

# Prevenzione

## Random reflections

Ferrara 30 Gennaio 2004

Pierpaolo Mastroiacovo

*Professor of Paediatrics*

Director ICBD, International Centre on Birth Defects



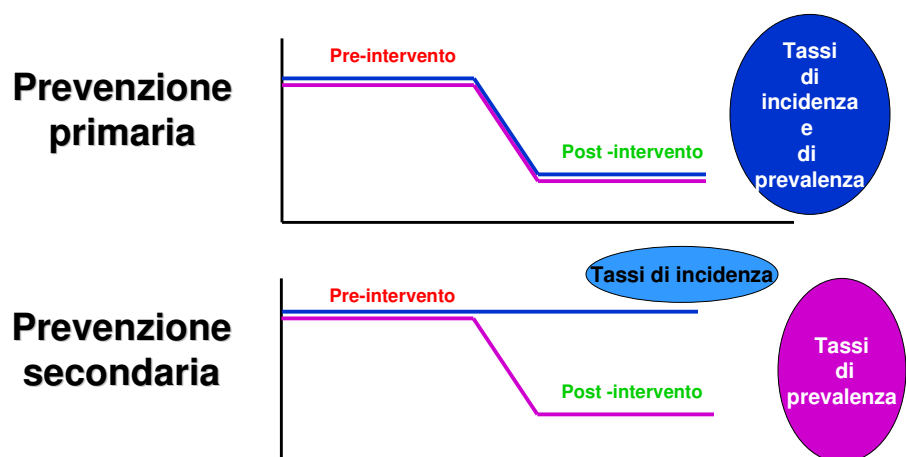
## Sommario

- Definizioni
- Quale effetto ci attendiamo dalla prevenzione
- Fattori di rischio e frazione eziologica
- La prevenzione dei difetti congeniti – malattie genetiche
  - Vera e falsa prevenzione
  - Il paradosso di Ippocrate
- Conclusioni

# Prevenzione

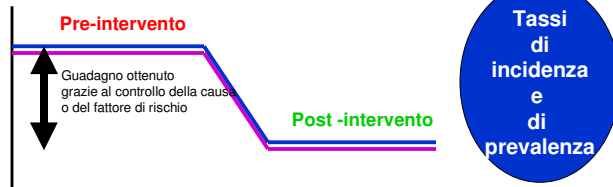
- **Primaria**
  - Specifica
    - Prevenzione di alterati stati di salute, di quelli per i quali la causa, o meglio almeno un fattore di rischio è noto e può essere eliminato o controllato efficacemente.
  - Aspecifica
    - Protezione e promozione della salute
- **Secondaria**
  - La diagnosi presintomatica di una malattia è possibile ed esiste un trattamento efficace per impedire lo sviluppo dei sintomi.
- **Terziaria**
  - Alcune complicanze della malattia sono note, possono essere individuate precocemente, è possibile evitare che si manifestino nella loro usuale gravità.

