

Farmacovigilanza: i corticosteroidi

Che cosa sono i corticosteroidi?.....	2
Quale è il meccanismo d'azione dei farmaci corticosteroidi?.....	4
Come si somministrano i corticosteroidi?.....	6
Quali sono gli effetti avversi più comuni?.....	9
Quali sono le interazioni con gli altri farmaci?.....	15

Per richiedere chiarimenti sui contenuti di questo corso è possibile scrivere a nursingnazionale@saepe.it

Quesiti Clinico-Assistenziali – anno 4, n.8, maggio 2013

©Editore Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano
www.zadig.it - e-mail: segreteria@zadig.it
tel.: 02 7526131 fax: 02 76113040

Direttore: Pietro Dri
Redazione: Nicoletta Scarpa
Autore dossier: Alessandro Nobili

1. Che cosa sono i corticosteroidi?

Punti chiave

- Ormoni corticosteroidi
- Farmaci corticosteroidi

In sintesi

Fisiologicamente i corticosteroidi sono ormoni prodotti dalla corteccia delle ghiandole surrenali. Questi ormoni intervengono in numerosi meccanismi fisiologici inclusi quelli che regolano le risposte infiammatorie, oltre alla regolazione del metabolismo dei carboidrati, delle proteine e della concentrazione di elettroliti nel sangue. I farmaci corticosteroidi sono usati per il trattamento di numerose patologie sfruttando l'azione antinfiammatoria, antipiretica e immunosoppressiva.

Ormoni corticosteroidi

I corticosteroidi sono un gruppo di ormoni prodotti fisiologicamente dalla corteccia delle ghiandole surrenali. Benché la corteccia surrenale produca steroidi a 18, 19 e 21 atomi di carbonio, con il nome corticosteroidi sono designati gli steroidi a 21 atomi di carbonio, che costituiscono la parte predominante tra tutti gli ormoni da essa secreti. Questi ormoni sono coinvolti in numerosi meccanismi fisiologici, inclusi quelli che regolano la risposta infiammatoria, il sistema immunitario, il metabolismo dei carboidrati, delle proteine e il livello di elettroliti nel sangue. Gli ormoni corticosteroidi si dividono in:

- glucocorticoidi, che hanno principalmente funzione antinfiammatoria, antiallergica e influiscono nel metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine;
- mineralcorticoidi, che influiscono sull'equilibrio idrolettrolitico regolando la ritenzione idrica e favorendo il riassorbimento di sodio e la secrezione di potassio e idrogeno a livello renale;
- androgeni, responsabili dei caratteri sessuali secondari.

Il principale ormone corticosteroidico ad azione glucocorticoidica è il cortisolo, mentre il principale ad azione mineralcorticoidica è l'aldosterone.

La secrezione dei glucocorticoidi endogeni avviene sotto il controllo di ormoni rilasciati dall'ipotalamo e dall'ipofisi anteriore. A livello fisiologico, in condizioni di stress e di ipoglicemia, l'ipotalamo secerne il fattore di liberazione della corticotropina (CRH) che induce l'ipofisi anteriore a secernere l'ormone corticotropo (ACTH), che a sua volta stimola la produzione e la liberazione di glucocorticoidi a livello delle ghiandole surrenali.

Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi usati in terapia è complesso e in parte riproduce quello degli steroidi endogeni.

Farmaci corticosteroidi

I corticosteroidi di sintesi chimica sono tra i farmaci più utilizzati sia in ambito specialistico sia nella medicina del territorio. Infatti, grazie alla loro potente attività antinfiammatoria, antipiretica e immunosoppressiva, trovano numerose indicazioni cliniche per il trattamento di svariate condizioni e patologie. Il numero elevato di composti e l'ampia gamma di possibilità di impiego, spesso cronico o ricorrente, comportano la necessità di un attento monitoraggio sia dell'efficacia sia degli effetti avversi.

In questo dossier ci si concentra sui corticosteroidi glucocorticoidi. In tabella 1 sono riportati alcuni dei più comuni farmaci corticosteroidi utilizzati, raggruppati in base alla loro potenza antinfiammatoria (glucocorticoidi), all'azione sodio ritentiva (mineralcorticoidi) e alla relativa dose equivalente consigliata.

Tabella 1. Principali farmaci corticosteroidi^{1,2}

Principio attivo	Potenza antinfiammatoria	Potenza sodio ritentiva	Dose equivalente
idrocortisone	1	1	20 mg
cortisone	0,8	0,8	25 mg
prednisone	4	0,8	5 mg
prednisolone	4	0,8	5 mg
metilprednisolone	5	0,5	4 mg
triamcinolone	5	0	4 mg
betametasone	25	0	0,75 mg
desametasone	25	0	0,75 mg
deflazacort	3	0	6-7,5 mg

Bibliografia

1. Harrison. Principles of internal medicine 18th edition. Mc Graw Hill 2011.
2. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. Mc Graw Hill 2011.

2. Quale è il meccanismo d'azione dei farmaci corticosteroidi?

Punti chiave

- Meccanismo d'azione
- Indicazioni d'uso

In sintesi

I corticosteroidi agiscono a livello della regolazione neuroendocrina dell'infiammazione inibendo l'azione proinfiammatoria di alcune proteine. Inoltre agiscono a livello midollare ed ematico, provocando un aumento dei granulociti neutrofili e riducendo la concentrazione di linfociti e monociti circolanti, e a livello metabolico con alterazione del metabolismo del calcio, liberazione dei grassi in circolo, aumento della glicemia e aumento del riassorbimento di sodio e dell'escrezione di potassio.

I corticosteroidi sono usati nei casi di insufficienza surrenalica per sostituire la mancata produzione di ormoni endogeni e in numerose malattie per la loro azione antinfiammatoria e antiallergica.

Meccanismo d'azione

I corticosteroidi agiscono a livello della regolazione neuroendocrina dell'infiammazione, costituita dall'asse che collega l'ipotalamo, l'ipofisi e i surreni. Il meccanismo dell'azione antinfiammatoria dei corticosteroidi è vario. I corticosteroidi sono liposolubili per cui attraversano la membrana cellulare, si legano a uno specifico recettore citoplasmatico e raggiungono il nucleo cellulare dove il complesso farmaco-recettore può innescare la trascrizione di proteine antinfiammatorie, oppure inibire la produzione di citochine e altre proteine proinfiammatorie.² Tali azioni biologiche avvengono alcune ore dopo la sintesi endogena dei corticosteroidi o la loro somministrazione terapeutica perché necessitano della sintesi di proteine specifiche.¹ Le azioni dei corticosteroidi sono particolarmente rilevanti a livello midollare ed ematico e a livello metabolico.

