

Prevenzione dei difetti congeniti

**Più acido folico,
niente fumo,
uso giudizioso dei farmaci**

Napoli 9 Maggio 2003

Introduzione ai temi

Pierpaolo Mastroiacovo

Professor of Pediatrics

Director **ICBD** – International Centre on Birth Defects, Roma

Obiettivo:

Fornire alcuni spunti di riflessione; approfittare degli esperti che abbiamo intorno al tavolo per porre domande

- Generoso Andria
- David Erickson
- Dante Baronciani
- Elisabeth Robert-Gnansia
- Lorenzo D Botto
- Gioacchino Scarano
- Andre Czeizel
- Domenica Taruscio

Sommario

- Alcuni pro-memoria
- Come prevenire i difetti congeniti
 - Tre raccomandazioni specifiche
 - Ulteriori raccomandazioni
- Conclusioni e qualche stima

Difetto congenito

Anomalia, fisica o funzionale

- che compromette lo stato di salute del feto, neonato, bambino
- dovuta, o favorita, da un'alterazione genetica o da un fattore nocivo per lo sviluppo embrio-fetale (o dalla loro interazione)
- evidente durante la vita intrauterina, alla nascita o durante i primi anni di vita

Esempi di Difetti Congeniti

- Acondroplasia
- Autismo
- Fibrosi cistica
- Ipotiroidismo
- Labioschisi
- Leucemia
- Mucopolisaccaridosi
- Malattia di Gaucher
- Paralisi cerebrale
- Piede torto
- Ritardo dell'accrescimento intrauterino
- Ritardo o deficit cognitivo
- SIDS
- Spina bifida
- Trisomia 21
- Sindrome Aarskog
- Sindrome ndd

Le condizioni sottolineate sono esempi di malformazioni o sindromi malformative

Prevenzione

- **Primaria**
 - La causa (o il fattore di rischio) è nota e può essere eliminata o controllata efficacemente.
 - Es.: rosolia congenita, difetti dovuti a farmaci
- **Secondaria**
 - La diagnosi presintomatica è possibile ed esiste un trattamento efficace per impedire lo sviluppo dei sintomi.
 - Es.: ipotiroidismo, fenilchetonuria
- **Terziaria**
 - Alcune complicanze della malattia sono note, possono essere individuate precocemente, è possibile evitare che si manifestino nella loro usuale gravità.
 - Es.: contratture articolari nelle paralisi cerebrali

Vera prevenzione (primaria) di un difetto congenito

Il controllo, o l'eliminazione, della causa o del fattore di rischio, prima o durante la gravidanza,

consente al neonato di nascere sano,

senza il difetto congenito che altrimenti avrebbe potuto avere.

Vera prevenzione (primaria) di un difetto congenito

La prevenzione vera può essere resa obbligatoria o comunque oggetto di normative tendenti a indurre obbligatoriamente comportamenti utili alla salute umana (es.: fumo, ritiro dal libero commercio di un farmaco, vaccinazioni)

Falsa prevenzione di un difetto congenito

La diagnosi molto precoce del difetto, in fase prenatale, consente alla coppia di valutare se interrompere la gravidanza.

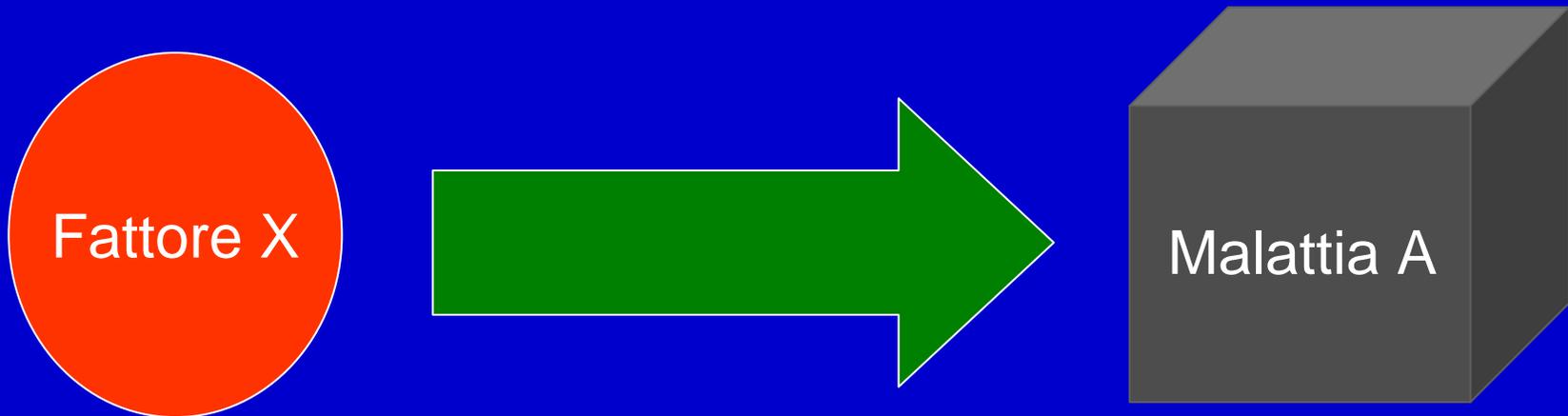
L'eventuale interruzione impedisce la nascita del feto affetto, ma ... la malattia purtroppo si era già determinata.

E' stato eliminato il malato, non la malattia.

Quali sono i difetti congeniti che si possono prevenire ?

- Tutti quelli di cui è nota la causa o il fattore di rischio

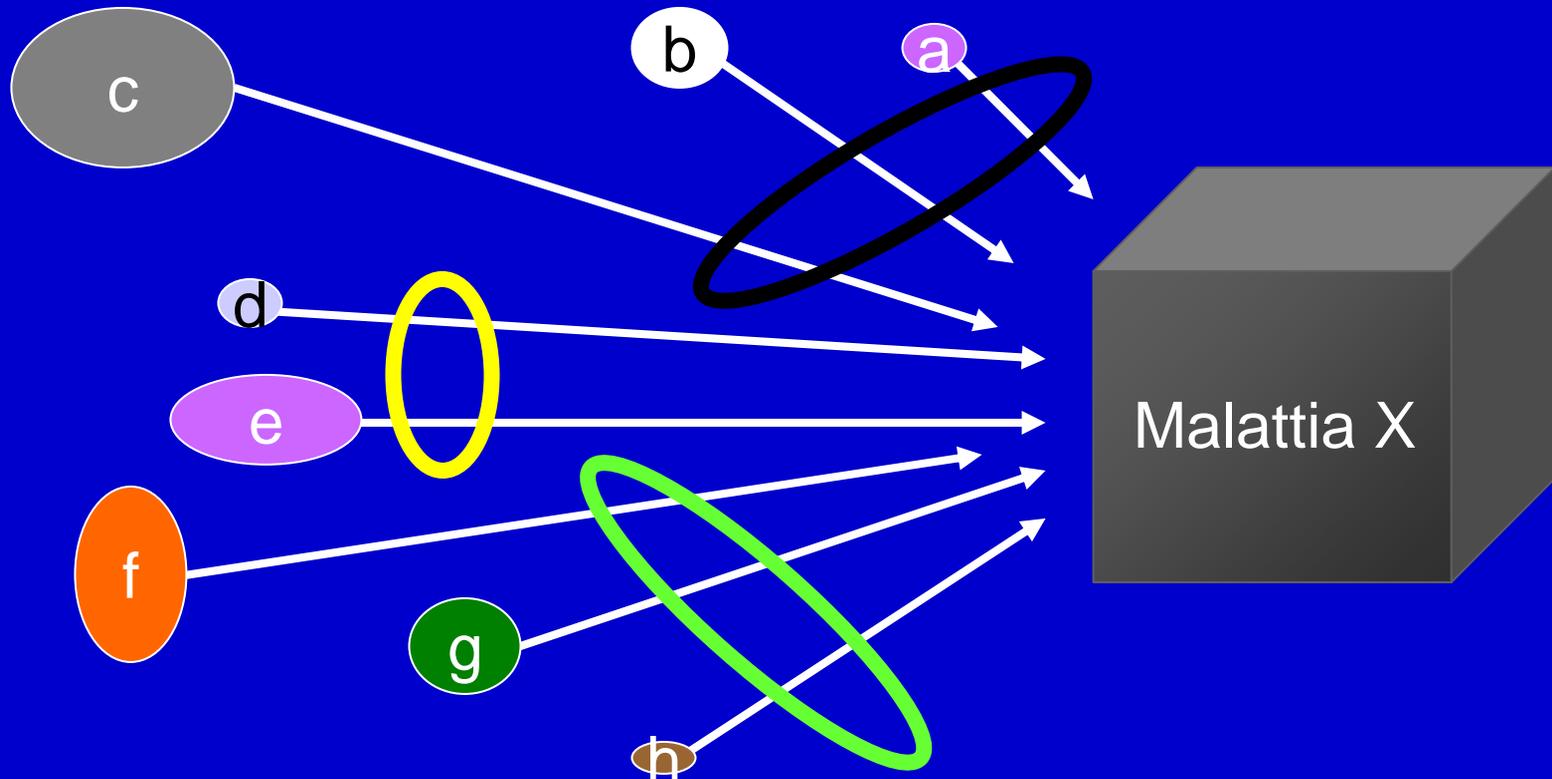
Cause e fattori di rischio



Malattie mono – fattoriali, effetto invariabile di uno specifico fattore, necessario e sufficiente, a causare la malattia sono rare.

