

Bifosfonatlar ve Atriyal Fibrilasyon Riski

Bisphosphonates and Atrial Fibrillation: Review

Dr. Telat KELEŞ^a
Dr. A. Filiz AVŞAR^b

^aKardiyoloji Kliniği,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 25.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Telat KELEŞ
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drtelatkeles@yahoo.com

ÖZET Osteoporoz, sık görülen ve toplum sağlığı açısından büyük öneme sahip kronik rahatsızlıklardan biridir. Kırıklar önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğundan, osteoporoz tedavisindeki amaç kırık gelişiminin sıklığını azaltmaktır. Bifosfonatlar, menopoz sonrası dönemde osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan, kemik dansitesini artırdığı ve kırık sıklığını azalttığı gösterilmiş ilaçlardır. Atriyal fibrilasyon (AF) ise günlük pratikte en sık karşılaştığımız aritmidir. AF, inme, tromboembolizm ve kalp yetersizliği gelişimi için majör bir risk faktörüdür. Son 2 yıl içinde literatürde özellikle zoledronik asit ve alendronat kullanan kadınlarda artmış AF riski görüldüğüne ilişkin veriler bildirilmektedir. Hem osteoporozun hem de AF'nin, toplumda bu kadar sık görülmeleri ve önemli birer morbidite ve mortalite sebebi olmalarından dolayı, bifosfonatların kullanımı ile AF gelişimi arasındaki muhtemel birliktelik toplum sağlığı açısından çok önemli sonuçlar doğurabilecek, göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur. Bu nedenle bifosfonat kullanımı ve AF gelişimi arasındaki ilişkiyi daha kesin olarak gösterecek çalışmalar yapılınca dek, özellikle AF gelişimi için yüksek risk taşıyan hipertansif, diyabetik, kalp kapak hastalığı ve ekokardiyografik anormalliklere sahip kadın hastalarda bifosfonat kullanımı ile AF riskinde bir artış olabileceği bilinmeli ve bu hastalar AF semptomları hakkında bilgilendirilerek takipte yapılacak kontrollerde bu muhtemel yan etki açısından da sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon; alendronat

ABSTRACT Osteoporosis is one of the frequently seen chronic diseases that is of significant importance from the aspect of the community. As fractures cause an important proportion of morbidity and mortality, the aim of treatment of osteoporosis is to reduce the frequency of fracture development. Bisphosphonates, widely used in the treatment of osteoporosis during the post-menopausal period, have been shown to increase bone density and to reduce the frequency of fractures. Atrial fibrillation (AF), meanwhile, is the most frequently encountered arrhythmia in our daily practice. AF is a major risk factor in the development of stroke, thromboembolism and heart failure. In the last two years, data related to an increased risk of AF observed especially in women using zoledronic acid and alendronate has been reported in literature. Since osteoporosis and AF both occur often in the community and each being an important cause of morbidity and mortality, the connection between the use of bisphosphonates and the probable development of AF could create a state with very important results from the aspect of community health, which must not be neglected. For this reason, until research to indicate a clearer relation between the use of bisphosphonates and the development of AF is done, it should be kept in mind that the use of bisphosphonates and a possible increase in the risk of AF exists especially in high risk female patients possessing hypertensive, diabetic, cardiac valve disease and electrocardiographic abnormalities. These patients should be informed about the symptoms of AF and should be examined for these side effects in follow-up checks.

Key Words: Atrial fibrillation; alendronate

Osteoporoz, sık görülen ve toplum sağlığı açısından büyük öneme sahip kronik rahatsızlıklardan biridir. Yaşam boyu osteoporotik kırık gelişme riski kadınlarda %40-50, erkeklerde ise %13-22 oranları arasındadır.¹ Kırıklar önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğundan, osteoporoz tedavisindeki amaç kırık gelişiminin sıklığını azaltmaktır. Bifosfonatlar, menopoz sonrası dönemde osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan, kemik dansitesini artırdığı ve kırık sıklığını azalttığı gösterilmiş ilaçlardır.²

AF ise günlük pratikte en sık karşılaştığımız aritmidir. Genel popülasyonda yaşam boyunca en azından bir kez AF atağı geçirme riski %20'nin üzerindedir.³ AF, inme, tromboembolizm ve kalp yetersizliği gelişimi için majör bir risk faktörüdür. Hem osteoporozun hem de AF'nin, toplumda bu kadar sık görülmeleri ve önemli birer morbidite ve mortalite sebebi olmalarından dolayı, bifosfonatların kullanımı ile AF gelişimi arasındaki muhtemel birliktelik toplum sağlığı açısından çok önemli sonuçlar doğurabilecek göz ardı edilmemesi gereken bir konudur.

