

Jestvuje asociácia antikoagulačnej liečby so zvýšeným rizikom vzniku fraktúr u pacientov s predsieňovou fibriláciou?

J. Murín

Súhrn

Warfarín sa obvykle predpisuje pacientom s predsieňovou fibriláciou (PF), aby zabránil kardioembolickým komplikáciám. Nie je známe, ako a či warfarín nepriaznivo ovplyvňuje kostnú štruktúru. Dostupnosť priamych orálnych antikoagulancií (DOAK) umožňuje dnes zhodnotiť bezpečnosť liečby warfarínom vs. DOAK v oblasti ovplyvnenia fraktúr. Išlo o kohortovú štúdiu (MarketScan databáza) pacientov s non-valvulárnou PF, ktorí obdržali orálne antikoagulanciá (v období január 2010 – september 2015): 167 275 pacientov (38 % žien, priemerného veku 68,9 rokov), zaznamenali 817 fraktúr krčka femuru, 2 013 fraktúr s potrebou hospitalizácie a 7 294 všetkých fraktúr, a to v priemernom období 16,9 mesiacov sledovania chorých. Multivariátna (Coxova) analýza preukázala, že liečba DOAK oproti warfarínovej liečbe viedla k nižšiemu riziku vzniku fraktúr s potrebou hospitalizácie (HR 0,87; S), vzniku všetkých klinických fraktúr (HR 0,93; S), aj fraktúr krčka femuru (HR 0,91; NS). Najsilnejší benefit spomedzi DOAK liečiv vs. warfarín v redukcii fraktúr bol u apixabánu (HR 0,60; S pre fraktúry s hospitalizáciou, HR 0,86; S pre klinicky zrejme fraktúry, a HR 0,67; S pre fraktúry krčka femuru). DOAK liečba bola priaznivejšia pre pacientov s osteoporózou. Použitie DOAK liečby, hlavne apixabánom, v porovnaní s warfarínom je asociované s nižším rizikom vzniku fraktúr u pacientov s non-valvulárnou PF.

Kľúčové slová

predsieňová fibrilácia – warfarín – priame orálne antikoagulanciá (DOAK) – incidencia fraktúr

Summary

Does the association of anticoagulant therapy with risk of fracture exists among patients with atrial fibrillation? Warfarin is usually prescribed to patients with atrial fibrillation (AF) for the prevention of cardioembolic complications. Whether warfarin adversely affects bone structure and health is controversial and not well known. The availability of direct oral anticoagulant (DOAC) options now makes it possible to evaluate the comparative safety of warfarin in association with fracture risk. This was cohort study (MarketScan database) of non-valvular AF patients who were prescribed oral anticoagulants (Jan 2010 – September 2015): 167,275 patients (38% females, mean age 68.9 years), with 817 with hip fractures, 2,013 hospitalized with fractures and 7,294 total fractures which occurred during a mean follow-up of 16.9 months. In multivariable (adjusted Cox proportional hazards regression) models it was found that relative to new users of warfarin, new users of DOACs tended to be at lower risk of fractures requiring hospitalization (HR 0.87, S), all clinical fractures (HR 0.93, S) and hip fractures (HR 0.91, not significant, NS). The strongest findings from DOACs versus warfarin was found for apixaban (HR 0.60, S for fractures with requiring hospitalization, HR 0.86, S for all clinical fractures and HR 0.67, S for hip fractures). DOACs were more beneficial among patients with osteoporosis. The use of DOACs, particularly apixaban, compared with warfarin use was associated with lower fracture risk in patients with non-valvular AF.

Key words

atrial fibrillation – warfarin – direct oral anticoagulants (DOAC) – fracture incidence

