



*Istituto Superiore di Sanità*

Comitato Etico  
Viale Regina Elena, 299  
00161, Roma  
E-mail: segreteria.comitatoetico@iss.it  
PEC: bioetica@pec.iss.it  
Tel. 0649904022

## SCHEDA RIASSUNTIVA DELLO STUDIO

### PARTE A INFORMAZIONI GENERALI

**1. Titolo dello studio:** Prevenzione, diagnosi precoce e trattamento mirato dello spettro dei disturbi feto alcolici (Fetal Alcohol Spectrum Disorder, FASD) e della sindrome feto alcolica (Fetal Alcohol Syndrome, FAS).

**2. Responsabile scientifico:**

NOME COGNOME: Dott.ssa Simona Pichini

AFFILIAZIONE: Istituto Superiore di Sanità, Unità di farmacotossicologia analitica Centro Nazionale Dipendenze e Doping. V.Le Regina Elena 299, 00161 Roma

CONTATTI: [simona.pichini@iss.it](mailto:simona.pichini@iss.it), Tel. 06 4990 6545, Roma

**3. Coordinatore (per studi multicentrici):**

NOME COGNOME: Dott.ssa Simona Pichini

AFFILIAZIONE: Istituto Superiore di Sanità, Unità di farmacotossicologia analitica Centro Nazionale Dipendenze e Doping. V.Le Regina Elena 299, 00161 Roma

CONTATTI: [simona.pichini@iss.it](mailto:simona.pichini@iss.it), Tel. 06 4990 6545, Roma

**4. Promotore/i \***

*\*Per «Promotore» generalmente si intende una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la ricerca clinica, curandone altresì il relativo finanziamento:*

Ministero della Salute

**5. Centri coinvolti:**

- Solo ISS
- Più centri X (*In allegato 3 l'elenco dettagliato dei centri*).

**6. Durata dello studio (mm):**

24 mesi

**7. Copertura geografica:**

- Locale/Regionale
- Nazionale X
- Europeo
- Internazionale

**PARTE B DISEGNO DELLO STUDIO**

**8. Sinossi dello studio:**

L'uso in gravidanza di alcol e la conseguente esposizione prenatale può causare una serie di disturbi sia in età perinatale (prematùrità alla nascita, sindromi di astinenza, tremori, iperreflessia) che un alterato sviluppo psicofisico in epoche successive.

Tutto ciò causa una serie di anomalie e disabilità che hanno conseguenze fisiche, mentali, comportamentali e sociali permanenti. Il complesso dei danni fetali, che sono dovuti all'assunzione di alcol da parte di una donna in stato di gravidanza, sono racchiusi nel termine: Spettro dei disturbi feto alcolici (Fetal alcohol spectrum disorder, FASD). La sindrome alcolico fetale (Fetal alcohol syndrome, FAS) è la sintomatologia più grave dello spettro con danni fisici oltre che mentali, che compromettono una esistenza in salute dell'individuo.

Un unico studio retrospettivo (May PA et al., 2006) su 543 bambini delle scuole primarie in due province del Lazio, ha mostrato una prevalenza di FAS tra 3,7 e 7,4 per 1000 nascite e uno di FASD tra 20,3 e 40,5 per 1000 nascite. Tale studio presenta però la limitazione di essere stato condotto in una zona rurale di area limitata nella provincia di Roma senza, quindi, valenza nazionale. In accordo con questa indagine, successivamente il nostro gruppo di ricerca (Pichini S et al., 2012) ha condotto uno studio basato sull'esame obiettivo in meconio di biomarcatori di esposizione all'etanolo (etilglucuronide, EtG ed esteri di etile di acidi grassi), su 607 bambini nati in sette ospedali di diverse regioni italiane. Questo studio ha mostrato una prevalenza di esposizione prenatale media all'etanolo del 7,9%. Il confronto tra neonati esposti e non esposti della Capitale ha evidenziato una compromissione significativa dei neonati esposti nello sviluppo motorio cognitivo e nelle capacità adattive valutate utilizzando le scale di sviluppo mentale (es. Griffith Scale) e la scala di comportamento adattivo (es. Vineland Scale).