A livello midollare ed ematico i corticosteroidi agiscono sui globuli bianchi. In particolare provocano un aumento del numero dei granulociti neutrofili circolanti stimolandone la liberazione dal midollo, aumentando la loro vita media in circolo e inibendo il passaggio dal circolo al compartimento extravascolare.^{2,3} Al contrario i linfociti e i monociti circolanti sono ridotti principalmente per aumento del passaggio dal circolo al compartimento extravascolare.² Nei confronti degli eosinofili inoltre i corticosteroidi esercitano un'azione inibitoria sia riducendo il numero delle cellule circolanti, sia inducendone l'apoptosi o morte cellulare programmata.³ L'azione inibitoria dei corticosteroidi nei confronti dei linfociti B coinvolti nella risposta anticorpale avviene a dosi molto alte.

A livello metabolico un effetto rilevante dei corticosteroidi è quello sul catabolismo a livello del tessuto muscolare, connettivo, scheletrico e adiposo. In particolare a livello muscolare e osseo l'effetto catabolico si manifesta con perdita di massa muscolare e osteoporosi (per ridotta sintesi proteica e per alterazione del metabolismo del calcio). A livello del tessuto adiposo l'effetto prevalente è di tipo lipolitico con liberazione in circolo di grassi.¹ Inoltre a livello del tessuto muscolare e adiposo i corticosteroidi riducono l'utilizzo del glucosio, con una tendenza all'aumento della glicemia. Nel soggetto normale tale aumento viene compensato da un'iperinsulinemia reattiva che mantiene i livelli glicemici nella norma. Nei soggetti con ridotta riserva di insulina un eccesso di glucocorticoidi può invece determinare un diabete mellito. I corticosteroidi hanno anche un effetto mineraloattivo aumentando il riassorbimento di sodio e l'escrezione di potassio e di calcio a livello renale.¹ Visto che il meccanismo d'azione dei corticosteroidi interferisce con svariati meccanismi fisiologici, gli effetti positivi di questi farmaci sono spesso accompagnati da effetti avversi clinicamente rilevabili.³

Indicazioni d'uso

I farmaci corticosteroidi vengono usati nelle condizioni di insufficienza surrenalica per sostituire la mancata produzione di ormoni endogeni e in numerose malattie per la loro azione antinfiammatoria e antiallergica. Sono pertanto indicati sia nel trattamento di malattie infiammatorie acute o croniche a patogenesi autoimmune, sia in ambito:

- oncologico (soprattutto nell'ambito di chemioterapie per neoplasie ematologiche tipo leucemie e i linfomi);
- dermatologico (dermatite atopica, orticaria, vasculiti cutanee, sindrome di Stevens-Johnson, pemfigo e pemfigoide, eccetera);
- oculistico (uveiti anteriori e posteriori);
- allergologico (shock anafilattico e reazioni allergiche minori);
- gastrointestinale (malattie infiammatorie croniche dell'intestino);
- pneumologico (asma bronchiale, riacutizzazioni di bronchite cronica ostruttiva);⁵
- neurologico (edema cerebrale, ipertensione endocranica).

I corticosteroidi svolgono essenzialmente un ruolo sintomatico e, tranne alcune eccezioni, non sono in grado di "guarire" la malattia per cui sono stati prescritti, anche se con il loro impiego i sintomi e i segni della malattia scompaiono spesso rapidamente.

Questo ruolo sintomatico è, però, diverso a seconda delle indicazioni cliniche. Infatti, quando si tratta di bloccare una reazione allergica acuta hanno un ruolo prettamente sintomatico e palliativo, nel trattamento cronico dell'asma bronchiale, pur avendo sempre un ruolo sintomatico/antinfiammatorio, possono influenzare positivamente la storia naturale della malattia e in alcune vasculiti possono portare alla remissione completa. Trattandosi spesso di terapie croniche è fondamentale l'aderenza al piano terapeutico prescritto dal medico.

Bibliografia

1. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. Mc Graw Hill 2011.
2. Harrison. Principles of internal medicine 18th edition. Mc Graw Hill 2011.
3. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT, et al. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. Dermatology Therapy 2007; 20:187-205.
4. Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids. New mechanism for old drugs. The New England Journal of Medicine 2005; 335:1711-23.

3. Come si somministrano i corticosteroidi?

Punti chiave

- Vie di somministrazione
- Dosaggio
- Durata della terapia
- Sospensione della terapia

In sintesi

Le vie di somministrazione dei corticosteroidi sono molteplici e la scelta di quale preferire dipende dal tipo di patologia. In alcuni casi sono associate due vie di somministrazione diverse. In linea generale la somministrazione topica è preferita nei casi in cui la patologia è localizzata. La dose da somministrare varia in funzione del tipo di patologia e può variare anche nel corso della terapia. Per ridurre il rischio di effetti avversi è bene utilizzare la dose minima efficace. La durata della terapia varia in funzione della patologia e delle condizioni del paziente, in alcuni casi può essere raccomandabile assumere la terapia a giorni alterni. Al momento della sospensione della terapia è importante procedere gradualmente, riducendo la dose in modo progressivo. Una interruzione brusca può favorire la comparsa di una sindrome da sospensione, caratterizzata dalla comparsa di un corteo sintomatologico aspecifico e insieme complesso.

Vie di somministrazione

Le vie di somministrazione dei corticosteroidi sono molteplici e dipendono essenzialmente dal tipo di patologia per cui sono prescritti. Sono utilizzabili tutte le vie di somministrazione e in alcuni casi vengono addirittura associate due vie (per esempio la via inalatoria più la via orale nell'asma bronchiale, la via rettale più la via orale nella colite, la via intrarticolare più la via orale in alcune artriti, eccetera).

Le principali vie di somministrazione sono:

- la via cutanea, usata nelle patologie di tipo dermatologico;
- la via orale, usata nelle infiammazioni di origine autoimmune, in malattie croniche come la broncopneumopatia cronica ostruttiva o nell'attacco d'asma acuto;
- la via inalatoria, usata nel trattamento cronico dell'asma e in casi di infiammazione delle vie respiratorie;
- la via rettale, usata prevalentemente nelle malattie infiammatorie croniche intestinali;
- la via endovenosa, usata quando si voglia indurre un'immunosoppressione, nelle infiammazioni gravi e nello shock anafilattico o in altre situazioni d'urgenza (esempio crisi asmatica grave);
- la via intraoculare o perioculare, usata nelle patologie infiammatorie dell'occhio soprattutto a genesi autoimmune;
- la via intrarticolare, usata a scopo antinfiammatorio in affezioni articolari, in caso di tendinite e sindrome del tunnel carpale;
- la via intraspinale, usata soprattutto come adiuvante nelle anestesi.

La via topica è da preferire per il trattamento di affezioni localizzate (per esempio bronchi, retto, cute, cavità articolare), o quando in tal modo si può ridurre la dose di farmaco da impiegare senza comprometterne l'efficacia, riducendone però gli effetti avversi; quando è necessario usare una via sistemica, la via orale va preferita a quella parenterale. Il corticosteroide va somministrato a stomaco pieno per prevenire un possibile rischio gastrolesivo.

