

Ulcus pepticum: bisfosfonaten

Afkortingen:

AUGIB: Acute Upper gastrointestinal Bleeding

UGIB: Upper Gastrointestinal Bleeding

GI: Gastro-intestinaal

Datum literatuursearch: 31-5-2024

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Slechts twee studies hebben gekeken naar het risico op een GI-bloeding bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus. Deze studies zagen een 2-4 maal verhoogd risico, maar er wordt hierbij voornamelijk gekeken naar bloedingen [Knopp-Sihota, Strömdahl], of waren van mindere kwaliteit [Strömdahl].

Overige studies laten tegenstrijdige resultaten zien, waarbij meestal geen sprake was van een verhoogd risico. Ook bij deze studies werd vaak naar bloedingen gekeken [Peng, Etminan] óf naar een gecombineerde uitkomstmaat voor bloeding, ulcus of perforatie [Robinson, Modi, Donahue].

Eén studie keek naar het optreden van erosie, maar zag geen verschil tussen bisfosfonaten en placebo [Lanza].

De NHG-Standaard preventie maagcomplicaties meldt dat bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn bij actieve peptische ulcers of peptische ulcers in de voorgeschiedenis. Dit wordt echter niet met literatuur onderbouwd. Ook de fabrikanten melden dat voorzichtigheid benodigd is bij het voorschrijven van orale bisfosfonaten bij peptische ulcers in de voorgeschiedenis.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het is nog niet geheel duidelijk hoe bisfosfonaten ulcers kunnen veroorzaken en staan vooral bekend om slokdarmschade Peng et al. suggereren dat alendroninezuur (of andere bisfosfonaten) lokale oxidatieve stress veroorzaken, dat in verband gebracht wordt met peptische ulcer formatie (door afname mucosale anti-oxidatieve systeem en down-regulatie van groeifactoren) en beperkte heling van de ulcers (door afname angiogenese richting de ulcers).

Dit is een herziening van een rapport uit 2004. Er is daarom gezocht vanaf 2004.

PICO

P(atient)	Ulcus pepticum, actief of in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	Bisfosfonaten
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder ulcus (in de voorgeschiedenis))
O(utcome)	Optreden van maagcomplicaties, waaronder ulcus, ulcusbloeding, perforatie en stenose.

Zoektermen:

PUBMED: (("Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*)) OR (gastrointestinal bleeding[tiab] OR GI bleeding[tiab] OR perforation[tiab])) AND (bisphosphonates OR alendronate OR risedronate OR ibandronate OR clodronate OR pamidronate OR zoledronic acid OR etidronic acid), Filters: Dutch, English, Human

EMBASE: 'peptic ulcer'/mj AND ('bisphosphonic acid derivative'/mj OR 'alendronic acid'/mj OR 'risedronic acid'/mj OR 'clodronic acid'/mj OR 'ibandronic acid'/mj OR 'pamidronic acid'/mj OR 'zoledronic acid'/mj, OR 'etidronic acid'/mj) AND [humans]/lim

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van bisfosfonaten op het ontstaan van GI-gebeurtenissen, vaak bestaand uit GI-bloedingen én ulcers en die het effect van bisfosfonaten vergeleken tussen patiënten met en zonder GI-gebeurtenis.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Robinson et al.. Safety of Oral Bisphosphonates in Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease: A Binational Cohort Analysis. J Bone Miner Res. 2021 May;36(5):820-832. Cohort studie	Resultaten: 3846 patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR <45ml/min) die een oraal bisfosfonaat gebruikte werden vergeleken met controles (patiënten met verminderde nierfunctie zonder bisfosfonaat, n=15.478). - Er was geen verschil in risico in GI-bloedingen of ulceraties (adjHR: 1.04, 95% BI 0.77-1.40). Opmerkingen SHB - Geen beschrijving van confounders waarvoor gecorrigeerd is.
Modi et al. Gastrointestinal Events Among Patients Initiating Osteoporosis Therapy: A Retrospective Administrative Claims Database Analysis. Clin Ther. 2015 Jun 1;37(6):1228-34. Retrospectief cohort	Resultaten: - In de studie zijn 75.593 vrouwen met osteoporose ouder dan 55 jaar geïnccludeerd waarbij werd onderzocht hoeveel GI-gebeurtenissen er voor en na de start van een bisfosfonaat plaatsvonden. - In de periode voor het eerste voorschrift van een oraal bisfosfonaat (alendroninezuur, risedroninezuur, ibandroninezuur) had een totaal van 20.073 vrouwen (26,6%) minstens 1 GI-gebeurtenis, en 21.142 vrouwen (28,0%) hadden minstens 1 GI-gebeurtenis in de periode na het starten met een bisfosfonaat. - Het aantal GI-gebeurtenissen was hoger bij patiënten die ook een GI-gebeurtenis voorafgaand aan het starten met een bisfosfonaat hadden (51,2%) ten opzichte van patiënten die geen GI-gebeurtenis voor start hadden (19,6%). Opmerkingen SHB - Een GI-gebeurtenis wordt hier gedefinieerd als: oesofagitis; gastro-oesofageale refluxziekte; ulcus, strictuur, perforatie of bloeding van de slokdarm; maag-, duodenale of peptische ulcus; acute gastritis; duodenitis; GI-bloeding; misselijkheid/braken; of dysfagie. - Er is in de studie geen correctie voor confounders terwijl PPI, NSAID en corticosteroid gebruik allemaal hoger waren bij vrouwen die een GI-event hebben doorgemaakt na starten met bisfosfonaat.
Peng et al. Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study. Osteoporos Int. 2014 May;25(5):1617-23 Retrospectief cohort	Resultaten: 3000 patiënten die alendroninezuur gebruikten werden vergeleken met 12000 controles. - Het aantal UGIB's bij alendroninezuurgebruikers (2.93%) was niet significant verhoogd t.o.v. de controles (2.99%). - Patiënten die alendronaat krijgen, hebben een significant hoger risico om UGIB (hazard ratio [HR] 1,32; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 1,02–1,71) te ontwikkelen na correctie voor mogelijke versturende factoren zoals leeftijd, geslacht, comorbiditeit (hypertensie, diabetes mellitus, coronaire hartziekte, hartfalen, chronische nierziekte, chronische obstructieve longziekte, PUD, cirrose) en sommige medicijnen (NSAID's, COX-