## Effetti attesi della prevenzione

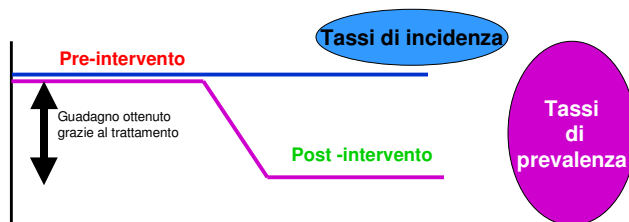


## Effetti attesi della prevenzione

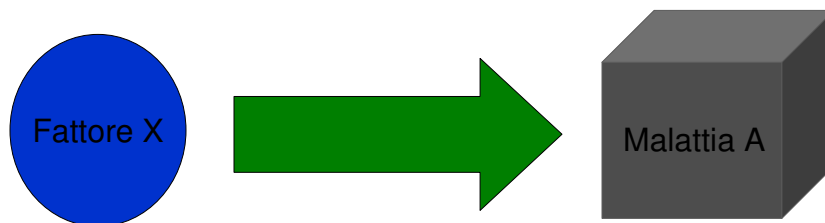
Prevenzione primaria



Prevenzione secondaria



## Cause e fattori di rischio

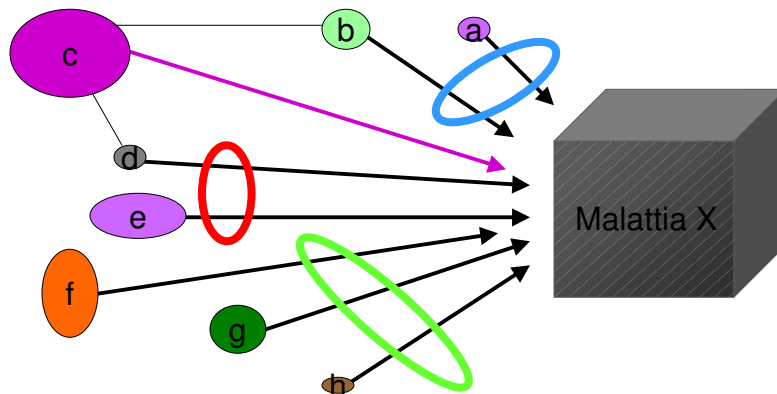


Malattie mono – fattoriali, effetto invariabile di uno specifico fattore, necessario e sufficiente, a causare la malattia sono rare.

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

ICBD

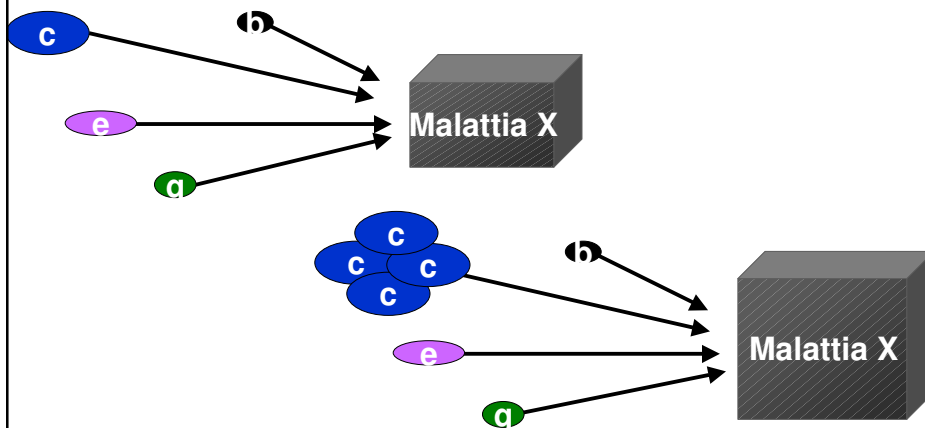
## Cause e fattori di rischio



Più spesso le malattie sono il risultato di con-cause o fattori rischio ([genetici](#), [ambientali](#), [costituzionali](#)) di vario tipo e natura e con peso "causale" (RR) diverso, [e che possono interagire tra loro](#).

ICBD

## L'importanza di un fattore di rischio



L'importanza – rilevanza – peso di ogni fattore di rischio [= Frazione Eziologica – Rischio attribuibile nella popolazione], dipende da:  
 "peso causale" (Rischio Relativo) = grandezza degli ovali  
 "diffusione del fattore di rischio nelle diverse popolazioni (Prevalenza) = numerosità degli ovali

