Alendronato e fibrillazione atriale

Data 04 gennaio 2009
Categoria reumatologia

L'uso di alendronato nella pratica clinica è associato ad un aumento del rischio di episodi di fibrillazione atriale in pazienti di sesso femminile.

Nello studio HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) è stato osservato un aumento significativo del rischio di episodi gravi di fibrillazione atriale in pazienti affette da osteoporosi trattate con acido zoledronico rispetto a quelle randomizzate a placebo (Black DM et al. N Engl J Med 2007; 356: 1809-22). Risultati analoghi, sebbene non statisticamente significativi, sono stati ottenuti durante la revisione di studi che avevano valutato alendronato contro placebo per la stessa indicazione (Cummings SR et al. N Engl J Med 2007; 356: 1895-96): 47 casi (1.5%) di fibrillazione atriale grave nel gruppo alendronato contro 31 (1.0%) con placebo (relative hazard : 1.51; 95%CI 0.97-2.40; p=0.07).

Quest'analisi caso-controllo si propone di verificare il rischio di fibrillazione atriale associato all'uso di alendronato attraverso la valutazione dei dati raccolti in un altro studio, osservazionale basato sulla popolazione, attualmente in corso negli Stati Uniti, finalizzato all'identificazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di episodi di fibrillazione atriale (Group Health Atrial Fibrillation Study).
Tutti i pazienti arruolati in questo studio sono stati identificati dal Group Health (GH), un grande sistema integrato di assistenza sanitaria nello Stato di Washington. I casi sono stati selezionati tra i soggetti registrati nella banca dati con codice ICD9 per diagnosi di fibrillazione o flutter atriale (mai codificata precedentemente) nel corso di una visita in medicina generale o in ospedale tra ottobre 2001 e dicembre 2004. Sono state escluse pazienti con storia di fibrillazione atriale, portatrici di pace-maker e pazienti con storia d'uso di bifosfonati diversi da alendronato.
Per la valutazione dell'uso di alendronato come fattore di rischio per episodi di fibrillazione atriale è stato utilizzato un gruppo di controllo selezionato a random tra i casi di infarto del miocardio, accoppiati per età, presenza o assenza di ipertensione trattata e anno del calendario. La data indice per tutti i casi era quella in cui l'insorgenza di fibrillazione atriale è stata verificata clinicamente, mentre per i controlli era una data casuale compresa nel range delle date indice dei controlli. Le pazienti dello studio erano donne di età compresa tra 30 e 84 anni, che avevano ricevuto almeno 4 visite prima della data indice. Dati anagrafici e clinici (disponibili fino a 20 anni prima della data indice) sono stati estratti dalle cartelle mediche ed integrati con interviste telefoniche.
I casi di fibrillazione atriale sono stati classificati in tre tipologie: transitori (singolo episodio di fibrillazione atriale della durata di 7 giorni o meno, senza evidenze riconosciute di ricorrenza di fibrillazione atriale nei sei mesi successivi), persistenti/intermittenti (episodio iniziale di fibrillazione atriale protratto per più di 7 giorni o episodi di fibrillazione atriale ricorrente con presenza di ritmo sinusale nel corso dei 6 mesi successivi al primo episodio) o sostenuti (fibrillazione atriale continua nei 6 mesi successivi all'insorgenza del primo episodio).
I dati relativi all'uso di farmaci sono stati ottenuti utilizzando il database delle dispensazioni registrate dalle farmacie del sistema GH a partire dal 1977. La storia di uso di alendronato è stata definita dalla presenza di almeno due dispensazioni del farmaco registrate in questo database. L'uso corrente di farmaci alla data indice è stato identificato selezionando le dispensazioni immediatamente precedenti tale data. Se la quantità di farmaco dispensata, assumendo l'80% di compliance, era sufficente a coprire con la terapia la data indice, il paziente veniva considerato utilizzatore corrente. La quantità di alendronato assunta fino alla data indice è stata valutata moltiplicando la dose di ciascuna pillola per il numero di pillole dispensate.
L'end point primario era rappresentato dal rischio aggiustato di nuovi episodi di fibrillazione atriale associati con storia di uso di alendronato, valutato con regressione logistica multivariata con stima robusta della varianza. Valutazioni secondarie sono state realizzate in sottogruppi di popolazione definite da età, ipertensione, qualsiasi malattia cardiovascolare, diabete mellito e uso corrente di statine. End point secondari erano la valutazione della relazione esistente tra l'uso di alendronato e le 3 tipologie di fibrillazione atriale (transitoria, persistente/intermittente o sostenuta).
La popolazione finale comprendeva 719 pazienti (età media: 75 anni) e 966 controlli (età media 71 anni). I casi avevano una prevalenza maggiore di diabete mellito, angina, infarto del miocardio, malattie valvolari cardiache, e insufficenza cardiaca congestizia rispetto ai controlli, mentre la prevalenza di osteoporosi era simile nei due gruppi.
La storia d'uso di alendronato è risultata associata con un rischio maggiore di episodi di fibrillazione atriale (OR 1.86; 95% CI 1.09-3.15), dopo aggiustamento per i fattori di confondimento come diagnosi di osteoporosi e malattie cardiovascolari. Sulla base della frazione attribuibile alla popolazione, l'incidenza di episodi di fibrillazione atriale correlata ad alendronato è stata stimata al 3.0% (0.4-5.6%).
Delle 719 pazienti selezionate con fibrillazione atriale, 299 (41.6%) hanno manifestato episodi transitori, 328 (45.6%) episodi persistenti/intermittenti e 83 (11.5%) episodi sostenuti (non classificabili 9 casi, 1.3%). Il rischio di fibrillazione atriale sostenuta associato ad alendronato era maggiore rispetto alle forme transitoria o intermittente (sostenuta: OR 5.75; 2.50-13.25; transitoria: OR 1.93; 0.95-3.92; intermittente: OR 1.25; 0.64-2.44). Un rischio aumentato di fibrillazione atriale, associato all'uso di alendronato, è risultato statisticamente significativo nei pazienti affetti da diabete mellito (p=0.03) e in quelli trattati correntemente con statine (p=0.02).
Tra i limiti dello studio è importante sottolineare la natura osservazionale dell'analisi che potrebbe non aver individuato fattori di confondimento, sconosciuti o non misurabili, per i quali non è stato possibile effettuare un aggiustamento. Sono stati potenzialmente esclusi tutti i casi di fibrillazione atriale che non hanno avuto rilevanza clinica tale da essere registrati nel database utilizzato. La popolazione ristretta di utilizzatori di altri bifosfonati non ha permesso una

