

Slokdamstenose: Dabigatran

7295

Afkorting: EGD, oesofago-gastroduodenoscopie

Datum literatuursearch: 11-02-2021

CONCLUSIE

Vermijd gebruik van dabigatran bij patiënten met slokdarmstenose. Dabigatran kan oesofagitis veroorzaken. Om dit te voorkomen wordt in de literatuur aanbevolen om dabigatran met een glas water in te nemen en 30 minuten na inname niet te gaan liggen (Ykema 2019).

Het risico op oesofagitis lijkt groter als de slokdarm vernauwd is, bijvoorbeeld door stenose of verwijding van de linkerboezem, de aortaboog of aorta ascendens (Fujikawa 2017; Ykema 2019).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Oesofagitis door dabigatran wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het etsend effect van wijnsteenzuur bij pilretentie in de slokdarm. Dit wordt bevestigd in communicatie van Boehringer Ingelheim bv (persoonlijk contact op 21-01-2021):

De oesofagale klachten houden mogelijk verband met wijnsteenzuur in de formulering van dabigatran capsules. De capsules bevatten honderden pellets met een kern van wijnsteenzuur omgeven door een laag dabigatranetexilaat. De absorptie van dabigatran in de maag en dunne darm is afhankelijk van een zuur milieu. Wijnsteenzuur in de capsules zorgt voor dit micromilieu waardoor dabigatranetexilaat kan worden geabsorbeerd. Dabigatran brengt als het ware de optimale pH-omgeving zelf mee. Men suggereert dat oesofagale klachten kunnen optreden bij langdurig contact tussen wijnsteenzuur en de oesofagale mucosa (slijmvlies aan binnenkant slokdarm). De schade aan de slokdarm treedt vooral op in het midden van de slokdarm, omdat het lumen hier fysiologisch is vernauwd door externe druk van de aortaboog. Met een juiste inname instructie zijn deze klachten over het algemeen te voorkomen.

Na optreden van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux kan volgens de SmPC van dabigatran een dosisreductie naar 2dd 110 mg worden overwogen. Ook bij deze dosering zijn echter gevallen van oesofagitis gemeld.

Bijwerkingencentrum Lareb heeft tot 29-10-2019 33 meldingen van slokdarmklachten ontvangen bij gebruik van dabigatran (1).

1. Lareb Rapportages & Signalerings. Dabigatran and oesophagitis. 2019 via <https://www.lareb.nl/nl/databank/result?formGroup=&atc=B01AE07&drug=PRADAXA+%28DABIGATRAN%29>

PICO

P(atient)	Patiënt met slokdarmstenose
I(ntervention)	Dabigatran
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Beschadiging van de slokdarm

Zoektermen:

PUBMED: dabigatran AND (stenos* OR ulcer*) AND (esophagus)

EMBASE: dabigatran AND ('stenosis, occlusion and obstruction'/exp OR 'stenosis, occlusion and obstruction' OR 'ulcer'/exp OR 'ulcer') AND ('esophagus'/exp OR 'esophagus')

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Fujikawa K et al. Very late-onset dabigatran-induced esophageal injury. Can J Cardiol 2017;33:554.e15-554.e16 Case-report	Score 1 n = 1	Resultaten • Case-report van 87-jarige man, die na 2 jaar en 9 maanden gebruik van dabigatran (220 mg/dag) plotseling retrosternale pijn en slikproblemen kreeg. Bij EGD 5 maanden eerder, werd een slokdarmstenose vastgesteld. Bij presentatie was de stenose verergerd en waren laesies zichtbaar. Dabigatran werd vervangen door apixaban en binnen 2 dagen verbeterden de klachten. Na 2 weken waren de laesies verdwenen. Opmerkingen auteurs • De slokdarmstenose heeft waarschijnlijk tot stase van dabigatran in de slokdarm geleid. Mogelijk was de slokdarm nog verder vernauwd door verwijding van de linkerboezem. • Oplettenheid is vereist bij dabigatran-behandeling van patiënten met verwijding van linkerboezem en aorta. Deze comorbiditeiten komen vaak voor bij atriumfibrilleren.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden slechts een case-report gevonden dat voldeed aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van dabigatran op het ontstaan van slokdarmaandoeningen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Toya Y et al. Dabigatran-induced esophagitis: the prevalence and endoscopic characteristics. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016;31:610-614 Retrospectieve studie	Resultaten • In dit onderzoek werd in een database gezocht naar patiënten die gastro-endoscopie hebben ondergaan en dabigatran gebruikten. Er werden 91 dabigatrangebruikers gevonden. Hiervan hadden 19 patiënten (20,9%) dabigatran-geïnduceerde oesofagitis bevestigd door endoscopie. 13 patiënten (68,4%) hadden klachten en 6 patiënten (31,6%) ondergingen endoscopie vanwege screening op maagkanker. Uiteindelijk werden 5 patiënten klinisch vervolgd, waarvan 3 stopten met dabigatran en 2 een inname-instructie kregen. Alle patiënten herstelden volledig. • Patiënten met oesofagitis hadden vaker klachten dan patiënten zonder oesofagitis ($p = 0,02$). Ook gebruikten patiënten met oesofagitis vaker een hogere dosering dabigatran (2dd 150 mg t.o.v. 2 dd 110 mg) dan patiënten zonder oesofagitis, namelijk 36,9% t.o.v. 23,6%. Dit was echter niet significant ($p = 0,25$). Opmerkingen auteurs • Geneesmiddelgeïnduceerde oesofagitis heeft een incidentie van 3,9 per 100.000 personen per jaar. Met dabigatran hadden 19 van de 91 gebruikers oesofagitis. Opmerkingen KNMP • De auteurs beschrijven ook de 5 casus uit de literatuur waarin dabigatrangeïnduceerde oesofagitis endoscopisch is vastgesteld.