ICBD

## Relazione tra Frazione Eziologica, Rischio Relativo e Frequenza

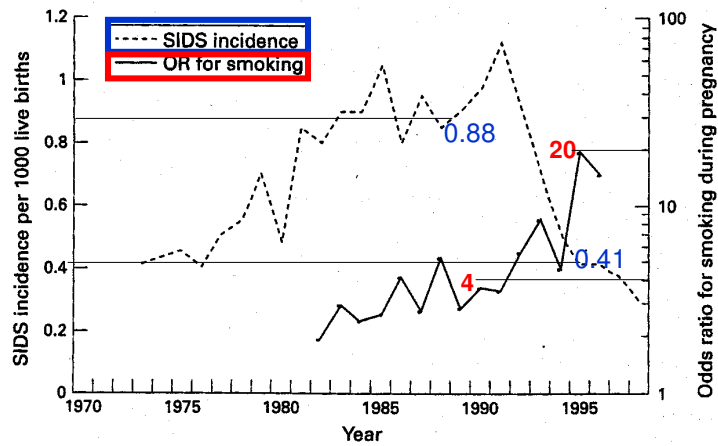
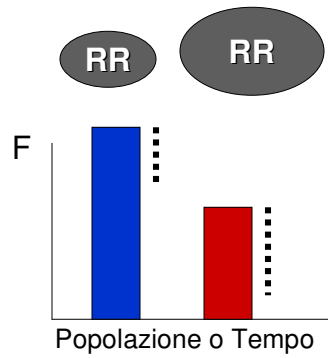
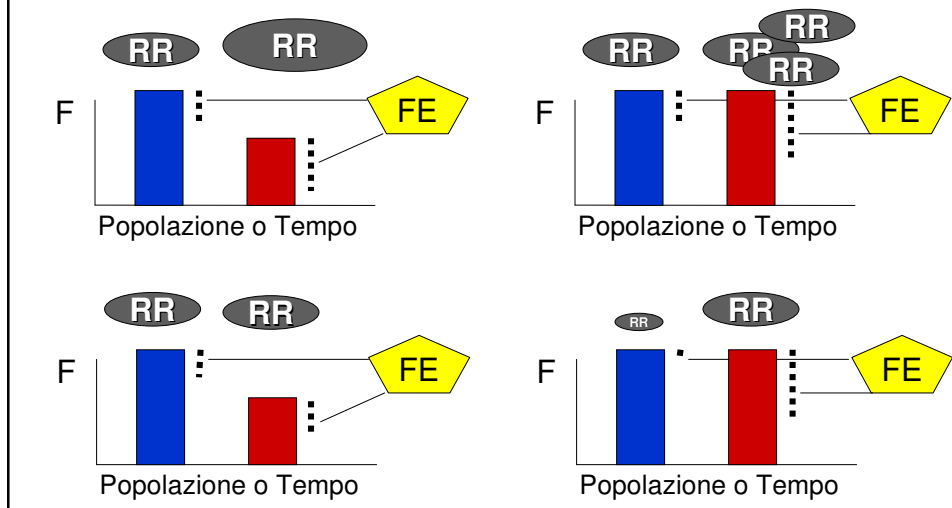


Figure 3 Odds ratios for smoking more than 10 cigarettes per day in early pregnancy (continuous line), and incidence of SIDS (dotted line) in Sweden, 1973–1996. Data from the Medical Birth Registry of Sweden. Smoking data available from 1982.

## Relazione tra Frazione Eziologica, Rischio Relativo e Frequenza



## Per farla breve....

La relazione tra FE, RR, F, P non è prevedibile.

In ogni popolazione è utile capire, con indagini mirate, la quota prevenibile (frazione eziologica) di una malattia attribuibile al fattore di rischio oggetto di un intervento preventivo.

## Frazione eziologica (%)

Malattie identiche, in popolazioni diverse, associate a fattore di rischio stesso peso (RR) ma a diversa prevalenza :  
diversa importanza (FE) del fattore di rischio

	Rischio relativo					
Prevalenza	2	4	8	10	20	40
1%	1	3	7	8	16	28
5%	5	13	26	31	49	66
10%	9	23	41	47	66	80
20%	17	38	58	64	79	89
40%	29	55	74	78	88	94

## Frazione eziologica (%)

Malattie identiche, in popolazioni diverse, associate a fattore di rischio con simile prevalenza ma con peso (RR) diverso  
= diversa importanza (FE) del fattore di rischio

	Rischio relativo					
Prevalenza	2	4	8	10	20	40
1%	1	3	7	8	16	28
5%	5	13	26	31	49	66
10%	9	23	41	47	66	80
20%	17	38	58	64	79	89
40%	29	55	74	78	88	94

Questo fenomeno può essere letto : in popolazioni diverse, con diversa incidenza di SIDS o diversa prevalenza di un altro fattore di rischio (es.: posizione in culla)