La promozione e la diffusione della pratica della prevenzione e diagnosi precoce della FAS e delle FASD nelle strutture socio-sanitarie e l'implementazione del Piano Nazionale di monitoraggio Alcol



e Salute è di primaria importanza così come, poiché non si conosce la quantità minima nociva, campagne indirizzate alle donne che desiderano avere figli e alle donne in gravidanza. È importante, inoltre, sottolineare che è stato acclarato che l'alcol può influire sul corretto sviluppo fetale in ogni momento della gravidanza e che la FAD, ma soprattutto la FAS sono prevenibili al 100% non bevendo in gravidanza. Inoltre, come sopra riportato non si conosce la prevalenza di queste disabilità nei bambini adottati e soprattutto in quelli provenienti dall'est Europa. In questa particolare popolazione la prevalenza di FASD/FAS è di circa il 90% secondo diversi studi internazionali, ma l'iter diagnostico è molto più complesso, in quanto mancano le informazioni relative alle origini biologiche (dipendenza e/o abuso di alcol) e molti di questi bambini rimangono non diagnosticati o erroneamente diagnosticati negando loro in questo modo l'accesso a servizi specializzati di trattamento specifico e non permettendo alle famiglie adottive di conoscere fin dall'inizio e nel percorso successivo il reale stato di salute del minore adottato.

In assenza di una chiara conoscenza nazionale sulla diffusione della FAS e della FASD fino ad ora non sono stati stabiliti protocolli standard per informare le donne sui rischi del consumo di alcol in gravidanza e per individuare i neonati eventualmente esposti all'alcol materno così da indirizzarli verso interventi mirati a contenere disabilità dello sviluppo neurologico legate all'alcol.

L'etilglucuronide (EtG) è un metabolita diretto dell'alcol etilico che si forma nell'organismo per coniugazione dell'etanolo con l'acido glucuronico. L'EtG è presente, e quindi misurabile, in vari fluidi biologici, tessuti e capelli.

I capelli crescono di circa 1 cm al mese per cui EtG viene incorporato e la sua concentrazione può essere correlata ai periodi di tempo (mesi, anni) in cui è stata assunta la sostanza. È stato dimostrato che l'EtG si accumula nei capelli dei forti bevitori e che la sua presenza, nei primi 3 cm di capelli, al di sopra di 30 pg/mg è indice di un consumo abituale di alcol pari o superiore a 4 unità standard/giorno ( $\geq 60$  grammi di alcol/die). Un consenso a livello internazionale ha inoltre stabilito che una concentrazione  $\leq 30$  pg/mg ma  $\geq 7$  pg/mg è indice di un cosiddetto consumo sociale di alcol ( $\leq 60$  grammi di alcol/die) mentre una concentrazione  $\leq 7$  pg/mg è indice di astinenza all'alcol. La misura dell'EtG nei capelli di una donna che si rechi alla prima visita per la gravidanza fornisce un dato obiettivo sul consumo di alcol prima della gravidanza. Un eventuale cambio di abitudine al bere dopo intervento breve o mirato sui rischi del consumo in gravidanza si ottiene dall'esame dei nove cm di capelli relativi ai tre trimestri della gravidanza. Per conoscere invece l'esposizione prenatale all'alcol materno è necessario misurare l'EtG nel meconio neonatale, che si forma e accumula nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Un valore superiore ai 30 ng/g meconio stabilisce una esposizione al consumo di alcol materno.

Per valutare il reale consumo di alcol nelle donne in gravidanza o che desiderano avere un figlio e per prevenire le conseguenze di tale consumo il presente progetto si articola in tre obiettivi:

a) Monitoraggio del reale consumo dell'alcol in gravidanza mediante la determinazione del biomarcatore etilglucuronide (EtG) nei capelli della madre in associazione ad un questionario sulle abitudini materne e monitoraggio della reale esposizione prenatale mediante la determinazione dell'EtG nel meconio neonatale. Si è stimato di includere nel progetto 2000 gestanti distribuite in varie regioni del territorio Italiano e 2000 neonati.

b) Informazione attraverso la creazione e diffusione di strumenti informativi e operativi sul territorio nazionale per promuovere la prevenzione di FAS e FASD alle donne in gravidanza e i loro partner utilizzando interventi brevi e/o specifici nelle donne in gravidanza (possibilmente in presenza dei partner) e tra le donne che desiderano avere un figlio e interventi mirati in coloro che si dichiarano bevitrice o in coloro in cui si ha il sospetto che lo siano attraverso l'esame dell'EtG nel capello.

