

Oesophagusskader relatert til bisfosfonater

KLINIKK OG FORSKNING

KARL-OTTO LARSEN

NJAAL STRAY

MEDISINSK AVDELING

Diakonhjemmets sykehus
0319 Oslo

VIBEKE ENGH

Patologisk anatomisk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

DAGNY SANDNES

Farmakologisk institutt
Universitetet i Oslo
0316 Oslo

Et stort antall pasienter med alvorlig osteoporose behandles i dag med bisfosfonat som kan forårsake skade i spiserøret.

Vi registrerte pasienter med denne bivirkningen ved vår gastroskopienhet i løpet av en 31 måneders periode.

Sju pasienter fikk påvist lesjoner i oesophagus, med et karakteristisk endoskopisk bilde. Seks av pasientene brukte alendronat (Fosamax) og ...en etidronat (Didronate).

Bisfosfonatutløst øsofagitt eller ulcus oesophagi helbredes bare ved seponering av preparatet og ved eventuell behandling med syrehemmende medikamenter. Bisfosfonat skal ikke brukes av pasienter med forstyrret passasje i oesophagus, og forsiktighet må utvises når preparatet gis til pasienter med andre oesophagussykdommer. Disse bivirkningene kan til en viss grad forebygges ved grundig informasjon om bruk av medikamentet. Ved symptomer på sykdom i oesophagus må pasienten straks slutte å ta preparatet og kontakte lege.

Bifosfonater er pyrofosfatderivater som hemmer osteoklastene og reduserer dermed beinnedbrytningen. Natriumalendronat (Fosamax) og etidronat (Didronate) tas peroralt og brukes ved behandling av osteoporose. Flere placebokontrollerte kliniske studier har vist at disse medikamentene har gunstig bivirkningsprofil og at spesielt gastrointestinale bivirkninger ikke forekommer hyppigere enn i placebogruppen (1 – 4). Imidlertid er det i løpet av de siste årene kommet flere rapporter om bivirkninger i form av øsofagitt og ulcus oesophagi (5 – 7).

Vi omtaler her sju pasienter med slimhinneskade i oesophagus som vi mener var forårsaket av bisfosfonat, seks pasienter tok alendronat og én etidronat.

Materiale

I tidsrommet desember 1996 til juli 1999 registrerte vi lesjoner i oesophagus hos sju eldre kvinner som alle brukte bisfosfonat på grunn av alvorlig osteoporose (tab 1). En av disse beskrives mer detaljert:

