

## Bif watch

### Anticolinergici inalatori e rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

Gli anticolinergici inalatori quali l'ipratropio bromuro e il tiotropio bromuro sono spesso impiegati nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); sono state condotte una revisione sistematica ed una metanalisi per valutare i rischi cardiovascolari correlati all'impiego di questi farmaci.

Gli autori hanno selezionato gli studi su Medline, Cochrane Database, siti web delle autorità regolatorie di Stati Uniti e Regno Unito, nonché studi delle aziende produttrici dei due farmaci, senza restrizione di date.

L'outcome primario era di tipo composito e comprendeva morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale (IM) e stroke non fatale, e l'outcome secondario era la morte per tutte le cause. Gli autori hanno fissato i seguenti criteri di inclusione: studi randomizzati e controllati su ipratropio bromuro e tiotropio bromuro con più di 30 giorni di follow-up, pazienti con diagnosi di BPCO di qualsiasi gravità, studi che hanno confrontato gli anticolinergici inalatori con placebo o controllo attivo e, infine, studi nei quali sono stati riportati dati sull'incidenza di eventi cardiovascolari seri.

Sono stati identificati 103 studi e di questi solo 17 sono stati inclusi nella metanalisi, 12 per il tiotropio e 5 per l'ipratropio, per un totale di 14.873 pazienti, con un follow-up compreso in un range tra 6 settimane e 5 anni. La metanalisi ha evidenziato che in 135 pazienti su 7472 trattati con anticolinergici inalatori (1,8%), si sono verificati eventi quali morte cardiovascolare, IM e stroke, mentre gli stessi eventi si sono verificati in 86 su 7311 pazienti controllo (1,2%), con un valore di rischio relativo (RR) pari a 1,58 (IC 95% 1,21-2,06). Considerando gli eventi singolarmente, gli anticolinergici inalatori aumentano il rischio di IM (RR 1,53; IC 95% 1,05-2,23) e di morte cardiovascolare (RR 1,80; IC 95% 1,17-2,77), ma non aumentano in misura significativa il rischio di stroke (RR 1,46; IC 95% 0,81-2,62).

**Conclusioni.** Gli autori hanno individuato alcuni limiti in questa metanalisi, come il fatto che nessuno degli studi inclusi era stato disegnato per monitorare il rischio di eventi cardiovascolari. La metanalisi

ha evidenziato che l'impiego degli anticolinergici inalatori in pazienti con BPCO aumenta in modo significativo il rischio di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke. La qualità dei dati riportata negli studi è influenzata dal fatto che molti trial erano di dimensioni limitate, di breve durata e riportavano pochi eventi cardiovascolari.

Singh S, Loke YK, Furdberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 1439-50.

### Risedronato, raloxifene e alendronato: efficacia a confronto

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata dalla riduzione della massa ossea e dalla degenerazione del tessuto osseo tale da aumentare il rischio di fratture vertebrali e non. Ad oggi, le informazioni disponibili che confrontano l'efficacia dei farmaci impiegati in questa condizione sono limitate.

È stato condotto uno studio per valutare l'efficacia relativa di questi farmaci nel prevenire il rischio di fratture non vertebrali.

Gli autori hanno osservato una coorte di pazienti dai 65 anni di età, arruolati nell'ambito di due vasti programmi di assistenza farmaceutica statunitense.

I pazienti considerati eleggibili non dovevano aver assunto farmaci come bifosfonati, calcitonina nasale e raloxifene nell'anno precedente l'inizio del periodo di valutazione dello studio (aprile 2000-giugno 2005).