ATRİYAL FİBRİLASYONUN KLİNİK ÖNEMİ

AF, önemli derecede morbidite ve mortaliteye sebep olabilen, günlük klinik uygulamada en sık rastlanan ciddi bir ritim bozukluğudur ve kardiyak disritmiler nedeni ile tüm hastaneye yatışların 1/3'ünden sorumludur.⁴ Yaşamın ilerleyen her bir dekadı için prevalansı ikiye katlanır ve 80-89 yaş arasında %9'a ulaşır. AF'nin son zamanlarda kaydedilen, toplumda görülme sıklığındaki belirgin artışını sadece toplumdaki yaşlı nüfus oranı, kapak hastalıkları, kalp yetersizliği ve miyokardiyal infarktüs sıklığının artışına bağlamak yeterli değildir. Standart kardiyovasküler risk faktörlerinden olan hipertansiyon, diabetes mellitus ve obezite AF için de bağımsız risk faktörleridir. AF gelişiminin ekokardiyografik öngördürücüleri ise sol atriyal genişleme, sol ventrikülün fraksiyonel kısalması (sol ventrikül sistolik performansı), sol ventrikül duvar kalınlığı ve mitral anüler kalsifikasyondur. AF genel toplumda, özellikle tromboembolik inmeye neden olarak önemli oranda bir morbidite-mortalite kaynağı olmaktadır. Bir başka ifadeyle AF'nin

klirik önemi, çarpıntı, nefes darlığı, egzersiz intoleransı gibi yüksek kalp hızı ve azalmış kardiyak debiye bağlı yaşam kalitesini bozan semptomlara yol açmasının yanında esas olarak atriyum içinde ve atriyal apendikte trombüs gelişimine bağlı olarak embolik inme riskini 4-5 kat artırmasından kaynaklanmaktadır. AF'nin bu komplikasyonu için en önemli risk faktörü ise ileri yaştır. Gerçekten de AF'ye bağlı embolik inme sıklığı yaşla belirgin olarak artmakta ve 50-59 yaş arası bu risk %1.5 iken, 80-89 yaş arasında %23.5'e ulaşmaktadır. AF her iki cins için de ikiye katlanmış bir mortalite riski ile birliktedir. Eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarla ilgili düzeltme yapıldıktan sonra dahi 1.5-1.9 kat mortalite riski artışı ile birlikte olduğu görülür. Paroksizmal ve kronik AF benzer inme riskine sahiptirler. Bu nedenle paroksizmal AF de kesinlikle masum bir aritmi değildir.

AF'nin neden olduğu semptomlar genel olarak, çarpıntı, güçsüzlük-halsizlik, baş dönmesi, nefes darlığı ve egzersiz intoleransıdır. Semptomların şiddeti altta yatan bir kalp hastalığının varlığı ve şiddetine göre değişir. Kısa süreli AF ataklarının büyük bir çoğunluğu asemptomatiktir. Fizik muayenede düzensiz ve (kalp hızını azaltan beta bloker, digoksin ve kalsiyum kanal blokeri gibi bir ilaç almıyorsa) hızlı bir nabız dikkati çeker. Elektrokardiyografi ile AF tanısı kolayca doğrulanabilmektedir.

BİFOSFONAT KULLANIMI VE ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞME RİSKİ

Bifosfonat kullanımı ile ilişkili AF gelişme riskine ait ilk veriler 2007 yılında yayımlanan HORIZON çalışması ile ortaya çıkmıştır.⁵ Bu çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada araştırmacılar, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yılda bir kez yapılan intravenöz zoledronik asit infüzyonu tedavisinin, 3 yıllık sürede kırık oluşma riski üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya alınan 7765 kadın, plasebo ve zoledronik asit gruplarına randomize edilmiştir. Zoledronik asit tedavisinin morfometrik vertebral kırık riskini %70 oranında, kalça kırığı riskini ise %41 oranında azalttığı saptanmıştır. Fakat beklenmedik bir bulgu olarak ciddi AF'nin zoledronik asit grubundaki hastalarda daha sık geliştiği görülmüştür. Takip süre-

since zoledronik asit grubunda 50 (%1.3) hastada ciddi AF görülürken, plasebo grubunda sadece 20 (%0.5) hastada ciddi AF gelişmiştir ($p < 0.001$). Zoledronik grubundaki AF gelişen 50 hastanın 47'sinde bu aritmi infüzyon yapıldıktan 30 günden daha uzun zaman geçtikten sonra ortaya çıkmıştır. Her iki grupta da inme ve inmeye bağlı ölüm oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu verilerden yola çıkarak postmenopozal kadınlarda yapılmış bir diğer randomize çalışmanın [the Fracture Intervention Trial (FIT)] verileri tekrar gözden geçirilmiş ve oral alendronat alanlarda plasebo grubuna göre AF riskinde artma eğilimi olduğu bildirilmiştir.⁶ Bu çalışmada, alendronat alan hastalarda 47 (%1.5) ciddi AF atağı gelişirken plasebo grubunda sadece 31 (%1) hastada AF gelişmiştir ($p = 0.07$). Bu ilk verilerin sonrasında Heckbert ve ark. yakın zamanda yayımlanan gözlemsel, olgu kontrollü çalışmalarında alendronat kullanan kadınlarda, yaşamları boyunca hiç bifosfonat grubu ilaç kullanmamış olanlara göre artmış AF riskinin olduğunu bildirdiler.⁷ Tıbbi kayıtlarda AF tanısı almış 719 kadın ile hiç AF tanısı almamış, kontrol grubunu oluşturan 966 kadın karşılaştırıldığında, AF grubundaki hastaların %6.5'inde alendronat kullanımı öyküsü varken bu oran kontrol grubunda %4.1 idi ($p = 0.03$). Araştırmacılar çalışma grubunu oluşturan popülasyondaki AF'nin %3'ünün alendronat kullanımı ile açıklanabileceğini ifade ettiler.

