussolengo (VR)
Ambulatorio Ginecologia
tel. 045.6338181 dal lunedì al venerdì ore 8.30-16.30

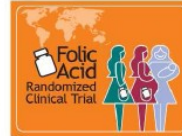
Are you thinking of becoming pregnant?
Refer to the nearest centre for a free preconception counseling and to participate in the Folic Acid Trial



PENSI A UNA GRAVIDANZA?



RIVOLGITI AL CENTRO PIU' VICINO
PER ESEGUIRE GRATUITAMENTE
IL *COUNSELING* PRECONCEZIONALE
E PARTECIPARE ALLO "STUDIO ACIDO FOLICO"



ULSS 3

OSPEDALE DI BASSANO DEL GRAPPA

Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia - via dei Lotti 40, 36061 Bassano del Grappa (VI)
tel. 0424.888675 dal lunedì al venerdì ore 13.00-15.00
0424.889149 lunedì ore 10.30-12.00
0424.888670 mercoledì 8.30-12.00

CONSULTORIO FAMILIARE

via Cereria 14/b Palazzina F, 36061 Bassano del Grappa (VI)
tel. 0424.885191 dal lunedì al venerdì ore 9.00-13.00

ULSS 4

OSPEDALE DI THIENE

Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia - via Boldrini 1, 36016 Thiene (VI)
Centro Unico Prenotazioni tel. 0445.388300 dal lunedì al venerdì ore 8.00-18.00

AMBULATORIO Dott. Gianpietro Piazza - via Santissima Trinità 95/a, 36015 Schio (VI)
tel. 0445.531909 tutti i giorni

AMBULATORIO Dott.ssa Chiara Tresso - via Peuerbach 23, 36034, Malo (VI)
tel. 0445.589140 lunedì, mercoledì, giovedì ore 12.30-14.00

ULSS 5

OSPEDALE DI VALDAGNO

Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia - via G. Galilei 5, 36078 Valdagno (VI)
1° Piano Ospedale Nuovo
tel. 0445.484141/484108 dal lunedì al venerdì ore 13.30-15.30

ULSS 6

AMBULATORIO Dott. Enrico Ioverno - via Monte Verena 26, 36031, Dueville (VI)
tel. 345.8017945 dal lunedì al venerdì ore 9.00-12.00 e 15.00-18.00

AMBULATORIO Dott. Renato Ruffini - via degli Alpini 36, 36050, Sovizzo (VI)
tel. 0444.1802160

Are you thinking of becoming pregnant?
Refer to the nearest centre for a free preconception counseling and to participate in the Folic Acid Trial



PROSPECTIVE META-ANALYSIS

<http://www.cochrane.org/docs/pma.htm>



Countries that have already decided to start a similar RCT

- Northern Netherlands

- Denhard de Smit, Martina Cornel, Mireille van Poppel, Hermien de Walle, LTW de Jong-van den Berg
- The study was approved and started on January 1, 2011



- Hungary, Budapest

- Andrew Czeizel
- The research group is interested but needs support and FA pills





EXPERT ADVISORY COMMITTEE

Dr. RJ Berry National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, CDC Atlanta, USA

Dr. 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

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

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

Dr. 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

RCT TO EVALUATE THE EFFICACY OF HIGH DOSE OF FOLIC ACID TO PREVENT THE OCCURRENCE OF BIRTH DEFECTS: A FURTHER OPPORTUNITY TO PROMOTE PRECONCEPTION CARE



AIFA – ITALIAN MEDICINES AGENCY
Call for the independent research



BORTOLUS R¹, MASTROIACOVO P², BOTTO LD³, PARAZZINI F⁴, TREVISANUTO D⁵, ZANCONATO G¹, BENETOLLO P¹, COMPOSTELLA FA⁶ on behalf of the ITALIAN FOLIC ACID TRIAL STUDY GROUP

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ²Alessandra Lisi International Centre of Birth Defects and Prematurity-ICBD, Rome; ³Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, University of Utah, USA; ⁴Prima Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università di Milano, Milan; ⁵Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padua ; ⁶Agenzia Regionale Socio Sanitaria del Veneto, Venice

General Coordinating Centre: Renata Bortolus, Francesca Filippini, Paola Bertoni, Adriana Chiarello, Antonella Noya di Lannoy, Federica Zantedeschi (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona), Emanuele Leoncini (ICBD, Roma).

Experimental Medicine Management: Giovanna Scroccaro, Marilisa Coati, Silvia Manfrè, Alessandra Compagni (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona).

