

Alendronatutlöst svår esofagit

Ovanlig och allvarlig men reversibel biverkan belyses med tre fall

Alendronat (Fosamax), ett nyligen godkänt, effektivt medel för behandling av osteoporos, kan hos enstaka patienter utlösa svår esofagit med en karakteristisk endoskopisk bild. Inflammationen är terapieresistent mot sedvanlig potent syrahämmande behandling, men efter avbruten exponering i kombination med effektiv syrahämning sker en snabb och fullständig utläkning, något som också visas i tre beskrivna fall. Noggrann patientselektion och utförlig information i kombination med upprepade kontakter med patienter under behandlingstiden skulle förmodligen minska frekvensen av denna ovanliga, men svåra biverkan.

Natriumalendronat (Fosamax), en ny generation av bisfosfonater, hämmar den osteoklastmedierade benresorptionen och har effekt vid behandling av osteoporos. Alendronatets frakturbyggande effekt hos postmenopausala kvinnor har rapporterats i tidigare studier [1, 2]. I kliniska prövningar har alendronat visat en gynnsam biverkningsprofil, men risken finns alltid att mera lågfrekventa eller tidigare okända biverkningar föreligger när en nyligen introducerad medicin kommer i mera allmänt bruk [3].

Vi vill med tre fallbeskrivningar av Fosamaxutlöst svår esofagit rikta uppmärksamhet på de diagnostiska och terapeutiska aspekterna av denna ovanliga, men svåra biverkan.

Fall 1

En 68-årig kvinna upplevde efter tio månaders behandling med Fosamax 10 mg \times 1 successivt tilltagande symtom i form av hosta och retrosternal smärta, som förvärrades i samband med födointag. Hon sökte akut fyra månader senare med sväljnings- och nutritionsproblem. Hon har hela livet lidit av lättare, ej terapikrävande sväljningsbesvär (»problem att svälja större tabletter och

enstaka sura uppstötningar»). Patienten behandlas sedan flera år med Ovesterin. På grund av osteoporosrelaterade, progressiva symtom och multipla benfrakturer påbörjades behandling med Fosamax i februari 1996. Tabletterna togs på fastande mage, i sittande ställning, med en klunk vatten, varefter patienten lade sig tillbaka i en halvtimme i väntan på den första måltiden.

Esofagusröntgen visade hiatusbräck och en 3 cm lång, uttalad striktur i distala esofagus. Vid esofagoskopi påträffades strikturen 35 cm från tandraden och ballongdilaterades med gott resultat. I hela esofagus såg man dessutom cirkulära, fibrinbelagda ulcerationer med ställvis avstött slemhinna och lättblödande granulationsvävnad (Figur 1 t v). Histologiskt fann man en benign, ulcererande esofagit med kapillärrik granulationsvävnad vid ulkusbotten utan specifika särdrag. Lateralt om den bredbasiga ulcerationen var skivepitelet spongöst och delvis separerat från stromat, antingen genom att de basala epitelcellerna separerats från sina egna basalmembran och en spricka på så sätt bildats mellan det »nakna» epitelet och stromat, eller genom en separation mellan det basala cellagret och resten av epitelet så att de basala cellerna fanns kvar på »stromasidan». Inga tecken på virus-, bakterie- eller svampangrepp sågs. Bilden tolkades som svår refluxesofagit. Patienten ordinerades antirefluxbehandling med Losec 20 mg \times 2, Prepulsid 10 mg \times 3, Gaviscon 10 ml \times 3 samt Novaluzid 10 ml \times 3. Losecdosen höjdes efter sex veckor till 40 mg \times 2 på grund av utebliven förbättring. Datortomografi visade lätt förtjockad esofagussvägg medan laboratorieprov var normala. Vid kontroll med esofago-gastro-duodenoskopi (EGD-skopi) \times 2 var både makroskopiska och mikroskopiska bilden oförändrad. Indikatorstest med kongorött visade pH över 3.

Fyra månader senare lades patienten in på grund av viktnedgång, uttalade sväljningssvårigheter, hosta och hematemes. Förnyad EGD-skopi visade oförändrad bild. Man noterade cirkulära, blödande ulcerationer med avstötning av slemhinnan från 18 cm till 32 cm från tandraden. Esofagusslemhinnan hade

ett normalt utseende i distala 3 cm av esofagus strax proximalt om ett mindre hiatusbräck.