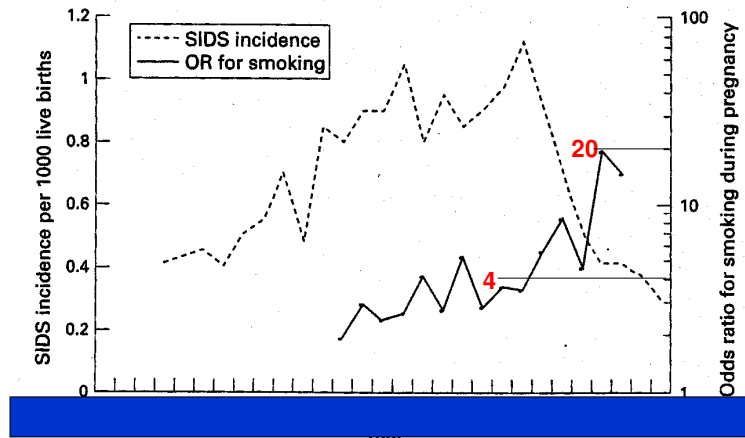
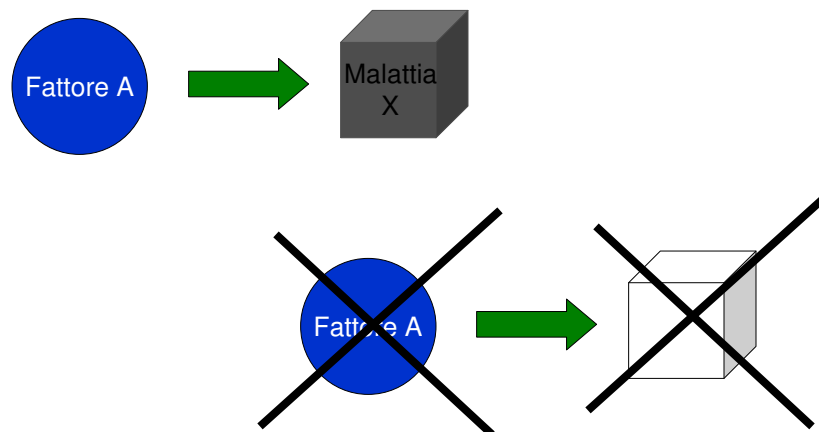


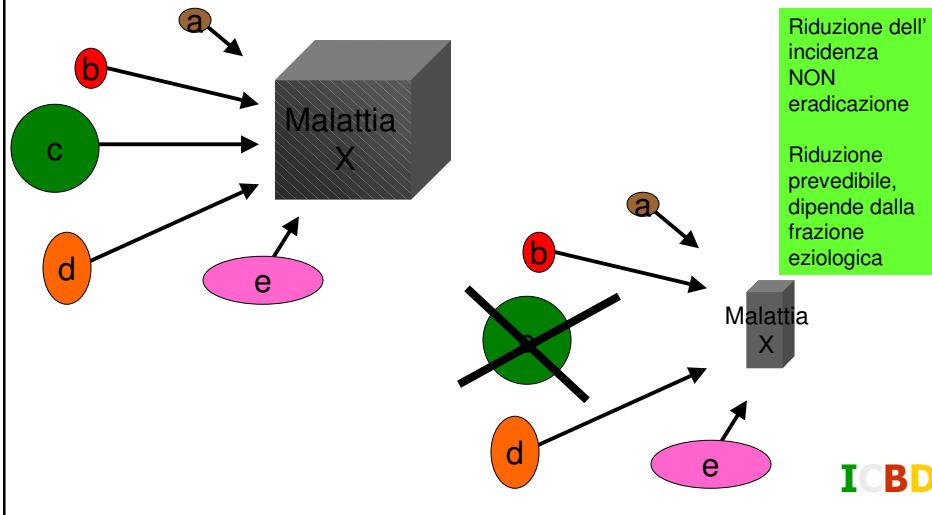
Figure 3 Odds ratios for smoking more than 10 cigarettes per day in early pregnancy (continuous line), and incidence of SIDS (dotted line) in Sweden, 1973–1996. Data from the Medical Birth Registry of Sweden. Smoking data available from 1982.

