

## Prevenzione dei DTN mediante assunzione periconcezionale di acido folico

P. CAVALLI

*“I Pazienti debbono ricevere farmaci appropriati per le loro necessità cliniche, a dosaggi adatti alle loro necessità individuali, per un periodo di tempo adeguato ed al costo più basso per loro e per la loro comunità” (OMS, 1985).*

Questa affermazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità andrebbe certamente più diffusa, sia nella categoria medica che in quella dei pazienti: è possibile infatti, in base a questo principio, coniugare appropriatezza terapeutica (la terapia individualmente più efficace) con l'appropriatezza economica, in grado di garantire una buona assistenza a costi più contenuti.

Nello specifico, l'affermazione dell'OMS può essere estesa anche all'impiego di preparazioni farmaceutiche per la prevenzione di alcune tra le più frequenti malformazioni congenite, ad esempio i difetti di chiusura del tubo neurale (DTN).

Si tratta di un capitolo di patologie che più frequentemente si manifestano come spina bifida e anencefalia, più raramente con quadri clinici più complessi, ma per la cui prevenzione è indicata la somministrazione periconcezionale (da un mese/due mesi prima del concepimento, a circa due/tre mesi dopo il concepimento) di acido folico. In questo senso in Italia le “Raccomandazioni per la riduzione del rischio di difetti congeniti” dell'Istituto Superiore di Sanità costituiscono un ottimo indirizzo.

Tuttavia in Italia queste indicazioni sono purtroppo seguite in modo discontinuo e talora confuso da parte sia di operatori sanitari che dell'utenza.

Riteniamo pertanto di fornire, secondo lo schema indicato dall'OMS, alcune indicazioni semplici e precise per la prevenzione dei DTN.

### Dosaggio

L'uso periconcezionale di acido folico è in grado di prevenire circa il 70% dei DTN. Tuttavia questo risultato specifico può essere raggiunto con dosaggi di acido folico di circa 4 mg/die (1); a dosaggi minori corrisponde una previsione di efficacia minore.

Per il comune dosaggio di 0,4 mg ci si attende invece una minore riduzione del rischio.

Secondo modelli matematici, l'acido folico a dosaggio di 0,4 mg/die (400 mcg) potrebbe prevenire dal 23% al 52% dei DTN, in relazione ai livelli ematici di folati (folatemia) (2).

Ad un più basso livello di folatemia iniziale corrisponde una maggiore efficacia della supplementazione con acido folico.

Anche se questi ultimi dati attendono conferme cliniche ed epidemiologiche, l'azione preventiva dell'acido folico è indubbiamente e direttamente proporzionale al dosaggio utilizzato.

Ne consegue che:

*L'impiego di acido folico a dosi di 0,4 mg/die è consigliato a tutte le donne in età fertile e che non escludano la possibilità di una gravidanza.*

Le preparazioni disponibili in Italia, ambedue disponibili in classe A e con la specifica indicazione di profilassi dei DTN in donne di età fertile che stanno pianificando una gravidanza, sono Folidex 400 mcg compresse e Fertifol 400 mcg compresse.

In caso di rischio di ricorrenza del DTN (es. una precedente gravidanza affetta; condizioni da ridotto assorbimento di folati; aumento delle richieste dell'organismo), l'approccio deve essere sensibilmente differente, in quanto il dosaggio da utilizzare può arrivare a 5 mg/die.

*In donne che hanno già avuto una gravidanza affetta da DTN il dosaggio consigliato è circa 10 volte superiore ed è pari a 4-5 mg/die*

In Italia sono disponibili a questi dosaggi le seguenti preparazioni: Folina 5 mg compresse e Folico 5 mg compresse.

## Tempi di assunzione

La chiusura del tubo neurale si completa entro 28 giorni (4 settimane) dal concepimento. Quindi l'assunzione di acido folico, per essere efficace nella prevenzione dei DTN, deve avvenire in questo periodo. Inoltre per raggiungere la concentrazione ematica ottimale di folati (folatemia) sono necessarie almeno tre settimane di assunzione (3). È per questi motivi che la somministrazione di acido folico, per essere efficace, deve iniziare prima del concepimento.

*Si consiglia l'assunzione di acido folico da almeno un/duo mesi prima del concepimento sino a due/tre mesi dopo il concepimento.*

## Appropriatezza terapeutica

Esiste molta confusione in Italia sull'impiego di acido folico nella prevenzione dei DTN. In particolare esistono alcuni casi in cui viene suggerita l'assunzione di acido folinico (es. levofolinato di calcio: Levofolene). Si tratta di una preparazione che presenta l'indicazione di "sostanza disintossicante per trattamenti citostatici" e quindi priva di indicazione specifica per la prevenzione dei DTN.

A tal proposito giova ricordare che:

- tutti i dati di letteratura riguardanti la prevenzione dei DTN si basano su l'impiego di acido folico (e non folinico);

- esistono modelli sperimentali murini per lo studio dei DTN che rispondono in maniera differente ai due preparati;

- non esiste alcun dato scientifico che giustifichi l'impiego di acido folinico nella prevenzione dei DTN;

- allo stato attuale delle conoscenze non è possibile individuare un dosaggio di acido folinico equivalente a quello dimostrato efficace per l'acido folico;

- in Italia il dosaggio più basso disponibile di acido folinico è di 4 mg, certamente eccessivo rispetto alle necessità di una prevenzione nella popolazione femminile normale.

In Italia preparazioni di acido folico a dosaggi di 0,4 mg (400 mcg) sono disponibili in fascia A (vedi sopra). Il costo giornaliero della terapia è stimabile attorno a 0,12 euro/die.

Dosaggi di acido folico di 5 mg/die sono disponibili in fascia A al costo giornaliero di Euro 0,05 (Folico 5 mg compresse)/ Euro 0,12 (Folina 5 mg compresse).

Il levofolinato di calcio (Folene compresse) presenta un costo giornaliero di 0,45 Euro e non presenta alcuna indicazione per la prevenzione dei DTN.

In Italia il costo delle preparazioni farmaceutiche a base di acido folinico è quindi circa 4-9 volte superiore rispetto all'acido folico.

*Non è appropriato, né dal punto di vista medico, né dal punto di vista economico, l'impiego periconcezionale di acido folinico (folinato/levofolinato) nella prevenzione dei DTN.*

## Bibliografia

1. *Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study.* MRC Vitamin Study Research Group. Lancet 1991;338(8760):131-7.
2. WALD NJ, LAW MR, MORRIS JK, WALD DS. Quantifying the effect of folic acid. Lancet 2001;358(9298):2069-73.
3. TRUSWELL AS, KOUNNAVONQ S. *Quantitative response of serum folate to increasing intakes of folic acid in healthy women.* Eur J Clin Nutr 1997; 51(12):839-45.