Se per molto tempo si è creduto che solo la somministrazione per via orale o parenterale possa determinare effetti avversi, ora si sa che anche la somministrazione per via topica può provocare effetti indesiderati sia a livello del sito di applicazione sia a livello sistemico nell'adulto, ma soprattutto nei bambini, per via del rapporto superficie/peso più elevato nel paziente pediatrico (vedi quesito [Quali sono gli effetti avversi più comuni?](#)).¹⁻⁵ Effetti avversi sistemici anche di entità rilevante possono essere indotti pure dall'uso prolungato di decongestionanti nasali a base di corticosteroidi.

La somministrazione parenterale ad alto dosaggio (per esempio metilprednisolone 1 g al giorno per 3 giorni consecutivi) è indicata nelle malattie gravi, quando si vuole ottenere un effetto antinfiammatorio intenso nel più breve tempo possibile (tipo la glomerulonefrite autoimmune acuta, le riacutizzazioni di sclerosi multipla o il rigetto acuto di trapianto), per poi proseguire con la somministrazione per via orale a dosaggio pieno.⁶

Dosaggio

E' importante avere ben presenti due aspetti cruciali:

- le dosi impiegate sono estremamente variabili e il *range* posologico giornaliero può variare non solo a seconda della patologia da trattare ma anche lungo il decorso della malattia stessa;
- è sempre opportuno ricercare la posologia minima efficace per ridurre il rischio di effetti avversi, soprattutto nei trattamenti prolungati nel tempo.

E' importante ricordare che la sola frazione di corticosteroidi biologicamente attiva è quella libera nel sangue, non legata alle proteine di trasporto (albumina). Quindi ogni patologia che comporti una riduzione del livello di albumina nel sangue può determinare un aumento della frazione libera dei corticosteroidi e di conseguenza un aumento dell'attività antinfiammatoria e del rischio di effetti avversi.⁷

La dose di corticosteroidi necessaria per spegnere un processo infiammatorio è generalmente superiore a quella necessaria per mantenere la risposta ottenuta, pertanto generalmente si inizia con una dose piena di attacco (per esempio prednisone 1 mg/kg al giorno) per 2-4 settimane, con la progressiva riduzione sino a 0,5 mg/kg al giorno entro 2 mesi. Le successive riduzioni del dosaggio devono essere più graduali, per esempio con un calo di 2,5 mg al giorno ogni 2 settimane.

Nelle terapie croniche il dosaggio del farmaco deve essere il più basso possibile (generalmente si usa prednisone 5 mg o equivalenti al giorno) per ottenere l'effetto desiderato, la dose va ridotta gradualmente sino a quando la ricomparsa o il peggioramento dei sintomi indicano che si è arrivati alla dose minima accettabile.⁸

Di norma i corticosteroidi sono somministrati in dose unica il mattino per rispettare il ritmo circadiano del cortisolo endogeno, ma in talune situazioni cliniche (per esempio bronchiti riacutizzate o manifestazioni allergiche) può essere necessario suddividere la dose in 2 o 3 somministrazioni.

Durata della terapia

E' importante informare il paziente sulle modalità di uso specifiche dei corticosteroidi, a seconda della malattia. L'utilizzo infatti può essere saltuario, al bisogno, a breve o a lungo termine, in un'unica somministrazione nella giornata, a giorni alterni o per più volte al giorno spaziate da intervalli precisi. Queste modalità dipendono dalle scelte terapeutiche e dalle linee guida, e devono essere spiegate e condivise con il paziente, pena la riduzione dell'efficacia clinica o la comparsa di effetti avversi. Il paziente va informato sulla presumibile durata del trattamento (giorni, mesi, anni) e sui parametri di riferimento per decidere se e quando interrompere l'impiego del farmaco.

Altrettanto importante è spiegare come, a seguito di un impiego protratto del corticosteroide, tanto più se a dosi elevate, è importante non sospendere bruscamente il trattamento, ma ridurre gradualmente la posologia di questi farmaci (vedi box a pagina seguente), pena effetti avversi anche gravi. La sospensione brusca può infatti dar luogo a un'insufficienza surrenalica da prolungata inibizione farmacologica della secrezione endogena di steroidi.

Particolare attenzione va posta infine all'impiego dei corticosteroidi per via topica, in particolare per via inalatoria e rettale. Molto spesso infatti l'impiego degli erogatori aerosol o dei dispositivi per clisma non è corretto, vanificando così i potenziali vantaggi di tale via di somministrazione.

Sindrome da sospensione di corticosteroidi

La sindrome da sospensione è caratterizzata dalla comparsa di un corteo sintomatologico aspecifico e insieme complesso nel momento in cui si interrompe un trattamento corticosteroidico ad alte dosi. Ciò accade più spesso quando l'interruzione è avvenuta bruscamente, ma può anche verificarsi in seguito a una riduzione graduale della dose del corticosteroide. I sintomi e i segni più frequenti sono anoressia, nausea, vomito, astenia profonda, artromialgie, cefalea, calo ponderale, depressione, letargia.

Il quadro clinico è simile a quello di una insufficienza corticosurrenalica acuta, ma non vi è un deficit dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA): i livelli di cortisolo risultano infatti normali anche se tendono a variare rapidamente verso i valori più bassi e i test di funzionalità dell'HPA (vedi sotto) non mostrano alcuna anomalia (diagnosi differenziale). La sindrome non ha una patogenesi chiara, anche se sembra associata alla presenza di elevati livelli plasmatici di interleuchina 6 e probabilmente non costituisce un fattore predisponente a una insufficienza corticosurrenalica.

Nel controllo di alcuni sintomi, i FANS potrebbero essere utili ma in soggetti in terapia corticosteroidica cronica aumentano il rischio di complicanze gastrointestinali.⁷⁻⁹ Nel soggetto sintomatico, la sindrome si risolve riprendendo la terapia interrotta.

Come ridurre il rischio di soppressione dell'HPA

- Utilizzare i corticosteroidi per via sistemica solo in presenza di indicazioni ben documentate. Spesso il ricorso ai corticosteroidi è ingiustificato, o il loro impiego per via sistemica potrebbe essere sostituito da quello per via topica (per esempio in caso di asma, malattie infiammatorie croniche intestinali)
- Dare la preferenza a uno degli analoghi a media durata d'azione (prednisone e analoghi)
- Utilizzare la dose minima efficace per la durata più breve possibile, somministrando il farmaco in unica dose al mattino o, se possibile, a giorni alterni
- Sospendere il trattamento seguendo alcune norme illustrate di seguito.