valutazione globale per l'intera classe. Sarebbe inoltre opportuno valutare il rischio anche in pazienti di sesso maschile. Le sotto-popolazioni selezionate per la valutazione del rischio comprendevano un numero limitato di pazienti. L'aumento del rischio osservato nei diabetici e negli utilizzatori di statine deve essere confermato in studi più ampi.

L'uso di alendronato nella pratica clinica è associato ad un aumento del rischio di episodi di fibrillazione atriale in pazienti di sesso femminile. Il beneficio di alendronato nella prevenzione delle fratture in pazienti ad alto rischio per fratture legate all'osteoporosi dovrebbe superare generalmente il rischio di sviluppo di fibrillazione atriale. Tale beneficio dovrebbe comunque essere valutato contro il rischio di fibrillazione atriale in donne con rischio modesto di frattura e con fattori di rischio per fibrillazione atriale, quali diabete mellito, malattia coronarica e insufficenza cardiaca.

Dottor Marco Tuccori

Riferimentobibliografico

Heckbert SR et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. Arch Intern Med 2008; 168: 826-31.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

Commento di Luca Puccetti

I risultati dello studio appaiono piuttosto deboli. A parte tutte le considerazioni sulla natura osservazionale dello studio e dunque della possibilità dell'azione di molti confounders che non sono stati controllati, solo l'uso classificato come ever use ossia almeno 2 prescrizioni di alendronato prima della data indice di insorgenza della FA è risultato significativo mentre non è risultato significativo il current use ossia l'uso immediatamente precedente alla data indice. Inoltre non è stata osservata una relazione tra dose assunta e rischio di FA. Tutte queste considerazioni rendono piuttosto debole il risultato. Il rischio è inoltre piuttosto basso ed inoltre occorre considerare il tipo di FA poiché un conto è una FA della durata di 7 giorni , un conto una FA persistente. I soggetti in terapia con alendronato erano inoltre molto più compromessi rispetto ai controlli presentanto una maggiore prevalenza di diabete mellito, angina, infarto del miocardio, e scompenso cardiaco. ben si comprende che dunque questi soggetti presentavano un maggior rischio di FA. Il sistema di pesatura per eliminare il ruolo di tali variabili confondenti risulta dunque decisivo. Insomma la forza di questo risultato appare molto debole. Anche dal punto di vista del razionale fisiopatologico si possono fare solo alcune ipotesi quali quella sul rimodellamento e sulla fibrosi atriale indotta da alendronato tramite un aumento del TNF-a e l'interleuchina 6 o quella sulla diminuzione dela calcio a livello atriale con conseguenti alterazioni della conduzione. Pertanto queste evidenze dovranno essere confermate con studi dal disegno assai più robusto . E' comunque opportuno tenerne conto nell'ambito della vlutazione del rapporto rischio beneficio, specialmente laddove il rischio di frattura fosse abbastanza basso. Molto più difficile escludere i pazienti con fattori di rischio per FA, proprio perchè spesso sono anche quelli a maggior rischio di frattura.

Referenze

1) http://www.sifweb.org/ricerca/studio_osserv_farmaci_sif_mag08.php