## Effetto del controllo efficace della causa



ICBD

## Effetto del controllo efficace di un fattore di rischio



## La prevenzione delle malattie congenite e genetiche

## La prevenzione delle malattie congenite – genetiche

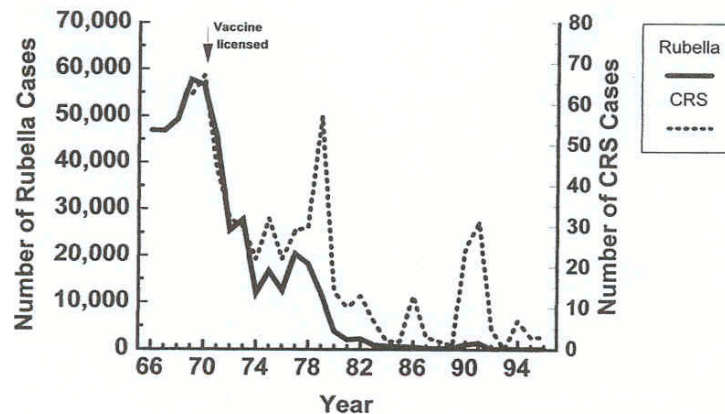
- **Primaria = elimina la causa o il fattore di rischio**

- Esempi

- Vaccinazione anti-rosolia, anti-varicella (anti-influenzale ?)
- Assunzione appropriata peri-concezionale di Acido Folico
- Controllo adeguato di diabete e iperfenil-alaninemia
- Anticorpi anti-iso-immunizzazione Rh
- Uso giudizioso dei farmaci
- Stili di vita : fumo, alcol, droghe, alimentazione (eccesso e cibi crudi), ambienti di lavoro (radiazioni ionizzanti)

Paradossali

## Esempio Rosolia Congenita



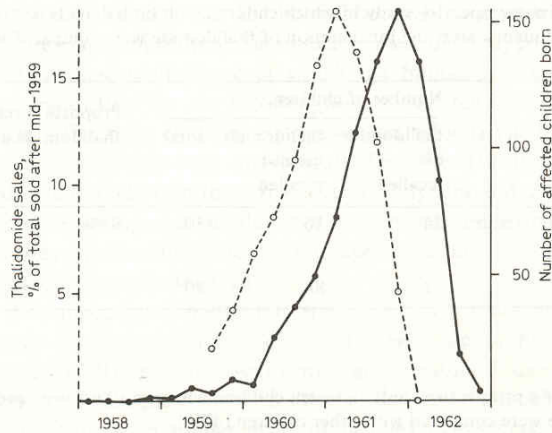


Fig. 1. Quarterly thalidomide sales (interrupted line) and numbers of children born with defects characteristic of thalidomide babies (continuous line) ascertained by *Lenz* (39) for West Germany excluding Hamburg. (From *Davis and Dobbing*, *Scientific Foundations of Paediatrics*; p. 749, by permission of William Heinemann Medical Books Ltd., 1974).

**Esempio :  
Fortificazione alimentare con  
Acido Folico**

**... ne parliamo nella sessione  
ad hoc**

## Quali sono le patologie (compresi i difetti congeniti) che si possono prevenire realmente ?

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

ICBD

## 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

ICBD

## Cause e meccanismi



Causa

**Fattore di rischio**

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



Meccanismo



Effetto

**Risultato :**  
**La sindrome Down**  
**non è prevenibile**

ICBD

## Cause e meccanismi



Causa

**Fattore di rischio**

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



Meccanismo



Effetto

**Risultato :**  
**L' acondroplasia**  
**non è prevenibile**

ICBD

## **Ezio-patogenesi delle malformazioni congenite e stima approssimativa di impatto**

	Eziologia %	Patogenesi %	Su 530.000 gravidezze
Anomalie cromosomiche		10	1.590
Mutazioni di singoli geni		10	1.590
<b>Agenti esterni</b>	<b>28</b>		<b>4.450</b>
- Condizioni materne (es.: diabete)	0.20		32
- Carente apporto di MV – AF	20		3200
- Fattori uterini (deformazioni)		5	795
- Agenti infettivi	2		320
- Agenti chimici (farmaci)	0.35		60
- Agenti fisici (fumo)	0.70		120
Legati alla gemellarità monozigote		0.8 *	127
Cause sconosciute (tra cui multifattoriali)	50		7.950
<b>Totale</b>	<b>100</b>		<b>15.900</b>

Assunzione di base = 3 malformazioni su 100 gravidanze

## **Quali ulteriori interventi preventivi sono disponibili ?**

## La prevenzione delle malattie congenite – genetiche

- **Secondaria = Identifica la malattia in fase precoce e viene instaurato un trattamento efficace**
- Esempi :
  - Ipotiroidismo
  - Fenilchetonuria
  - Lussazione congenita dell'anca
  - Sordità
  - Toxoplasmosi materna e trattamento prenatale (?)
  - Eritroblastosi fetale da iso-immunizzazione Rh

