

Klinik Araştırma

Osteoporozu Olan Kadın Hastalarda İntravenöz Bifosfanat Kullanımı ile Atriyal Fibrilasyon Gelişme Riski Arasındaki İlişki

Uzm.Dr. Hüseyin GÖKSÜLÜK*, Prof.Dr. Adalet GÜRLEK*, Prof.Dr. Ayşe Yalçın PEYMAN**,
Uzm.Dr. Özgür Ulaş ÖZCAN*, Uzm.Dr. Nil ÖZYÜNCÜ*, Prof.Dr. Çetin EROL*

Öz

Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF) gelişmesi ile bifosfanatlar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızın amacı osteoporoz nedeniyle intravenöz verilen zoledronik asit ile yeni gelişimli atriyal fibrilasyon arasında ki ilişkiyi tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Osteoporozu olup intravenöz zoledronik asit verilen hasta grubuna 53 hasta alındı, kontrol grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer fakat zoledronik asit verilmeyen 50 hasta alındı. Klinik son nokta, 6 ay içerisinde yeni ortaya çıkan atriyal fibrilasyon olarak belirlendi. Bifosfanat tedavisinden önce ve sonra aylık olarak hastalar klinik, EKG ile aritmi açısından değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaş, ilaç alan grupta 64, kontrol grubunda 66 idi. Hipertansiyon, diabetes mellitus ve kalp yetmezliği gruplar arasında farklı değildi. Yeni gelişimli atriyal fibrilasyon bifosfanat kullanan grupta 2 hastada (3,8%) görüldü. Kontrol grubunda hiçbir hastada AF izlenmedi ($p=0,26$). Renin-angiotensin-aldosteron sistem blokörleri (RAASB) kullanım oranı ve sol atriyum çapı bifosfanat grubunda istatistiki olarak daha fazla görüldü (%69,8'e karşı %32, $p<0,0001$ RASB kullanımı için, $32,9\pm2,1$ 'e karşı $31,6\pm2,2$, $p=0,003$ sol atriyum çapı için).

Sonuç: İntravenöz zoledronik asit kullanan postmenopozal kadınlarda, 6 aylık takipte yeni AF gelişim riski artmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, Bifosfanat, Osteoporoz

Intravenous Bisphosphonates and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women

Abstract

Objective: Studies investigating association between bisphosphonates and atrial fibrillation have showed different results. The aim of our study was to determine whether intravenous zoledronic acid is associated with increased incidence of atrial fibrillation.

Material and Method: Fifty-three patients were enrolled in the study for intravenous zoledronic acid group ($n=53$). As a control group, 50 age- and sex-matched patients were used. Our primary endpoint was the occurrence of new onset atrial fibrillation for up to six months. Before treatment and monthly, patients evaluated with ECG and clinically for arrhythmia.

Results: The median age was 64.5 years for case patients and 66 years for controls. Hypertension, diabetes mellitus and heart failure was not different between groups. New onset atrial fibrillation was observed in 3.8% of bisphosphonate user patients (2 patients) and no any patients in control group during follow-up ($p=0.26$). The usage of renin-angiotensin system blockers (RASBs) and left atrium diameter (LAD) was higher in the bisphosphonate users group (%69,8 versus %32, $p<0.0001$ for RASBs, 32.9 ± 2.1 versus 31.6 ± 2.2 , $p=0.003$ for LAD, respectively).

Conclusions: The risk of AF was not increased in postmenopausal women treated with zoledronic acid, for up to six months.