Come sospendere un trattamento corticosteroidico

Non esistono dati sicuri, derivati da studi *ad hoc*, ma solo opinioni di esperti e una prassi consolidata dalla tradizione. Quando si ritiene che la malattia per la quale il soggetto assume corticosteroidi a dosi sovralfisiologiche sia sotto controllo, si riducono progressivamente le dosi, prestando attenzione alla possibile riaccutizzazione della malattia e alla comparsa di una insufficienza corticosurrenalica secondaria o di una sindrome da sospensione all'interruzione del trattamento. La dose di prednisone (o equivalenti) viene ridotta di 2,5-5 mg ogni 7-15 giorni. Se si verifica una riaccutizzazione dei sintomi della malattia di base si deve ripristinare il dosaggio minimo efficace e ridurre la dose con maggiore gradualità.

La velocità di riduzione della posologia dipende dalla possibilità di mantenere sotto controllo la malattia di base man mano che si riducono le dosi. La riduzione del dosaggio può essere più rapida se il soggetto è in trattamento con uno schema a giorni alterni. La scelta di passare da un dosaggio giornaliero a uno a giorni alterni per ridurre la durata dell'inibizione dell'HPA non trova consensi unanimi. Ove possibile, sarebbe preferibile usare sin dall'inizio lo schema a giorni alterni.

Una volta raggiunto il dosaggio di 5mg/die di prednisone (o analoghi) corrispondente al fabbisogno giornaliero, si possono seguire due vie: si continua a ridurre la dose di prednisone di 1 mg/mese sino alla sospensione definitiva oppure al posto del prednisone si somministra una dose equipotente di cortisone acetato o di idrocortisone (15 mg al mattino e 5 mg il pomeriggio, utilizzando le fiale, opportunamente diluite, per via orale). In quest'ultimo caso si procede poi a una riduzione di 2,5 mg/settimana sino ad arrivare a una dose giornaliera di soli 10 mg di idrocortisone, dose che va mantenuta sino a completa normalizzazione dell'asse HPA (valutata tramite test all'ACTH o CRH) che può richiedere tempi variabili, tanto più lunghi quanto a lungo è durata la terapia.

Bibliografia

1. Baid SK, Nieman LK. Therapeutic doses of glucocorticoids: implications for oral medicine. *Oral Diseases* 2006;12:436-42.
2. Whitmore SE. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Cataracts. *The New England Journal of Medicine* 1997;337:1554-5.
3. Wood AJJ. Inhaled Glucocorticoids for Asthma. *The New England Journal of Medicine* 1995;332:868-75.
4. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiratory Medicine* 2006;100:1307-17.
5. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, et al. *Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse*. Masson 2002.
6. Harrison. *Principles of internal medicine* 18th edition. Mc Graw Hill 2011.
7. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT, et al. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatologic Therapy* 2007; 20:187-205.
8. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. Mc Graw Hill 2011.
9. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory actions of glucocorticoids. New mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine* 2005; 335:1711-23.

Quali sono gli effetti avversi più comuni?

Punti chiave

- Principali effetti avversi
- Corticosteroidi e iperglicemia
- Corticosteroidi e osteoporosi
- Corticosteroidi e osteonecrosi
- Corticosteroidi e rischio di infezioni
- Corticosteroidi e soppressione surrenalica
- Controindicazioni assolute

In sintesi

Il tipo e l'intensità degli effetti avversi dipendono dal tipo di steroide utilizzato. In generale l'uso prolungato e gli alti dosaggi possono causare effetti avversi di tipo mineralattivo e metabolico. Gli effetti avversi mineraloattivi includono ipertensione arteriosa, ritenzione di liquidi e di sodio e perdita di potassio. Gli effetti avversi metabolici sono soprattutto diabete e osteoporosi. Nei soggetti diabetici si deve valutare se potenziare la terapia ipoglicemizzante sostituendo gli ipoglicemizzanti orali con l'insulina o incrementandone il dosaggio. I corticosteroidi inibiscono la funzione degli osteoblasti, le cellule che producono il tessuto osseo, e inducono l'apoptosi o morte cellulare programmata degli osteociti, le cellule del tessuto osseo favorendo la comparsa di osteoporosi. Non esistono controindicazioni assolute all'uso dei corticosteroidi ma si raccomanda di somministrarli solo quando i vantaggi della terapia sono superiori ai rischi e agli effetti negativi.

Principali effetti avversi

In generale, il tipo e l'intensità degli effetti avversi possono dipendere dal tipo di steroide utilizzato. Una singola dose di corticosteroide, anche a dosaggio elevato, non causa in genere effetti avversi. Così un periodo di trattamento breve, in assenza di controindicazioni specifiche, è spesso esente da effetti avversi. L'uso prolungato (oltre 2-3 settimane) e gli alti dosaggi possono invece causare effetti avversi di tipo mineraloattivo e metabolico.¹

Gli effetti avversi mineraloattivi includono ipertensione arteriosa, ritenzione di liquidi e di sodio e perdita di potassio. I corticosteroidi hanno effetti mineraloattivi di grado diverso (molto marcati con la somministrazione di idrocortisone, trascurabili con betametassone e desametassone e di media entità con prednisolone, prednisone, metilprednisolone e triamcinolone). I disturbi sono transitori e si risolvono al termine della terapia o quando questa viene scalata a un dosaggio basso.

Gli effetti avversi metabolici sono soprattutto diabete e osteoporosi.^{1,2} Si possono inoltre verificare disturbi del tono dell'umore (come depressione, psicosi, euforia, insonnia) in particolare nei soggetti con labilità emotiva, o alterazioni cutanee dovute alla maggiore fragilità capillare e all'atrofia di cute e sottocute indotte dalla terapia. Sempre a livello cutaneo i corticosteroidi possono interferire con i processi di riparazione cellulare ritardando la guarigione delle ferite.³⁻⁵ In previsione di un intervento chirurgico è possibile ridurre gradualmente la dose per attenuare la soppressione surrenalica. Anche l'applicazione topica di dosaggi elevati di cortisone su ampie superfici corporee può determinare una sindrome d'accumulo simil-cushingoide e un'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Esiste anche una importante relazione fra terapia steroidea e ulcera peptica, miopatia (soprattutto dei gruppi muscolari in prossimità delle grosse articolazioni) e cataratta; per cui va effettuata una vigilanza attenta dei soggetti affetti o a rischio di tali condizioni.^{1,6,7}

Una particolare attenzione va posta nei bambini, in quanto il trattamento cronico con corticosteroidi può accelerare la saldatura delle cartilagini di accrescimento determinando un'alterazione della crescita.¹ È importante sia il controllo auxologico del bambino sia la comunicazione del rischio ai genitori.

Un aspetto rilevante è la presenza di un'insufficienza renale cronica o di un'epatopatia cronica. In tali situazioni ci può essere una riduzione della *clearance* dei corticosteroidi, per cui la dose di farmaco dovrebbe essere adeguata e ridotta. A questi soggetti va consigliato di non automedicarsi con i corticosteroidi per il rischio di accumulo e di comparsa rapida di effetti avversi.