Fosamax sattes ut och Losecbehandlingens fortsattes oförändrad. Fyra veckor senare visade esofagoskopi kombinerad med Lugols färgning normal slemhinna i hela esofagus (Figur 2). Losec sattes ut. Kontrolleresofagoskopi efter sex veckor, sex och nio månader visade lätt ärrbildning utan tecken på esofagit.

Fall 2

En 77-årig kvinna började i november 1995 behandlas med Fosamax 10 mg \times 1 på grund av svår osteoporos. Tidigare i anamnesen förekommer gallstenspankreatit, kolecystektomi, hypertoni, lättare dyspeptiska besvär och hiatusbräck, och hon behandlas med Alvedon, Doloxene, Salures-K och Tenormin.

Inför Fosamaxbehandlingen gavs noggranna instruktioner, och patienten tog medicinen på fastande mage med minst ett glas vatten och satt upp minst 30 minuter innan hon åt frukost.

I maj 1996 föranledde måltidsrelate-

Författare

ERVIN TÓTH

specialistläkare, medicinsk gastroenterolog, endoskopienheten, röntgendiagnostiska avdelningen, Universitetssjukhuset MAS

FRANS-THOMAS FORK

överläkare, endoskopienheten, röntgendiagnostiska avdelningen, Universitetssjukhuset MAS

KARIN LINDELÖW

distriktsläkare, vårdcentralen i Kirseberg, Malmö

EVA LINDSTRÖM

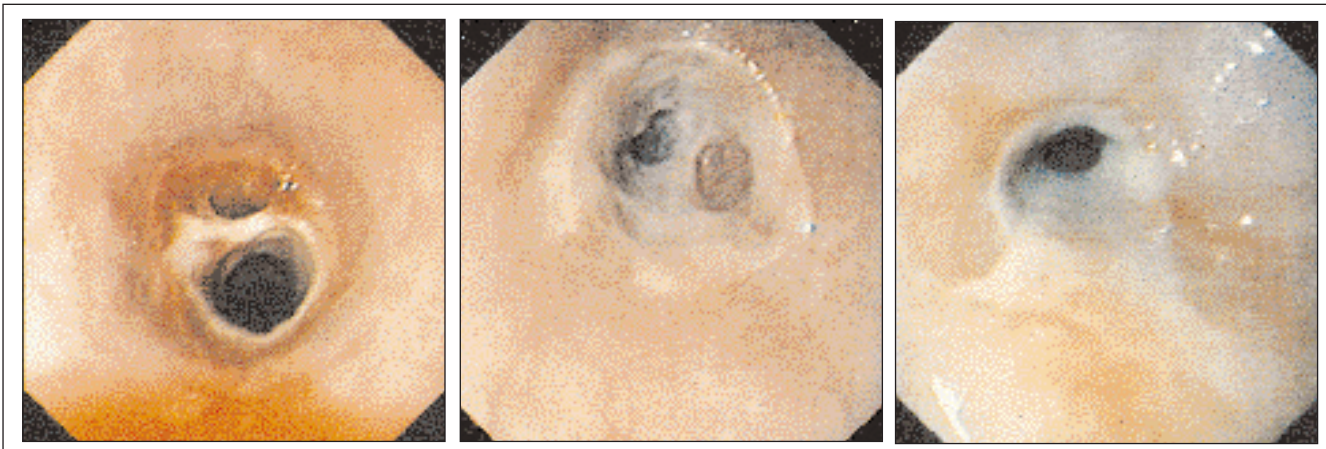
överläkare, endoskopienheten, röntgendiagnostiska avdelningen, Universitetssjukhuset MAS

HANS VERBAAN

specialistläkare, medicinkliniken, Universitetssjukhuset MAS

BÉLA VERESS

överläkare, klinisk cytologisk-patologisk avdelning, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.



Figur 1. Typisk endoskopisk bild vid Fosamaxutlöst esofagit: cirkulära, blödande ulcerationer med avstött slemhinna i esofagus (Fall 1 t v, Fall 2 mitten, Fall 3 t h).

rad retrosternal krampkänsla EGD-skopi, och undersökningen visade refluxesofagit grad 2. Efter behandling med Losec 20 mg \times 1 och Prepulsid 10 mg \times 2 blev patienten besvärsfri, och kontrollesofagoskopi visade normal slemhinna. Patienten sattes på underhållsbehandling med Losec 20 mg samt Prepulsid 10 mg \times 2 och var besvärsfri i två månader.