## La prevenzione delle malattie congenite – genetiche

- **Consulenza genetica**
- Esempi :
  - Una coppia di genitori con microcitemia rinuncia ad avere figli propri
  - Un padre con sindrome di Marfan rinuncia ad avere figli propri
  - Una madre portatrice del gene FRA-X-A rinuncia ad avere figli propri

## La prevenzione delle malattie congenite – genetiche

- **Consulenza genetica**

- Esempi :

- Una coppia di genitori con microcitemia [rinuncia](#) ad avere figli propri
- Un padre con sindrome di Marfan [rinuncia](#) ad avere figli propri
- Una madre portatrice del gene FRA-X-A [rinuncia](#) ad avere figli propri

## La consulenza genetica

- Non è vera prevenzione
- La prevenzione della malattia si ottiene attraverso una decisione informata, responsabile, libera di una coppia.
- In quanto decisione libera non è prevedibile, né tanto meno imponente da parte di alcuno (singolo o sistema socio-sanitario).
- L'efficacia della consulenza genetica non può essere misurata in termini di diminuzione dell'incidenza della malattia, ma in termini di incremento di decisioni soddisfacenti prese.

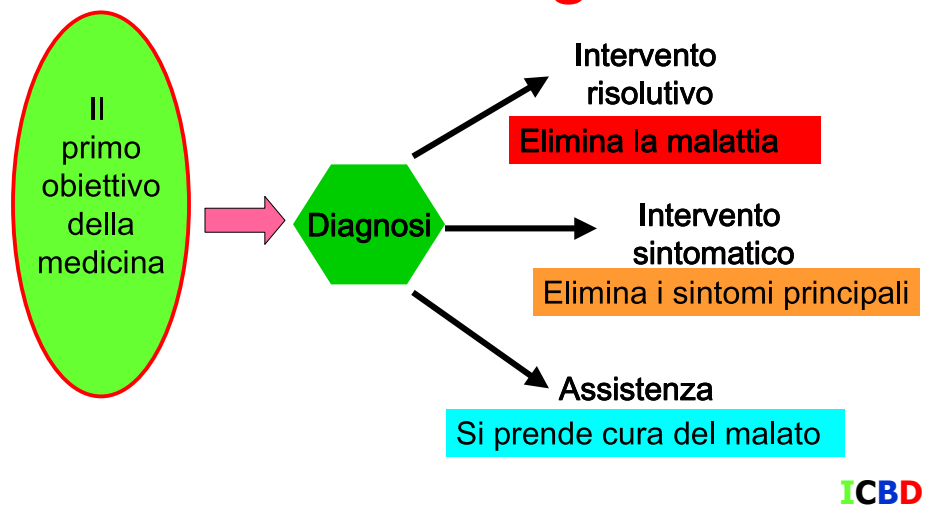
## La prevenzione delle malattie congenite – genetiche

- **Diagnosi prenatale**

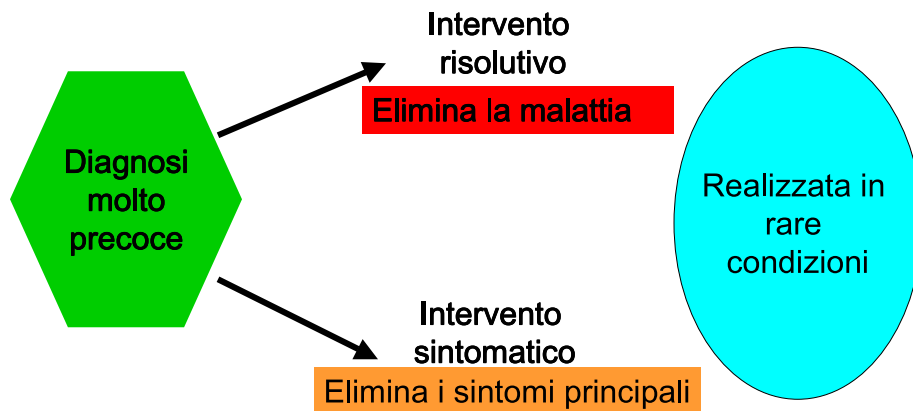
- Esempi :

