

C'È UN TEMPO PER OGNI PILLOLA

Il tempismo conta anche in medicina. Non solo è importante quale medicina assumere, ma anche quando farlo per allungare la sopravvivenza del paziente. **Si fa strada la cronofarmacologia.**

di Maddalena Bonaccorso

C'è un orologio dentro di noi, e può aiutarci a guarire, o potrebbe addirittura fare la differenza tra la vita e la morte. Perché il tempismo in medicina conta, e l'orario in cui si assume un farmaco può trasformarsi in un alleato o in un nemico dei pazienti: e se anche non è una novità dell'oggi - chi non si è sentito dire di assumere la statina di sera piuttosto che al mattino, "perché il colesterolo si forma di notte"? - c'è una grande novità, emersa da uno studio cinese, che sta alimentando il dibattito scientifico tra oncologi e immunologi di tutto il mondo. Gli scienziati della Central South University di Changsha hanno coinvolto in un trial 210 pazienti colpiti dalla stessa forma di cancro al polmone, sottoponendoli a un identico protocollo di immunoterapia a base di pembrolizumab (antitumorale della classe degli anticorpi monoclonali), associato a chemioterapia. L'unica differenza di trattamento tra i pazienti era il "timing" della cura, l'orario in cui ricevevano l'infusione del farmaco. Risultato: i malati trattati nella fascia oraria mattutina (prima delle 15) han-

no registrato una sopravvivenza complessiva quasi doppia e più lunga di circa dodici mesi rispetto a chi iniziava la terapia più tardi durante la giornata.

Non solo: hanno avuto circa cinque mesi in più di tempo prima che la malattia progredisse. Dati sconvolgenti, pubblicati all'inizio di febbraio sulla rivista scientifica *Nature Medicine*, che hanno avuto l'effetto a cascata di riaccendere il dibattito sulla cronofarmacologia, branca clinica che studia come efficacia e tollerabilità dei farmaci possano variare in base all'orario di somministrazione: settore da sempre considerato poco più che una bizzarria. Ora il vento sta cambiando. «Fino a pochi anni fa, chi parlava di cronofarmacologia veniva quasi paragonato a chi fa gli oroscopi», dice a *Panorama* il professor Roberto Manfredini, direttore della Uoc Clinica medica dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara. «Adesso, cominciano a esserci dati solidi che confermano come l'orario di assunzione dei farmaci possa influire sull'efficacia e anche sulla riduzione di eventi avversi. Tutta la letteratura sulla farmacoterapia andrebbe riletta alla luce di quell'aspetto fondamentale che è il tempo, perché ogni organo ha



un proprio “orologio biologico”».

Lo studio cinese, però, appena uscito si è già rivelato molto divisivo, tra fazioni di oncologi entusiasti e altre di scettici. Proprio a causa di quei risultati che sono stati definiti quasi “troppo belli per essere veri” e che sono ora doverosamente sottoposti a controlli incrociati e verifiche. «L'immunoterapia contro il cancro viene utilizzata da poco più di dieci anni», spiega l'oncologo Paolo Tarantino del Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School di Boston. «Questo vuol dire che molti dei suoi meccanismi di azione e delle variabili che possono influenzarne l'efficacia non sono stati ancora del tutto chiariti. Uno degli elementi chiave è il ritmo circadiano: per esempio sappiamo che il cortisolo, ormone chiave per la risposta immunitaria, raggiunge il picco nelle prime ore del mattino e diminuisce progressivamente nel corso della giornata. Questo andamento influenza l'attività dei linfociti T, che svolgono un ruolo centrale nel riconoscimento e nell'eliminazione delle cellule tumorali, e che mostrano variazioni circadiane in termini sia di numero che di stato funzionale. Lo studio cinese sembra dimostrare che l'effetto di questi linfociti venga amplificato dopo somministrazioni mattutine di immunoterapia. Il problema è che la ricerca ha mostrato alcune criticità metodologiche: prima di cambiare la pratica clinica è bene attendere che gli studi siano ripetuti anche in altri conti-

52 Panorama | 4 marzo 2026
nenti, e su altre coorti di popolazione».

La ricerca cinese non è stata la prima a rivelare i benefici che possono derivare dalla crono-farmacologia tumorale: già nel 2021 uno studio pubblicato sulla rivista *Science Advances* condotto da ricercatori dell'Università della Pennsylvania aveva dimostrato che circa la metà tra 126 farmaci anti tumorali sottoposti a screening mostrava forti oscillazioni nell'efficacia, a seconda del momento del ciclo circadiano in cui venivano somministrati.

Se dunque i benefici dello studio cinese fossero confermati, anche in ma-

niera meno “eclatante” rispetto ai dati comunicati da *Nature*, si tratterebbe di una svolta epocale. «Se si trattasse di un nuovo farmaco, verrebbe salutato da tutti come una scoperta rivoluzionaria» ha affermato alla Cnn il celebre oncologo Zach Buchwald della Emory University di Atlanta, davanti ai risultati presentati dal team di ricercatori cinese. Nel frattempo, anche Buchwald sta procedendo sulla strada della crono-farmacologia tumorale, reclutando pazienti per testare l'immunoterapia a tempo su pazienti con melanoma.