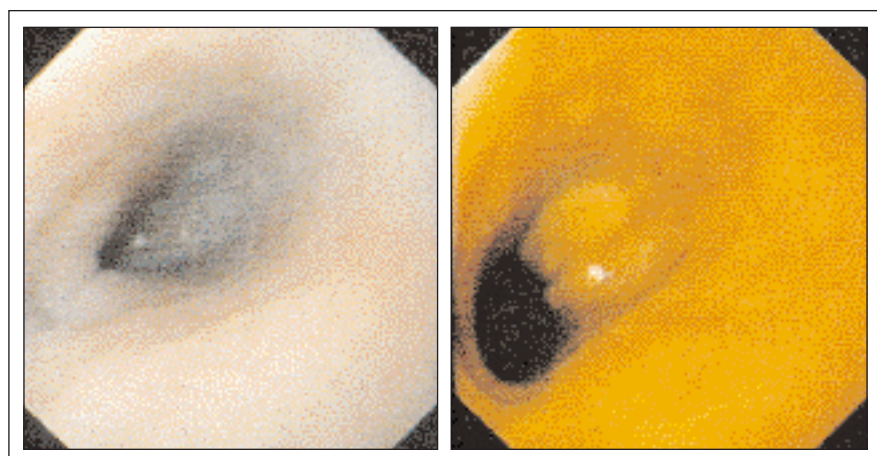
Därefter sökte patienten åter läkare för tilltagande sväljningssmärtor vid födointag, klumpkänsla bakom bröstbenet utan vare sig sura uppstötningar eller halsbränna. Besvären tilltog trots fördubblad Losecdos samt tillägg av Gaviscon. Förnyad esofagoskopi i oktober 1996 visade en svår inflammation med avstött, lättblödande slemhinna och cirkulära ulcerationer i ett 3 cm långt område av distala esofagus (Figur 1 mitten).

Histologisk undersökning av biopsier visade, förutom ulceration med sedvanlig ospecifik inflammatorisk granulation, spongios och separation mellan det basala epitelcellslagret och stromat.

Fosamax sattes ut och patientens besvär avtog. EGD-skopi drygt tre veckor senare visade makroskopiskt läkt esofagusslemhinna med enstaka svampkolonier. Vitalfärgning med Lugols lösning avslöjade ställvis icke färgskiftande och således avvikande slemhinna. Dessa områden visade mikroskopiskt lätt fokal esofagit. Vid EGD-skopikontroll efter åtta veckor respektive sex månader var patienten besvärsfri, och esofagus var makroskopiskt och mikroskopiskt normal. Under ytterligare tre månaders uppföljning utan syrereducerande medicinerings förblev patienten symtomfri.

Fall 3

En 82-årig vital kvinna påbörjade behandling med Fosamax 10 mg \times 1 i oktober 1996 på grund av svår osteopo-



Figur 2. Rutinesofagoskopi (t v) och kromoendoskopi med Lugols färgning (t h) visar normal esofagusslemhinna fyra veckor efter avslutad behandling med Fosamax.

ros. Hon har också en Levaxinbehandlad struma och lätta anginösa besvär och behandlas sedan flera år med Albyl minor, Ferritamin och Kinin.

Patienten har haft strikturerande refluxesofagit, som krävde ballongdilatation 1993 med transfusionskrävande blödning i efterförloppet. Patienten har varit besvärsfri på underhållsbehandling med Losec 20 mg \times 1 i fyra år.

Under behandlingen med Fosamax följde patienten instruktionerna och tog medicinen på fastande mage med minst 1 dl vatten och var uppegående i minst 30 minuter. Tio månader senare upplevde patienten smärta bakom bröstbenet i samband med sväljning; både fast och flytande föda »hakades upp» i matstrupen. Patienten mätte illa och kräktes enstaka gånger men hade inga sura uppstötningar. Besvären tilltog och EGD-skopi två månader senare visade, förutom ett 3 cm långt glidbräck, avancerad esofagit med lätt stenosering (Figur 1 t h). I ett område från 31 till 35 cm från tandraden var esofagusslemhinnan cirkulärt lättblödande, delvis avstött med ett flertal fibrinbelagda sår. I biopsipreparat sågs separation mellan basalmembranet och de basalt belägna epitelcellerna samt ulceration och inflammatoriskt granulom (Figur 3).

