



I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2011

BISFOSFONATI E FIBRILLAZIONE ATRIALE

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca e rappresenta un fattore di rischio maggiore per stroke, tromboembolismo e scompenso cardiaco. La sua incidenza cumulativa è meno dell'1% nei soggetti al di sotto dei 60 anni di età ed aumenta fino all'9% all'età di 80 anni. I bifosfonati sono utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi, dell'ipercalcemia neoplastica, delle lesioni osteolitiche in pazienti con mieloma e per tutte le altre condizioni che possono indurre fragilità ossea. Secondo il rapporto Osmed dei primi nove mesi del 2011 questa classe di farmaci, dopo i FANS ed i Coxib, è stata quella maggiormente prescritta.

Nel 2009 il Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (www.gruppogif.org) ha fatto emergere il segnale di fibrillazione atriale da acido clodronico (3 segnalazioni). In questo report commentiamo la fibrillazione atriale da bifosfonati che comprende, al 31 dicembre dello scorso anno, anche un altro caso da acido alendronico.

I dati della segnalazione

In totale si tratta di 4 segnalazioni di fibrillazione atriale in corso di terapia con bifosfonati per l'osteoporosi senza alcuna condizione predisponente (tre con ac.clodronico ed una con ac.alendronico). Le schede da ac.clodronico sono state inviate dallo stesso medico di base. Tutte si riferiscono a soggetti di sesso femminile di età compresa tra 68 ed 83 anni.

La fibrillazione atriale rappresenta l'unica reazione avversa in due casi, è parossistica in ortostatismo in un caso, mentre una segnalazione riporta anche un'embolia cerebrale secondaria, secondo il segnalatore, alla fibrillazione atriale. Il periodo di latenza, ove indicato, varia da circa due a circa quattro mesi dall'inizio della terapia.

La reazione avversa è stata considerata non grave in due casi, grave in 1 caso per ospedalizzazione e nell'altra scheda rimanente la gravità non è stata definita. Per quanto riguarda l'esito la reazione si è completamente risolta in un solo caso, migliorata in due pazienti e per un paziente l'esito non è disponibile.

Tutte le schede riportano con unico farmaco sospetto l'ac. clodronico o l'ac.alendronico; tre pazienti erano in trattamento con altri farmaci per i quali non è nota la possibile insorgenza di fibrillazione atriale.

Altre fonti di informazioni

I riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) di alcune specialità medicinali a base di ac.clodronico, ac.zoledronico, ac.ibandronico, ac.pamidronico alla voce “Effetti indesiderati” riportano alcune reazioni cardiache, l’RCP delle specialità di ac. clodronico + lidocaina riporta anche la possibilità di causare occasionalmente effetti depressivi cardiovascolari e quello dell’acido zoledronico cita la fibrillazione atriale. La banca dati dell’OMS contiene solamente 3 report di FA da ac.clodronico e si tratta dei casi italiani sopra descritti, mentre numerosi sono quelli associati sia all’ac.alendronico (212 casi) che ad altri bifosfonati: 231 da ac.zoledronico, 89 da ac.ibandronico, 59 da ac.risedronico, 59 da ac.pamidronico e 7 da ac. etidronico.