Keywords: Atrial fibrillation, Bisphosphonate, Osteoporosis

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara. **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Hüseyin Göksülük, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara. e-posta: dr_hgoksuluk@yahoo.com

Geliş Tarihi: 05.12.2015 Kabul Tarihi: 06.01.2016

Giriş

Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunda ve kemik gücünde azalma ile birlikte, artmış kırık riski ile seyreden metabolik bir kemik hastalığıdır.¹ Bifosfanatlar osteoporozla bağlı gelişen kırıkların önlenmesinde kullanılan etkili ilaçlardır.² Zoledronik asit ise kırık riski olan osteoporozlu postmenopozal hastalarda yılda bir kez

yavaş infüzyon şeklinde kullanılan, tolerabilitesi yüksek etkili bir bifosfanattır. Zoledronik asit tedavisinin değerlendirildiği uluslararası randomize bir çalışma olan HO-RİZON çalışmasında, ilaç alan hasta grubu plasebo ile karşılaştırıldığında atriyal fibrilasyonun (yaşamı tehdit eden, hastaneye yatışa neden olan) daha sık olduğu görülmüştür.³ Oral bifosfanatlar (alendronik asit) ile yapı-

lan çalışmaların analizlerinde de AF gelişim riskinin artmış olduğu tespit edilmiştir.⁴ Fakat bu çalışmalara karşı, daha önce yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda zoledronik asit ve risedronat sodyumun AF riskinde herhangi bir artışa neden olmadığı görülmüştür.⁵ Oral bifosfanatlar ile ilgili yapılan çalışmalarda da AF ve atriyal flutter riskinde artış olmadığı görülmüştür.⁶ Bifosfanat kullananlarda AF gelişme riskinin yüksek olmasının, bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin zaten artmış olması nedeniyle olabileceği ileri sürülüyor.

Bu çalışmalarda AF oluşum mekanizması ile ilgili herhangi bir veri de yoktur. Ama bifosfanatların atriyal iletimi etkileyebileceği ile ilgili hipotezler olmakla birlikte bu konuda yeterli çalışma mevcut değildir.

Yapılan çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkması, AF bifosfanat ilişkisinin gösterilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini ortaya çıkarıyor. Bizim çalışmamızda intravenöz zoledronik asit verilen hastalarda 6 aylık takipte AF gelişim insidansı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Hasta grubu

Çalışmaya Ağustos 2014-Şubat 2015 tarihleri arasında fizik tedavi kliniğinde osteoporozu olup, zoledronik asit tedavisi planlanan 53 hasta alındı. Bifosfanat tedavisi verilecek hastalar: 1) 65 yaş altında olup T-skoru -3,0 ve altında olması, 2) 65 yaş ve üstünde olup T-skoru -2,5 ve altında olması, 3) Patolojik kırık olan hastalar için T-skorunun -1,0 ve altında olması. Kemik mineral dansitometrisinde T-skoruna göre tedavi gerekmeyen, cinsiyet ve yaş uyumlu 50 hasta da kontrol grubunu oluşturdu. Tüm osteoporoz hastaları hipokalsemi ve hiperparatiroidizm açısından değerlendirildi. Paroksizmal, permenant atriyal fibrilasyon hikayesi, sol dal bloğu olan, ventriküler preeksitasyon, hipertrofik kardiyomyopati olan hastalar, orta-ciddi derecede kapak hastalığı, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu < %55), kronik böbrek yetersizliği, elektrolit bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca daha önceden bifosfanat tedavisi alanlar, antiaritmik ilaç kullananlar da (β-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri) çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Tüm katılımcıların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi.

Her iki gruptaki hastalara tedavi öncesinde ve tedaviden sonra aylık elektrokardiyografi çekildi ve hastalar klinik olarak aritmi açısından sorgulandı. 12 derivasyonlu standart EKG'de QT aralığı (düzeltilmiş QT=QTc),