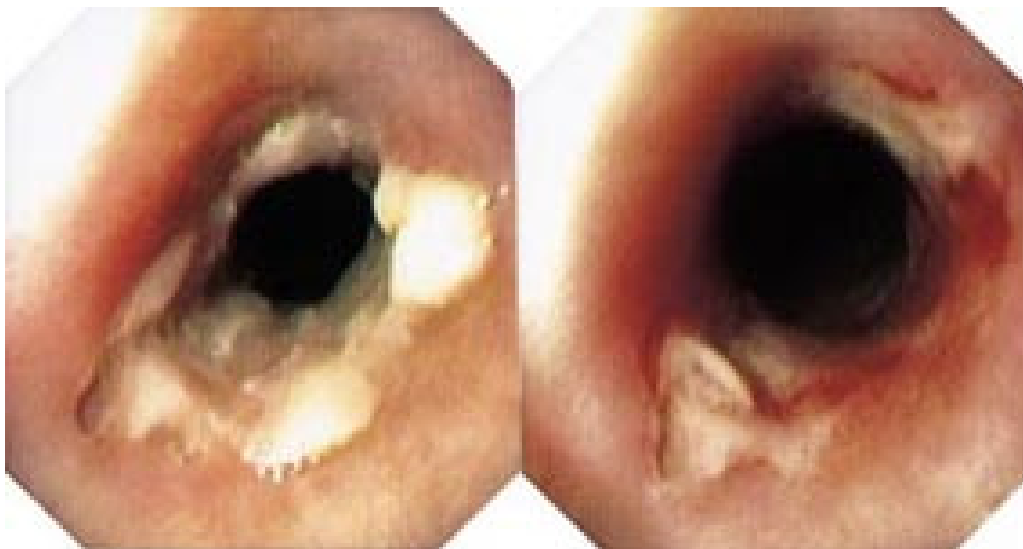
Tabell 1

Sju pasienter med skade i oesophagus relatert til bisfosfonater

Pasient	Alder(år)	Medikament	Tid til symptomdebut	Andre medikamenter	Symptomer	Symptomvarighet	Endo skopisk funn	Behandling
---------	-----------	------------	----------------------	--------------------	-----------	-----------------	-------------------	------------

1	81	Didronate	19 måneder	Voltaren tidligere	Smerter i epigastriet ved fødeinntak, slapp, jernmangel anemi	Fem måneder	Overflatisk ulcus distalt i oesophagus Hiatushernie	Seponering av Didronate Protonpumpehemmer
2	77	Fosamax	Tre måneder og tre uker	Ingen	Svelgevansker for flytende og fast føde	To måneder og to uker	Fibrinbelegg i hele cirkumferensen distalt i oesophagus Hiatushernie Stenose	Seponering av Fosamax Protonpumpehemmer
3	78	Fosamax	Sju dager	Marevan, Kliogest, Artro tec, Digitrin, Zestril, Diural, Nobligan	Svelgevansker, smerter midt i thorax ved fødeinntak og det kom opp slim	14 dager	Fibrinbelagt ulcus distalt i oesophagus og som affiserte nesten hele cirkumferensen Lettgradig stenose	Seponering av Fosamax Protonpumpehemmer
4	89	Fosamax	Tre måneder	Albyl E 160 mg, Prednisolon 5 mg, Diural, Renitec	Svelgevansker, smerter i midtre deler av thorax ved spising	Tre måneder	Overflatisk ulcera sjon distalt i oesophagus, dekket av hvitlig belegg Lettgradig stenose	Seponering av Fosamax Protonpumpehemmer
5	81	Fosamax	Fire måneder	Ingen	Smerter i nedre del av thorax og i epigastriet ved fødeinntak	Fire uker	Ulcus 25 cm ned i oesophagus og som affiserte 2/3 av cirkumferensen	Seponering av Fosamax
6	87	Fosamax	Fem måneder	Albyl E 160 mg, Buri nex -K, Duroferon dretter	Følte at maten stoppet opp i spiserøret, nedsatt matlyst	Tre måneder	Injisert slimhinne dekket av hvite belegg i de nedre 5 cm av oesophagus Hiatushernie	Seponering av Fosamax Protonpumpehemmer
7	73	Fosamax	To dager	Vitamineral	Smerter midt i thorax ved inntak av mat og drikke	Tre dager	Fibrinbelagt ulcus 30 cm ned i oesophagus og som affiserte hele cirkumferensen Moderat stenose	Seponering av Fosamax

En typisk sykehistorie (pasient 4). 89 år gammel kvinne uten tidligere symptomer på reflukssykdom. Hun hadde i lengre tid brukt prednisolon 5 mg for polymyalgia rheumatica, furosemid (Diural) og enalaprilmaleat (Renitec) for hjertesvikt samt Albyl-E 160 mg. Hun fikk tre måneder etter påbegynt behandling med alendronat 10 mg daglig gradvis økende svelgeproblemer og retrosternale smerter postprandialt. Alendronat ble tatt med et glass vann, fastende, en halv time før frokost. Tre måneder etter symptomdebut ble hun henvist til røntgen oesophagus som viste moderat distal stenose med uregelmessig slimhinne relief. Ved gastroskopi ble det påvist lettgradig stenose med en velavgrenset lesjon dekket av et hvitaktig belegg som affiserte hele cirkumferensen i de nedre 3 cm av oesophagus (fig 1). Biopsier fra lesjonen viste betennelsesforandringer med lett hyperplastisk plateepitel med overgang til gastrisk mucinøst epitel med canaliskjertler i stroma. Det var ingen tegn på virus-, bakterie- eller soppinfeksjon. Alendronat og Albyl-E ble seponert og hun fikk protonpumpehemmer. Hun ble raskt symptomfri, og gastroskopi etter en måned viste normal oesophagus.