Sono state osservate 1051 fratture non vertebrali nei 12 mesi successivi all'inizio del trattamento (2,62 fratture per 100 persone-anno). Non sono state evidenziate differenze significative nel rischio di fratture non vertebrali tra risedronato (hazard ratio (HR) 1,01; IC 95% 0,81-1,21), raloxifene (HR 1,18; IC 95% 0,96-1,46) e alendronato. Tuttavia, nei pazienti con precedenti storie di fratture, l'assunzione di raloxifene rispetto all'alendronato ha evidenziato un numero maggiore di fratture non vertebrali nei 12 mesi (HR 1,78; IC 95% 1,20-2,63). I pazienti trattati con calcitonina hanno mostrato un rischio maggiore di fratture non vertebrali rispetto ai pazienti trattati con alendronato (HR 1,40; IC 95% 1,20-1,63).

**Conclusioni.** Le differenze nel prevenire il rischio di fratture tra risedronato, raloxifene e alendronato sono esigue. Il rischio è maggiore nei pazienti che assumono calcitonina nasale rispetto all'alendronato. Sono necessari ulteriori studi che mettano in relazione i possibili confondenti. Alcuni limiti sono

stati evidenziati dall'autore dell'editoriale che ha accompagnato lo studio: mancanza di randomizzazione, non conoscenza dei fattori che hanno spinto i medici ad usare l'uno o l'altro farmaco, il gruppo di pazienti trattati con calcitonina aveva maggiori co-morbilità, ulteriori farmaci assunti e recenti ospedalizzazioni e in un ristretto numero di pazienti trattati con raloxifene o calcitonina era stata già diagnosticata una condizione osteoporotica. Tutti questi fattori possono pesare sul rischio di fratture, indipendentemente dall'efficacia del farmaco.

Cadarette SM, Kats JN, Brookhart A, Stumer T, Stedman MR, Solomon DH. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing non vertebral fracture. *Ann Int Med* 2008; 148: 637-46.

Malozowski S. Comparative efficacy: what we know, what we need to know and how we can get there. *Ann Int Med* 2008; 148: 702-3 (editorial).

#### **Etanercept, mometasone, tegaserod: l'effetto dell'informazione illecita**

Uno studio controllato longitudinale condotto in Canada ha valutato l'impatto della pubblicità americana diretta al paziente – dei farmaci da prescrizione – sull'incidenza delle prescrizioni canadesi per tre farmaci molto venduti – etanercept, mometasone, e tegaserod. Il campione rappresentativo della popolazione indagine dello studio sono state 2700 farmacie canadesi e i dati di prescrizione provenienti da 50 pro-

grammi dell'organizzazione americana Medicaid.

La principale misura di esito è stata la differenza nel numero di prescrizioni compilate ogni 10.000 abitanti per mese tra le province canadesi di lingua inglese e di lingua francese a partire dall'inizio della pubblicità diretta al paziente negli USA.

La spesa per la pubblicità diretta al paziente per i farmaci in studio andava dai 194 milioni ai 314 milioni di dollari (131-212 milioni di euro) nel corso del periodo oggetto dell'indagine.

Dopo l'inizio della pubblicità diretta al paziente, l'incidenza di prescrizioni per etanercept e mometasone non è aumentata nelle province di lingua inglese rispetto a quelle di lingua francese. Al contrario, le prescrizioni di tegaserod sono aumentate del 42% (0,56 prescrizioni/10.000 residenti; IC 95% 0,37-0,76) nelle province di lingua inglese subito dopo l'inizio della pubblicità diretta al paziente trasmessa tramite i canali TV e le riviste americane.

**Conclusioni.** L'essere esposti alla pubblicità diretta al paziente ha influenzato temporaneamente l'incidenza di prescrizioni di tegaserod (un farmaco successivamente ritirato dal mercato per problemi legati alla sicurezza) sia in Canada sia negli Stati Uniti. La pubblicità sui farmaci diretta al paziente dimostra ancora una volta la capacità di avere un impatto importante sul consumo dei nuovi medicinali.

Law MR, Majumdar SR, Soumerai SB. Effect of illicit direct to consumer advertising on use of etanercept, mometasone, and tegaserod in Canada: controlled longitudinal study. *BMJ* 2008; 337: 526-7.