I neonati trovati positivi mediante biomarcatore all'esposizione prenatale all'alcol materno verranno inseriti in un follow-up per la diagnosi di FASD o FAS e in caso di diagnosi positiva in un trattamento mirato per contenere eventuali disturbi primari e secondari neurologici e neurocomportamentali.

c) Formazione, anche con corsi di formazione a distanza (FAD) sui rischi del consumo di alcol in gravidanza e sulla FASD e FAS per ginecologi, ostetriche/ci, neonatologi, pediatri, medici di famiglia e infermieri e per psicologi, psicoterapeuti su interventi psicosociali, cognitivi e comportamentali sui neonati risultati esposti. Specifica formazione sul tema verrà orientata anche ad assistenti sociali ed associazioni che si occupano di adozioni, affinché conoscano il problema, lo sappiano individuare nei bambini proposti per l'adozione e sappiano fornire una informazione corretta alle famiglie adottiva, anche su un eventuale percorso da seguire con il minore adottato diagnosticato di FASD o FAS.

- May PA, Fiorentino D, Phillip Gossage J, Kalberg WO, Eugene Hoyme H, Robinson LK, Coriale G, Jones KL, del Campo M, Tarani L, Romeo M, Kodituwakku PW, Deiana L, Buckley D, Ceccanti M. Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:1562-75.

- Pichini S, Marchei E, Vagnarelli F, Tarani L, Raimondi F, Maffucci R, Sacher B, Bisceglia M, Rapisardi G, Elicio MR, Biban P, Zuccaro P, Pacifici R, Pierantozzi A, Morini L. Assessment of prenatal exposure to ethanol by meconium analysis: results of an Italian multicentre study. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:417-24.

#### 9. Tipologia di studio:

- Osservazionale X
- Sperimentale
- Metodologico

#### 10. In caso di studio sperimentale specificare se si tratta di:

- Interventistico con farmaco
- Interventistico con dispositivo medico o altra tecnologia biomedica
- Altra tipologia di intervento (es: terapia occupazionale, psicoterapia, etc..) X



- Studio in vitro

**11. In caso di studio sperimentale specificare la tipologia dello studio (più risposte possibili):**

- Randomizzato
- In cieco
- Con placebo

**12. Durata dell'osservazione:**

- Trasversale  $\bar{X}$
- Longitudinale

**13. Tipo di osservazione (più risposte possibili):**

- Prospettica X
- Retrospettiva

**14. La popolazione in studio include (più risposte possibili):**

- Pazienti adulti
- Volontari sani X
- Familiari/controlli
- Minori X
- Pazienti incapaci di manifestare il proprio consenso informato, in assenza del rappresentante legale o dell'amministratore di sostegno

**15. Criteri di inclusione/esclusione:**

non sono previsti criteri di inclusione/esclusione

**16. Numerosità del campione:**

2000 campioni di capelli di gestanti  
2000 campioni di meconio neonatale

**PARTE C DATI PERSONALI**

**17. Si prevede il trattamento\* di dati personali\*?**

*\*«trattamento» per il Regolamento Europeo 2016/679: qualsiasi operazione o insieme di operazioni, compiute con o senza l'ausilio di processi automatizzati e applicate a dati personali o insiemi di dati personali, come la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la strutturazione la conservazione, l'adattamento o la modifica, l'estrazione, la consultazione, l'uso, la comunicazione mediante trasmissione, diffusione o qualsiasi altra forma di messa a disposizione, il raffronto o l'interconnessione, la limitazione, la cancellazione o la distruzione;*

*\*«dato personale» per il Regolamento Europeo 2016/679: qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile («interessato»); si considera identificabile la persona fisica che può essere identificata, direttamente o indirettamente, con particolare riferimento a un identificativo come il nome, un numero di identificazione, dati relativi all'ubicazione, un identificativo online o a uno o più elementi caratteristici della sua identità fisica, fisiologica, genetica, psichica, economica, culturale o sociale.*

- Si X
- No



**18. È prevista la raccolta di un consenso informato?**

- Si X
- No perché il consenso precedentemente dato è sufficientemente ampio
- No perché richiederebbe uno sforzo sproporzionato
- Non so

**19. Se la raccolta di un nuovo consenso richiede uno sforzo sproporzionato, è prevista un'informativa per i partecipanti (es. tramite sito web, giornali, opuscoli, etc.)?**