Se però pensiamo a tutte le fasi che un farmaco “attraversa” nell'organismo, e vale per lo stomaco e l'assorbimento, per l'intestino, per il metabolismo del fegato, per il cuore e il cervello, è facile capire come il dibattito sulla crono-farmacologia non coinvolga solo i trattamenti oncologici. Tornando alle statine, usate per abbassare il colesterolo “cattivo” (Ldl), che in Italia vengono assunte da una percentuale che varia tra il 9 e il 15 per cento della popolazione a seconda delle regioni (dati dell'ultimo rapporto OsMed) esistono già trial che mostrano come i risultati migliori si ottengano prendendole in serata piuttosto che al mattino. «L'assunzione serale funziona soprattutto per le statine a breve durata d'azione» continua Manfredini. «La simvastatina, per esempio, che è tra le più prescritte in Italia, è tra i pochissimi farmaci per cui anche Fda (l'Agenzia regolatoria americana) ha inserito nel bugiardino la dicitura “da assumere di sera”, proprio perché l'effetto è potenziato. Questo accade perché l'enzima che metabolizza la produzione del colesterolo a livello epatico è attivo particolarmente nelle ore serali, quindi noi dobbiamo far arrivare la “bomba intelligente” nel momento giusto, perché possa esplicare la sua azione massima quando c'è il massimo rischio».

Principio universale, che dovrebbe riguardare tutti i farmaci: per esempio, quelli per l'ipertensione e per il rischio

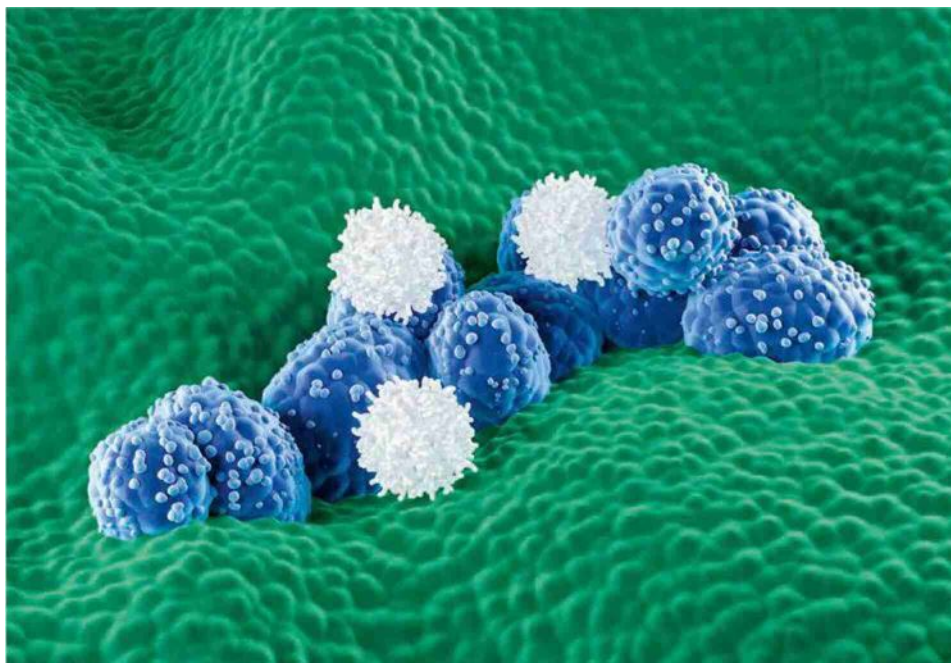


cardiovascolare, che sono - tra quelli prescritti dal Ssn - al primo posto per consumi e al secondo per spesa. «Per i pazienti che mantengono valori pressori elevati anche di notte, le linee guida raccomandano l'associazione di due antipertensivi a basso dosaggio piuttosto che uno solo alla massima dose», conclude Manfredini. «Tipicamente questi sono individui che hanno un rischio cardiovascolare maggiore, con insufficienza renale cronica, o in dialisi, con diabete scompensato, fumatori o chi soffre di apnee ostruttive. Ecco, per loro potrebbe essere opportuno assumere uno dei due farmaci di sera, perché le evidenze mostrano che una copertura terapeutica notturna riduce i picchi pressori del mattino, quando il rischio di eventi cardiovascolari è più elevato».

Ma a noi, tutte queste cose così importanti, chi dovrebbe dirle? Il medico di famiglia, che il più delle volte sentiamo rapidamente al telefono o solo via messaggio? E chi dovrebbe organizzare i reparti ospedalieri in modo che il giusto farmaco venga somministrato alla giusta ora, se spesso in corsia sfuggono ai radar anche le terapie croniche, quando ad assumerle non ci pensa il malato stesso (o i suoi familiari)? In questo modo si rischia che una strategia di cura a basso costo e con grandi potenziali benefici possa essere vanificata nel mare magnum dell'incuria e della cronica assenza di personale medico e infermieristico. Forse, allora, la prossima rivoluzione nel campo delle cure non sarà un farmaco miracoloso, ma

un dettaglio apparentemente banale: l'ora, scritta accanto al dosaggio e chiaramente spiegata ai pazienti. Perché se ogni organo segue il proprio ritmo, se gli enzimi epatici, gli ormoni, i linfociti T si muovono come strumenti di un'orchestra sincronizzata sull'alternanza di luce e buio, ignorare il tempo significa solo suonare fuori spartito. Con in gioco la salute, e la vita. ■

© RIPRODUZIONE RISERVATA



A destra, un paziente si prova la pressione: per chi ha valori elevati anche la notte, meglio assumere due farmaci anti ipertensione, di cui uno la sera, nell'arco della giornata. Sotto, i linfociti T che pare aumentino la loro efficacia nelle ore mattutine. Ma è bene attendere nuove conferme cliniche.

