

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Gastrointestinale Nebenwirkungen
unter Bisphosphonattherapie - eine
Zusammenfassung des gegenwärtigen
Wissensstandes**

Hammer HF

Journal für Menopause 2000; 7 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 43-45

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

1999; 6 (1), 22-23

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



GASTROINTESTINALE NEBENWIRKUN- GEN UNTER BISPHOSPHONAT THERAPIE – EINE ZUSAMMENFASSUNG DES GEGENWÄRTIGEN WISSENSSTANDES

Summary: *Gastrointestinal side effects of bisphosphonate therapy – summary of the current knowledge*

Although serious gastrointestinal complications of oral bisphosphonate therapy has been reported, placebo controlled studies have demonstrated that oral bisphosphonate therapy is, in general, a safe treatment.

Serious esophageal side effects of oral alendronate therapy led to a change in the prescription information and drug administration schedule. If upper gastrointestinal side effects do occur combination therapy with sucralfate and proton pump inhibitor has been demonstrated to result in healing of ulcerative esophagitis.

Ösophagus waren in der Regel auf Fehler bei der Einnahme des Medikamentes zurückzuführen, nämlich die Einnahme mit wenig oder ohne Wasser, Einnahme in liegender Körperposition und Fortsetzung der Einnahme nach Entwicklung von ösophagealen Symptomen. Auch Patienten mit präexistenten Erkrankungen des Ösophagus hatten ein erhöhtes Risiko der Entwicklung ösophagealer Nebenwirkungen der Alendronattherapie. Diese Übersicht hat zu einer Veränderung der Einnahmehinweise im Beipacktext von Alendronat geführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die in der Vergangenheit berichteten schweren ösophagealen Nebenwirkungen wurden seit der Änderung der Einnahmehinweise für Alendronat nicht mehr beschrieben. Die in den placebo-kontrollierten Studien belegte Seltenheit der gastrointestinalen Nebenwirkungen einer oralen Bisphosphonattherapie legt die Schlußfolgerung nahe, daß kein Bedarf an einer GI Nebenwirkungsprophylaxe besteht. Sofern wirklich gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, empfiehlt sich eine Kombinationstherapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI) und Sukralfatsuspension. Als Alternative bietet sich die parenterale Therapie an.

EINLEITUNG

Im Oktober 1996 wurde im New England Journal of Medicine über drei Patienten berichtet, die wenige Wochen nach Einleitung einer Therapie mit Alendronat an einer schweren chemischen Ösophagitis mit exsudativer Entzündung, Erosionen und Ulzerationen erkrankt

waren [1]. Nach Absetzen von Alendronat sowie einer medikamentösen Kombinationstherapie mit Sukralfatsuspension und PPI bei zwei Patienten sowie PPI und Cisaprid bei einem Patienten kam es innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten zu einer Abheilung der Entzündung. Ein Patient entwickelte allerdings eine Striktur, welche eine zweimalige Dehnung erforderlich machte.

Eine von diesen Autoren durchgeführte Übersicht über die Sicherheitsdaten von Alendronat ergab, daß bis März 1996 etwa 475.000 Patienten dieses Medikament verschrieben bekommen hatten und daß in der Post-Marketing Überwachung bei 1.213 dieser Patienten über Nebenwirkungen berichtet wurden. Bei 199 Patienten sind Nebenwirkungen am Ösophagus aufgetreten, welche bei 51 Patienten klinisch als schwer eingestuft wurden; 32 dieser Patientinnen mußten hospitalisiert werden. Die Veränderungen am Ösophagus wurden als chemische Ösophagitis mit Erosionen, Ulzerationen und exsudativer Entzündung beschrieben. Blutungen oder eine Mitbeteiligung des Magens oder Duodenums waren selten. Die Nebenwirkungen am

ÖSOPHAGEALE UND GASTRALE NEBENWIRKUNGEN VON BISPHOSPHONATEN: TOXIZITÄTSSTUDIEN

Im Magen der Ratten kommt es unter oraler Verabreichung von Alendronat, Risedronat oder Etidronat nur bei Dosen die wesentlich, nämlich um das 50-fache, über der klinisch empfohlenen Dosis liegen, zu einer Schädigung der Magenschleimhaut, wobei sich keine Unterschiede bei den verschiedenen Bisphosphonaten nachweisen ließen [2].

Eine weitere Studie untersuchte die Interaktion zwischen Bisphosphonaten und Indomethacin. Auch diese Ergebnisse haben keine klinische Relevanz, da die dabei verwendeten Bisphosphonatdosen um das 1.750 bis 1.500-fache über der klinisch empfohlenen Dosis lagen [3].