	2-remmer, aspirine, steroïden, clopidogrel, ticlopidine, warfarine en SSRI). - Ongecompliceerde peptic ulcer disease was geen onafhankelijke voorspeller voor een UGIB bij alendronaatgebruikers (HR: 1.08 (0.67–1.75)). Leeftijd, chronische nierziekte, NSAID- en clopidogrelgebruik waren dit wel (respectievelijk 1,03 (1,00-1,06), 2,58 (1.29-5.15), 1,62 (1,00-2,56) en 2,83 (1,01-7,90)). Opmerkingen SHB - De gebruikte dosering (gemiddeld 5 mg per dag) is lager dan de geregistreerde dosering in Nederland (10 mg per dag). - Hoewel er numeriek geen significant verschil was tussen de resultaten, was het risico wel significant verhoogd.
Knopp-Sihota et al. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. BMC Geriatr. 2013 Apr 20;13:36 Cohort studie	Resultaten: - Er namen 26223 bisfosfonaat gebruikers >65 jaar deel aan de studie, hiervan hadden 2756 mensen een geschiedenis van peptic ulcer disease. 24 van deze 2756 mensen kreeg een UGIB. - Een voorgeschiedenis van ernstige UGIB was de sterkste voorspeller van UGIB binnen 120 dagen na het starten met bisfosfonaatgebruik (gecorrigeerde OR = 2,28; 95% BI = 1,29–4,03). - Ook patiënten die een PPI gebruikten, hadden eveneens een verhoogd risico om een UGIB te krijgen binnen 120 dagen na het starten met een bisfosfonaat (gecorrigeerde OR = 2,04; 95% BI = 1,35–3,07). - Andere statistisch significante voorspellers van UGIB binnen 120 dagen na starten met bisfosfonaat omvatten een leeftijd van > 80 jaar (gecorrigeerde OR = 2,03; 95% BI = 1,40–2,94), een voorgeschiedenis van peptic ulcer disease (gecorrigeerde OR = 1,90; 95% BI = 1,21–3,01), en mannelijk geslacht (gecorrigeerde OR = 1,69; 95% BI = 1,05–2,72). Opmerkingen auteurs - Definitie van een ernstige UGIB: patiënten die opgenomen waren in het ziekenhuis met een acute en/of niet-gespecificeerde bloeding en/of perforatie van een maag-, duodenaal, peptisch of gastrojejunale ulcus, of een niet-gespecificeerde bloeding van het maagdarmkanaal. - Een verhoogd risico bij PPI-gebruik wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat dit patiënten zijn met een GI-aandoening in de voorgeschiedenis. Een PPI-voorschrift is gebruikt als maat voor een ulcus in de voorgeschiedenis.
Strömdahl et al. Emergency readmission following acute upper gastrointestinal bleeding. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan;29(1):73-77. Retrospectieve cohort studie	Resultaten: - Retrospectieve cohortstudie onder 174 patiënten die na een AUGIB binnen 30 dagen een heropname hadden. 19% hiervan (n=33) werden opgenomen voor heroptreden van de AUGIB. - Het gebruik van bisfosfonaten (adjOR: 3,786, 95% BI: 1,204–11,909) verhoogde het risico op een spoedheropname binnen 30 dagen vanwege herbloeding na een AUGIB. - Dezelfde resultaten werden verkregen wanneer alleen patiënten met non-variceale bloedingen werden meegenomen. Opmerkingen auteurs - In het cohort had 3,1% van de patiënten binnen 30 dagen na ontslag na AUGIB opnieuw bloedingen (voornamelijk bij patiënten met peptic ulcer disease), wat iets lager is dan de 8% die werd gemeld vanuit een tertiair medisch centrum in de VS. AUGIB is in de studie gedefinieerd als verschillende vormen van ulcer, variceale bloedingen en minder specifiekere GI-bloedingen