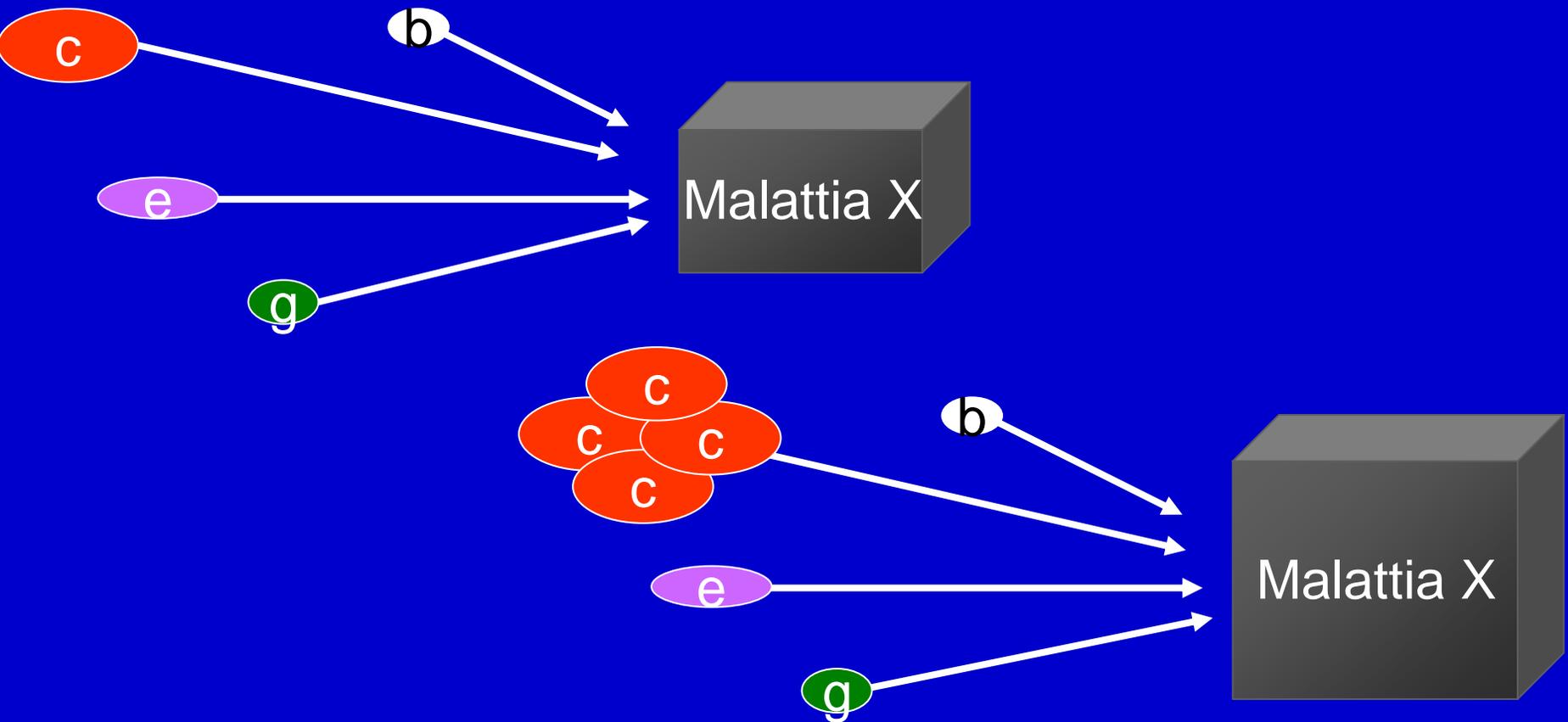
Es.: caduta dal 10° piano; esposizione al virus del morbillo per un bambino non vaccinato.

Cause e fattori di rischio



Più spesso le malattie sono il risultato di con-cause o fattori rischio di vario tipo e natura e con peso “causale” diverso.

Cause e fattori di rischio

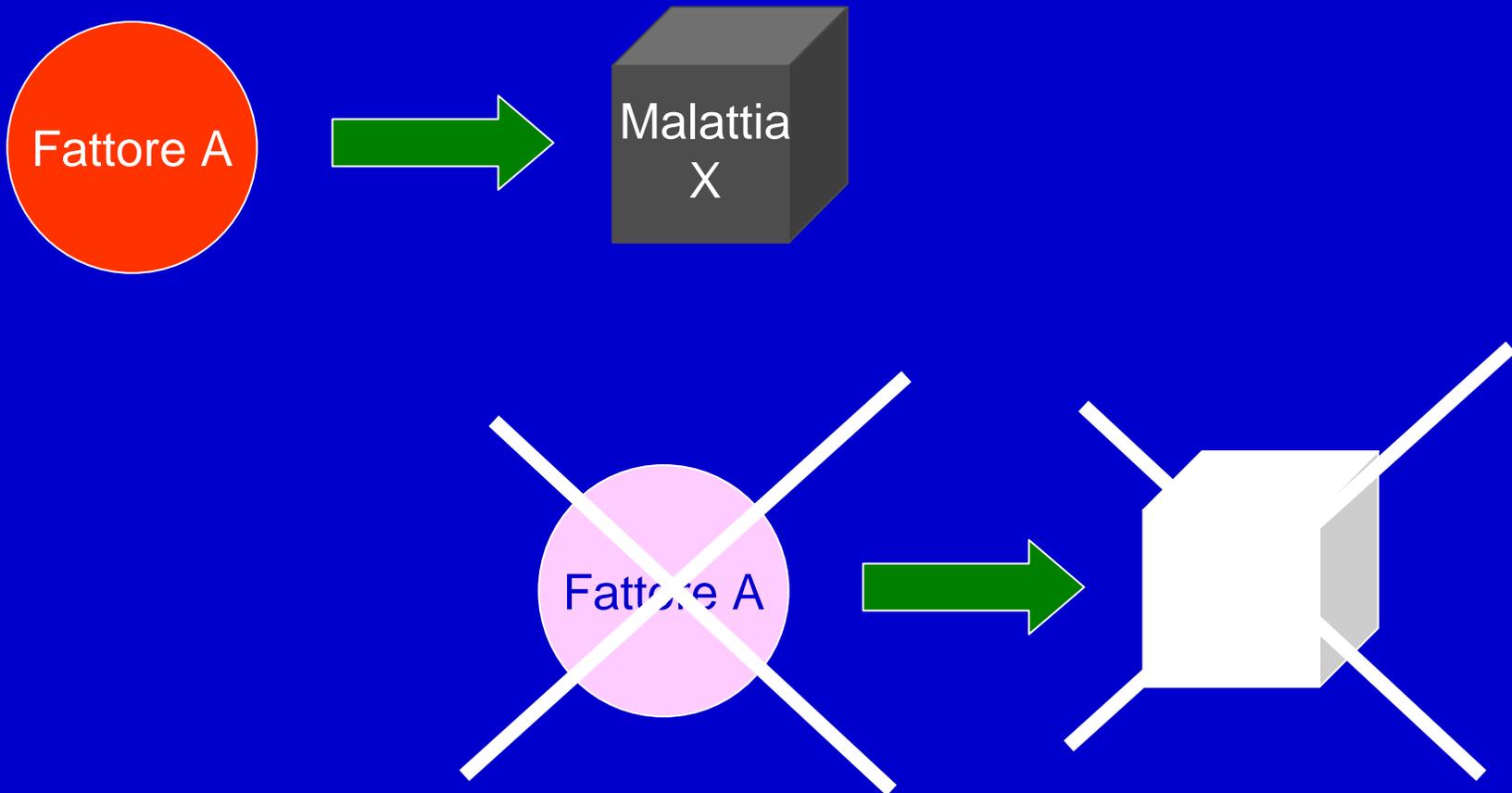


Va sottolineato che “il peso globale” di ogni fattore di rischio, e quindi l’influenza sulla malattia, dipende da:

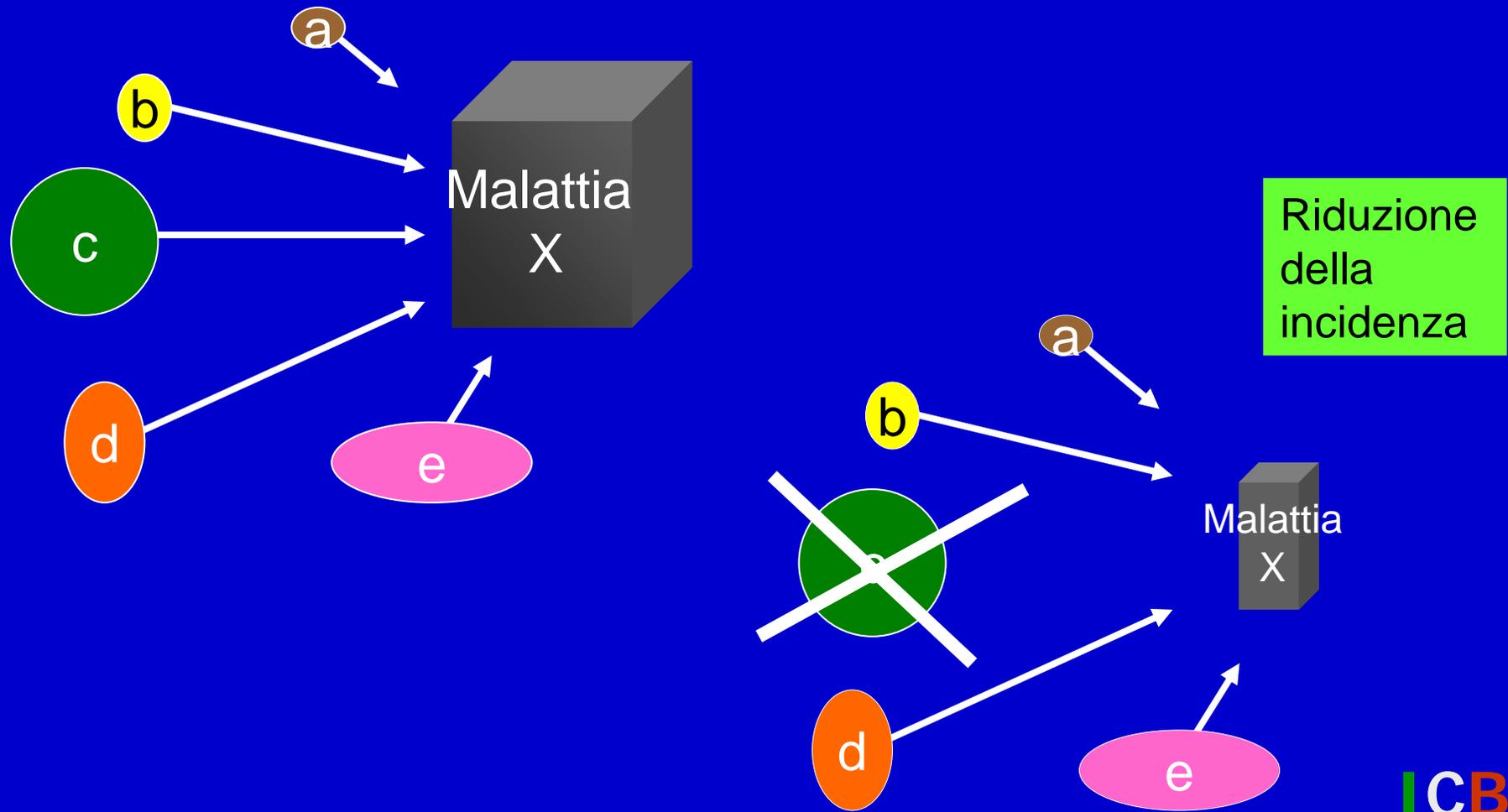
“peso causale” (Rischio Relativo)

diffusione nelle diverse popolazioni (Prevalenza)

Effetto del controllo efficace di una causa o fattore di rischio



Effetto del controllo efficace di una causa o fattore di rischio



Quali sono i difetti congeniti che si possono prevenire ?