Alcune abitudini come il fumo e l'assunzione di alcolici possono aumentare il rischio di effetti avversi tipo l'osteoporosi e l'ulcera peptica. Infine il trattamento cronico con steroidi può determinare un aumento del peso sia per aumento dell'appetito sia per ritenzione idrica. Il soggetto deve controllare periodicamente il peso e deve sapere che l'aumento dipende dalla terapia e che in genere non è necessario impostare una dieta *ad hoc*. Nella tabella 2 sono riportati i principali effetti avversi della terapia corticosteroidica e successivamente sono descritti in dettaglio alcuni di questi effetti che richiedono accorgimenti specifici.

Tabella 2. Principali effetti avversi della terapia con corticosteroidi³

Funzione interessata	Effetti avversi
oculare	▪ cataratta posteriore sottocapsulare ▪ aumento della pressione intraoculare ▪ glaucoma
cardiovascolare	▪ ipertensione arteriosa ▪ scompenso cardiaco (ritenzione idrosalina) ▪ aterosclerosi accelerata (iperlipidemia)
gastrointestinale	▪ iperacidità/ulcera peptica ▪ pancreatite
muscolo-scheletrica	▪ miopatia ▪ osteoporosi/frattura vertebrale da carico ▪ necrosi asettica della testa del femore, di omero e condili tibiali ▪ anomalie dentarie
neuropsichiatrica	▪ modificazioni dell'umore e della personalità ▪ psicosi ▪ ipertensione endocranica benigna
cutanea	▪ atrofia cutanea, teleangectasie, rallentamento della cicatrizzazione, smagliature, porpora ed ecchimosi ▪ ipertricosi, acne, dermatite periorale, rosacea ▪ aumentata suscettibilità a infezioni e infestazioni (virus, miceti e parassiti) ▪ allergia da corticosteroidi ▪ farmacodipendenza, riaccensione della dermatosi in forma aggravata alla sospensione
immunologica	▪ soppressione dell'immunità ritardata ▪ aumentata suscettibilità alle infezioni
endocrino-metabolica	▪ obesità distrettuale, facies lunare, acne, irsutismo ▪ irregolarità mestruali ▪ iperglicemia ▪ iperlipoproteinemica ▪ bilancio azotato negativo ▪ perdita di potassio e di calcio ▪ ritenzione idrica, ipocaliemia, acidosi metabolica ▪ ritardo della crescita ▪ insufficienza surrenalica secondaria

Controindicazioni assolute

Non esistono situazioni nelle quali i corticosteroidi siano tassativamente controindicati, ma il loro utilizzo va riservato alle situazioni nelle quali i vantaggi del trattamento sono superiori ai rischi. Poiché tali rischi sono più elevati in alcune situazioni cliniche (infezioni sistemiche, a meno che non venga somministrata una terapia antibiotica adeguata, ulcera peptica attiva, diabete mellito, cardiopatia congestizia, glaucoma, ipertensione, osteoporosi, psicosi), occorre valutare il soggetto e informarlo perché riferisca i problemi al medico per poter mettere in atto le precauzioni necessarie per ridurre questi rischi, talora gravi (vedi tabella 2).

Quando va somministrato un gastroprotettore?

La controversia sul potenziale ulcerogeno dei corticosteroidi ha radici lontane. Le segnalazioni aneddotiche di casi di ulcera peptica nei soggetti trattati con corticosteroidi sin dagli anni '60 e studi non controllati hanno fatto pensare a una relazione causale tra uso di corticosteroidi e ulcera peptica. L'osservazione che i corticosteroidi aumentano la secrezione acida e riducono la produzione di muco da parte della mucosa gastrica, ritardando la cicatrizzazione delle lesioni indotte sperimentalmente, ha conferito plausibilità biologica all'associazione tra i due eventi. E' infatti diffusa la prescrizione profilattica di gastroprotettori (inibitori di pompa) nei soggetti che assumono steroidi orali.

Negli ultimi 25 anni si sono accumulate diverse prove solide che consentono di fare il punto sulla situazione. Alcuni studi osservazionali e alcune metanalisi, che hanno incluso anche gli studi nei quali i soggetti assumevano insieme acido acetilsalicilico e altri FANS, hanno documentato come i corticosteroidi non siano associati in modo significativo all'insorgenza di ulcera peptica. Nei soggetti trattati con steroidi si è registrata una prevalenza leggermente maggiore di ulcere ma statisticamente non significativa e clinicamente poco rilevante.

Se anche si disponesse di un farmaco con efficacia gastroprotettiva del 100%, per evitare un'ulcera si dovrebbero trattare da 100 a 1.000 soggetti. Gli stessi studi confermano invece un deciso aumento di rischio (sino a 15 volte superiore rispetto alla popolazione generale) nei soggetti che assumono contemporaneamente corticosteroidi e FANS. Nelle metanalisi, la durata media del trattamento corticosteroideo era di 2-3 mesi, con un dosaggio medio giornaliero tra 20 e 40 mg di metilprednisolone o equivalente. Allo stato attuale delle conoscenze si può quindi affermare che l'ulcera peptica è una complicazione rara della terapia corticosteroidea cronica e, sotto il profilo clinico, non giustifica la somministrazione profilattica di gastroprotettori o antisecretivi, tranne per i soggetti che stiano assumendo contemporaneamente un FANS o acido acetilsalicilico in modo cronico.

Corticosteroidi e iperglicemia

L'iperglicemia è uno dei più importanti e frequenti effetti metabolici indesiderati dei corticosteroidi ed è dovuta sia alla stimolazione della sintesi di glucosio a livello epatico a partire dagli aminoacidi (gluconeogenesi), sia dalla ridotta captazione del glucosio circolante da parte del tessuto muscolare, adiposo ed epatico per aumento della resistenza all'insulina.

L'iperglicemia può peggiorare il controllo glicometabolico in soggetti con diabete mellito o con quadri subclinici di intolleranza al glucosio. Nei soggetti diabetici si deve valutare se potenziare la terapia ipoglicemizante sostituendo gli ipoglicemizanti orali con l'insulina o incrementandone il dosaggio.

Nei diabetici è da evitare la somministrazione di corticosteroidi a giorni alterni perché significherebbe impostare anche uno schema terapeutico insulinico a giorni alterni, cosa difficilmente praticabile. Nei soggetti non diabetici l'aumento della glicemia da terapia corticosteroidea viene compensato da un'iperinsulinemia reattiva che mantiene i livelli glicemici nella norma. La riduzione graduale del corticosteroide riporta la situazione al precedente controllo glicometabolico.²

I soggetti con diabete conclamato, quelli con intolleranza al glucosio (e quindi a rischio maggiore di sviluppo di malattia) e i non diabetici che iniziano una terapia di lunga durata con corticosteroidi vanno sensibilizzati sul rischio di variazioni della glicemia e invitati a sottoporsi a controlli periodici dell'equilibrio glicometabolico. Il diabete o l'intolleranza ai glucidi si verificano solo nella terapia per bocca o per via parenterale, mentre non ci sono segnalazioni per le somministrazioni per via inalatoria.⁶

Corticosteroidi e osteoporosi

L'osteoporosi è uno degli effetti avversi più rilevanti della terapia a lungo termine con corticosteroidi, anche con dosaggi ridotti. I soggetti più a rischio sono le donne in età post menopausale e i soggetti anziani con ridotta mobilitazione.^{2,8}

I corticosteroidi inibiscono la funzione degli osteoblasti, le cellule che producono il tessuto osseo, e inducono l'apoptosi o morte cellulare programmata degli osteociti, le cellule del tessuto osseo formato. Inoltre possono negativizzare il bilancio calcico, riducendo l'assorbimento intestinale di calcio e aumentandone l'escrezione renale.¹ Questo spiega perché i soggetti in terapia con corticosteroidi sono a maggiore rischio di frattura.