Fosamax sattes ut medan behandlingen med Losec fortsattes som tidiga-

re. Kontrollesofagoskopi sex veckor senare visade en tydlig förbättring trots att indikator-test med kongorött visade pH under 3. Efter ytterligare fyra veckor var patienten besvärsfri, och EGD-skopi med biopsier visade normal esofagusslemhinna både makroskopiskt och mikroskopiskt.

Flertal läkemedel kan ge esofagit

Slemhineskador i esofagus i form av inflammation, solitära ulcerationer, striktur och perforation kan orsakas av ett flertal läkemedel [4, 5]. Frekvensen av dessa biverkningar är ofullständigt känd, men i en svensk undersökning har den beräknats till cirka 4 per 100 000 patienter per år [4]. Från 1965 till maj 1997 rapporterades till Läkemedelsbiverkningsnämnden i Sverige 333 fall av troligen läkemedelsutlösta esofagusskador [6].

Det är välkänt att bisfosfonaterna kan irritera slemhinnan i övre mag-tarmkanalen [7, 8]. Den nya generationens preparat, alendronat, har dock visat sig ha en gynnsam biverkningsprofil i kliniska prövningar. I en treårig prospektiv, randomiserad studie såg man

en låg frekvens av esofagit vid alendronatbehandling och som inte skilde sig från placebo [1]. När preparatet började användas utanför studierna på mindre selekterade patientgrupper och under mindre kontrollerade former har under drygt ett år 199 fall av esofagusrelaterade biverkningar anmälts till tillverkaren [9] och även enstaka fallrapporter publicerats i den internationella litteraturen [7, 9-14].

Fosamax godkändes i maj 1995 i Sverige för behandling av postmenopausal osteoporos och har sedan dess haft en ökande försäljning. Vid slutet av november 1997 hade 2,4 miljoner patienter i världen behandlats med Fosamax, av dem ca 13 000 i Sverige [Merck Sharp & Dohme AB, pers medd, 1997].

Till och med maj 1997 har 13 fall av Fosamaxrelaterad esofagit registrerats hos Läkemedelsbiverkningsnämnden [6], men inget fall av denna biverkan har publicerats i skandinavisk medicinsk litteratur.

Klinisk bild vid alendronatorsakad esofagit

Esofagit orsakad av alendronat debuterar i regel under första dagarna eller veckorna av behandlingen [15] men kan utvecklas när som helst under behandlingstiden. Symtomen i våra fall har, till skillnad mot dem som är rapporterade i litteraturen, manifesterats ca 4, 7 respektive 10 månader efter påbörjad behandling.