- Tutti quelli di cui è nota la causa o il fattore di rischio
- Facendo attenzione a non confondere causa con meccanismo

Cause e meccanismi



Causa



Meccanismo



Effetto

Fattore di rischio

Età materna avanzata,
Immodificabile e non utilizzabile
per una prevenzione primaria

Risultato :

**La sindrome Down
non è prevenibile**

Cause e meccanismi



Causa



Meccanismo



Effetto

Fattore di rischio

Età paterna avanzata,
Immodificabile e non utilizzabile
per una prevenzione primaria

Risultato :

**L' acondroplasia
non è prevenibile**

Come prevenire i difetti congeniti

... un altro pro - memoria

Come prevenire i difetti congeniti

1. Aiutare le proprie pazienti a programmare la gravidanza.
2. Proporre in più sedute una consulenza preconcezionale per :
 - Ridurre il rischio naturale di avere un bambino con certi difetti congeniti
 - Fornire alcune indicazioni sulle possibilità di predizione di alcune malattie genetiche
 - Spiegare possibilità e limiti dei controlli durante la gravidanza

L'immagine da ricordare : l'Annunciazione



Piero della Francesca 1415 – 1492
Arezzo Chiesa di San Francesco



Piero della Francesca 1415 – 1492
Monterchi (Arezzo)

Aggiornarsi sull'argomento

Allaire AD, Cefalo RC Preconceptional health care model Eur J Obstet Gynec Reprod Biol 1998 Jun;78(2):163-8.

Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR 1992;41

Floyd RL, Ebrahim SH, Boyle CA, Gould DW. Observations from the CDC. Preventing alcohol-exposed pregnancies among women of childbearing age: the necessity of a preconceptional approach. J Womens Health Gend Based Med. 1999 Jul-Aug;8(6):733-6.

Moos MK. Preconceptional health promotion: a health education opportunity for all women. Women Health. 1989;15(3):55-68.

Nutrition during pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 179--April 1993.

Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 5th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.

Brundage CS. Preconception health care. Am Fam Physician 2002; 65:2507-14.

Sommario

- Alcuni pro-memoria
- Come prevenire i difetti congeniti
 - ***Tre raccomandazioni specifiche***
 - Ulteriori raccomandazioni
- Conclusioni e qualche stima

1

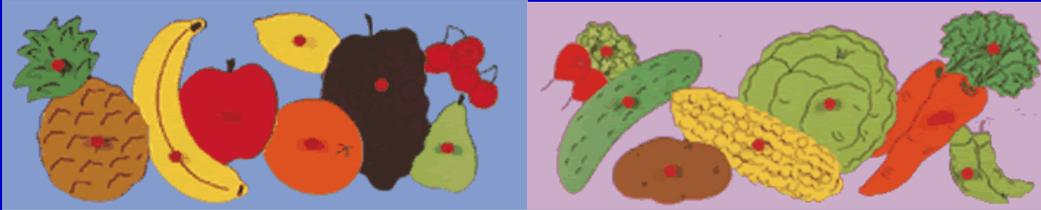
Più acido folico

A tutte le donne in età fertile, aperte alla procreazione, raccomandare, ripetutamente

Più acido folico

Vitamina B9

Frutta e verdure, in abbondanza



Alimenti arricchiti
con acido folico

Compresse vitaminiche che contengano
nella dose giornaliera

- almeno 0,4 mg di acido folico
- meno di 3000 UI di Vitamina A



Più acido folico

..... per tutto il periodo
preconcezionale, fino a 10
settimane dopo il concepimento
(periodo peri-concezionale)

Il periodo peri-concezionale

Periodo preconcezionale + Periodo embrionale

Controllo fertilità rigoroso

No

Controllo fertilità blando

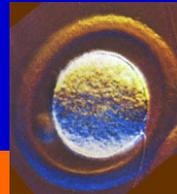
Oppure

Desiderio della gravidanza



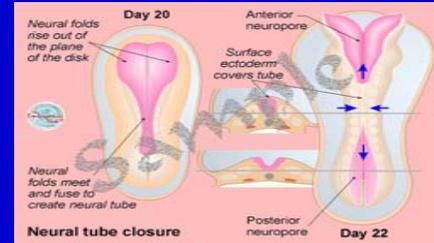
Ultima
mestruazione

Concepimento



Sviluppo dell'embrione

Sviluppo e chiusura del tubo neurale



Aspetto un bambino !!!

Settimane.. Mesi Anni

0 2

Settimane

Settimane

4 6 8 10



Acido folico Acido folico Acido folico Acido folico



Acido folico Acido folico Acido folico

Più acido folico nel periodo preconcezionale

- Su quali difetti è efficace ?
-
- Quali le prove di efficacia ?
 - Quanto acido folico ?
 - Con quali effetti sulla popolazione ?
 - Vi sono effetti collaterali ?

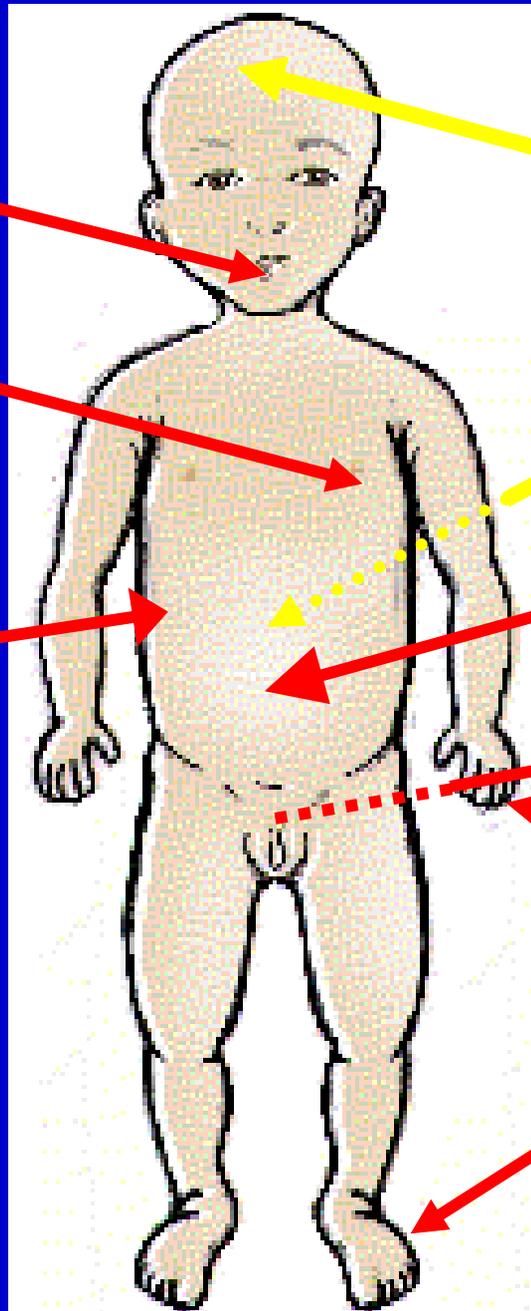
Labio e/o palatoschisi

Cardiopatie congenite:

- Conotruncali
- Pervietà Interventricolare
- Altre ?

Difetti renali

**Malformazioni
congenite
prevenibili con
acido folico**



**Anencephalia
Spina bifida**

Omfalocele

Atresia anale

**Ipo – genesie
degli arti**

Più acido folico nel periodo preconcezionale

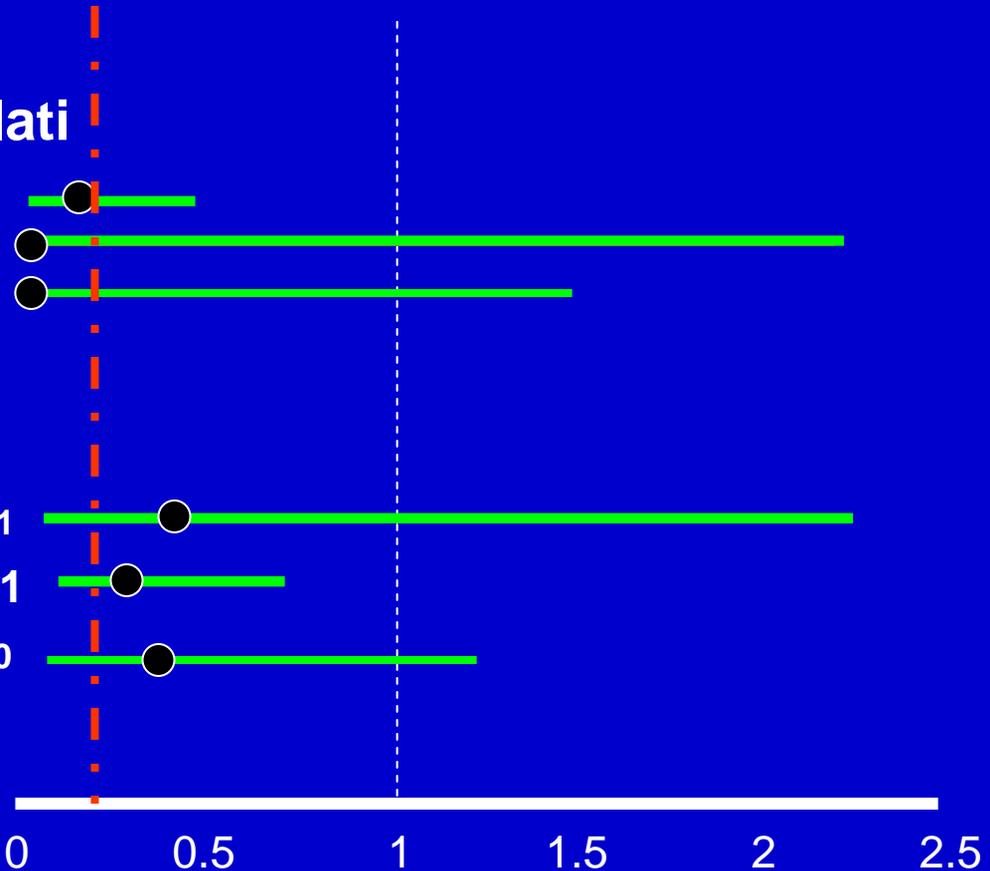
- Su quali difetti è efficace ?
 - Quali le prove di efficacia ?
-
- Quanto acido folico ?
 - Con quali effetti sulla popolazione ?
 - Vi sono effetti collaterali ?

Ricorrenza dei DTN.