Randomization Centres: Anna Angeli, Elena Mantovani (Borgo Roma Hospital, Verona), Vittorio Travagliati, Nikolaus Papadopoulos (Borgo Trento Hospital, Verona), Andrea Baffoni, Michaela Bertezolo (Conegliano Hospital), Debora Balestreri, Elena Benassi (S Bonifacio Hospital), Anna Casaro (Family Health Centre, Padova), Elena Cesari (Gallarate Hospital), Erich Cosmi, Silvia Visentin (Azienda Ospedaliera-Università, Padova), Enrico Di Mambro (Adria Hospital), Carlo Failli, Maurizia Marzolini, Nedelia Minisci (Family Health Centre Montebelluna, Oderzo, Villorba), Francesco Giorgino, Gerardo Guida, Daniela Licori, Marina Matterazzo, Maria Grazia Salviato, Anna Sandri (Family Health Centre S. Pietro di Strà, Noale, Camponogara, Mira, Martellago, Vigonovo), Claudia Guaraldi (Valdagno Hospital), Angelo Guido, Emilio Mascalzoni, Laura Valotto (General Practitioners, Verona), Enrico Ioverno (General Practitioner, Dueville), Gianfranco Jorizzo, Gaetana Cirelli (Thiene Hospital), Paola Lanza, Anna De Toni (Bassano del Grappa Hospital), Simonetta Marinangeli (Family Health Centre, Bassano del Grappa), Achille Morandini (Legnago Hospital), Graziella Mortaro, Patrizia Rosi (Family Health Centre, Verona), Claudia Scarduelli, Federica Alagna (Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano), Gian Pietro Piazza (General Practitioner, Schio), Renato Ruffini (General Practitioner, Sovizzo), Chiara Tresso (General Practitioner, Malo), Laura Zivelonghi (Bussolengo Hospital).



www.folictrial.org



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, ipo-agenesie degli arti, onfalocoele, atresia anale e la **sindrome di Down**.

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.

[CONTINUA A LEGGERE](#)

Publicazioni

Introduzione

Un'introduzione allo Studio

Obiettivi

Gli obiettivi primari e secondari dello studio

Disegno

Il disegno dello studio

Aspetti operativi

Lo studio in pratica

Conclusioni

Oltre lo Studio

Per le coppie

Informazioni per le donne e per le coppie

Titolo dello studio

Efficacia di dosaggi elevati di acido folico nel prevenire l'occorrenza delle malformazioni congenite.

Trial clinico randomizzato nelle donne in età fertile che programmano la gravidanza: 4 mg vs 0,4 mg di acido folico. Studio pilota di fattibilità e promozione di una metanalisi prospettica internazionale.

Scarica la **flow-chart** dello studio (40 kB)

INTERVISTE

Raccogliamo in questa sezione interviste sui temi del counseling preconcezionale, dell'acido folico e dello Studio Acido Folico in corso in Veneto, fatte a specialisti del settore e promotori dello Studio.

Gyneva.it: Acido Folico. Quando, come e perché

Intervista a Pierpaolo Mastroiacovo, direttore dell'International Centre on Birth Defects and Prematurity (ICBD), centro collaboratore OMS.

Genitoripiù: promozione dell'assunzione dell'acido folico

Intervista a Renata Bortolus, ginecologa, responsabile Ricerca Nazionale Acido Folico, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.

Genitoripiù per l'acido folico

Intervista a Renata Bortolus, ginecologa, responsabile Ricerca Nazionale Acido Folico, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.

PER LE COPPIE

CHE COS'È L'ACIDO FOLICO?

L'acido folico è una vitamina che appartiene al gruppo B.

I folati sono presenti in una grande varietà di alimenti. Le fonti più ricche sono il **fegato**, verdure come **spinaci, carciofi, lattuga, broccoli, fagioli**, frutta come **arance o mandarini**. La maggior parte dei folati presenti negli alimenti è instabile ma, nonostante questo, **la nostra alimentazione copre di solito le richieste quotidiane dell'organismo**.

Vi sono delle condizioni, come ad esempio la **gravidanza**, nelle quali il **fabbisogno di questa vitamina aumenta**. È indispensabile, in questo caso, che un **maggior apporto di acido folico sia disponibile all'embrione sin dal momento del concepimento**.

[PER SAPERNE DI PIÙ](#)

FOLINKS

- » [Acp.it](#)
- » [Genitoripiù.it](#)
- » [Gyneva.it](#)
- » [Medicoebambino.com](#)
- » [Partecipasalute.it](#)
- » [Pensiamociprima.net](#)
- » [Pensiero.it](#)
- » [Ricerca&Pratica.it](#)
- » [Salute.gov.it](#)
- » [Saperidoc.it](#)

SEARCH

Enter search keyword

[SUBMIT](#)

CONTATTI

Coordinamento Generale dello Studio

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
acido.folico@ospedaleuniverona.it
tel 045/8126898

Thanks

