

ASSOCIAZIONE TRA TERAPIA ANTI-COAGULANTE E RISCHIO DI FRATTURA IN PAZIENTI AFFETTI DA FA

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

La terapia anti-coagulante orale è indicata nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) per la prevenzione delle complicanze cardio-emboliche. Tra gli antagonisti della vitamina K, il warfarin è il farmaco più utilizzato e i suoi effetti avversi sull'osso sono ad oggi controversi. La disponibilità dei *Direct-Acting Oral Anticoagulants* (DOAC: rivaroxaban, edoxaban, dabigatran, apixaban) offre una valida alternativa.

Lo scopo dello studio (1) è stato valutare se i DOAC siano associati a minor rischio di fratture rispetto al warfarin ed effettuare un confronto tra i DOAC in commercio.

Tra gennaio 2010 e settembre 2015 sono stati arruolati in questo **studio retrospettivo 167 275 pazienti affetti da FA non valvolare** (38% donne, età media 68.9 ± 12.5 anni), utilizzando *database* di compagnie assicurative. I pazienti inclusi erano in trattamento con warfarin (49.4%), rivaroxaban (21.1%), dabigatran (18.9%), apixaban (10.6%); edoxaban non è stato valutato per l'esiguità del numero di pazienti disponibile.

Sono stati valutati il numero totale di fratture, di quelle femorali e di quelle con necessità di ospedalizzazione. Per ridurre i fattori confondenti, i pazienti sono stati accoppiati per età, sesso e punteggio CHA2DS2-VASc (valutazione del rischio di *ictus* nella FA).

Durante un **follow-up medio di 16.9 mesi** sono state descritte in totale 7294 fratture, di cui 2013 con necessità di ospedalizzazione e 817 di femore.

Rispetto ai pazienti in terapia con warfarin, i pazienti **in terapia con DOAC** hanno mostrato **minor rischio di fratture** in generale (HR 0.93, IC95% 0.88-0.98) e di fratture con necessità di ospedalizzazione (HR 0.87, IC95% 0.79-0.96), mentre la differenza nelle fratture femorali non era significativa (HR 0.91, IC95% 0.78-1.07). I dati maggiormente significativi sono emersi dal confronto tra warfarin e apixaban, significativi per tutte e tre le categorie di fratture: totali (HR 0.86, IC95% 0.75-0.98), femorali (HR 0.67, IC95% 0.45-0.98), con necessità di ospedalizzazione (HR 0.60, IC95% 0.47-0.78).

Dalle analisi per sotto-gruppi, l'effetto positivo dei DOAC sulla riduzione del rischio di frattura di femore è risultato maggiore nei pazienti affetti da osteoporosi.

Il confronto tra DOAC non ha mostrato differenze statisticamente significative.

Commento

L'utilizzo del warfarin è stato associato in alcuni studi ad aumentato rischio di frattura e peggioramento della qualità dell'osso. Poiché la vitamina K è necessaria per il processo di carbosilazione dell'acido glutammico nella sintesi di osteocalcina, l'azione antagonista del warfarin potrebbe interferire sulla formazione di matrice ossea. I DOAC non interferiscono con l'attività della vitamina K e recentemente il passaggio da warfarin a rivaroxaban è stato associato a riduzione dei marcatori di riassorbimento osseo e aumento di quelli di formazione ossea (2). Gli studi sul rischio di frattura associato a DOAC sono tuttavia scarsi e controversi e in una recente metanalisi (3) non sono state osservate differenze significative tra pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K e con DOAC.

In questa analisi retrospettiva l'utilizzo dei DOAC è stato associato a minor rischio di frattura, in particolare nei pazienti affetti da osteoporosi. Il confronto tra i vari DOAC non ha mostrato differenze significative, anche se i maggiori vantaggi sembrano essere evidenti in corso di terapia con apixaban.

Bibliografia

1. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of fracture among patients with atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* [2020, 180: 245-53](#).
2. 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: 977-82](#).
3. 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: 304-11](#).