PR aralığı, RR aralığı değerlendirildi. Transtorasik ekokardiyografi (Vivid 7 sistem, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) incelemesi sol yana yatar pozisyonda 2.5-3.5 MHz ultrason probu kullanılarak standart yöntemler ile yapıldı. Sol atriyum çapı (SAÇ), sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSC) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) gibi standart ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği Kılavuzu dikkate alınarak hesaplandı.⁷ Hastaların aort, mitral ve triküspidkapaklarındaki darlık ve yetmezlik değerlendirildi. Tüm hastalardan serum kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum değerleri bazalde çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler açısından gruplar karşılaştırıldı. Nicel veriler normal dağılıma uyuyorsa ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymuyorsa ortanca olarak verildi. Nitel veriler ise vaka sayısı ve yüzdesi olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma sürekli değişkenler için verilerin dağılımına göre Student t testi veya Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi ile yapıldı. Test sonucunda p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik analizi Windows için SPSS programının 20. versiyonu (SPSS Inc, Chicago, İll.) ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmamızda bifosfanat tedavisi alan gruptaki (n=53) hastaların yaş ortalaması 64, tedavi verilmeyen grupta (n=50) 66 idi. Grupların klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Bazalde bifosfanat verilen gruptaki bir hastada atriyal fibrilasyon vardı, bu hasta çalışma dışı bırakıldı. Yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği ve ilaç kullanımı açısından gruplar benzerdir (Tablo 1). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem blokörleri kullanım oranı bifosfanat grubunda istatistiki olarak daha fazla idi (%69,8'e karşı %32, p<0,0001 RAASB kullanımı). Hastaların EKO parametreleri tablo 2 de gösterilmiştir. Sol ventrikül çapları (sistolik ve diyastolik) açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Sadece sol atriyum çapı bifosfanat grubunda istatistiki olarak daha büyük idi (32,9±2,1'e karşı 31,6±2,2, p=0,003 sol atriyum çapı). Atriyal fibrilasyon ilaç kullanan grupta 3 hastada görülmesine rağmen, ilaç kullanmayan grupta hiç görülmedi, fakat bu fark istatistiki olarak anlamlı değildir. Zoledronik asit verilen grup ile ilaç almayan grup arasında EKG parametreleri, serum elektrolitleri açısından fark yoktu (sonuçlar burada gösterilmemiştir).

Tablo 1: Bifosfanat kullanan ve kullanmayan hastaların temel klinik özellikleri

Özellik	Bifosfanat Kullanan Hastalar (n=53)	İlaç Kullanmayan Hastalar (n=50)	P değeri
Yaş (ortalama $\pm$ SS,yıl)	64,5 $\pm$ 10,4	66,0 $\pm$ 10,2	0,44
Hipertansiyon, n(%)	25(47,2%)	22(44%)	0,45
Diabetes Mellitus, n(%)	14(26,4%)	13(26%)	0,57
Kalp Yetmezliği, n(%)	7 (13,2%)	3(6%)	0,18
Renin anjiyotensin sistem blokörleri, n(%)	37(69,8%)	16(32%)	<0,0001
Serum potasyum	4,62 $\pm$ 0,40	4,42 $\pm$ 0,47	0,07
Statin kullanımı, n(%)	13(24,5%)	18(36%)	0,20
Atriyal fibrilasyon n(%)	2(3,8%)	0	0,26

SS: Standart sapma

Tablo 2: Bifosfanat kullanan ve kullanmayan hastaların ekokardiyografik özellikleri

Özellik	Bifosfanat Kullanan Hastalar (n=53)	İlaç Kullanmayan Hastalar (n=50)	P değeri
SVDSÇ (ortalama $\pm$ SS, mm)	39,2 $\pm$ 4,3	39,7 $\pm$ 4,7	0,54
SVSSÇ (Ortalama $\pm$ SS, mm)	23,9 $\pm$ 3,2	23,4 $\pm$ 1,7	0,41
Sol Atriyum Çapı (Ortalama $\pm$ SS, mm)	32,9 $\pm$ 2,1	31,6 $\pm$ 2,2	0,003
Septumun diyastol sonu çapı (Ortalama $\pm$ SS, mm)	0,88 $\pm$ 0,2	0,91 $\pm$ 0,1	0,61
Mitral yetersizliği (hafif), n (%)	6(11,3%)	4(8%)	0,40
Aort yetersizliği (hafif), n (%)	3(5,7%)	1(2%)	0,32
Triküspid yetersizliği (hafif), n (%)	8(15,1%)	3(6%)	0,12

SS: Standart sapma, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

Tartışma

Bizim çalışmamızda zoledronik asit verilen grupta takipte 3 hastada atriyal fibrilasyon gelişti fakat gruplar arasında istatistiki olarak fark gözlenmedi.