	Opmerkingen SHB - Slechts 13 patiënten hadden een herbloeding door peptisch ulcus, de andere bloedingen hadden andere oorzaken. - Resultaat vertoont groot 95% BI.
Etminan et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with oral bisphosphonates and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Jun 1;29(11):1188-92. Case-control	Resultaten: - Binnen het cohort kwamen er 3253 UGB's voor en daarbij werden 65060 gematchte controles geïdentificeerd. De patiënten waren allemaal 65 jaar of ouder. - Het risico op UGB bij huidige gebruikers van bisfosfonaten was niet verhoogd (adjustedOR 1,01 (95% BI, 0,72–1,43)). Opmerkingen SHB - Etiologie van de UGB wordt niet beschreven. Het is daardoor niet zeker of deze patiënten een ulcus hadden of dat de bloeding een andere oorzaak heeft gehad.
Donahue et al. Gastric and duodenal safety of daily alendronate. Arch Intern Med. 2002 Apr 22;162(8):936-42. Retrospectieve cohort studie	Resultaten: 6432 patiënten van 35 jaar of ouder hebben alendronaat gekregen waarvan de meerderheid (92 %) vrouw was. In de analyse zijn deze patiënten vergeleken met 33176 patiënten die geen alendronaat hebben gekregen. - In de studie hadden 155 patiënten een gastroduodenale perforatie, ulcer of bloeding, waarvan er 49 plaatsvonden tijdens de periode dat men een risico liep (person time at risk; van start alendronaat tot de datum van de laatste inname+15 dagen). 14 hiervan zaten in de alendronaatgroep. 35 in de controlegroep. - Patiënten die alendronaat gebruikten hadden geen verhoogd risico (IRR 1,81 (95% BI, 0,83-3,94)) op gastroduodenale perforatie, ulcus, of bloeding na correctie voor leeftijd, geslacht, comorbiditeit, recent gebruik van NSAID's en orale corticosteroïden, en het aantal ziekenhuisopnames in het jaar vóór de eerste verstrekking van alendronaat. Opmerkingen auteurs - Patiënten die alendronaat gebruiken hebben een grotere kans dat zij comedatie of comorbiditeiten hebben die het optreden van een perforatie kunnen veroorzaken. Dit verklaart mogelijk de resultaten, omdat voor al deze factoren werd gecorrigeerd en dat deze correctie het mogelijke verschil tussen de patiënt- en controlegroep wegneemt.
Lanza et al.. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. Am J Gastroenterol. 2002 Jan;97(1):58-64 RCT	Resultaten: 270 mensen (187 vrouwen) zijn gerandomiseerd in drie verschillende groepen (alendronaat 70 mg 1x per week, placebo 1x per week en placebo + aspirine in de laatste week). De deelnemers in de groepen namen het allen gedurende 10 weken in. - Er werd geen verschil gezien in erosiescore tussen alendronaat en placebo. - Er zijn geen gastroduodenale ulcers gevonden in de alendronaat- of placebogroep. In de aspirine groep is bij 5 deelnemers (23.8 %) een ulcer gevonden. Opmerkingen SHB - Mensen met gastroduodenale ulcers in de voorgeschiedenis zijn uitgesloten van de studie. - In de studie is alendroninezuur 1x per week toegediend, wat wellicht minder ulcers zou kunnen veroorzaken dan eenmaal

	daagse toediening (minder vaak eroderend middel door GI-systeem)
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
UpToDate, Bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis	Bisfosfonaten moeten niet worden gegeven aan patiënten met actieve aandoeningen van het bovenste maagdarmkanaal (GI). Patiënten waarvan de reflux of peptische ulcus ziekte goed onder controle is, is therapie met risedronaat of alendronaat te overwegen.
NHG-Standaard, preventie van maagcomplicaties door geneesmiddel gebruik, maart 2021	- Een mogelijke (zeldzame) bijwerking is bloeding of perforatie door directe inwerking op de oesofagus- of maagwand, maar dit is dermate zeldzaam dat PPI als maagbescherming niet wordt aanbevolen. - Contra-indicaties voor deze middelen zijn vertraagde maag-darmpassage (zoals bij strictuur, achalasie, atonie, stenose, obstructie, onvermogen ≥ 30 minuten rechtop te zitten of te staan), oesofagitis en peptische ulcera (actief of in de voorgeschiedenis). - Bij al deze middelen zijn innameadviezen ter preventie van maagcomplicaties relevant.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Alendroninezuur, 17-11-2021*	Alendroninezuur kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat er een risico is op verergering van de onderliggende ziekte, moet voorzichtigheid worden betracht als alendroninezuurtabletten worden gegeven aan patiënten met een actieve aandoening aan het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van een ernstige gastro-intestinale aandoening zoals ulcus pepticum, actieve gastro-intestinale bloeding of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek
SPC zoledroninezuur**	Geen relevante informatie

*De SPC's van risedroninezuur, ibandroninezuur en clodroninezuur waarschuwen opeenzelfdewijze.

** Hetzelfde geldt voor de SPC van pamidroninezuur; waarschijnlijk omdat beide middelen alleen parenterale toediening kennen.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	6 november 2024