Corticosteroidi: meglio di notte che al mattino nell'artrite reumatoide

Data 02 marzo 2009
Categoria reumatologia

Data l'alterazione dei ritmi circadiani dell'increzione ormonale, nell'AR la rigidità mattutina sarebbe migliorata dalla somministrazione serale dei cortisonici retard piuttosto che dosi equivalenti convenzionali al mattino.

Al fine di saggiare l'ipotesi che la somministrazione di prednisone notturna sia più efficace di quella mattutina sulla rigidità articolare nei pazienti con artrite reumatoide (AR), 288 pazienti con AR in fase attiva sono stati randomizzati a ricevere una formulazione modificata di prednisone alla sera, che raggiunge il picco plasmatico dopo 4 ore dall'assunzione, o al trattamento con dosi equivalenti di prednisone standard somministrato al primo mattino.

End point predefinito principale era la riduzione della rigidità articolare mattutina a 12 settimane.

La riduzione dell'intensità della rigidità mattutina è risultatata significativamente maggiore nel gruppo prednisone serale (–22.7%) vs quello mattutino (–0.4%) ($p = 0.045$).

In termini di durata entrambi i trattamenti hanno ridotto la rigidità mattutina significativamente rispetto al basale, ma la riduzione media è stata più pronunciata con una differenza di 29 minuti ($p = 0.072$) nel gruppo prednisone ritardo serale.

Il profilo di sicurezza è stato simile nei due gruppi

Gli Autori concludono che nei pazienti con AR in fase attiva una formulazione ritardo di prednisone somministrata alla sera è più efficace sulla riduzione della rigidità articolare mattutina rispetto ad una formulazione dose-equivalente standard somministrata al mattino.

Fonte: Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 205–14.

Commento di Luca Puccetti

Per anni il caposaldo della cronoterapia con steroidi è stata la somministrazione mattutina poichè nei soggetti sani l'increzione di cortisolo raggiunge il picco alle prime ore del mattino.

Somministrando lo steroide in concomitanza di tale picco più che all'effetto terapeutico si bada alla tollerabilità nel senso di una minore alterazione dell'increzione ipotalamo-ipofisaria.

Nell'AR uno dei sintomi cardine, che ben si correla anche con l'attività di malattia, è la rigidità articolare al risveglio mattutino. E' stato proposto che la rigidità mattutina nell'AR correli con l'attività di malattia, intesa come dolore e disabilità funzionale, meglio della PCR e della VES (1).

Studi di increzione dei fattori proinfiammatori hanno dimostrato che la produzione di IL-6 è quasi del tutto concentrata nelle prime ore del mattino ed è quindi verosimilmente fortemente implicata nella genesi della rigidità agendo a cascata su altre citochine quali il TNF e le interleuchine 1, 8 12 e 17.

Nell'AR il ritmo circadiano dell'increzione ormonale del cortisolo è alterato ed è stato osservato che tale alterazione conduce ad una non ottimale somministrazione del farmaco corticosteroideo allorquando sia somministrato al mattino poichè quando inizia ad agire oramai è tardi e si è già instaurato il picco dei fattori flogistici.

Ci sarebbe dunque uno sfasamento tra la massima attività circadiana dei fattori proflogistici citochinici e l'entrata in funzione del farmaco cosrticosteroideo allorquando somministrato al mattino.

Sulla base di tale ipotesi uno studio pilota ha randomizzato pazienti con AR in fase attiva ad essere svegliati alle 2 di notte per assumere prednisone, mentre il gruppo di controllo lo assumeva al mattino, come al solito.
Nel gruppo che assunto lo steroide alle 2 i sintomi mattutini sono risultati meglio controllati rispetto al gruppo che aveva assunto le stesse dosi al mattino. (2)

Tuttavia una tale modalità di somministrazione non può, alla lunga, essre praticata e può condurre a causa del risveglio ad un'alterazione del ritmo di increzione del'asse ipotalamo-ipofisi (3).

Per tali motivi è stata sviluppata una formulazione modificata di prednisone che assunta alla sera esplica la sua azione massima con ritardo di circa 4 ore e dunque agisce proprio quando è massima l'azione circadiana dei fattori flogistici.

Il risultato, in base allo studio recensito, è un miglior controllo della rigidità mattutina, uno dei sintomi più importanti, che

correla bene anche con l'attività globale di malattia.(4)

Tuttavia lo studio ha una breve durata e dunque rimangono del tutto inesplorati i potenziali eventi avversi a lungo termine. Permangono dunque immutate le cautele circa la tollerabilità long term che questa modalità di somministrazione degli steroidi può avere sugli effetti collaterali ritardati degli steroidi medesimi.

Riferimentibibliografici

1) Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. J Rheumatol 2004; 31:1723–6

2) Arvidson NG, Gudbjörnsson B, Elfman L, Rydén AC, Tötterman TH, Hällgren R. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53: 521–4

3) Bijlsma JW, Jacobs J. Innovative use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 2008; 371: 183–4

4) Cutolo, M. et al. Ann Rheum Dis 2008;67:905-908