- Anencefalia
- Spina Bifida
- Sindrome Down

## Pro-memoria : a che cosa serve la diagnosi

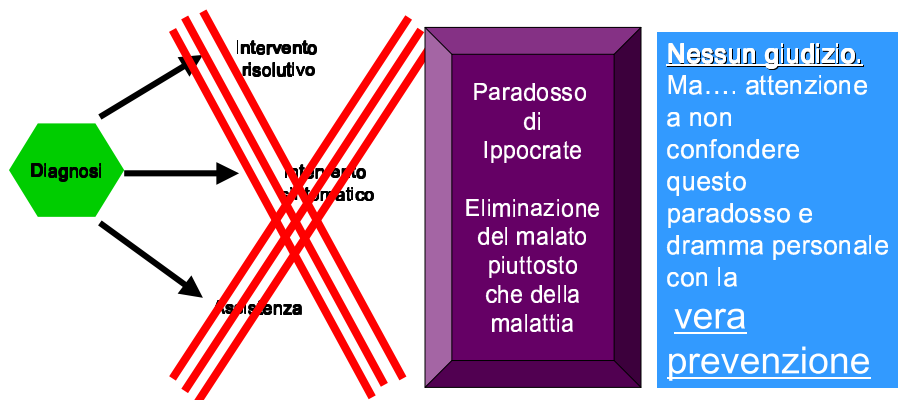


## Nella diagnosi prenatale : grande speranza .....



ICBD

## In molte malattie congenite – genetiche Paradosso di Ippocrate

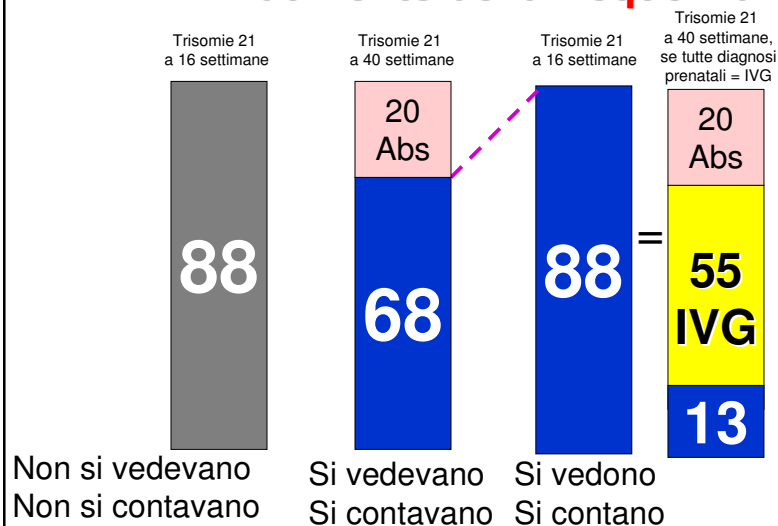


ICBD

## Ulteriore caratteristica della prevenzione vera

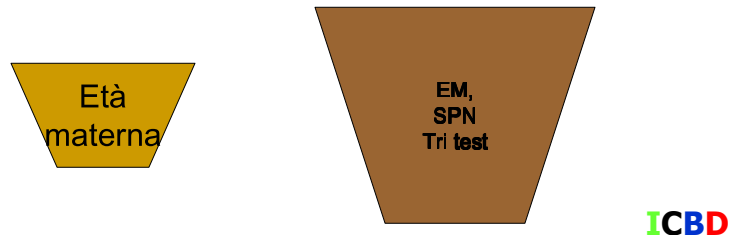
La vera prevenzione può essere imposta e regolata da leggi specifiche

## Il paradosso dell'epidemiologo Il tentativo preventivo determina aumento della frequenza



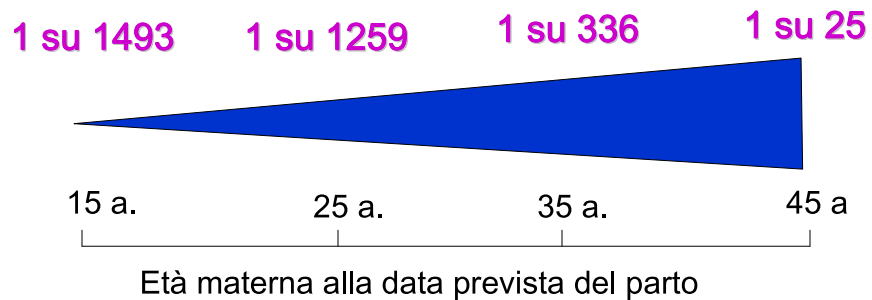
**Altro argomento  
che riguarda la diagnosi prenatale  
e che può creare confusione con  
la “prevenzione”**