- Si
- No X

**20. Modalità di trattamento dei dati personali all'interno del progetto di ricerca:**

- Dati raccolti anonimi all'origine
- Anonimizzazione irreversibile (rimozione definitiva di ogni link tra dati personali e codice)
- Pseudonimizzazione (sostituzione dei dati personali con un codice) X
- Dati identificabili

**PARTE D RISCHI, E BENEFICI**

**21. Benefici attesi:**

- Beneficio diretto per il partecipante X
- Beneficio per persone con patologie simili
- Beneficio per la scienza e la comunità X

**22. Principali rischi o disagi per il partecipante:**

- Rischio fisico minimo (es. arrossamento dopo un prelievo di sangue)
- Rischio fisico più che minimo (es. reazione avversa a un farmaco)
- Necessità di prelievi di materiale biologico/esami (biopsia, sangue, RX, ECG, etc.) X
- Disagio psicologico (es nella somministrazione di questionari) X
- Necessità di visite successive alla prima X
- Non applicabile

**23. Copertura assicurativa dello studio:**

Il D.L. n. 211/2003 e il Reg. UE n. 536/2014 prevedono la responsabilità civile del promotore e dello sperimentatore e il loro conseguente obbligo di risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione.

Specificare se sono presenti polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti allo studio:

- Ci si avvale di una copertura assicurativa già esistente X
- Si apre una polizza assicurativa ad hoc
- Non è necessaria una copertura assicurativa

**PARTE E FINANZIAMENTI**

**24. Alla data d'invio della richiesta di valutazione al Comitato Etico il progetto ha già ricevuto una valutazione scientifica?**



- Sì, specificare da parte di: **Ministero Salute**
- No

25. È previsto un finanziamento dello studio?

- Sì X
- No

26. Alla data d'invio della richiesta di valutazione al Comitato Etico, il progetto ha già ottenuto un finanziamento?

- Sì X
- No

27. In caso di finanziamento, specificare Finanziatore/programma, bando, codice identificativo del progetto:

Finanziatore (es. MIUR, UE, industria, etc.)	Programma (es. CCM, Horizon2020, etc.)	Bando (codice bando)	Codice (grant agreement)	Importo €
	CCM-2019			450.000

## PARTE F UTILIZZO DI MATERIALE BIOLOGICO

28. Si prevede l'utilizzo di materiale biologico?

- Sì, verrà raccolto nuovo materiale X
- Sì, verrà utilizzato materiale già raccolto e/o conservato
- No

29. Se si prevede la raccolta di materiale, che tipo di materiale?

- Tessuti
- Sangue
- Plasma
- Saliva
- Urine
- Altro X (*Capelli e meconio*)

30. Si prevede il trasferimento di materiale biologico tra differenti strutture?

- Sì X
- No

31. Se sì, è previsto un Material/Data Transfer Agreement?

- Sì
- No X

**32. È prevista la conservazione di materiale biologico?**

- Sì, collezione ad uso esclusivo del ricercatore
- Sì, in biobanca accreditata e accessibile a esterni
- Sì, ma non oltre la durata del progetto perché poi verrà distrutto X
- No, non previsto dal protocollo della ricerca

**33. Per quanto tempo è prevista la conservazione?**

- Indeterminato
- Determinato X (fino al momento dell'esecuzione delle analisi farmacotossicologiche)

**34. È previsto il trattamento di dati genetici\*?**

*\*Secondo il Regolamento generale per la protezione dei dati personali n. 2016/679 (General Data Protection Regulation o GDPR, Articolo 4: Definizioni, punto 13) i «dati genetici» sono: dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie o acquisite di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione”.*

- Sì
- No X

**PARTE G RISULTATI DELLA RICERCA E PROPRIETÀ DEI DATI**

**35. La ricerca è finalizzata allo sviluppo industriale di un prodotto?**

- Sì
- No X

**36. Specificare di chi è la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione e ai suoi risultati:**

- Esclusiva di ISS
- Condivisa con altri X. Con il gruppo di lavoro presente nel Progetto
- Esclusiva di altri

**37. Esiste un *Data Management Plan*?**

- Sì
- No X

**38. I dati raccolti saranno resi disponibili?**

- Sì X
- No

*La scheda, una volta compilata, dovrà essere inviata in formato Word (non PDF)*

**Data di compilazione: 13 Novembre 2019**