Donne che hanno assunto acido folico (con o senza altre vitamine) nel periodo peri-concezionale

Studi di coorte controllati

Smithells, Inghilterra, '80,'83
Vergel, Cuba, '90
Kirke, Irlanda, '92



Riduzione
stimata
75-80%

Rischio Relativo Stimato e Intervallo di confidenza al 95%

Occorrenza dei DTN.

Donne che hanno assunto acido folico (con o senza altre vitamine) nel periodo peri-concezionale

Studi randomizzati



Studi di coorte - controllati



Studi caso - controllo



Riduzione stimata 50 - 70%

Studi di intervento su comunità



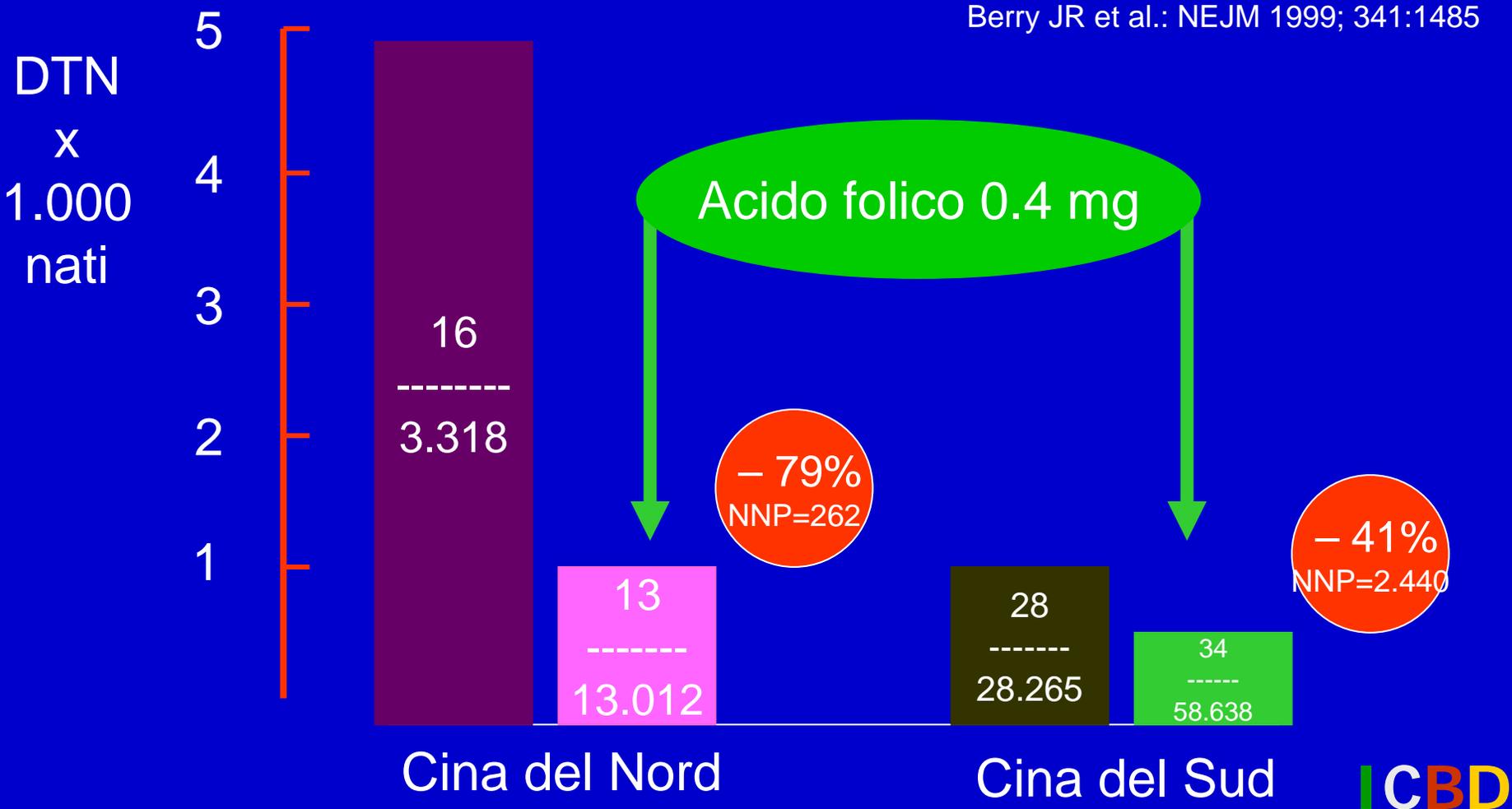
0 0.5 1 1.5 2 2.5

Estimated Relative Risk and 95 % Confidence Intervals

§ = presenza di vari bias

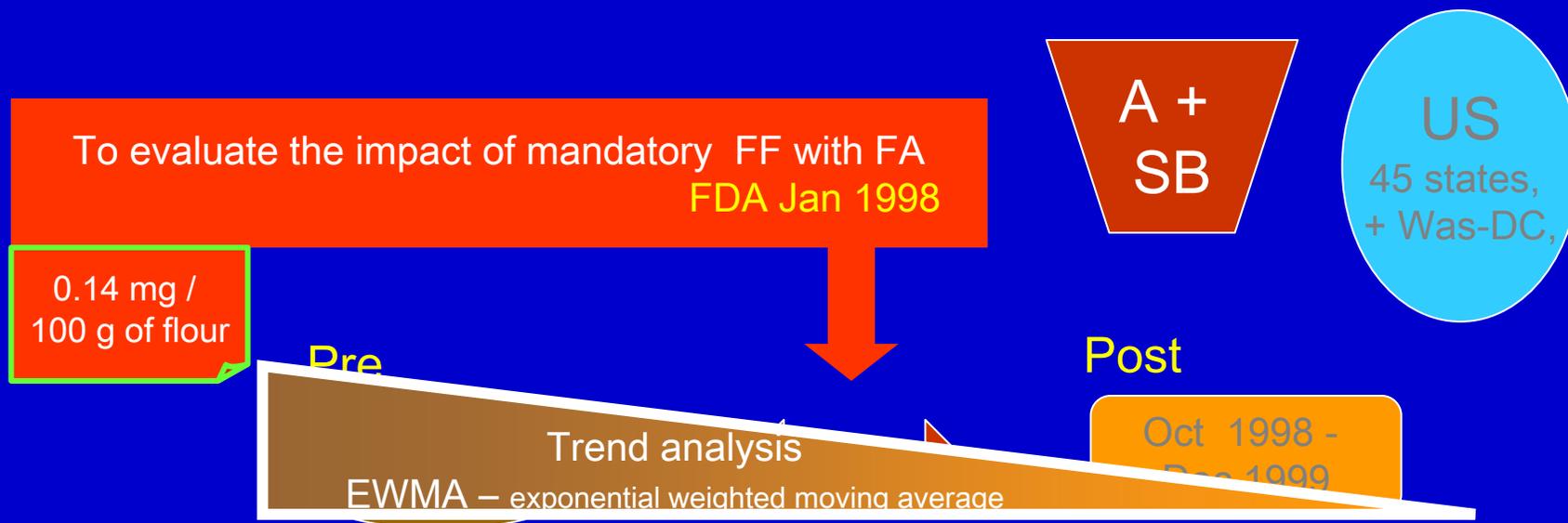
Studio di intervento su due comunità cinesi

Berry JR et al.: NEJM 1999; 341:1485



Decremento con fortificazione
di cereali, alimento comune in
alcuni paesi, es.: US, Canada

Honein MA et al.: Impact of folic acid fortification of the US food on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.



Birth certificates

Live
births

	Anen X 10.000	Sp Bif X 10.000	Total X 10.000
Pre	1.16	2.62	3.78
Post	1.03	2.02	3.05

Honein MA et al.: Impact of folic acid fortification of the US food on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.

Conclusions

A 19 % reduction in NTD birth prevalence occurred following folic acid fortification of th US supply. However, factors other than fortification may have contributed to this decline.

	Anen X 10.000	Sp Bif X 10.000	Total X 10.000
Pre	1.16	2.62	3.78
Post	1.03	2.02	3.05
P R	0.89 (*)	0.77	0.81

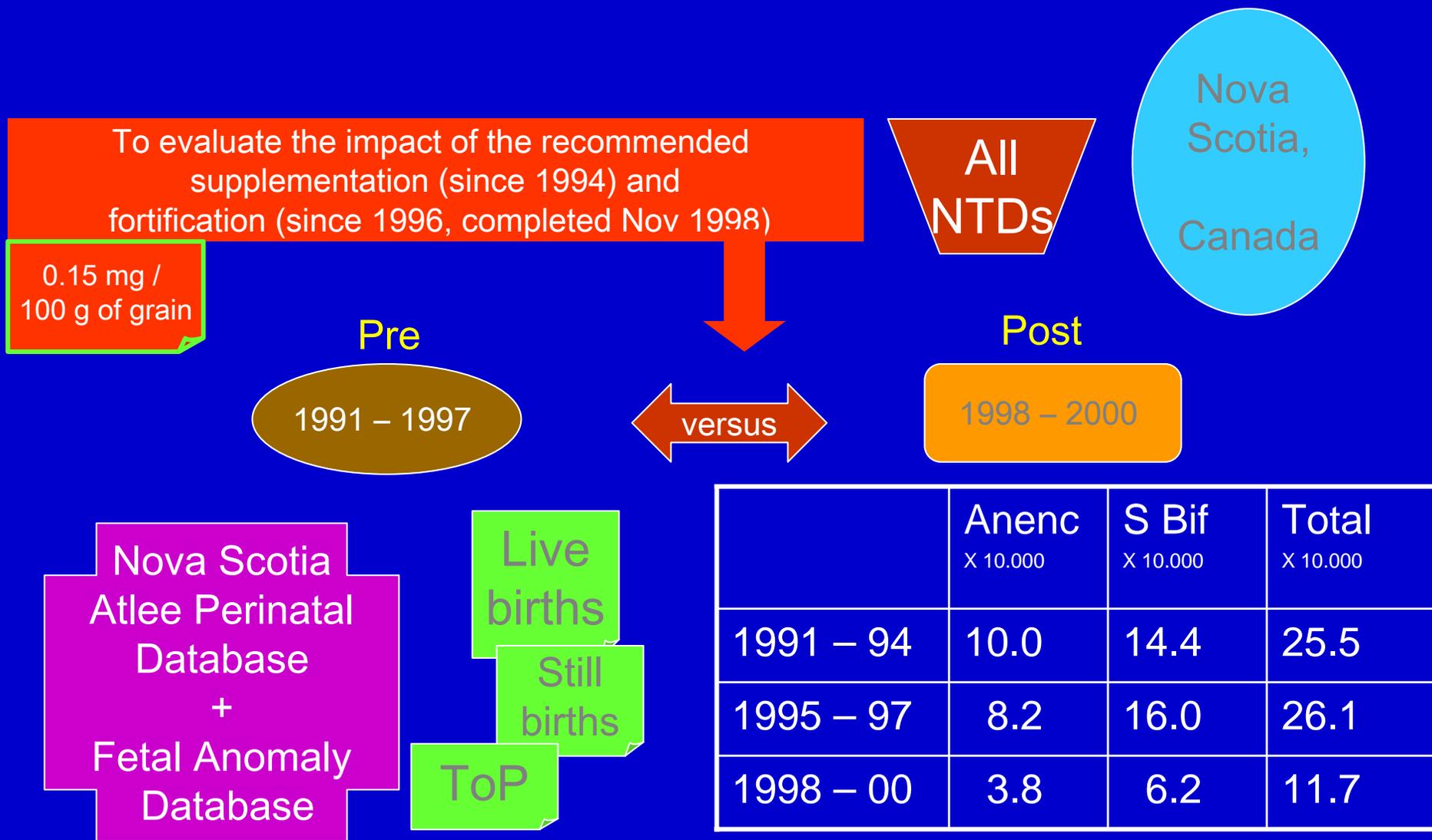
(*) marginal statistical significance

No apparent decline in sensitivity of birth certificate during time

No apparent decline in ToP

Same magnitude of decline predicted by Daly (1997) and Wald (1998) with the same folic acid intake

Persad VL et al. : Incidence of open NTD in Nova Scotia after folic acid fortification. CMAJ 2002; 167: 241-5.