ÚVOD

Predsieňová fibrilácia (PF) patrí ku kardiovaskulárnym (KV) ochoreniam s epidemickým výskytom, nakoľko asi jedna z troch až jedna z piatich osôb, väčšinou v priebehu vyššieho veku, vyvinie výskyt PF [1,2]. Tento trend zvyšovania výskytu PF bude iste pretrvávať [3]. PF u chorého zvyšuje kardiovaskulárnu (KV) mortalitu, významne prispieva k výskytu cievnej mozgovej príhody, podporuje vývoj srdcového zlyhávania alebo ho sprevá-

dza, zvyšuje rehospitalizácie či akútne ošetrenia postihnutých na centrálnych príjmoch, a zhoršuje kvalitu života chorých [4]. Preto sa usilujeme arytmiu odstrániť (navodením sínusového rytmu) alebo skludniť jej komorovú frekvenciu (tzv. liečebný prístup kontrolou frekvencie), preto v rámci prevencie cievnej mozgovej príhody či inej systémovej embolizácie indikujeme antikoagulačnú liečbu, a liečime sprievodné komorbidity (hypertenziu, diabetes, ischemickú

chorobu srdca, srdcové zlyhávania a pod.) [4].

Venujeme sa osobitne účinnosti, ale i bezpečnosti orálnej antikoagulačnej liečby (OAK) v prevencii kardioembolických príhod (cerebrálnych a systémových). Najčastejšie sú používané antagonisty vitamínu K, obvykle je to warfarín, a kontrolu účinnosti liečby hodnotíme laboratórnym vyšetrením INR v istých intervaloch. Čoraz častejšie však dnes indikujeme liečbu tzv. DOAK

(direktná orálna antikoagulačná liečba), t.j. pacienti užívajú dabigatrán etexilát, rivaroxabán, apixabán a edoxabán. Tieto DOAK liečivá sú rovnako účinné ako warfarín v prevencii kardioembolických príhod u pacientov s non-valvulárnou PF, ale pokladáme ich za bezpečnejšie pre nižší výskyt hemoragických príhod (komplikácií) – a preukázali to veľké randomizované klinické štúdie (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE a ENGAGE-AF-TIMI 48), kde warfarín bol vždy komparátom [5–8], ale aj veľké observačné štúdie pacientov v reálnej klinickej praxi [9,10].

Nedávno (okolo roku 2017) vznikla obava z liečby OAK, osobitne z liečby warfarínom, v oblasti jej asociácie s redukovanou kvalitou kostnej štruktúry, a teda so zvýšením rizika vzniku kostných fraktúr [11], pričom túto hypotézu podporila publikácia Lau et al z Hong-Kongu (2017). Toto práca preukázala významne nižší výskyt kostných fraktúr u chorých s PF a liečených dabigatránom oproti podobným pacientom liečeným pomocou warfarínu [12]. Avšak počet fraktúr u osôb liečených dabigatránom bol veľmi nízky (32 prípadov), a tak sila štatistických dôkazov v rozdielnosti liečby nebola v tomto prípade vysoká. A metaanalýza štyroch štúdií z roku 2019 naopak nepreukázala rozdiely v riziku vývoja fraktúr u liečených warfarínom alebo DOAK látkami [13], no a podobne tomu bolo aj v inej práci [14]. Avšak z hľadiska bezpečnosti liečby OAK je potrebné porozumieť situácii okolo „možného zvýšeného rizika fraktúr“ pri liečbe warfarínom a látkami DOAK.

Lutsey et al (2019) [15] sa preto podujali analyzovať bezpečnosť liečby OAK u pacientov s PF z pohľadu rizika kostných fraktúr.

ANALÝZA VEĽKEJ DATABÁZY (MARKET SCAN) SPOLOČNOSTI MEDICARE V USA

Dotýkala sa obdobia od 1. januára 2010 do 30. septembra 2015. Autori zozbierali v danom období údaje u pacientov s non-valvulárnou PF, ktorí boli liečení OAK. Okrem charakteristík pacientov sa sústredili na hľadanie výskytu fraktúr so

snahou porovnať výskyt fraktúr s typom antikoagulačnej liečby (warfarín, dabigatrán, rivaroxabán a apixabán).