Figur 1 a) Velavgrenset sirkulær lesjon distalt i oesophagus, kledd med et hvitaktig belegg. b) Samme lesjon etter spyling. Mye av det hvite belegget er spylt bort og slimhinnen er lettblødende

Diskusjon

Symptomene ved slimhinneskade i oesophagus utløst av alendronat debuterer ofte kort tid etter start av behandling, men kan også komme senere (7). Hos to av våre pasienter debuterte symptomene innen en uke, mens for de andre varierte tiden til debut fra tre til 19 måneder. De vanligste symptomene er smerter retrosternalt, dysfagi og odynofagi. Brystbrann og sure oppstøt, som er vanlig ved refluksøsofagitt, forekommer sjelden, og ingen av våre pasienter hadde det.

Slimhinneskadene som forårsakes av alendronat forekommer oftest distalt i oesophagus med velavgrensede sirkulære lesjoner. Slimhinnen er avstøtt, lettblødende og kan ha et hvitaktig, løstsittende belegg, som kan minne om pseudomembraner. Varierende grad av stenose forekommer hyppig. I motsetning til ved peptisk øsofagitt sees sjelden langsgående stripeformede lesjoner nederst i oesophagus. Flere av våre pasienter hadde et kort segment med makroskopisk normal slimhinne mellom lesjonen og overgangen til ventrikkelslimhinnen.

Virkningsmekanismen er ikke klarlagt, men dyreeksperimentelle studier tyder på at lokal irritasjon forårsaker slimhinneskade i oesophagus (8, 9). Ved lav pH vil bisfosfonat foreligge i form av syre, som er mer lokalirriterende enn natriumsaltet. Undersøkelser viser at alendronat bare gir slimhinneskade i surt miljø. Effekten på oesophagusslimhinnen antas å skyldes hovedsakelig reflux av surt mageinnhold blandet med bisfosfonat, og det kan forklare at lesjonene oftest er lokalisert distalt i oesophagus. Pasienter med hiatushernie og/eller reflukssykdom vil ifølge denne teorien være mer disponert for slike slimhinneskader. Tre av våre pasienter hadde hiatushernie, og to (pasient 2 og pasient 6) hadde tidligere reflukssykehistorie. De færreste hadde hatt symptomer fra oesophagus før de begynte med bisfosfonat, og etter seponering ble alle symptomfrie og fikk endoskopisk normalisering av oesophagusslimhinnen. Dette taler for at det er en sammenheng mellom bisfosfonat og oesophaguslesjonene hos våre pasienter.

Nedsatt clearance i oesophagus, som ved blant annet stenose, vil også øke faren for slimhinneskader, da preparatet kan bli liggende og virke etsende. Risikoen for oesophagusskade er også økt dersom bisfosfonatet tas på feil måte. Sikre opplysninger om at preparatet ikke var inntatt i henhold til bruksanvisningen, fikk vi kun frem hos én pasient (pasient 5).

To pasienter (pasient 4 og pasient 6) hadde brukt acetylsalisylsyre i kombinasjon med alendronat, og én (pasient 1) tok diklofenak (Voltaren) sammen med etidronat. Man vet ikke om denne kombinasjonen øker risikoen for slimhinneskade. Lesjoner i ventrikkelen utløst av bisfosfonat er uvanlig, og ingen av våre pasienter hadde det. Effektiv cytoproteksjon ansees å være grunnen (9, 10).

Flere rapporter har beskrevet det histologiske bildet ved alendronatindusert oesophagusskade som nekrose, ulcerasjon og akutt og kronisk betennelse uten typisk parabasallagshyperplasi og høye stromapapiller som man ser ved refluksøsofagitt. Plateepitelet lateralt for ulcerasjonen løsner fra basalmembranen, og sammen med nekrotisk materiale kan man få en makroskopisk pseudomembran, oesophagitis dissecans superficialis (6, 11 – 13).