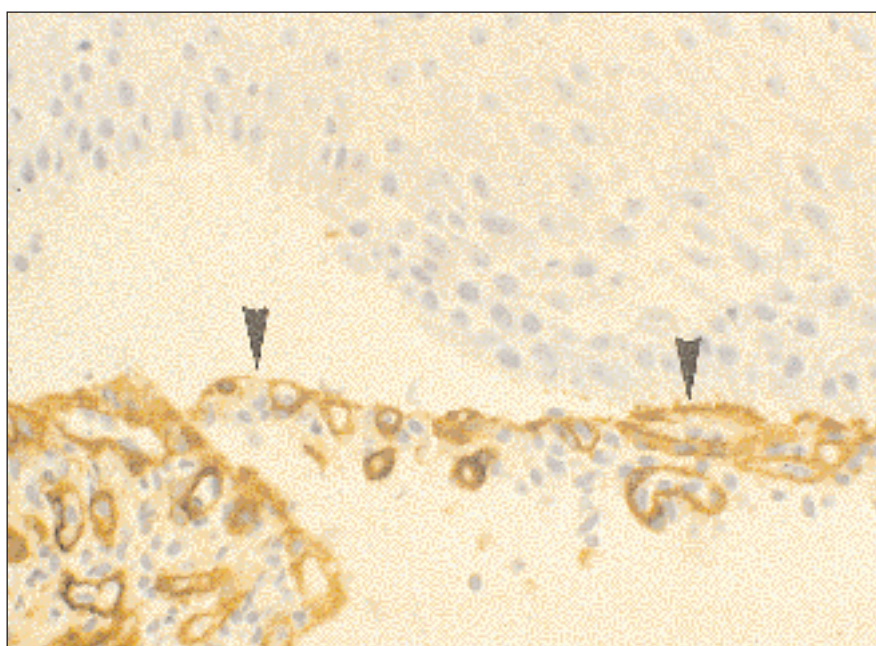
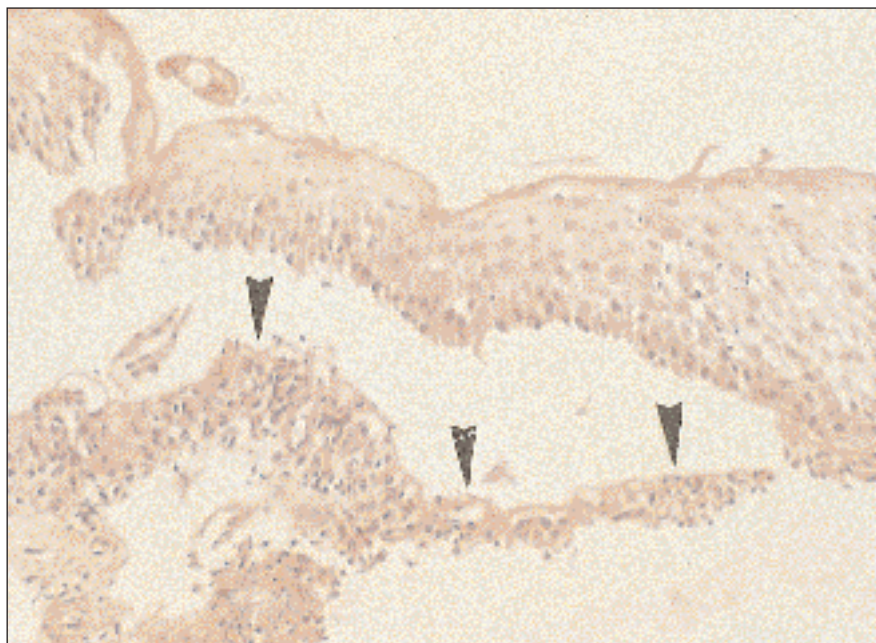
De vanligaste symtomen hos patienter med alendronatorsakad esofagit är tryckkänsla bakom bröstbenet, klumpkänsla, illamående, kräkningar, progredierande sväljningssvårigheter samt retrosternala smärtor i samband med intag av föda, både fast och flytande. I de svåraste fallen kan sväljningshinder och spontana blödningar från esofagus förekomma.

Till skillnad från förhållandet vid refluxesofagit är symtom som halsbränna, sveda och sura uppstötningar mycket ovanliga varför noggrann anamnesupptagning kan väcka misstanke om medikamentellt utlöst esofagusskada.

Enligt föreskrifterna i Fass skall patienten sluta med Fosamax och kontakta läkare vid nytillkomna symtom på esofagussjukdom [17]. Två av våra tre patienter sökte läkare efter två respektive fyra månaders besvär från esofagus. Detta visar vikten inte bara av noggrann information utan också av regelbundna kontroller av Fosamaxbehandlade patienter, i synnerhet när känt eller misstänkt sjukdomstillstånd i esofagus förekommer.

Endoskopisk bild

Den endoskopiska bilden av alendronatutlöst esofagit har ett ganska ty-



Figur 3. Mikroskopisk bild vid Fosamaxutlöst esofagit. Övre bilden visar sprickbildning mellan skivepitel och underliggande stroma (pilar). Skivepitelet visar spongios (hematoxylin-eosin). Undre bilden av samma område efter immunhistologisk färgning för kollagen IV i basalmembranet visar ingen färgning vid basen av det separerade epitelet. Immunreaktivitet finns endast vid »stromasidan» och vid det intakta epitelet (pilar). (Kollagen IV, immunperoxid.)

piskt utseende och kännetecknas av svår slemhinneskada med avstött, lättblödande slemhinna med vitaktigt, pseudomembranliknande exsudat. Slemhinnan kan ställvis saknas, och där är underlaget rodnat, granulerat och lättblödande. Den utbredda inflammationen omfattar både distala och mellersta esofagus. I vissa fall kan dock de mest distala centimeterna av esofagus ha ett makroskopiskt normalt skivepitel. Ulcerationerna brukar vara cirkulära med klar övre gräns. Inflammationen leder till en mer eller mindre uttalad strikturering.