L'osteoporosi da corticosteroidi può essere influenzata anche da comportamenti o condizioni a rischio come l'elevata assunzione di caffeina, l'iperparatiroidismo, l'ipertiroidismo, l'immobilità, l'uso eccessivo di alcol e tabacco, la dieta a contenuto basso di calcio, la menopausa, l'insufficienza renale e l'artrite reumatoide.²

La perdita di massa ossea inizia subito con una terapia per via sistemica e si manifesta soprattutto nei primi 6-12 mesi di trattamento. Anche la terapia steroidea per via inalatoria per lunghi periodi può ridurre la densità ossea.

Per ridurre il rischio di osteoporosi, le dosi di corticosteroidi orali dovrebbero essere le più basse possibili e i periodi di trattamento brevi. Nei soggetti che assumono ogni giorno l'equivalente di 7,5 mg o più di prednisone per almeno tre mesi e nei soggetti con più di 65 anni si dovrebbe valutare l'opportunità di una terapia profilattica. I soggetti che hanno già avuto una frattura per trauma minore dovrebbero ricevere un trattamento per l'osteoporosi (la profilassi e il trattamento dell'osteoporosi da corticosteroidi o altre cause non cambiano) con bifosfonati (non vi sono al momento indicazioni a favore di un particolare bifosfonato) associati a un supplemento di calcio e vitamina D complessati. Il soggetto va invitato a seguire una dieta bilanciata in sali minerali, a limitare o eliminare l'uso di alcol e tabacco e a fare attività fisica moderata.^{6,8,9}

Corticosteroidi e osteonecrosi

L'osteonecrosi (necrosi avascolare o asettica) è una nota complicanza della terapia steroidea sistemica e colpisce più spesso la testa del femore, ma in casi rari può anche interessare la testa dell'omero o il tratto distale del femore.

Ha un decorso rapido e si manifesta con dolore e rigidità dell'articolazione. Generalmente si verifica durante una terapia corticosteroidica a lungo termine a dosaggio elevato, ma può comparire anche con terapie di breve durata a dosi elevate (in particolare nelle terapie per via endovenosa e ad alte dosi). Non ci sono terapie per arrestare la progressione della necrosi, per cui si ricorre alla sostituzione con protesi.¹⁰

Corticosteroidi e rischio di infezioni

L'azione immunosoppressiva dei corticosteroidi aumenta il rischio di infezioni batteriche, virali, micotiche e parassitarie, la cui diagnosi può essere difficile perché un soggetto immunodepresso non manifesta un quadro clinico con tutti i segni e sintomi dell'infiammazione. Il rischio di infezioni opportunistiche è alto soprattutto quando viene somministrato prednisone a dosaggi >10 mg al giorno (o farmaci equivalenti come potenzia) per periodi prolungati.

Nei casi di anamnesi positiva per una tubercolosi, radiografia del torace con esiti tubercolari o positività all'intradermoreazione di Mantoux >10 mm, è consigliabile associare al corticosteroide a dosaggi elevati una profilassi con isoniazide per impedire il riattivarsi della malattia.

In caso di vaccinazioni a bambini e anziani in terapia steroidea si consiglia di non utilizzare vaccini con il virus vivo attenuato e di preferire vaccini a singolo estratto proteico.^{2,3}

Al soggetto immunodepresso va spiegato che la terapia con corticosteroidi può aumentare la suscettibilità alle infezioni e vanno adottate una serie di misure profilattiche per ridurre il rischio di contatto con i germi patogeni (attenzione all'igiene personale, evitare ambienti affollati o situazioni igienico-sanitarie degradate). Il soggetto con deficit immunitario va invitato a fare controlli periodici e sensibilizzato a riconoscere sintomi come astenia e calo ponderale che spesso accompagnano un'infezione da germi opportunisti. Anche i soggetti con buone difese immunitarie in terapia con corticosteroidi per periodi prolungati sono a maggior rischio di infezione (abbastanza tipica la candidosi genitale). Anche loro vanno informati per individuare precocemente eventuali sintomi e segni sospetti.

Corticosteroidi e soppressione surrenalica

L'interruzione improvvisa di un trattamento steroideo in corso da tempo (anche dopo solo 3 settimane di terapia) può portare a un'insufficienza surrenalica acuta dovuta a un'atrofia dei surreni che può persistere dopo la sospensione della terapia. L'insufficienza surrenalica si manifesta con febbre, rinite, congiuntivite, ipotensione, dolori muscolari e articolari, noduli cutanei pruriginosi e può avere anche conseguenze fatali. Per questo nei pazienti in terapia cronica con corticosteroidi con un'improvvisa malattia infettiva o un trauma o che devono essere operati, si aumenta il dosaggio quotidiano del farmaco per compensare la verosimile insufficienza surrenalica.² I soggetti in terapia a lungo termine con corticosteroidi dovrebbero portare sempre con sé una scheda del trattamento in atto con le procedure per ridurre il rischio di soppressione surrenalica, il dosaggio e la durata del trattamento.

Informazioni utili per l'educazione del paziente al corretto uso dei corticosteroidi