Fem av våre pasienter fikk påvist ulcerasjoner. Tre av disse lesjonene var uten mucosa. Mucosa var til stede for de to andre, der det også ble påvist spongiose og akutt og kronisk betennelse i epitelet.

Oesophaguslesjoner utløst av bisfosfonater bedres raskt etter seponering av medikamentet og eventuell behandling med syrehemmende medikasjon. Slike lesjoner har vist seg å være terapiresistente for potent syrehemmende behandling dersom ikke bisfosfonatet også seponeres (6, 7). Pasient 3 ble raskt bedre etter seponering av preparatet og behandling med protonpumpehemmer. Hun fikk imidlertid symptomene tilbake da alendronatbehandlingen ble gjenopptatt, til tross for samtidig behandling med protonpumpehemmer.

To av våre pasienter ble behandlet med seponering av alendronat alene (pasient 5 og pasient 7). Symptomgivende stenose kan kreve endoskopisk blokkering, og i alvorlige tilfeller kan parenteral ernæring være aktuelt. Våre pasienter hadde lettgradig stenose som gikk tilbake uten behov for blokkering (7).

For tiden bruker om lag 20 000 pasienter alendronat eller etidronat i Norge. Statens legemiddelkontroll fikk i 1997 inn 12 meldinger om gastrointestinale bivirkninger relatert til disse preparatene, og i 1998 ble det meldt fire, hvorav alle var kvinner (14).

Flere av våre pasienter hadde hatt oesophagussymptomer i tre til fem måneder før de oppsøkte lege. Det er viktig å informere bisfosfonatbrukere om å ta kontakt raskt dersom de får slike symptomer. Man må regne med at faren for komplikasjoner øker dersom oesophaguslesjonen består over lengre tid. Pasientene må informeres om at alendronat skal tas i oppreist stilling, fastende en halv time før frokost med rikelig vann, og de skal ikke legge seg ned de neste 30 minuttene.

Konklusjon

Erosiv øsofagitt og ulcus oesophagi er en alvorlig, men sjelden bivirkning av bisfosfonater. Seponering av medikamentet er ofte tilstrekkelig behandling, eventuelt kan protonpumpehemmer fremskynde tilhelingen. Man kan til en viss grad forebygge denne bivirkningen ved pasientseleksjon og adekvat informasjon. Indikasjonsstillingen for å starte med bisfosfonat bør vurderes ut fra det totale sykdomsbildet.

LITTERATUR

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535 – 41.
2. Bauer DC, Thompson D, Black DM, Ensrud K, Musliner TA, Yates AJ et al. Alendronate use is not associated with gastric or duodenal side effects. The Fracture Intervention Trial (FIT). *J Bone Miner Res* 1997; 12 (suppl 1): 468.
3. Lanza F, Rack MF, Simon TJ, Lombardi A, Reyes R, Suryawanshi S. Effects of alendronate on gastric and duodenal mucosa. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 753 – 7.
4. Van Staa T, Abenhaim L, Cooper C. Upper gastro-intestinal safety profile of cyclical etidronate. *Am J Med* 1997; 103: 462 – 6.
5. Maconi G, Porro GB. Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1889 – 90.
6. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016 – 21.
7. Toth E, Fork FT, Lindelöw K, Lindström E, Verbaan H, Veress B. Alendronatutlöst svår esofagit. *Läkartidningen* 1998; 95: 3676 – 80.
8. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R. Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrototoxic drugs – comparison of alendronate and aspirin. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1322 – 4.
9. Peter CP, Handt LK, Smith SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1998 – 2002.
10. Blank MA, Ems BL, Gibson GW, Myers WR, Berman SK, Phipps RJ et al. Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 281 – 8.
11. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RK. A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 704 – 6.
12. Cameron RB. Esophagitis dissecans superficialis and alendronate: case report. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 562 – 3.
13. Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA, Yardley JH, Wu TT. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol* 1999; 12: 1152 – 7.
14. Statens legemiddelkontroll. Dataliste bivirkninger 1997 og 1998. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 1999.

Publisert: 30. august 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.