Bifosfonatların AF gelişimi üzerine olan etkilerini açıklayacak iki mekanizma ileri sürülmektedir; elektrolit imbalansı (özellikle hipokalsemi) ve inflamasyon. HORIZON çalışmasında, AF ataklarının çoğunun zoledronik asit infüzyonundan 30 günden daha uzun zaman geçtikten sonra görülmesi ve FIT analizinde ortalama 4 yıl boyunca AF riskinin artış eğilimi göstermesi, bu aritminin akut bir yan etki olmadığını düşündürmektedir. Bifosfonatlar serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde küçük azalmalara yol açabilirler, fakat AF'nin serum elektrolit düzeylerindeki değişimden kaynaklandığını destekler herhangi bir bulgu yoktur. Ayrıca hipomagnezeminin zoledronik asitin yan etkisi olarak ortaya çıktığı ve kardiyak aritmilere sebep olabileceği de düşünülmektedir.^{8,9} HORIZON çalışmasında da, özellikle AF gelişen hasta-

larda hipomagnezemi insidansı dikkat çekmiştir.¹⁰ Zoledronik asit ve alendronat gibi azot içeren kuvvetli bifosfonatlar protein prenilasyonunu inhibe ederler.¹¹ Bifosfonatlar kemikte birikirler ve kullarımlarından aylarca sonra bile vücut sıvılarında saptanabilirler. Bifosfonat kullanımı sonrası 1-2 gün kadar süren ateş, tümör nekrozis faktör- α ve interlökin-6 düzeylerinde artış ile karakterize bir akut sendrom izlenebilmektedir.¹² İnflamasyonun AF patogenezindeki rolüyle ilgili kuvvetli kanıtlar mevcuttur.¹³ Gerçekten AF inflamatuvar belirteçlerde artışla birlikte AF'li hastalarda yapılan atriyal biyopsiler de inflamasyonun varlığını desteklemektedir. Fakat bifosfonatların AF riskini artırmaları ile ilgili kesin mekanizmaların açığa çıkarılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bifosfonatların kemiğe bağlanma afiniteleri birbirinden farklıdır.¹¹ Zoledronik asitin kemiğe bağlanma kapasitesi en fazla iken, onu sırasıyla alendronat, ibandronat sodyum ve risedronat sodyum takip eder. Zoledronik asit ve alendronatın tersine risedronatın AF riskini artırmadığı görülmüştür.¹⁴ İbandronatın da plasebo ile karşılaştırıldığında AF riskinde artış yapmadığı belirtilmiştir.¹⁵ Bifosfonatların kemiğe bağlanma afiniteleri ile AF komplikasyonu arasında ilişki olup olmadığı konusunda da ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Danimarka'da tıbbi kayıtların incelenmesine dayanarak yapılan bir çalışmada ise 13.586 AF'li hasta ile 68.054 kişilik kontrol grubu popülasyonunun incelenmesi ile etidronat ve alendronat kullanımı ile AF riski arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.¹⁶ Fakat bu çalışmanın sonucu yorumlanırken, olgu kontrollü ve tıbbi kayıtlardaki tanıların incelenmesine dayanan bir çalışma olduğu da unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, bifosfonat kullanımı ve AF gelişimi arasındaki ilişkiyi daha kesin olarak gösterecek çalışmalar yapılınca kadar, özellikle AF gelişimi için yüksek risk taşıyan hipertansif, diyabetik, kalp hastalığı ve ekokardiyografik anormalliklere sahip kadın hastalarda bifosfonat kullanımı ile AF riskinde bir artış olabileceği göz ardı edilmemeli ve bu hastalar AF semptomları hakkında bilgilendirilerek kontrollerde bu muhtemel yan etki açısından da sorgulanmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7(9):1005-10.
2. Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003;327(7406):89-95.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-53.
4. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92(1):17-40.
5. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. For the HORIZON Pivotal Fracture Study. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18): 1809-22.
6. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356(18):1895-6.
7. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168(8):826-31.
8. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346(9):653-61.
9. Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006;102(1):c21-9.
10. de Nijs RN, Westgeest AA. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(7):711.
11. Russel RG. Determinants of the structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone* 2007;40(5)(Suppl2): 21-5.
12. Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, Avvisati G, Rocci L, Battistoni F, Gavasci M, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23(11):649-54.
13. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27(2):136-49.
14. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(7):712-3.
15. Papapoulos S, Thompson L, Hartl F. Ibandronat is not associated with an increased risk of atrial fibrillation: An assessment by annual cumulative exposure in pivotal trials. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):538.
16. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336(7648):813-6.