Výsledky

Výsledky sú zaujímavé:

1. Analyzovali spolu súbor 167 275 pacientov, kde bolo 38 % žien, 62 % mužov, a priemerný vek pacientov bol 68,9 rokov. Boli to pacienti s mnohými komorbiditami (ako je to obvyklé u chorých s PF): výskyt hypertenzie (76 %), diabetu (30 %), srdcového zlyhávania (27 %), prekonaného infarktu myokardu (9 %) a cievnej mozgovej príhody (18 %), periférneho arteriálneho ochorenia (14 %), chronickej renálnej choroby (10 %), chronickej obštrukčnej choroby pľúc (25 %), výskyt malignity (12 %), depresie (9 %), osteoporózy (28 %), prekonaných fraktúr v minulosti (4 %). Liečba pacientov bola štandardná a dobrá podľa klinického stavu chorých.
2. Liečba OAK bola nasledovná – dabigatrán (18,9 % pacientov), rivaroxabán (21,1 %), apixabán (10,6 %) a warfarín (49,4 %).
3. Následne porovnávali podskupinu pacientov liečených warfarínom vs. ostatnými (spomínanými DOAK, ale s každým zvlášť) antikoagulantami. Snažili sa mať podobné podskupiny chorých podľa klinických charakteristík:
 - a) priemerného veku – rameno liečby warfarínom (70,2 rokov), rameno liečby apixabánom (69,1 rokov), dabigatránom (67 rokov) a rivaroxabánom (67,7 rokov).
 - b) skóre CHA₂DS₂-VASc bolo v podskupinách podobné – 3,6 (warfarínová podskupina), 3,4 (apixabánová podskupina), 3,0 (dabigatránová podskupina) a 3,1 (rivaroxabánová podskupina).
4. V priebehu sledovanej a analyzovanej doby (16,9 mesiacov) zaregistrovali u tohto súboru chorých 817 fraktúr krčka femuru, 2 013 fraktúr s potrebou hospitalizácie a 7 294 klinicky definovaných fraktúr. Incidencia fraktúr bola: 3,7/1 000 pacientorokov pre

fraktúry krčka femuru, 9,3/1 000 pacientorokov pre fraktúry s hospitalizáciou a 35,7/1 000 pacientorokov pre klinicky diagnostikované fraktúry.

5. Liečba pomocou DOAK vs. liečba warfarínom bola priaznivejšia pre výskyt fraktúr s relatívnym rizikom (v prospech DOAK): RR 0,87 (95% KI: 0,79 – 0,96), pre fraktúry s potrebou hospitalizácie, RR 0,93 (95% KI: 0,88 – 0,98), pre všetky klinicky zrejme fraktúry a RR 0,91 (95% KI: 0,78 – 1,07) pre fraktúry krčka femuru.

Pri porovnaní liečby dabigatránom vs. warfarínom sa preukázal nižší výskyt rizika vzniku fraktúr s potrebou hospitalizácie pri liečbe dabigatránom – RR 0,88 (95% KI: 0,78 – 1,00), nie však pre fraktúry krčka femuru a pre všetky klinicky zistené fraktúry.

Pri porovnaní liečby rivaroxabánom vs. warfarínom sa preukázal nižší výskyt rizika vzniku fraktúr s potrebou hospitalizácie pri liečbe rivaroxabánom – RR 0,80 (95% KI: 0,69 – 0,93), tiež v prípade všetkých klinicky zistených fraktúr s RR 0,82 (95% KI: 0,76 – 0,89), ale výskyt fraktúr krčka femuru nebol štatisticky (v prospech rivaroxabánu) významný – RR 0,89 (95% KI: 0,71 – 1,12).

Apixabánová liečba vs. warfarínová asociovala s nižším rizikom výskytu všetkých fraktúr, vrátane fraktúr krčka femuru (RR 0,67; 95% KI: 0,45 – 0,98), fraktúr vyžadujúcich hospitalizácie (RR 0,60; 95% KI: 0,47 – 0,78) a všetkých klinicky definovaných fraktúr (RR 0,86; 95% KI: 0,75 – 0,98).

Tieto nálezy boli jasne prítomné aj pomocou tzv. analýzy „senzitivity“, aj pri zohľadnení prítomnosti osteoporózy, a aj pri zohľadnení non-adherencie k liečbe.

6. Riziko vzniku fraktúry krčka femuru bolo pri liečbe DOAK nižšie u pacientov s PF, ktorí trpeli súčasne aj osteoporózou – RR 0,74 (95% KI: 0,58 – 0,96) oproti pacientom bez osteoporózy – RR 1,06 (95% KI: 0,86 – 1,30).

