



numero 37 - 18 dicembre 2008

In questo numero:

Prograf® e Advagraf®: il tacrolimus non va confuso
Rischio polmonite con gli **steroidi** nella BPCO stabile
Effetti sul feto dei **folati** in gravidanza

1 Attenzione al nome commerciale quando si usa il tacrolimus

Le due diverse formulazioni di tacrolimus come immunosoppressore nei trapianti hanno un nome simile (Prograf® e Advagraf®) ma caratteristiche completamente diverse. La prescrizione errata di una al posto dell'altra può causare gravi reazioni avverse, compreso il rigetto acuto dell'organo trapiantato. Per questo motivo l'azienda produttrice di comune accordo con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco ha inviato una nota informativa importante ai medici.

Il Prograf® è una formulazione a rilascio immediato, da assumere due volte al giorno, una volta al mattino e una alla sera; l'Advagraf® è invece una formulazione a rilascio prolungato che deve essere assunta una volta al giorno al mattino. Lo scambio dei due farmaci ha portato al rigetto acuto confermato dall'esame biptico e a reazioni dovute a tossicità per sovraesposizione al principio attivo.

In pratica

Le confezioni di Advagraf® dovranno essere rietichettate includendo le parole "una volta al giorno" in un carattere più grande. Si tratta di una misura temporanea che è già entrata in vigore; a partire da aprile 2009, Advagraf® dovrà avere un nuovo confezionamento esterno che includa oltre alla scritta precedente anche "capsule rigide a rilascio prolungato" sempre in carattere più grande.

Inoltre, a partire da marzo 2009 dovrà essere disponibile il nuovo foglio illustrativo con speciali avvertenze e precauzioni al riguardo.

I medici devono prestare particolare cura nell'indicare il corretto nome del farmaco da usare e gli infermieri porre attenzione ogni volta che deve essere somministrato tale farmaco. Anche i pazienti vanno sensibilizzati spiegando il tipo di terapia che verrà loro somministrata e la frequenza delle dosi.

Per saperne di più

La [Nota informativa importante](#) dell'AIFA.

2 Rischio polmonite con gli steroidi per via inalatoria

La terapia con steroidi per via inalatoria in caso di broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile non modifica la prognosi rispetto alla mortalità ma in compenso aumenta il rischio di polmonite. Nella dibattuta questione dell'uso di questi farmaci nella condizione cronica si inserisce una revisione sistematica con relativa metanalisi che ha esaminato 11 studi controllati e randomizzati e in doppio cieco nei quali 14.426 pazienti erano trattati con gli steroidi per via inalatoria per sei mesi o più oppure con una terapia inalatoria non steroidea.

L'analisi dei risultati non mostrava alcuna differenza statisticamente significativa rispetto alla mortalità: 128 morti nei 4.636 pazienti trattati rispetto a 148 nei 4.597 di controllo (rischio relativo 0,86, limiti di confidenza al 95% da 0,68 a 1,09, p=0,2). Aumentava però in maniera significativa l'incidenza di polmonite nei soggetti in terapia steroidea: 777 casi in 5.405 pazienti trattati rispetto a 561 casi nei 5.371 controlli (rischio relativo 1,34, limiti di confidenza al 95% da 1,03 a 1,75, p=0,03). Il rischio di polmonite era particolarmente alto nei soggetti che prendevano le dosi più alte di steroide, che erano da minor tempo in terapia e che avevano una funzionalità respiratoria di partenza (in termini di volume espiratorio forzato al primo secondo, FEV1) più

compromessa.

In pratica

I benefici della terapia steroidea inalatoria in caso di broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile non sono in realtà dimostrati rispetto alla mortalità; se a ciò si aggiunge l'aumentato rischio di effetti avversi, alcuni gravi come la polmonite, si impone una notevole cautela all'uso soprattutto se si ricorre alle alte dosi, nel primo periodo di terapia e qualora le condizioni respiratorie del paziente siano molto compromesse.

Sono necessari ulteriori studi per capire se gruppi selezionati di pazienti possano invece giovare di questo trattamento.

Bibliografia

Drummond M, Dasenbrook E, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2008;300:2407-16.

3 Folati efficaci ma non innocui

La terapia con folati consigliata a tutte le donne che cercano un figlio e poi nel corso della gravidanza come prevenzione per i difetti del tubo neurale non è scevra da rischi per il nascituro.

Uno studio di coorte condotto in Norvegia ha seguito 32.077 bambini fino ai 18 mesi per valutare la funzionalità respiratoria e l'eventuale insorgenza di sibili, asma e infezioni delle vie respiratorie correlandone poi l'incidenza con l'uso dei folati da parte delle mamme durante la gestazione. E' stato ipotizzato che i folati, essendo donatori di metili, possano interferire con la metilazione dei geni del feto influenzando così la loro espressione e, in particolare, di alcuni geni coinvolti nella regolazione e sviluppo dei linfociti T, come già dimostrato nell'animale.

In effetti il rischio relativo di sibili per i bambini esposti ai folati nel primo trimestre di gestazione era più alto rispetto ai controlli (rischio relativo 1,06, limiti di confidenza al 95% da 1,03 a 1,10) e altrettanto valeva per le infezioni delle basse vie respiratorie (rischio relativo 1,09, limiti di confidenza al 95% da 1,02 a 1,15) e per la successiva ospedalizzazione per questo motivo (rischio relativo 1,24, limiti di confidenza al 95% da 1,09 a 1,41).

In pratica

La supplementazione con folati a scopo preventivo per le donne in gravidanza o in cerca di un figlio è efficace nel ridurre i difetti del tubo neurale. Non bisogna però pensare che non abbia anche conseguenze negative sul nascituro, specie a livello polmonare. Il consiglio è di mettere in atto sempre tale prevenzione, ma di seguire nel tempo con particolare attenzione i bambini, soprattutto quelli che hanno altri fattori di rischio o predisposizioni per malattie dell'albero respiratorio.

Bibliografia

Haberg S, London S, et al. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2008;DOI:10.1136/adc.2008.142448.