



ABC DEGLI STUDI CLINICI

Come valutare l'efficacia dei farmaci

Un medicamento è di solito considerato efficace per uno o più di questi motivi:

1. perché esistono presupposti fisiopatologici e farmacologici che sono giudicati convincenti;
2. perché è stato sperimentato con risultati positivi in una o più ricerche controllate;
3. perché è stato sperimentato con risultati positivi in una o più ricerche non randomizzate o non in doppio cieco;
4. perché è stato sperimentato con risultati positivi in una o più sperimentazioni controllate e randomizzate;
5. perché è stata confermata l'efficacia con una valutazione cumulativa di tipo meta-analisi.

Questo articolo, il primo di una breve serie, è dedicato alla discussione del punto 1, cioè dei presupposti fisiopatologici e farmacologici dei trattamenti come indizi di efficacia.

Presupposti fisiopatologici e farmacologici

La maggior parte dei trattamenti attuali deriva da presupposti fisiopatologici e farmacologici. Per esempio, l'attuale

trattamento dell'ulcera peptica con farmaci antisecretori e antibiotici per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (1) è basato sull'associazione quasi costante di ulcera duodenale e infezione da *Helicobacter*, sulla sensibilità antibiografica del batterio, sulle osservazioni antiche secondo le quali "senza acido non c'è ulcera" e su quelle più recenti secondo cui l'*Helicobacter pylori* vive meglio in ambiente acido. Analogamente, l'impiego documentatamente efficace dei beta-bloccanti per la prevenzione delle emorragie da varici esofagee nella cirrosi (2) parte dalla documentazione che questi farmaci riducono l'elevata pressione portale dei cirrotici (3).

Ma i presupposti teorici, necessari per l'ideazione di trattamenti razionali, non sono una garanzia di efficacia clinica. Sono numerosi i trattamenti che partivano da presupposti teorici convincenti ma che si sono rilevati clinicamente inefficaci o dannosi. Due esempi per tutti, uno di un trattamento chirurgico e l'altro di un trattamento medico.

A. Negli anni '50 la mortalità per emorragie da rottura delle varici nei cirrotici con ipertensione portale era tra il 50% e l'80%. Poiché la rottura delle varici è dovuta all'ipertensione portale e questa è correggibile attraverso un'anastomosi porta-cava, si cominciò a operare questo tipo di intervento nei cirrotici con varici a rischio. La prima pubblicazione (4)



riportava risultati favorevoli: l'operazione aveva una bassa mortalità e, come previsto, evitava quasi del tutto le emorragie da rottura di varici. Per verificare questo apparente successo furono condotti quattro RTCs, con risultati complessivi omogenei: nonostante la virtuale eliminazione delle emorragie da varici e la bassa mortalità operatoria, la sopravvivenza dei pazienti operati era significativamente *ridotta* rispetto a quelli non operati. Cambiava la causa diretta di morte: la mortalità dei non operati era prevalentemente da emorragia da varici; i pazienti operati morivano per insufficienza epatica progressiva determinata dalla sottrazione di sangue portale al fegato cirrotico (5).

- B. Negli anni '80 fu osservato che nei soggetti che avevano avuto un infarto le extrasistoli ventricolari asintomatiche erano un fattore di rischio di morte improvvisa (6). Fu inoltre dimostrato che la flecainide, l'encainide e, in minor misura, la moricizina, antiaritmici di classe I, erano in grado di sopprimere adeguatamente le extrasistoli in questi pazienti (7). Per verificare l'utilità di questo trattamento fu ideato e condotto un RCT (CAST: Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), usando flecainide o encainide. I

risultati del CAST su 1455 pazienti mostrarono che, nonostante la soppressione delle extrasistoli, la mortalità totale era significativamente *maggiore* nei pazienti trattati con l'uno o l'altro dei due antiaritmici che nei controlli trattati con placebo; eguale risultato si aveva restringendo l'analisi alla mortalità da eventi cardiaci (8, 9).

Questi esempi si potrebbero moltiplicare. Essi dimostrano che i presupposti fisiopatologici e farmacologici non sono una base sufficiente per giudicare l'efficacia dei trattamenti. Troppe variabili sfuggono e rendono aleatorie le deduzioni pratiche di premesse apparentemente solide.

Il giudizio attualmente prevalente sul ruolo dei presupposti fisiopatologici/farmacologici nella ricerca terapeutica può essere riassunto in questi termini:

L'esistenza di solide basi fisiopatologiche e farmacologiche è il necessario presupposto all'ideazione di nuovi trattamenti e rende più convincenti i risultati favorevoli di una sperimentazione terapeutica; ma non è di per sé una prova su cui basare il giudizio di efficacia di un trattamento (10, 11).