Persad VL et al. : Incidence of open NTD in Nova Scotia after folic acid fortification. CMAJ 2002; 167: 241-5.

Conclusions

The recommendations for folic acid supplementation alone did not appear to succeed in reducing the incidence of open NTDs, whereas the fortification of grain products results in a significant reduction (- 56 %) in the incidence.

	Anenc X 10.000	S Bif X 10.000	Total X 10.000
1991 – 94	10.0	14.4	25.5
1995 – 97	8.2	16.0	26.1
1998 – 00	3.8	6.2	11.7
Prevalence Ratio 1991-94 vs 1998-00	0.46	0.40	0.41

Più acido folico nel periodo preconcezionale

- Su quali difetti è efficace ?
 - Quali le prove di efficacia ?
 - Quanto acido folico ?
-
- Con quali effetti sulla popolazione ?
 - Vi sono effetti collaterali ?

La quantità di acido folico da assumere pro die

La dose ottimale per la popolazione generale è compresa tra 0,4 e 5 mg di acido folico pro die

Il regime di intervento : dosaggio, quante volte giorno / settimana ottimale è :

.... quello più fattibile, appropriato, gradito.

L'ipotesi Wald

Il decremento dei DTN può essere in relazione a :

- quantità di acido folico assunta
- concentrazione iniziale di acido folico nel siero

	Folato serico ng/mL di base		
AF mg/die	2.5	5.0	10.0
0.2	36 %	23 %	13 %
0.4	52 %	36 %	23 %
1.0	71 %	57 %	41 %
3.0	87 %	78 %	66 %
5.0	91 %	85 %	75 %



142 adulti giovani viventi
a Roma = 4,1 ng/mL

Più acido folico nel periodo preconcezionale

- Su quali difetti è efficace ?
 - Quali le prove di efficacia ?
 - Quanto acido folico ?
 - Con quali effetti sulla popolazione ?
-
- Vi sono effetti collaterali ?

Rischio individuale di spina bifida ed anencefalia

Senza acido folico

1 su 1.500
(0,67 per mille)

Con acido folico nel periodo periconcezionale

1 Su 3.000
(0.33 per mille)

Si
riduce
del
50 %

Rischio individuale di spina bifida ed anencefalia

Senza acido folico

1 su 1.500
(0,67 per mille)

Con acido folico nel periodo periconcezionale

1 su 2.250
(0.45 per mille)

Si
riduce
del
30 %

Ipotesi di stime di efficacia

RRR = riduzione relativa del rischio (ipotesi)

Tot nati =
530.000 / anno

	Tasso X 1000	RRR	N casi prevenibili se 100% AF	N casi prevenibili se 50% AF
DTN	0.7	30%	112	56
Anencefalia	0.4	30%	64	32
Spina Bifida	0.3	30%	48	24
Cardiopatie	6.0	15%	477	238
L +/- PS	1.0	15%	80	40
Omfalocele	0.5	10%	5	3
Ipo-agenesie arti	0.6	10%	32	16
Difetti renali	1.0	10%	53	27
Atresie anali	0.3	10%	16	8
Totale	20		886 (8,4%)	443 (4,2%)

Ipotesi di stime di efficacia

RRR = riduzione relativa del rischio (ipotesi)

Tot nati =
530.000 / anno

	Tasso X 1000	RRR	N casi prevenibili se 100% AF	N casi prevenibili se 50% AF
DTN	0.7	50%	186	93
Anencefalia	0.4	50%	106	53
Spina Bifida	0.3	50%	80	40
Cardiopatie	6.0	30%	954	477
L +/- PS	1.0	30%	159	80
Omfalocele	0.1	20 %	11	5
Ipo-agenesie arti	0.6	20 %	64	32
Difetti renali	1.0	20 %	106	53
Atresie anali	0.3	20 %	32	16
Totale	20		1696 (16%)	848 (8%)

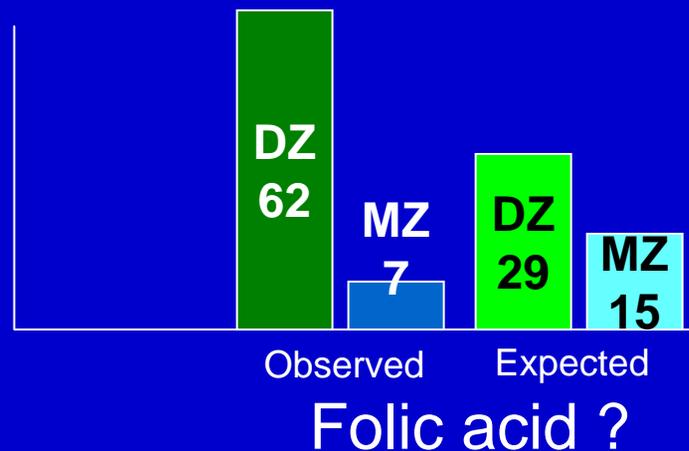
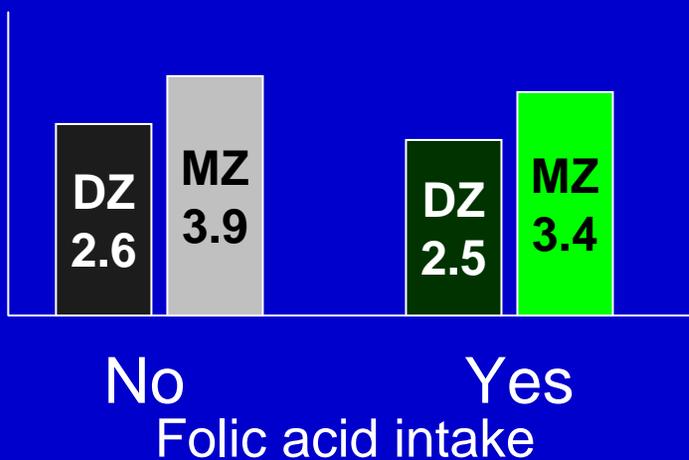
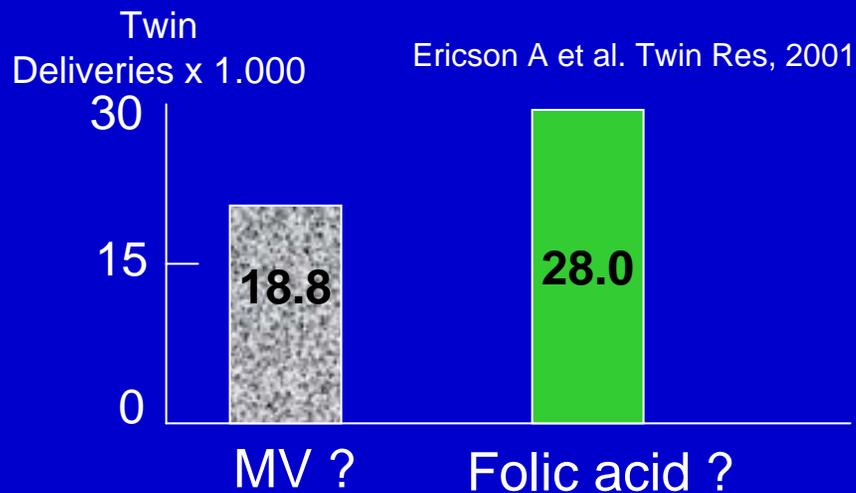
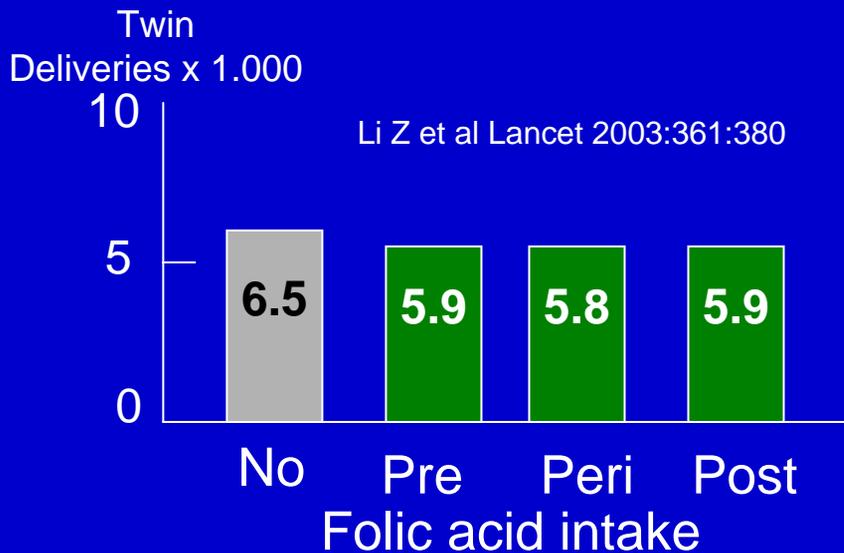
Più acido folico nel periodo preconcezionale

- Su quali difetti è efficace ?
- Quali le prove di efficacia ?
- Quanto acido folico ?
- Con quali effetti sulla popolazione ?
- Vi sono effetti collaterali ?