Bilden är annorlunda än vid andra medicinutlösta esofagiter där ulcerationen oftast är solitär eller där ulcera förekommer inom ett begränsat område, framför allt i mellersta esofagus [4, 5]. Differentialdiagnostik mellan svår re-

fluxesofagit och alendronatutlöst esofagit kan i vissa fall vara besvärlig. Som regel är det den mest distala delen av esofagus som är involverad vid refluxesofagit, vilket inte regelmässigt är fallet vid alendronatutlöst esofagit.

Histologisk bild

Den typiska förändringen histomorfologiskt är att skivepitelet lateralt om

ANNONS

den bredbasiga ulcerationen har lossnat från sitt eget basalmembran, som lämnas kvar på »stromasidan». Intraepiteltalt ses i övrigt spongios med ökat avstånd mellan keratinocyterna, tydande på en försvagad intercellulär kontakt. Inga tecken på virus-, bakterie- eller svampangrepp ses.

Komplikationer

Svårighetsgraden av läkemedelsutlösta slemhinneskador i esofagus kan variera från lättare esofagiter till perforationer med livshotande mediastinit. Fosamaxutlöst esofagit är i regel utbredd, ibland komplicerad med svåra smärtor eller slemhinneblödningar och mer eller mindre uttalade stenoser. Inga perforationer eller dödsfall har emellertid rapporterats.

Behandling

Fosamaxutlöst esofagit har visat sig vara terapieresistent mot sedvanlig behandling för refluxesofagit både i de tidigare rapporterade fallen och hos våra tre patienter.

Snabb diagnos, baserad på anamnesen och den typiska endoskopiska bilden, utsättande av Fosamax i kombination med potent syrahämning och eventuellt sukralfat, i vissa svåra fall kortvarig parenteral nutrition och effektiv smärtlindring, har i samtliga fall resulterat i en snabb och fullständig slemhinneläkning, både endoskopiskt och mikroskopiskt. Om svåra strikturer utvecklas kan dilatation behövas, men mindre uttalade strikturer kan regrediera när inflammationen har läkt. Våra tre patienter hade förträngning i esofagus varav bara en behövde endoskopisk dilatation. Endoskopisk uppföljning är tillräddlig på grund av risker för senare strikturutveckling [15].

Diagnosen, och därmed adekvat behandling, är ofta fördröjd. I vårt Fall 1 fick patienten fyra månaders syrahämmande medicinerings med hög dos protonpumpshämmare utan effekt. Diagnosen dröjde tills endoskopisten hittade en fallbeskrivning [13], därefter sattes Fosamax ut och esofagiten var läkt efter ytterligare tre veckor. På grund av denna erfarenhet ordinerades patienterna i Fall 2 och 3 att sluta med Fosamax redan efter den första EGD-skopin, med komplett läkning som följd.

Patomekanism

Patomekanismen bakom esofagiten är okänd, men man tror att lokal irritation kan spela en grundläggande roll. Det är därför kontraindicerat att ordinera Fosamax till patienter med passagefördröjande esofagusförändringar, såsom striktur eller akalasi. Man har även rekommenderat försiktighet vid behandling av patienter med pågående be-

svär i esofagus, såsom dysfagi och esofagussjukdomar [16]. Analys av inkomna rapporter till både Läkemedelsverket och tillverkaren har resulterat i att administrationsreglerna har skärpts. Rekommendationen är att man intar en riklig mängd vatten samtidigt med tabletten och att patienten låter bli att lägga sig ned under minst 30 minuter [17, 18]. Två av våra tre patienter följde strikt dessa regler medan en åter lade sig efter att ha svalt ned Fosamaxtabletten. Mot bakgrund av den diffusa och utbredda esofagit som alendronat orsakar, är det möjligt att preparatet kan hamma i och irritera slemhinnan i esofagus även via gastroesofageal reflux hos patienter med hiatusbräck och/eller refluxsjukdom. En av våra patienter hade långvariga om än mycket lindriga sväljningsbesvär, alla tre hade hiatusbräck och två hade anamnes på behandlad refluxsjukdom.