Atriyal fibrilasyon ve bifosfanat tedavisi arasındaki ilişki, ilk olarak HORIZON çalışmasında⁸ ortaya konmuştur. Bu çalışmada, parenteral zoledronik asit kullanan hastalarda plasebo grubu ile kıyaslandığında ciddi AF görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Fakat burada bazı çelişkiler vardır. Burada atriyal fibrilasyonların zoledronik asitin kan konsantrasyonunun düşük olduğu, tedavinin 30. gününden sonra ortaya çıkması, ciddi AF dışındaki AF'ler değerlendirildiğinde gruplar arası fark tespit edilememesi ve aynı çalışmanın diğer ayağında (HORIZON-PFT) zoledronik asit ile AF arasında ilişki bulunamaması⁹ bu sonuca şüphe ile yaklaşılmasına neden olmuştur. İlerleyen dönemde alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit ile yapılmış plasebo kontrollü tüm klinik çalışmalar gözden ge-

çirilmiş, bifosfonatlar ile AF arasında bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Atriyal fibrilasyon etyolojisinde ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi çeşitli risk faktörleri vardır. Osteoporoz hastaları da dikkate alındığında bu hastalar tedaviden bağımsız atriyal fibrilasyon için yüksek riskli grupta yer alırlar. Hem osteoporoz hem de atriyal fibrilasyon genelde yaşlı hastalarda görülür. Bu nedenle bifosfanat kullanımı ile atriyal fibrilasyon arasında etki-sonuç ilişkisi olduğunu söylemek zordur, çünkü zaten yaşlı hasta popülasyonunda AF riski artmıştır. Yakın tarihli 7 araştırmanın gözden geçirildiği bir meta analizde¹⁰ bifosfanatların atrial fibrilasyon riskini arttırmadığı sonucu elde edilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada kemik metastazı olan kanser hastalarında yüksek doz zoledronik asit sonrasında 12 derivasyon EKG kayıtlarında AF riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir.¹¹

Oral bifosfanatlar ile AF arasında ise bir ilişki bildirilmemiştir.¹² Alendronat ile plasebo grubunun karşılaştı-

rıldığı FIT çalışmasında ciddi AF görülme sıklığının alendronat grubunda daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.¹³ Risedronat ve ibandronat ile yapılan çalışmalarda da AF riskinde bir artış bulunmamıştır.^{14,15} Sonuç olarak bifosfanatların AF için risk faktörü olmadığı söylenebilir. Ancak tüm hastalar aritmi yönünden ayrıntılı olarak araştırılmalı ve aritmi riski olan hastalarda bifosfanat kullanılırken daha dikkatli olunmalıdır.

Sonuç

Zoledronik asit kullanan hastalarda atriyal fibrilasyon görülmesine rağmen bu istatistiki olarak anlamlı değildir. Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması, 24 saatlik holter kayıt sisteminin kullanılamaması çalışmanın sınırlamalarıdır. Daha fazla sayıda hasta, daha uzun süreli takip ve holter monitörizasyonu ile çalışmaların yapılması bu konudaki çelişkilere son verecektir.

Kaynaklar

1. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
2. Majumdar SR Oral bisphosphonates and atrial fibrillation. *BMJ* 2008;336(7648):784-5.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
4. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356(18):1895-6.
5. Karam R, Camm J, McClung M Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(7): 712-3.
6. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, 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
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63
8. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. For HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356: 1809-22.
9. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
10. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM, Solomon DH. Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:30.
11. Arslan C, Aksoy S, Dizdar O, Dede DS, Harputluoğlu H, Altundağ K. Zoledronic acid and atrial fibrillation in cancer patients. *Support Care Cancer* 2011;19:425-30
12. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther* 2010;32:426-36.
13. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118-24.
14. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:712-3.
15. Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E, Hartl F, Mehta D, Papapoulos SE. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract*. In press 2010.