Podobné to bolo aj v prípade fraktúr vyžadujúcich hospitalizácie: RR bolo u pacientov bez osteoporózy

0,97 (95% KI: 0,85 – 1,11) a RR bolo u tých s osteoporózou 0,75 (95% KI: 0,64 – 0,88).

Isté podklady naznačovali, že redukcia rizika výskytu fraktúr pomocou liečby DOAK u chorých s PF je vyššia u žien oproti mužom.

7. Isté podklady naznačovali, že riziko výskytu fraktúr oproti warfarínu bolo u rivaroxabánu nižšie pri štandardnej dávke (20 mg/denne s RR 0,78; 95% KI: 0,58 – 1,05) oproti nižšej dávke (15 mg/denne s RR 1,02; 95% KI: 0,74 – 1,40).

8. Zohľadnenie iných kofaktorov viedlo k zaujímavým ďalším výsledkom: hypertenzia asociovala s RR pre výskyt fraktúr 0,79 (95% KI: 0,69 – 0,91) priaznivo, diabetes s RR pre výskyt fraktúr 1,16 (95% KI: 1,02 – 1,31) nepriaznivo, ischemická cievna mozgová príhoda s RR pre výskyt fraktúr z 1,09 (95% KI: 0,92 – 1,28) a demencia s RR pre výskyt fraktúr 1,43 (95% KI: 1,08 – 1,91), obe nepriaznivo.

AKÉ JE POSOLSTVO TEJTO ANALÝZY PRE KLINICKÚ PRAX?

Hlavným odkazom práce s analýzou asociácie medzi orálnou antikoagulačnou liečbou (warfarín vs. DOAK liečivá) a výskytom fraktúr u pacientov s non-valvulárnou PF je skutočnosť, že liečba DOAK liečivami ide s nižším výskytom fraktúr. Išlo o retrospektívnu analýzu pacientov s PF, ktorí boli poistení, navštevovali zdravotný systém podľa potrieb a u ktorých bol výskyt KV príhod i ostatných príhod dobre dokumentovaný. Rozdiel vo výskyte fraktúr však nedosiahol štatistickú významnosť pre fraktúru krčka femuru.

Asociácia bola výraznejšia u pacientov s PF a súčasne diagnózou osteoporózy oproti pacientom bez osteoporózy. Najsilnejší rozdielny efekt bol medzi podskupinou liečenou warfarínom a podskupinou liečenou apixabánom – apixabán významne riziko fraktúr redukoval. Nebol významnejší rozdiel medzi jednotlivými liečivami typu DOAK. A inak povedané – warfarín ovplyvňuje „kostnú charakteristiku/štruktúru v ne-

gativnom smere (podporuje teda riziko vzniku fraktúr).

Jestvujú isté doklady (hypotézy) o nepriaznivom vplyve warfarínu na kosť:

- warfarín je antagonistom vitamínu K.
- vitamín K hrá úlohu v tzv. posttranslačnej glutaminácii osteokalcínu (je to významný non-kolagenózny proteín kostnej matrix). Warfarín teda inhibuje aktiváciu proteínov kostnej matrix [16].
- experimentálne práce s potkanmi [17] a isté observačné štúdie u pacientov [18,19] naznačujú, že warfarín redukuje sérové hladiny osteokalcínu a zrejme poškodzuje kvalitu kosti.
- len málo prác sa venovalo účinkom liečiv DOAK a warfarínu na kostný metabolizmus. Istá práca dokumentovala skutočnosť, že výmena warfarínu za rivaroxabán viedla u malej podskupiny 21 pacientov s PF k vzostupu markerov kostnej formácie a k redukcii markerov kostnej rezorbcie [11]. Iná práca (experimentálna) preukázala, že dabigatrán oproti warfarínu zlepšuje markery kostnej štruktúry [20]. Iná početom malá štúdia pacientov s PF (2017) nepreukázala prítomnosť rozdielného rizika vzniku fraktúr pri liečbe orálnymi antikoagulanciami [21].

Aj v prípade štúdie s edoxabánom (ENGAGE-AF-TIMI 48) sa preukázalo, že DOAK redukuje riziko vzniku fraktúr oproti warfarínu s RR 0,88 (95% KI: 0,75 – 1,03) [22].