Eine randomisierte Studie mit Crossover-Design verglich an 12 gesunden Probanden den endo-

oskopischen Schädigungsscore im Ösophagus, Magen und Duodenum nach einer viertägigen Alendronattherapie (40 mg/d) mit den Schädigungsscores nach einer 4-tägigen Aspirintherapie (1.300 mg/d) sowie Placebo. Während es sowohl im Ösophagus als auch im Duodenum zu keinen wesentlichen endoskopisch sichtbaren Schädigungen kam, waren im Magen unter Aspirin und Alendronat bei jeweils 6 Patienten deutliche Schädigungen mit mehr als drei Erosionen zu beobachten. Bei einem Helicobacter-negativen Probanden kam es unter Alendronat zum Auftreten eines asymptomatischen Ulcus ventriculi. Auch diese Studie ist in ihrer klinischen Bedeutung anzuzweifeln, da die Dosis von Alendronat wesentlich über der klinisch empfohlenen Dosis liegt. Des weiteren wurde nicht über die subjektiven Symptome dieser Probanden berichtet [4].

SICHERHEITSASPEKTE DER ALENDRONAT THERAPIE IN PLACEBOKONTROLLIERTEN STUDIEN

Prospektive randomisierte placebokontrollierte Studien, in denen über die Häufigkeit von Nebenwirkungen von Alendronat berichtet wurde, liegen für Patienten aus unterschiedlichen Altersgruppen vor. Eine Studie an 447 jüngeren Frauen (6 bis 36 Monate nach Eintritt der Menopause) wurde in den Annals of Internal Medicine veröffentlicht [5]. Eine Studie an 1.174 postmenopausalen

Frauen, welche jünger als 60 Jahre waren, wurde im New England Journal of Medicine veröffentlicht [6]. Eine Studie an 2.027 55- bis 81-jährigen Frauen wurde im Lancet veröffentlicht [7]. Alle drei Studien berichten, daß Nebenwirkungen unter oraler Alendronattherapie (Dosis 1 bis 20 mg/d über zwei bis drei Jahre) nicht häufiger auftreten als unter Placebothherapie, wobei die Studie im Lancet betont, daß auch die Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber Placebo nicht erhöht waren.

AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT DER BISPHOSPHONAT THERAPIE

Die parenterale Applikation von Bisphosphonaten ist nach dem gegenwärtigen Wissenstand nicht mit dem Auftreten schwerer gastrointestinaler bzw. ösophagealer Nebenwirkungen verbunden. Eine Infusionstherapie in mehrmonatigem Intervall bietet sich daher bei Patienten mit gastrointestinalen Vorerkrankungen oder bei Patienten, welche unter einer oralen Bisphosphonattherapie gastrointestinale Nebenwirkungen entwickeln, als Alternative an. Es wurde allerdings im Zusammenhang mit zu rasch erfolgten intravenösen Infusionen über die Entwicklung von Nierenversagen berichtet [8]. Für ein neues Bisphosphonat, Ibandronat, konnte allerdings gezeigt werden, daß selbst ein iv.-Bolus ohne Nebenwirkungen bleibt. Es ist daher für die Zukunft zu erwarten, daß eine 3-monatige iv.-Bolustherapie mit Ibandronat eine

sehr praktikable Alternative zu einer oralen Dauertherapie mit Alendronat darstellen kann [9].

Literatur:

1. De Groen P, Lubbe D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 1996; 335: 1016–21.
2. Peter CP, Kindt MV, Majka JA. Comparative study of potential for bisphosphonates to damage gastric mucosa of rats. Dig Dis Sci 1998; 43: 1009–15.
3. Blank MA, Ems BL et al. Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. Dig Dis Sci 1997; 42: 281–8.
4. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R. Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs – comparison of alendronate and aspirin. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1322–5.
5. Mc Clung M, Clemmesen B, et al. Alendronate prevents bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Int Med 1998; 128: 253–61.
6. Hosking D, Chilvers CE, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. N Engl J Med 1998; 338: 485–92.
7. Black DM, Cummings SR, et al. Randomised trial of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348: 1535–41.
8. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. Drug Saf 1996; 14: 158–70.
9. Thiebaud D, Burckhardt P, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Am J Med 1997; 103: 298–307

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Heinz F. Hammer
Medizinische Universitätsklinik
Klin. Abteilung für Gastro-
enterologie und Hepatologie
A-8036 Graz,
Auenbruggerplatz 15
e-mail:
heinz.hammer@kfunigraz.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)