Effetti collaterali

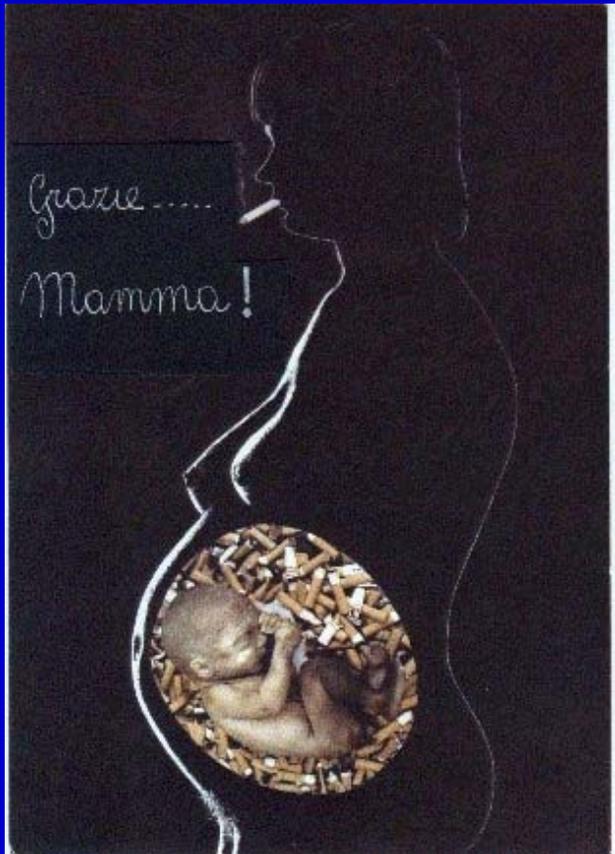
- Molti ipotizzati
- Nessuno reale e concreto
- Dubbio su dosaggi “periconcezionali” superiori ad 1 mg/die meno accreditato con l’esperienza che si sta accumulando
- Unica reale domanda, da sviluppare a livello di ricerca e che non altera le raccomandazioni disponibili : aumento di gemelli di-zigoti.

Effetti collaterali



2

Niente fumo



Niente fumo. Quali vantaggi ?



Riduzione
rischio
di :

- Subfertilità
- Problemi in gravidanza (es.: placenta previa)
- Neonati con peso più basso di quello naturale
- Neonati prematuri
- Morte improvvisa del lattante
- Bambini con malattie respiratorie
- Alcune malformazioni
 - Labio-palatoschisi
 - Cardiopatie
 - Craniostenosi
 - Ipo-agenesie arti
 - Arteria ombelicale unica

Fumo - Ipotesi di stime di efficacia / anno

Esiti "quantificabili"

Fumo inizio
gravidanza = 16%

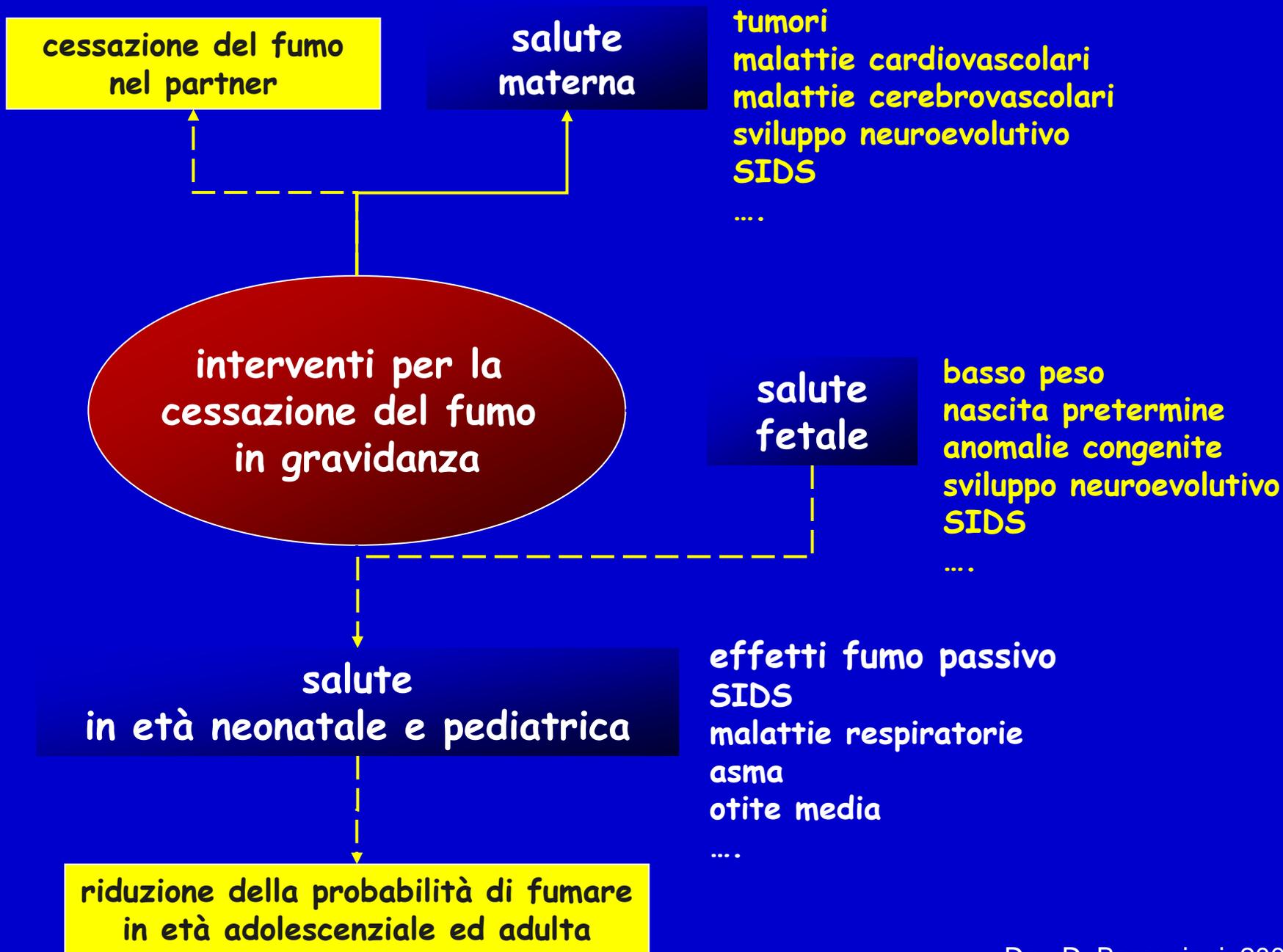
Tot nati =
530.000 / anno

RRR = riduzione relativa del rischio
(dati letteratura)

	Tasso x 1000	RRR	Casi prevenibili senza fumo
Cardiopatie	6.0	10%	64
L +/- PS	1.0	25%	27
Ipo-agenesie arti	0.6	41%	32
Totale	20		124 (1,2%)
SIDS	0,4	50%	29
Prematuri	50	21%	1.097

Il vero problema :

**Aiutare le donne a smettere di fumare
prima e all'inizio della gravidanza**



Sintesi dei risultati revisioni Cochrane sui metodi di cessazione del fumo.

Interventi non farmacologici

Davoli M, Minozzi S.
Epidemiol Prev. 2002

intervento valutato	modalità confronto	OR (95% CI)
raccomandazioni del medico di smettere di fumare	interventi brevi vs. nessun intervento	1.69 (1.45-1.98)
raccomandazioni o altri interventi da parte personale infermieristico	interventi ambulatoriali vs. nessun intervento	1.58 (1.20-2.10)
counseling individuale (durata > 10 min.)	counseling individuale vs. interventi minimi	1.55 (1.27-1.90)
terapie di gruppo (almeno due incontri)	terapia di gruppo vs. auto-aiuto (*)	2.10 (1.64-2.70)
materiali auto-aiuto, manuali, videocassette, programmi computer	materiali auto aiuto senza contatti personali vs. non intervento	1.23 (1.02-1.49)
	interventi personalizzati vs. interventi standard	1.41 (1.14-1.75)

NS versus counselling (OR 0.83) e versus raccomandazione medica (OR 0.96)