- Poiché l'elenco dei possibili effetti avversi dei corticosteroidi è molto ampio e variegato, comunicarlo in modo acritico al paziente non farebbe altro che spaventarlo e ridurre la sua aderenza al trattamento (vedi tabella 2). E' invece importante:
 - offrire una conoscenza adeguata delle forme di tossicità più frequenti nella sua condizione;
 - fornire le informazioni per consentirgli di riconoscere gli effetti avversi al loro esordio e rivolgersi al medico;
 - spiegare che non esistono differenze sostanziali in termini di tossicità tra i vari composti anche se quelli a emivita biologica più lunga (desametasone, betametasone) possono avere più effetti indesiderati;
 - di norma i corticosteroidi sono somministrati in dose unica al mattino per rispettare il ritmo circadiano del cortisolo endogeno, ma in talune situazioni cliniche (per esempio bronchiti riacutizzate, polimialgia reumatica o manifestazioni allergiche) può essere necessario suddividere la dose in 2 o 3 somministrazioni. L'indicazione a stomaco vuoto o pieno varia in base al tipo di corticosteroide assunto.¹⁸
- I farmaci corticosteroidi possono essere somministrati per varie vie in base allo scopo del trattamento. E' importante ricordare al paziente che anche la somministrazione per via topica, comunemente usata nei casi di infiammazione della cute, può dare effetti avversi sia locali sia sistemici. Così anche l'uso prolungato di decongestionanti nasali a base di corticosteroidi può essere pericoloso.
- La terapia con corticosteroidi va sospesa gradualmente scalando la dose in modo progressivo. Non si deve interrompere la terapia, anche alla scomparsa dei sintomi, senza prima consultare il medico. Nelle terapie di lunga durata la sospensione brusca può provocare un'insufficienza surrenalica da prolungata inibizione farmacologica della secrezione endogena di steroidi. Se ci si dimentica di assumere una dose, lo si può fare appena ci si ricorda, ma mai 2 dosi insieme per compensare la dose dimenticata.¹⁸
- I corticosteroidi possono provocare effetti mineraloattivi come l'ipertensione arteriosa, la ritenzione di liquidi e di sodio e la perdita di potassio e calcio; metabolici come il diabete e l'osteoporosi. Il paziente dovrebbe essere informato di questi effetti avversi a seconda del corticosteroide assunto.
- I soggetti con diabete conclamato o con un'intolleranza al glucosio o anche i soggetti non diabetici e in terapia di lunga durata con corticosteroidi vanno sensibilizzati sul rischio di variazioni della glicemia indotto dalla terapia e invitati a sottoporsi a controlli periodici dell'equilibrio glicometabolico.
- Nei soggetti a rischio di osteoporosi da terapia prolungata con corticosteroidi si può prevedere l'uso di un bifosfonato associato a un supplemento di calcio e vitamina D. Si deve consigliare al paziente di seguire una dieta bilanciata di sali minerali, di evitare il fumo e le bevande alcoliche e di eseguire, se possibile, un'attività fisica moderata quotidiana.

Uso dei corticosteroidi in gravidanza e in puerperio

- Non ci sono prove che i corticosteroidi somministrati per via sistemica aumentino l'incidenza delle malformazioni congenite (come palatoschisi o labbro leporino), è invece dimostrato che il prolungamento o la ripetizione durante la gravidanza del trattamento per via sistemica aumentano il rischio di ritardo di crescita intrauterino; ciò non si verifica però nei trattamenti a breve termine. Per la terapia inalatoria con corticosteroidi non vi sono segnalazioni di effetti nocivi per il feto o per il decorso della gravidanza.⁶
- Molti studi hanno trovato solo modesti effetti sul feto in caso di somministrazione durante il primo semestre di gravidanza.¹¹ La capacità di attraversare la placenta varia in base al tipo di corticosteroide usato. A livello della placenta vi è infatti uno specifico enzima in grado di inattivare il corticosteroide, molto attivo nei confronti delle molecole di prednisone e prednisolone (questi farmaci raggiungono infatti il feto inattivati per l'88%), ma poco efficace sugli steroidi fluorinati come betametasone e desametasone che giungono rapidamente al feto in forma attiva.¹²
- Nelle donne trattate con elevate dosi di corticosteroidi in epoca prenatale è stato riscontrato un quadro di iposurrenalismo neonatale, in genere reversibile e di limitata importanza clinica.^{1,2} Nelle madri affette da asma bronchiale è necessaria particolare attenzione perché lo scarso controllo può determinare un'ipossigenazione materna e fetale che comporta un ritardo dello sviluppo fetale.
- L'allattamento è consentito durante la terapia steroidea, anche se si consiglia di lasciare un intervallo di almeno 4 ore dall'assunzione del farmaco.¹³ Il prednisolone per esempio passa in piccole quantità nel latte materno, ma è improbabile che dosaggi fino a 40 mg al giorno possano causare effetti sistemici nel neonato; se le madri assumono dosaggi superiori a quelli indicati è necessario verificare che il neonato non abbia una soppressione surrenale. L'uso dello steroide per via inalatoria è sicuro da questo punto di vista.

Bibliografia

1. Agenzia italiana del farmaco. Guida all'uso dei farmaci. Elsevier-Masson 2007;4.
2. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT, et al. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. Dermato-

- logic Therapy 2007; 20:187-205.
3. Harrison. Principles of internal medicine 18th edition. Mc Graw Hill 2011.
 4. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticosteroid-associated adverse events. Current Opinion in Rheumatology 2008; 20:131-7.
 5. Schoepe S, Schacke H, May E, et al. Glucocorticoid therapy induced skin atrophy. Experimental Dermatology 2006; 15:406-20.
 6. Wood AJJ. Inhaled Glucocorticoids for Asthma. The New England Journal of Medicine 1995;332:868-75.
 7. Whitmore SE. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Cataracts. The New England Journal of Medicine 1997;337:1554-5.
 8. De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. Minerva Medica 2008; 99:23-43.
 9. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology 2007;19:370-5.
 10. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. Mc Graw Hill 2011.
 11. Esplin MS, Branch DW. Immunosuppressive drugs and pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 1997; 24:601-16.
 12. Parish DC. How safe is long term prenatal glucocorticoid treatment? The Journal of the American Medical Association 1997; 277:1077-80.
 13. Reed BR. Pregnancy, drugs, and the dermatologic. In: Callen JP. Current problems in dermatology. St Louis: Mosby Year Book 1994: 33-54.

4. Quali sono le interazioni con gli altri farmaci?

Punti chiave

- Meccanismi alla base delle interazioni

In sintesi

I corticosteroidi possono interagire con molti altri farmaci. I meccanismi principali alla base di queste interazioni sono: induzione/inibizione enzimatica del metabolismo epatico, spostamento dai siti di legame plasmatici (scarso significato clinico), azione farmacologica opposta, sinergismo degli effetti farmacologici. In particolare l'associazione di corticosteroidi e salicilati o FANS può portare alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di salicilati per aumentata escrezione o aumentare il rischio di episodi emorragici gastrointestinali e di ulcera peptica. Si raccomanda di non somministrare vaccini vivi attenuati o vaccini batterici a soggetti immunodepressi perché in terapia con corticosteroidi.

Meccanismi alla base delle interazioni

I corticosteroidi possono interagire con molti altri farmaci. Molte di queste interazioni hanno solo un significato sul piano farmacologico ma non si accompagnano a perdita di efficacia o aumento degli effetti avversi dei farmaci che interagiscono.

I meccanismi principali alla base di queste interazioni sono: induzione/inibizione enzimatica del metabolismo epatico, spostamento dai siti di legame plasmatici (scarso significato clinico), azione farmacologica opposta, sinergismo degli effetti farmacologici.