Tzv. head-to-head porovnania DOAK liečiv nevykazovali štatisticky významné rozdiely pri zhodnocovaní rizika vzniku fraktúr – avšak nálezy ukazovali, že chorého sa javí ako najoptimálnejší liek apixabán. Sú autori, ktorí sa domnievajú, že warfarín kosť v štruktúre nepoškodzuje, ale že DOAK liečivá priaznivo ovplyvňujú kostný metabolizmus a štruktúru [12,22].

ZÁVER

U chorých s non-valvulárnou PF, kde je antikoagulačná liečba potrebná v prevencii vzniku cievnych mozgových príhod, treba dbať i na kvalitu liečby. Nové OAK (tzv. DOAK) vykazujú okrem zná-

mych benefitov aj nižšie riziko vývoja fraktúr, a osobitne najoptimálnejšia možnosť sa javí apixabán.

Literatúra

- Weng LC, Preis SR, Hulme OL et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2018; 137(10): 1027–1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431.
- Mou L, Norby FL, Chen LY et al. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status. ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11(7): e006350. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006350.
- Colilla S, Crow A, Petkun W et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112(8): 1142–1147. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): e1–e76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. ENGAGE-AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
- Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY et al. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 2017; 69(6): 868–876. doi: 10.1016/j.jcc.2016.08.010.
- Norby FL, Bengtson LGS, Lutsey PL et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 238–247. doi: 10.1186/s12872-017-0672-5.
- Namba S, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2017; 32(8): 977–982. doi: 10.1007/s00380-017-0950-2.

- 12.** Lau WC, Chan EW, Cheung CL et al. Association between dabigatran vs warfarin and risk of osteoporotic fractures among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017; 317(11): 1151–1158. doi: 10.1001/jama.2017.1363.
- 13.** Fiordellisi W, White K, Schweizer M. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin K antagonist use and fracture. *J Gen Intern Med* 2019; 34(2): 304–311. doi: 10.1007/s11606-018-4758-2.
- 14.** Veronese N, Bano G, Bertozzo G et al. Vitamin K antagonists' use and fracture risk: results from a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13(9): 1665–1675. doi: 10.1111/jth.13052.
- 15.** Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE et al. Association of anticoagulant therapy with risk of fracture among patients with atrial fibrillation *JAMA Internal Medicine* 2020; 180(2): 245–253. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5679.
- 16.** Sugiyama T, Kugimiya F, Kono S et al. Warfarin use and fracture risk: an evidence-based mechanistic insight. *Osteoporos Int* 2015; 26(3): 1231–1232. doi: 10.1007/s00198-014-2912-1.
- 17.** Sugiyama T, Takaki T, Sakanaka K et al. Warfarin-induced impairment of cortical bone material quality and compensatory adaptation of cortical bone structure to mechanical stimuli. *J Endocrinol* 2007; 194(1): 213–222. doi: 10.1677/JOE-07-0119.
- 18.** Rey-Sanchez P, Lavado-Garcia JM, Canal-Macias ML et al. Ultrasound bone mass in patients undergoing chronic therapy with oral anticoagulants. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(5): 546–551. doi: 10.1007/s00774-010-0250-8.
- 19.** Namba S, Yamaoka-Tojo M, Hashikata T et al. Long-term warfarin therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis. *BBA Clin* 2015; 4: 76–80. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.08.002.
- 20.** Fusaro M, Dalle Carbonare L, Dusso A et al. Differential effects of dabigatran and warfarin on bone volume and structure in rats with normal renal function. *PLoS One* 2015; 10(8): e0133847. doi: 10.1371/journal.pone.0133847.
- 21.** Lucenteforte E, Bettiol A, Lombardi N et al. Risk of bone fractures among users of oral anticoagulants: an administrative database cohort study. *Eur J Intern Med* 2017; 44: e30–e31. doi: 10.1016/j.ejim.2017.07.022.
- 22.** Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling. ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(11): 1169–1178. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.034.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika

LF UK a UN Bratislava

jan.murin@gmail.com

Autor článku neдекlaroval konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: participácia na klinických štúdiách spoločností Sanofi, Behring, prednášajúci/konzultant pre spoločnosť Boehringer Ingelheim.