1. NHI Consensus Development Panel. Helicobacter in peptic ulcer disease, JAMA 1994; 272: 65-69



2. D'Amico G et al. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-54
3. Lebrec D et al. Propranolol. A medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980; 2: 180-2
4. Palmer ED et al., *JAMA* 1957, 164:746-8; in: Cohn HO. The rational evaluation and management of portal hypertension. In: Schaffner F, Sherlock S & Leevy CM. *The liver and its diseases*. New York, Intercontinental Medical Book Corporation 1974: 289-306.
5. Pagliaro L et al. Therapeutic controversies and randomised controlled trials (RCTs): prevention of bleeding and rebleeding in cirrhosis. *Gastroenterology International* 1989; 2: 71-84.
6. Mukharji J et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow up. *Am J Cardiol* 1984; 54: 31-6
7. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators. Effects of Encainide, Flecainide, Imipramine and Moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction: the CAPS. *Am J Cardiol* 1988; 61: 501-9
8. The CAST Investigators. Preliminary report: effect of Encainide and Flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12
9. Echt Ds et al. Mortality and morbidity in patients receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8
10. Bayar DP et al. Design considerations for AIDS trials. *N Engl J Med* 1990; 323: 1343-8
11. Pagliaro L et al. Design of clinical trials, in: Grace N & al. Portal hypertension and variceal bleeding: Report of a single-topic Symposium of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). *Hepatology*, accepted for publication.



CISAPRIDE E RISCHI DI ARITMIE CARDIACHE

La cisapride è un agente procinetico che aumenta e coordina la motilità propulsiva gastrointestinale ed il tono dello sfintere esofageo inferiore. E' strutturalmente correlata alla metoclopramide ma, a differenza di quest'ultima, non possiede un'attività antidopaminergica né effetti antiemetici e deprimenti del sistema nervoso centrale.

L'uso clinico più importante del farmaco è il trattamento dei sintomi (dolore e/o bruciore retrosternale, rigurgito) e la terapia di mantenimento del reflusso gastroesofageo, compresa l'esofagite; questa indicazione riguarda anche i bambini non rispondenti a terapia posturale e dietetica.

Durante la terapia con cisapride possono presentarsi gravi aritmie cardiache, comprendenti tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, torsioni di punta e prolungamento del tratto QT. In alcuni casi queste reazioni avverse alla cisapride hanno avuto esito fatale.

La maggior parte dei pazienti che ha presentato aritmie da cisapride era già portatore di disturbi predisponenti, come una storia di prolungato allungamento del tratto QT o di aritmie ventricolari, insufficienza renale, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia, squilibri elettrolitici (ipopotassiemia ed ipomagnesiemia) non corretti, insufficienza respiratoria, uso concomitante di farmaci in grado di prolungare il tratto QT e di incrementare il rischio di aritmie, come alcuni antiaritmici (inclusi quelli di classe I, come la chinina e la procainamide, e di classe III come il sotalolo), alcuni antidepressivi triciclici (come l'amitriptilina) e tetraciclici (come la maprotilina), alcuni antipsicotici (come certe fenotiazine ed il sertindolo), la terfenadina, l'astemizolo e alcuni antimalarici.

Inoltre, il rischio delle reazioni avverse sopraindicate aumenta nei pazienti che assumono farmaci che possono fare aumentare i livelli ematici della cisapride attraverso l'inibizione dell'enzima citocromo P 450 3A4.

I principali farmaci che possono elevare i livelli ematici della cisapride sono:

- Antibiotici: eritromicina, claritromicina, troleandomicina.
- Antidepressivi: nefazodone.
- Antifungini: fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo.
- Inibitori delle proteasi: indinavir, ritronavir.

Anche il succo di pompelmo può rallentare il metabolismo epatico della cisapride, elevarne il livello plasmatico e quindi rendere più probabile la comparsa delle aritmie.

I potenziali benefici della cisapride dovrebbero essere commisurati con i suoi rischi. Nei soggetti che hanno, o possono sviluppare, un prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG è consigliabile eseguire un ECG prima di intraprendere la terapia.



La sicurezza e l'efficacia della cisapride nei pazienti pediatrici non è ancora completamente stabilita. Pertanto, l'uso della cisapride nel bambino va limitato ai casi sicuramente dimostrati di reflusso gastroesofageo, evitando di impiegare il farmaco come prima scelta nei casi di semplice rigurgito, come spesso avviene oggi.