**I test non invasivi  
di orientamento all'amniocentesi  
oggi diventati più precisi**



**ICBD**

**I test non invasivi, di  
orientamento all'amniocentesi :  
l'età materna**



**ICBD**

## Test età materna

### Presentazione risultato positivo - negativo

	Risultato all'amniocentesi	
	Feto con S. Down	Feto senza S. Down
35 o più anni = Test Positivo P ≤ 1 su 336	<b>Corretto, Down</b> (45) 51%	Errato, non Down (6614) 14%
Meno di 35 anni = Test Negativo P > 1 su 336	Errato ! Down ! (43) 49%	Corretto, non Down (38491) 86%

Prevalenza sindrome Down = 88/46193 = 1.90 per mille  
 Detection rate = 51%, VP+ = 45/6659 = 6.76 per mille = 1 su 148  
 Amniocentesi inutili = (a) 6614 con 33-66 Aborti spontanei indotti  
 (b) 0.23 x 45 = 10 Down non nati

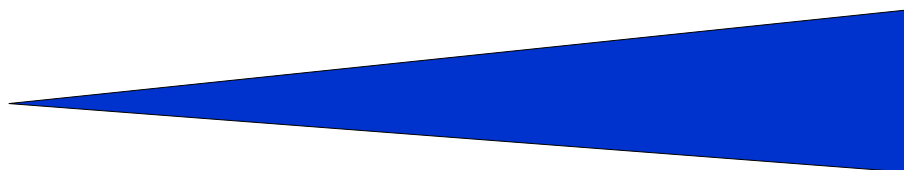
**ICBD**

## Il quadri-test

1 su 4000

1 su 300

1 su 10



Risultato del tri-test o quadri-test

**ICBD**

## Il quadri-test

### Presentazione positivo - negativo

	Risultato all'amniocentesi	
	Feto con S. Down	Feto senza S. Down
Test Positivo $P \leq 1$ su 300	<b>Corretto, Down</b> (71) 81%	Errato, non Down 3200 7%
Test Negativo $P > 1$ su 300	Errato ! Down ! (17) 19%	Corretto, non Down (42905) 93 %

Prevalenza sindrome Down =  $88/46193 = 1.90$  per mille

Detection rate = 81%,  $VP+ = 71/3271 = 21.7$  per mille = 1 su 46

Amniocentesi inutili = (a) 3200 con 16-32 Aborti spontanei indotti

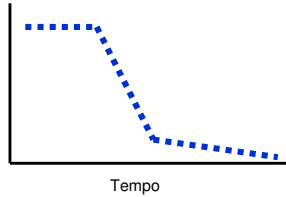
(b)  $0.23 \times 71 = 16$  Down non nati

**ICBD**

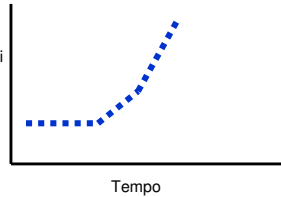
I test di orientamento  
all'amniocentesi non rappresentano  
esempi di vera prevenzione,  
migliorano la precisione della  
consulenza genetica, rimangono  
strumenti di ausilio per una decisione,  
come tali dovrebbero essere proposti  
e gestiti.

# Conclusione

Incidenza  
Prevalenza  
Malattia



Prevalenza  
Decisioni  
Soddisfacenti



## Vera prevenzione

Eliminazione causa o fattore di rischio

Diagnosi pre-clinica e trattamento efficace

Interventi di massa,  
anche con leggi appropriate

Verifica efficacia =  
decremento della patologia

## Falsa prevenzione

Rinuncia alla procreazione naturale di figli propri

Eliminazione del malato piuttosto che della malattia

Interventi individuali, con appropriate  
modalità di comunicazione

Verifica efficacia = incremento  
decisioni soddisfacenti