Da : D. Baronciani, 2003

3

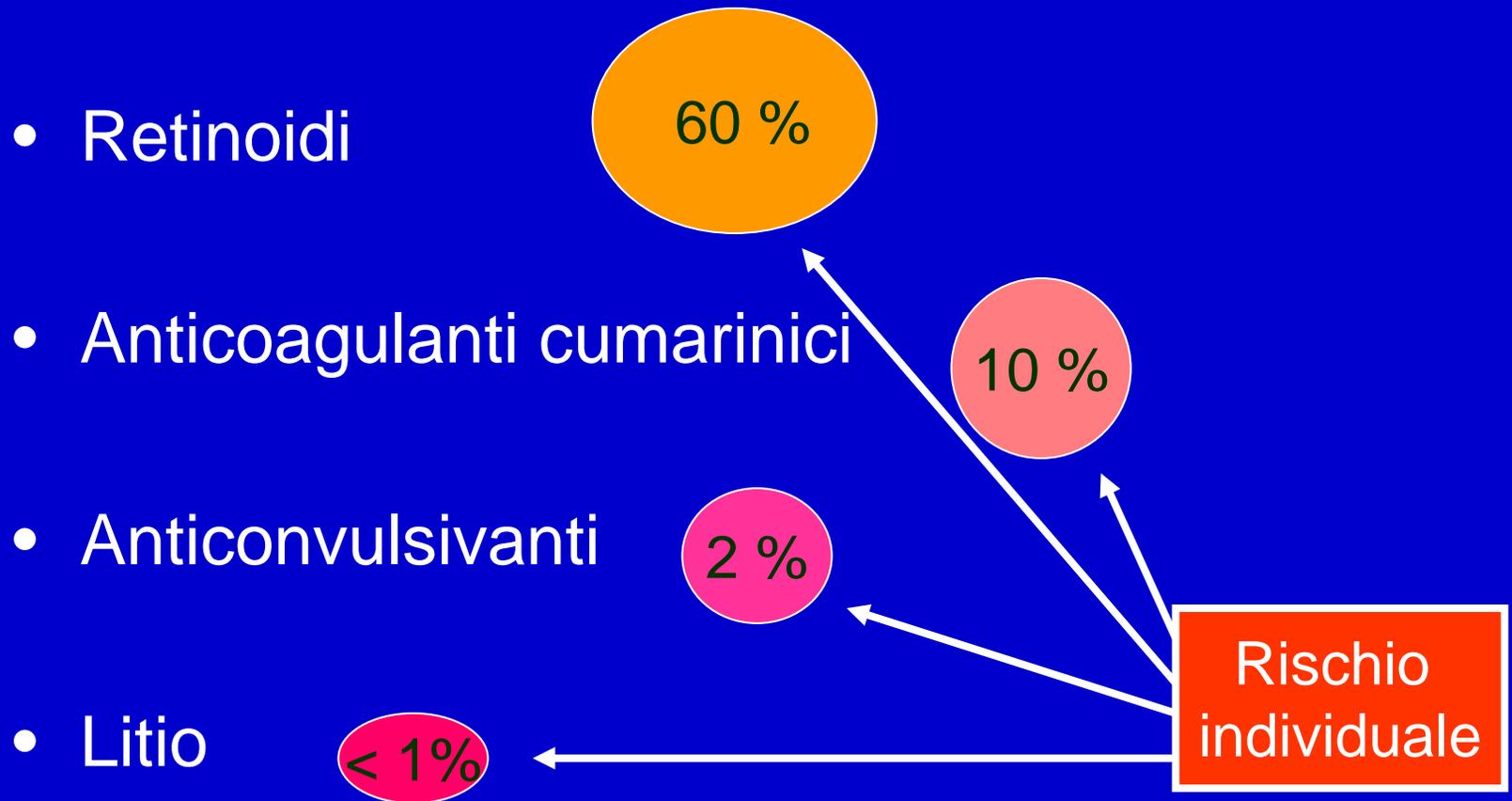
Uso giudizioso dei farmaci

- Durante il periodo preconcezionale
 - Sostituire, se possibile, farmaci che devono essere assunti regolarmente (*malattie croniche*), e che possono essere pericolosi per lo sviluppo embrio-fetale, con altre modalità di trattamento
- Durante l'età fertile
 - Evitare di assumere farmaci che non abbiano un elevato profilo di beneficio
- Durante la gravidanza
 - Evitare di assumere farmaci che non abbiano un elevato profilo di beneficio. Il rischio ipotetico è sempre e comunque maggiore del vantaggio ottenuto
 - Evitare in modo particolare i farmaci sicuramente nocivi

Quali sono i farmaci teratogeni ?

A quali dobbiamo prestare
maggiore attenzione nel periodo
preconcezionale e durante la
gravidanza

Quali i farmaci teratogeni più importanti



Farmaci teratogeni - 1

Acido retinoico e derivati (1, 2, 3)	Micro-anotia, cardiopatie tronco-conali, ipo-aplasia del timo, malformazioni cerebrali
Androgeni, Danazolo (1, 2, 3)	Ipertrofia clitoridea, mascolinizzazione
Antiblastici (1, 2, 3)	IUGR, malformazioni di vario tipo,
Anticonvulsivanti (1, 2, 3)	Spina bifida (VPA, CBZ), labio e/o palatoschisi, cardiopatie, dismorfismi facciali, ipoplasia ungueale
Dietil – stilbestrolo (1, 2, 3)	Carcinoma della vagina, anomalie dei genitali maschili e femminili
Cumarinici (1, 2, 3)	IUGR, ritardo psico-motorio, ipotonia, condrodiplasia punctata, ipoplasia ungueale
Ioduri (2)	Ipotiroidismo

Farmaci teratogeni – 2

Litio (1,2)	Cardiopatie, anomalia di Ebstein
Metimazolo (2)	Ulcere dello scalpo (atresia esofagea / coane)
Misoprostol (2, 3)	Distruzioni focali
Penicillamina (2, 3)	Cutis laxa
Streptomicina e kanamicina (1)	Ipo – acusia
Talidomide (1, 2, 3)	Focomelia, cardiopatie, micro-anotia, difetti renali, angioma facciale
Tetraciclina (1, 2, 3)	Colorazione giallastra dello smalto della dentatura decidua

Farmaci teratogeni – 3

Rischio solo nel 3° trimestre	
ACE – inibitori - 3° trimestre (2, 3)	Insufficienza renale
FANS – 3° trimestre (3)	Pervietà del dotto di Botallo
Rischio molto basso o solo ad alte dosi	
Antifolici	Labiopalatoschisi, cardiopatie
Steroidi (3)	Labio e palatoschisi
Fluconazolo ad alte dosi (2)	Sindrome simil Antley-Bixler
Ergotamina ad alte dosi	Distruzioni focali
Vitamina A ad alte dosi	Difetti simili a quelli dei retinoidi
Benzodiazepine (3)	Ad alte dosi: sindrome dismorfica A dosi usuali: schisi orali

- (1) ACOG Educational Bulletin 236, April 1997 IJGO 57:319, 1997
- (2) Shepard HT. Catalog of Teratogenic Agents. Johns Hopkins, 2001
- (3) Koren G. Maternal-Fetal Toxicology. 3° ed. Marcel Dekker, 2001

Uso giudizioso dei farmaci. Quali vantaggi ?



- Difetti specifici associati a farmaci teratogeni
- Difetti meno gravi o più rari associati a farmaci nocivi non ancora identificati
- IVG “ingiustificate” legate alla “paura”

Sommario

- Alcuni pro-memoria
- Come prevenire i difetti congeniti
 - Tre raccomandazioni specifiche
 - **Ulteriori raccomandazioni**
- Conclusioni e qualche stima

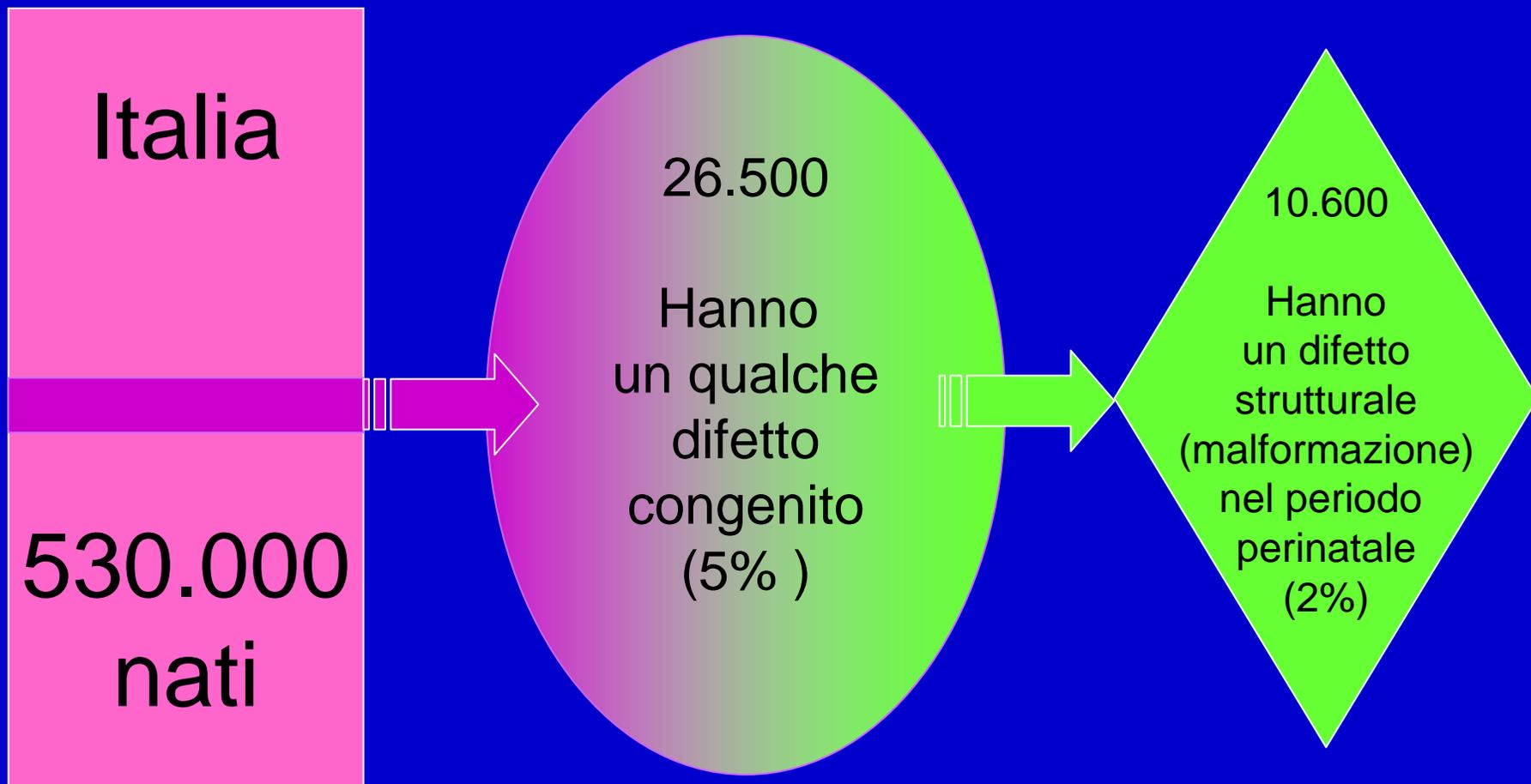
Come prevenire i difetti congeniti, ulteriori precauzioni

- a. Seguire una dieta bilanciata, priva di alcolici, in grado di mantenere un peso corporeo ottimale
- b. Valutare l'opportunità della vaccinazione contro rosolia e varicella (e influenza ?)
- c. Controllare periodicamente il proprio stato di salute, specialmente se è presente una condizione cronica (es.: diabete, epilessia, ipertensione, stati ansiosi – depressivi, iper-fenil-alaninemia) o a rischio (lue, HIV)
- d. Controllare lo stato immunitario nei confronti della Toxoplasmosi e della Malattia da Citomegalovirus ed eventualmente osservare specifiche norme igieniche per ridurre il rischio di contrarle durante la futura gravidanza.