In letteratura sono praticamente assenti le informazioni sull’associazione tra ac.clodronico e fibrillazione atriale e sono limitate quelle sull’acido pamidronico ^[1]. Tuttavia se la ricerca viene estesa all’acido alendronico ed all’intera classe emergono numerosi risultati. Le prime informazioni riguardo questa possibile associazione sono state avanzate dallo studio HORIZON (Pivotal Fracture Trial) nel 2007 ^[2]. Questo RCT multicentrico internazionale aveva evidenziato che la somministrazione annuale di acido zoledronico per via endovenosa riduceva il rischio di fratture sia a livello vertebrale che di altri siti; inaspettatamente dallo studio è emerso, però, anche un aumento di FA severa nel braccio di trattamento con il farmaco (1,3%) rispetto al placebo (0,5), anche se la frequenza totale di FA non risultava diversa fra i due gruppi. Questa notizia subito diede il via a numerose altre ricerche. Lo stesso anno l’Horizon Recurrent Fracture Trial non evidenziò alcuna differenza nella frequenza di fibrillazione atriale severa e nella frequenza totale tra i pazienti trattati con acido zoledronico e quelli esposti a placebo ^[3], mentre Cummings e colleghi sollevarono dubbi anche sull’ac.alendronico ^[4]. Analizzando l’incidenza di FA durante il trattamento con alendronato per via orale dimostrarono una tendenza (non statist.significativa) (RR 1,51; IC 95% 0,97-2,40) verso l’aumentata frequenza di FA severa in soggetti trattati con alendronato rispetto a quelli esposti a placebo; anche in questo caso senza differenza di frequenza totale di episodi di FA. Un anno dopo in un altro studio americano il rischio di fibrillazione atriale risultò superiore tra le donne esposte ad alendronato rispetto a quelle non esposte al farmaco (odds ratio 1,86; IC 95% 1,09-3,15) ^[5], mentre al contrario in uno studio danese si osservò che l’uso dei bifosfonati alendronato o etidronato non aumentava il rischio di fibrillazione atriale ^[6]. Nel 2008 l’FDA esaminando i dati di circa 20.000 pazienti trattati con alcuni bifosfonati (alendronato, ibandronato, risedronato, zoledronato, etidronato) e di 18.358 pazienti trattati con placebo seguiti per un periodo dai 6 mesi a 3 anni, concluse che i bifosfonati non sono associati ad un aumento del rischio di FA e che la differenza assoluta di eventi di FA tra ciascun p.a. e il placebo variava dallo 0 allo 0,3%. ^[1,7]. Importanti meta-analisi si sono, poi, succedute a questi studi, ma senza giungere a risultati concordanti ^[8,9,10].

La predisposizione a disturbi del ritmo cardiaco, il sesso femminile, l’età avanzata, l’uso di antiipertensivi e la presenza di diabete mellito rappresentano fattori di rischio di FA e le complicazioni cardiache sembrano essere più frequenti con l’utilizzo di bifosfonati potenti, come per esempio zoledronato e alendronato ^[5,11].

Perché accade

Non è ancora completamente noto il meccanismo attraverso il quale i bifosfonati possono indurre FA. Sono due le ipotesi maggiormente accreditate. La prima afferma che probabilmente questi farmaci aumentano la suscettibilità verso i disturbi del ritmo cardiaco, poiché diminuiscono la concentrazione di calcio e fosfato a livello serico; mentre la seconda vede l'attività aritmogena delle citochine pro-infiammatorie rilasciate durante la loro somministrazione parenterale come un'altra possibile causa ^[8].

Come comportarsi

Ad oggi alcuni dati sembrano confermare l'associazione tra bifosfonati e FA, mentre altri sembrano smentirla. Siamo di fronte ad una tale eterogeneità di risultati che preclude ogni conclusione definitiva circa la possibile esistenza del rischio. Anche il segnale di acido clodronico e ac.alendronico e FA atriale è debole, dato il numero esiguo di segnalazioni. Appare chiara, quindi, la necessità di fare luce sull'argomento e di continuare ad osservare e segnalare i casi di FA in pazienti trattate con tali farmaci. Un monitoraggio più attento potrà essere fatto nei pazienti in terapia con ac. zoledronico e ac.alendronico che presentano particolari fattori di rischio per la fibrillazione atriale.

Per saperne di più

1. Thomson Reuters – Micromedex 2.0
2. N Engl J Med 2007; 356: 1809-22
3. N Engl J Med 2007; 357:1799-1809
4. N Engl J Med 2007; 356:1895-1896
5. Arch Intern Med 2008; 168: 826-831
6. BMJ 2008; 336: 813-816
7. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm136201.htm>
8. Drug Saf 2009; 32:219-228
9. BMC Musculoskel Disord 2009;10:113
10. Int J Cardiol 2010; 142(3):213-7
11. J Intern Med 2009;265:581-592