L'associazione di corticosteroidi e salicilati o FANS, sebbene in alcuni casi possa fornire un beneficio terapeutico additivo e consentire una riduzione di dosaggio dello steroide, può in altri casi portare alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di salicilati per aumentata escrezione o aumentare il rischio di episodi emorragici gastrointestinali e di ulcera peptica.¹⁻³

Infine, per quanto concerne i vaccini, come regola generale, quelli vivi attenuati e quelli batterici non vanno somministrati a soggetti immunosoppressi in seguito all'uso di alte dosi di corticosteroidi (in genere più di 10 mg di prednisone o equivalenti per più di due settimane).

Dosi basse o moderate di corticosteroidi sistemici per un breve periodo (inferiore a 14 giorni), terapie topiche (su piccole aree cutanee e non coperte da bendaggi compressivi), trattamenti di lungo termine a giorni alterni con dosaggi bassi o moderati di steroidi sistemici a emivita breve, terapie intraoculari e intrasinovali moderate non costituiscono una controindicazione assoluta alle vaccinazioni. Allo stesso modo, terapie sostitutive con corticosteroidi, per il trattamento di malattie endocrine come il morbo di Addison, non sono considerate "immunosoppressive". I farmaci a base di cortisone che deprimono la risposta immunitaria non sono incompatibili con la vaccinazione antinfluenzale a meno che siano usati per via sistemica e ad alti dosaggi. Non è stato definito un intervallo preciso tra la sospensione del corticosteroide e il recupero individuale di una normale attività di risposta a una vaccinazione. Le stime disponibili variano da 3 mesi a un anno e sono influenzate da molti fattori.¹⁻³

La tabella 3 a pagina seguente riporta le principali interazioni di maggior significato clinico tra i corticosteroidi e gli altri farmaci.

Tabella 3. Principali interazioni di rilevanza clinica dei corticosteroidi

Farmaci interagenti	Rilevanza clinica	Possibili effetti	Meccanismo	Note/Commenti
acido acetilsalicilico	moderata	riduzione delle concentrazioni plasmatiche del salicilato, aumento del rischio di emorragie gastrointestinali e di ulcera peptica	aumento della <i>clearance</i> del salicilato, effetto tossico additivo	monitorare la risposta terapeutica al salicilato e gli effetti tossici gastrointestinali
antibiotici (rifamicine, macrolidi)	maggiore	- riduzione dell'effetto dei corticosteroidi (rifamicine) - aumento dell'effetto dei corticosteroidi (macrolidi)	- aumento del metabolismo dei corticosteroidi indotto da rifamicine - inibizione del metabolismo dei corticosteroidi da parte dei macrolidi	in alcuni casi è necessario un aggiustamento della dose dello steroide
anticoagulanti	maggiore	possibili variazioni (aumento/riduzione) dell'effetto anticoagulante	non noto	alte dosi di corticosteroidi aumentano l'effetto anticoagulante, controllare i parametri della coagulazione
antidiabetici	moderata	aumento dei valori della glicemia	antagonismo dell'effetto ipoglicemizzante	controllare i valori della glicemia
antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone)	maggiore	riduzione dell'effetto dei corticosteroidi	aumento del metabolismo dei corticosteroidi	in alcuni casi è necessario un aggiustamento della dose dello steroide
antimicotici (amfotericina, ketoconazolo, itraconazolo)	maggiore	- aumento del rischio di ipopotassiemia (amfotericina) - aumento delle concentrazioni plasmatiche del corticosteroide (ketoconazolo, itraconazolo)	- non noto - inibizione del metabolismo dei corticosteroidi	- evitare l'associazione con amfotericina - ridurre le dosi di steroide (in particolare metilprednisolone, budesonide, desametasone) nei soggetti trattati con ketoconazolo e itraconazolo
antinfiammatori non steroidei	moderata	aumento del rischio di emorragie gastrointestinali e di ulcera peptica	effetto tossico additivo	monitorare gli effetti tossici gastrointestinali
antipertensivi	moderata	ipertensione arteriosa	antagonismo dell'effetto antipertensivo	monitorare i valori pressori
antivirali	moderata	- possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, lopinavir, saquinavir (soprattutto con desametasone) - aumento delle concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi (soprattutto desametasone e prednisolone)	alterazioni del metabolismo dei farmaci	monitorare la risposta terapeutica o gli effetti avversi
barbiturici	maggiore	riduzione dell'effetto dei corticosteroidi	aumento del metabolismo dei corticosteroidi	in alcuni casi è necessario un aggiustamento della dose dello steroide
cibi o farmaci ricchi di sodio	moderata	aumento del rischio di edemi e	effetto additivo	controllare la dieta ed evitare alimenti ricchi di

		ipertensione		sodio
ciclosporina	maggiore	- aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina e del rischio di convulsioni - possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di corticosteroidi	mutua inibizione del metabolismo epatico	monitorare i livelli plasmatici di ciclosporina, gli effetti tossici di ciclosporina e steroidi; se necessario aggiustare le dosi dei farmaci
citotossici (metotrexato)	moderata	aumento del rischio di tossicità ematologica, in particolare con metotrexato	non noto	monitorare l'emocromo
diuretici	moderata	riduzione dell'effetto del diuretico, la contemporanea somministrazione di corticosteroidi e diuretici depletori di potassio può provocare una grave ipopotassiemia	antagonismo dell'effetto diuretico	monitorare gli elettroliti plasmatici, la funzionalità renale e i valori pressori
estrogeni e progestinici	moderata	aumento delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti tossici dei corticosteroidi	alterazioni del metabolismo e riduzione della <i>clearance</i>	in alcuni casi è necessario un aggiustamento della dose dello steroide
glucosidi cardiaci	moderata	aumento del rischio di ipopotassiemia, tossicità digitalica o aritmie cardiache	non noto	monitorare la digitalemia e gli effetti tossici da digitale
liquirizia	moderata	aumento del rischio di effetti avversi da corticosteroidi	inibizione del metabolismo dei corticosteroidi	evitare l'assunzione di liquirizia
miorilassanti non depolarizzanti	moderata	riduzione dell'effetto del miorilassante, miopatia e debolezza muscolare	non noto	monitorare la risposta terapeutica
somatotropina	moderata	riduzione dell'effetto terapeutico della somatotropina	inibizione dell'attività della somatotropina	
vaccini	maggiore	alte dosi di corticosteroidi possono ridurre la risposta immunitaria al vaccino	soppressione risposta immunitaria	vedi testo

Nota. In grassetto sono indicati i principi attivi più frequentemente coinvolti all'interno di alcune classi di farmaci per i quali è disponibile una maggior documentazione.

Per l'elenco completo delle interazioni dei diversi principi attivi si rimanda alla scheda tecnica dei singoli farmaci

Bibliografia

1. Harrison. Principles of internal medicine 18th edition. Mc Graw Hill 2011.
2. Agenzia italiana del farmaco. Guida all'uso dei farmaci. Elsevier-Masson 2007;4.
3. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. Mc Graw Hill 2011.