	Bij deze patiënten werd dabigatran gestaakt, waarna de klachten verbeterden. Deze casus worden hier niet verder beschreven.
Ykema BLM et al. Dabigatran-geïnduceerde oesofagitis. Ned Tijdschr Geneesk 2019;163:D3228 Case-report	Resultaten • Case-report van 87-jarige vrouw die 3 weken na start van dabigatran (2dd 110 mg) klachten kreeg van misselijkheid en melena. 6 weken na start van dabigatran meldde de vrouw zich in het ziekenhuis. Met EGD werd dabigatran-geïnduceerde oesofagitis vastgesteld. Dabigatran werd gestaakt en i.v. esomeprazol gestart. Na 8 weken was de slokdarm volledig hersteld. Opmerkingen auteurs • Patiënte gebruikte ook risedroninezuur. Deze bisfosfonaat werd echter correct ingenomen. Qua tijdsrelatie achtten de auteurs het waarschijnlijker dat de oesofagitis is veroorzaakt door het wijnsteenzuur in de dabigatranformulering. Opmerkingen KNMP • Patiënte had geen slokdarmstenose. Mogelijk was de slokdarm wel vernauwd vanwege het gedilateerde linker atrium, gedilateerde aortawortel en aorta ascendens.
Sasaki S et al. Dabigatran-induced esophageal ulcer at a natural constriction. Intern Med 2019;58:757-758 Case-report	Resultaten • Case-report van 48-jarige man die zich 12 maanden na start van dabigatran presenteerde met oesofagitis (bevestigd met EGD). Na 2 maanden herstelde de zweer vanzelf. Weer 5 maanden later was er sprake van een oesofagale ulcer. Patiënt nam dabigatran veelal zonder water in. Na een inname-instructie genas de ulcer en trad geen recidief op. Opmerkingen auteurs • Patiënten moeten een juiste inname-instructie krijgen. De ulcer was waarschijnlijk veroorzaakt door het wijnsteenzuur. Opmerkingen KNMP • De dosering van dabigatran is niet vermeld.
Cuadros-Martínez M et al. Symptomatic exfoliative esophagitis induced by dabigatran. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(11):743-744 Case-report	Resultaten • Case-report van 58-jarige man die 24 uur na ablatie EGD onderging. Hierbij werd een oesofagale ulcer vastgesteld. Patiënt klaagde ook over retrosternale pijn na start van dabigatran (2dd 150 mg). Patiënt nam de capsules met weinig water in. Na een inname-instructie en behandeling met omeprazol 20 mg 2dd herstelde de ulcer.
Wood M, Shaw P. Pradaxa-induced esophageal ulcer. BMJ Case Rep 2015. DOI:10.1136/bcr-2015-211371 Case-report	Resultaten • Case-report van 75-jarige man die op 24 september 2014 startte met dabigatran (2dd 150 mg). Een week later meldde de patiënt zich met slikproblemen en het gevoel dat er iets vast zat in de slokdarm bij de huisarts, die een EGD inplande. De patiënt gaf aan dat de klachten startte op de eerste dag van dabigatranbehandeling. Op 20 oktober 2014 vond de EGD plaats, waarmee oesofagitis werd bevestigd. Dabigatran werd gestaakt en de klachten verbeterden. • De Naranjoscore voor deze casus was 7 (probable related). Opmerkingen KNMP • De patiënt testte ook positief op H.Pylori. Volgens de auteurs komt oesofagitis vrijwel nooit voor als gevolg van H.Pylori-infectie.

SPC**Bron****Resultaten/ opmerkingen**

SPC Pradaxa 19-01-2021	Rubriek 4.2 De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water om afgifte in de maag te vergemakkelijken. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen, omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 5.2 en 6.6). Bij patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux kan een dosisverlaging overwogen worden i.v.m. het verhoogde risico op majeure gastro-intestinale bloedingen. Rubriek 4.8 Soms-Zelden: Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera, Gastro-oesofagitis, Gastro-oesofageale refluxziekte
------------------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	09-03-2021