Sommario

- Alcuni pro-memoria
- Come prevenire i difetti congeniti
 - Tre raccomandazioni specifiche
 - *Ulteriori raccomandazioni*
- **Conclusioni e qualche stima**

I difetti congeniti prevenibili. Una stima

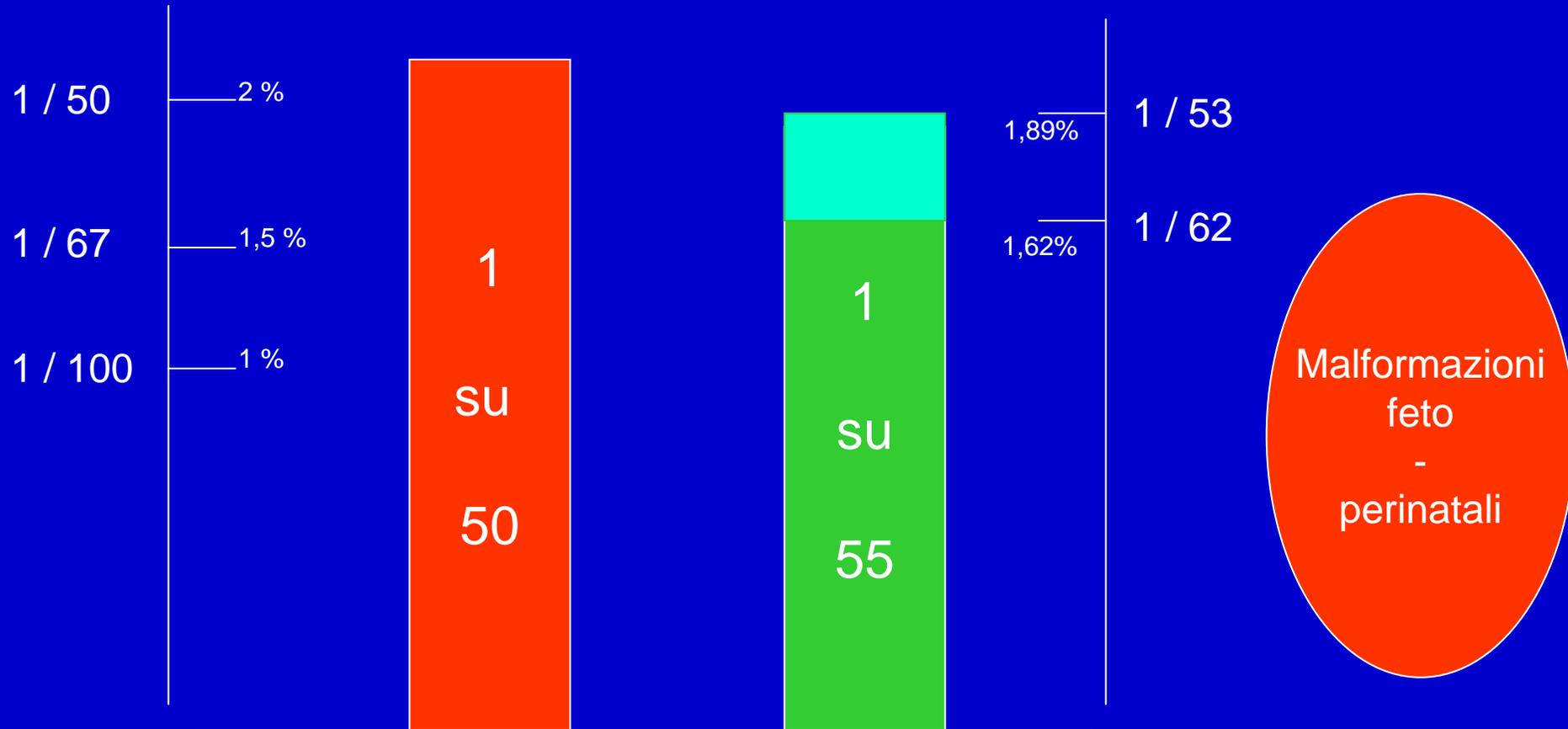


Prevenzione primaria delle malformazioni e difetti congeniti. Una stima, globale e personale.

Circa
un migliaio
hanno
una
malformazione
prevenibile
(9%)

	Minimo	Massimo
Più acido folico	450	1.700
DTN	60	190
Cardiopatie	240	950
Atre malformazioni	150	560
Niente fumo	70	130
Uso giudizioso farmaci	30	50
Altri interventi	50	120
Totale malformazioni prevenibili	600	2.000
SIDS	20	30
Altri, mal quantificabili	???	???

Altra stima, a livello individuale

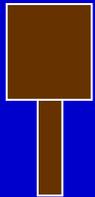


La stima di un migliaio di bambini senza la malformazione ridurrebbe il rischio a 1 su 55, invece che 1 su 50.

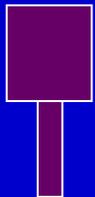
Circa 1.000 bambini, all'anno in Italia, che nascono con una malformazione che sarebbe stata prevenibile è una cifra....



- Molto bassa e trascurabile



- Bassa, che richiede poca attenzione da parte della società



- Elevata, che richiede una certa attenzione da parte della società

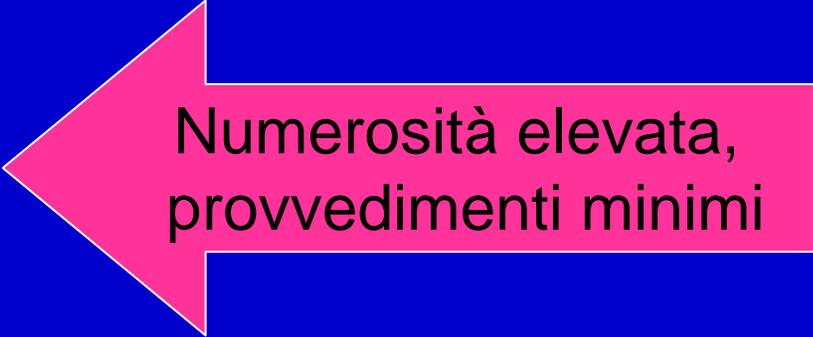


- Molto elevata, che richiede una grande attenzione da parte della società e l'impiego giustificato di una serie di sforzi

Non si vive di soli numeri !

Ovvero le decisioni individuali, cliniche e di sanità pubblica vengono prese tenendo in considerazione fattori qualitativi e quantitativi

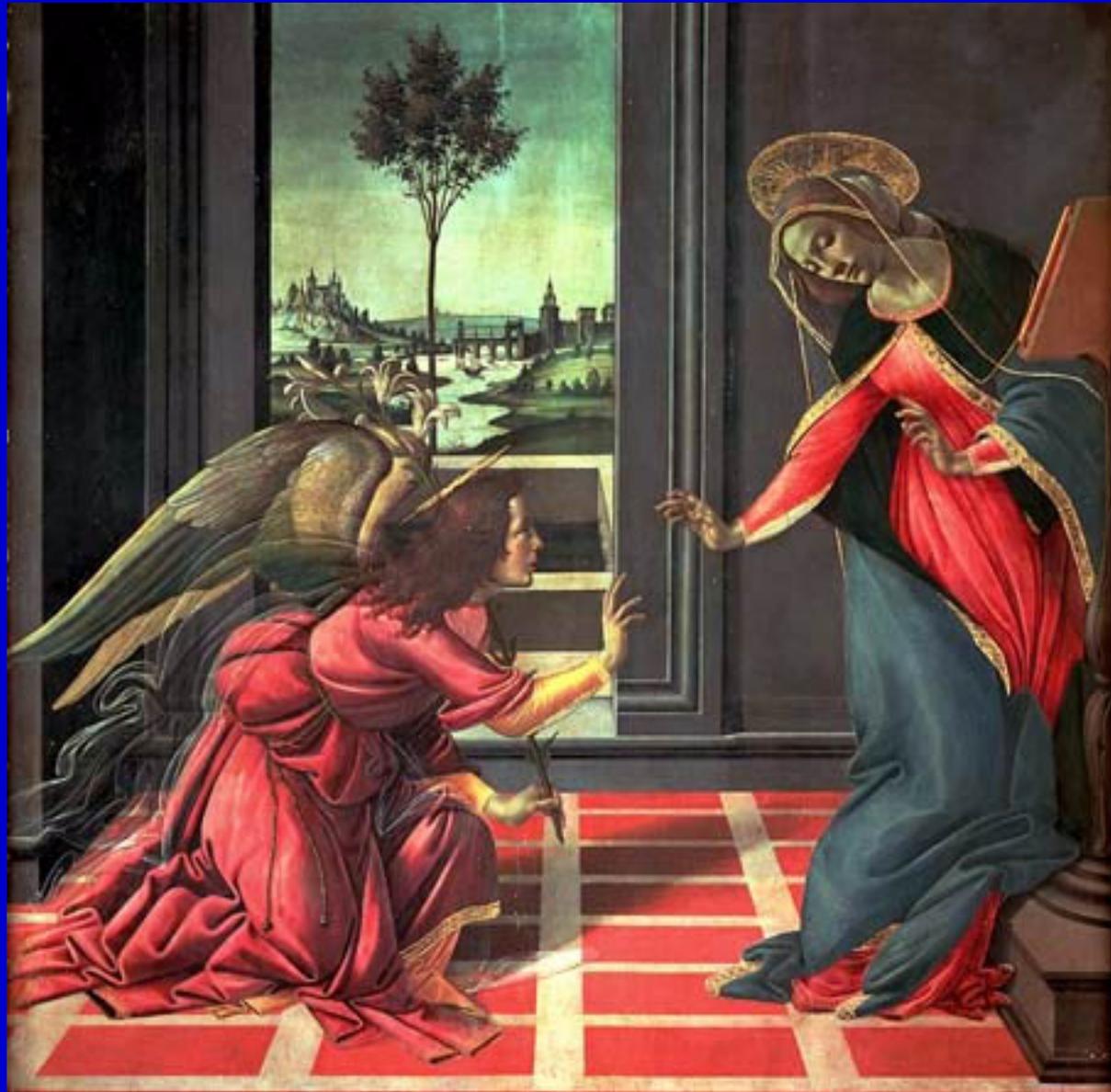
- Morti per incidenti stradali 1998 = 6.314 (17 al giorno) (Community Road Accident Database, Commissione Europea)
- Casi SARS in Italia = 9
- Morti per SARS nel mondo = 495 (WHO 7 Maggio 2003)



Numerosità elevata,
provvedimenti minimi



Numerosità minima,
provvedimenti elevati



Botticelli

Esperti che abbiamo intorno al tavolo

- **Generoso Andria**
 - Ordinario di Pediatria Napoli
 - Genetica, pediatria generale
- **Dante Baronciani**
 - Ricercatore Ceveas Modena
 - Epidemiologo, neonatologo, Esperto fumo
- **Lorenzo D Botto**
 - Ricercatore BDDD, al CDC
 - Epidemiologo, Studi su acido folico
- **Endre E Czeizel**
 - Direttore Scientifico Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases
 - Genetista, Prevenzione dei difetti congeniti a tutto campo
- **David J Erickson**
 - Direttore BDDD, al CDC
 - Epidemiologo. Maggior esperto US acido folico (Folic acid man)
- **Elisabeth Robert-Gnansia**
 - Direttore, al IEG
 - Coordina registro Francia C-E
 - Esperta farmaci (VPA woman)
- **Gioacchino Scarano**
 - Direttore Dip Materno-Infantile
 - Coordina registro Campania
 - Genetista
- **Domenica Taruscio**
 - Responsabile Centro Nazionale Malattie Rare, ISS
 - Sanità pubblica