På grund av den egendomliga epitelavlossningen från basalmembranet och den försvagade kontakten mellan keratinocyterna kan man spekulera över att alendronat påverkar skivepitelcellernas adhesionsförmåga. En i viss mån likartad förändring har nyligen beskrivits av franska författare under namnet »kronisk dissekerande esofagit» utan att nämna läkemedelspåverkan och utan att veta den exakta patomekanismen [19].

Sammanfattning

Den nya generationens bisfosfonat, alendronat, kan hos vissa patienter utlösa svår kemisk esofagit med en karakteristisk endoskopisk bild. Inflammationen är resistent mot sedvanlig potent refluxmedicinering, men efter avbruten exponering i kombination med effektiv syrahämning sker en fullständig utläkning. Noggrann patientselektion och utförlig patientinformation i kombination med upprepade kontakter med patienten under behandlingstiden skulle förmodligen minska frekvensen av denna svåra om än ovanliga biverkan.

Referenser

1. Lieberman U, Weiss S, Bröll J. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
2. Black D, Cummings S, Kurpf D. Randomized trial of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
3. Ljunghall S. Rim och reson i osteoporosbehandling. *Nord Med* 1996; 111(10): 334.
4. Carlborg B, Kumlien A, Olsson H. Medikamentella esofagusstrikturer. *Läkartidningen* 1978; 75: 4609-11.
5. Ovartlarnpörn B, Kulwichit W, Hiranniramol S. Medication-induced esophageal injury: Report of 17 cases with endoscopic documentation. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 748-50.
6. Yue QY, Mortimer Ö. Esofagusskador av läkemedel – en översikt. Information från

- Läkemedelsverket 1997; 8(5): 13.
7. Maconi G, Porro GB. Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1889-90.
8. Graham D, Malaty H, Goodgame R. Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs – Comparison of alendronate and aspirin. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1322-5.
9. De Groen PC, Lubbe DF, Laurence CB, Hirsch J, Daifotis A, Stephenson W et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-21.
10. Abdelmalek MF, Douglas DD. Alendronate-induced ulcerative esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1282-3.
11. Naylor G, Davies MH. Oesophageal stricture associated with alendronic acid. *Lancet* 1996; 348: 1030-1.
12. Rimmer DE, Rawls DE. Improper alendronate administration and a case of pill esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2648-9.
13. Sorrentino D, Trevisi A, Bernardis V, De Biase F, Labombarda A, Bartoli E. Esophageal ulceration due to alendronate. *Endoscopy* 1996; 28: 529.
14. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RK. A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 704-6.
15. Castell DO. »Pill esophagitis» – the case of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1058-9.
16. Fass 1997. Stockholm: Linfo, 1997: 479-80.
17. Warning about oesophagitis with Fosamax. *Lancet* 1996; 347: 959.
18. Esofagusbiverkningar av Fosamax. Information från Läkemedelsverket 1996; 7(3): 61.
19. Ponsot P, Molas G, Scoazec JY, Ruszniewski P, Hélin D, Bernades P. Chronic esophagitis dissecans: an unrecognized clinicopathologic entity? *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 38-45.

Summary

Alendronate-induced oesophagitis; a rare, serious, but reversible side-effect

Ervin Tóth, Frans-Thomas Fork, Karin Lindelöw, Eva Lindström, Hans Verbaan, Béla Veress

Läkartidningen 1998; 95: 3676-80

The bisphosphonate, alendronate sodium (e.g. Fosamax), a bone resorption inhibitor used to treat osteoporosis, has occasionally been reported to cause severe oesophagitis. The characteristic endoscopy findings include oesophageal ulceration with discoloured exudate, a narrowed lumen and denuded, haemorrhagic mucosa. The oesophagitis heals on discontinuation of alendronate medication, and the institution of gastric acid suppression treatment. The article consists in discussion of such adverse reactions, illustrated by three case reports. As many of the patients selected for alendronate treatment are elderly and handicapped, to minimise the risk of serious side-effects it is important not only to give detailed instructions regarding medication, but also to ensure that they are properly understood. As a history of swallowing problems was a feature of all three cases reported, caution is recommended before treating such patients with alendronate sodium.

Correspondence: Dr Ervin Tóth, Consultant Gastroenterologist, Endoscopy Unit, Dept of Diagnostic Radiology, Lund University, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden.