

# Slokdarmklachten als bijwerking van dabigatran

Dabigatran kan bijwerkingen geven op de slokdarm, zoals (exfoliatieve) oesofagitis en oesofageale ulcera. Stoppen van dabigatran of behandeling met een maagzuurremmer leidt meestal tot herstel, blijkt uit meldingen bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Auteur **Loek de Jong**

Dabigatran – een directe trombineremmer – is sinds 2008 internationaal in de handel. Het aantal gebruikers van dabigatran in Nederland is in de periode van 2012 tot 2014 flink gestegen: van 4678 naar 19.092 gebruikers per jaar [1]. Sinds december 2012 is dabigatran opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem voor de indicatie atriumfibrilleren. Een van de voorwaarden voor vergoeding is dat de behandeling plaatsvindt volgens de introductieleidraad *Begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen*. Deze leidraad vermeldt dat de gebruiker gevraagd moet worden deel te nemen aan Lareb Intensive Monitoring (LIM). Met dit onderzoek wordt informatie verkregen over het veiligheidsprofiel van dabigatran in de dagelijkse praktijk. Naast LIM blijft rechtstreeks melden van bijwerkingen bij Lareb ook belangrijk voor bewaking van de veiligheid van dit geneesmiddel. Op 1 juli 2015 waren er in totaal 450 gebruikers aangemeld bij LIM. Op deze datum waren er 370 vermoedelijke bijwerkingen van dabigatran gemeld bij Lareb.

## Oesofagus

Een belangrijk aandachtspunt bij dabigatran is het bloedingsrisico. Naast bloedingen kunnen er ook andere bijwerkingen optreden. De RE-LY-studie toonde geen verschil in optreden van bijwerkingen tussen dabigatran en warfarine, behalve dyspeptische klachten, die significant vaker optraden bij dabigatran in beide doseringen [2]. Deze dyspeptische klachten zijn veelal mild en van voorbijgaande aard.

Andere, minder bekende bijwerkingen van dabigatran zijn gastro-oesofagitis, oesofagus-ulcera en gastro-oesofageale refluxziekte. De officiële productinformatie vermeldt dat deze bijwerkingen zelden ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) optreden [3]. Deze aandoeningen verhogen ook het risico op ernstige bloedingen bij het gebruik van dabigatran.

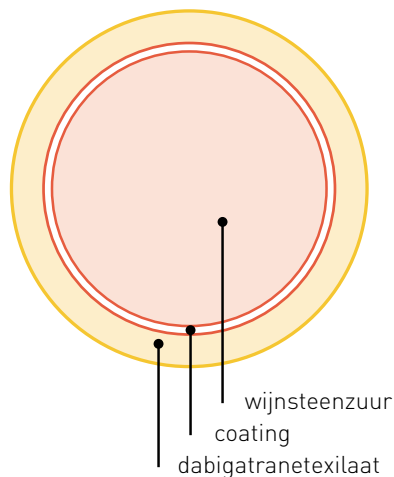
Zijn deze aandoeningen in het spel, dan dient dosisverlaging tot 2 dd 110 mg te worden overwogen. Bij oesofagitis is toediening van een protonpompremmer te overwegen, om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen [3]. Lareb ontving tot 1 juli 2015 in totaal drie meldingen van (exfoliatieve) oesofagitis en twee meldingen van oesofageale ulcera bij het gebruik van dabigatran (zie de tabel in de digitale versie). Daarnaast waren er meldingen van andere klachten die kunnen wijzen op bijwerkingen op de oesofagus, waaronder oesofaguspijn, oprispingen, brandend maagzuur en gastro-oesofageale refluxziekte. Bij de meeste meldingen herstelde de patiënt na het staken van dabigatran (positieve dechallenge). In enkele gevallen werden de klachten behandeld met een protonpompremmer. (Exfoliatieve) oesofagitis en oesofagus-ulcera kunnen worden vastgesteld met endoscopie. Ook via het lopende LIM-onderzoek kwamen meldingen binnen van klachten die mogelijk wijzen op oesofageale bijwerkingen, onder meer pijn in de bovenbuik (zes meldingen), maagklachten (drie), oesofaguspijn (één) en oprispingen (één). (Exfoliatieve) oesofagitis en/of oesofageale ulcera werden vooralsnog niet binnen het LIM-onderzoek gemeld.

## Formulering

Oesofageale klachten houden mogelijk verband met wijnsteen zuur in de formulering van dabigatranencapsules. Deze bevatten honderden pellets met een kern van wijnsteen zuur omgeven door een laag dabigatranetexilaat (zie de figuur).

**STAAND INNEMEN MET GLAS  
WATER VERMINDERT KANS OP  
BIJWERKINGEN OP SLOKDARM**

## Wijnsteenzuur verbetert absorptie dabigatran



STRUCTUUR VAN PELLETS DABIGATRANETEXILAAT.

Dabigatranetexilaat is een prodrug die door hydrolyse in de lever en het plasma wordt omgezet in het actieve dabigatran. De biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat is ongeveer 6,5%. De absorptie in maag en dunne darm is afhankelijk van een zuur milieu; wijnsteenzuur in de capsules zorgt voor dit micromilieu waardoor dabigatranetexilaat kan worden geabsorbeerd.

Het geneesmiddel brengt de optimale pH-omgeving als het ware zelf mee. Dat voorkomt variabiliteit in absorptie, zelfs bij gelijktijdig gebruik van protonpompremmers [5]. Dezelfde toepassing van wijnsteenzuur wordt ook gebruikt bij dipyridamol + acetylsalicylzuur met vertraagde afgifte, geproduceerd door dezelfde fabrikant [6].

### Casussen

In de literatuur zijn zes casussen beschreven van (exfoliatieve) oesofagitis, oesofageale ulcera en necrose van de oesofagus bij het gebruik van dabigatran [7-11]. In alle gevallen was het middelste en lagere segment van de oesofagus aangedaan. De patiënten presenteerden zich met pijn in de bovenbuik, pijn achter het borstbeen en pijn bij het slikken. De auteurs suggereren dat de oesofageale klachten kunnen optreden bij langdurig contact tussen wijnsteenzuur en de oesofageale mucosa [7-9,11]. Of wijnsteenzuur in capsules (in een hoeveelheid minder dan in een glas wijn) een aannemelijke verklaring is voor weefselschade is nog onduidelijk [10].

Ter vergelijking: bij dipyridamol + acetylsalicylzuur met vertraagde afgifte zijn geen meldingen van bijwerkingen aan de oesofagus bekend, wat het bovenstaande tegensprekt. In de *case reports* wordt desalniettemin het advies gegeven om dabigatran staand in te nemen met voldoende water om de kans op oesofageale bijwerkingen te verminderen.

## BIJ DE MEESTE MELDINGEN HERSTELDE DE PATIËNT NA STAKEN VAN DABIGATRAN

In een recente retrospectieve studie [12] zijn de prevalentie en de endoscopische kenmerken van dabigatrangeïnduceerde oesofagitis onderzocht. Uit een endoscopiedatabank met 62.925 patiënten werden 91 patiënten geselecteerd die op het moment van de endoscopie dabigatran gebruikten. Bij negentien van hen (21%) werd mogelijke dabigatrangeïnduceerde oesofagitis gevonden. Bij achttien trad exfoliatie van de oesofagus op, bij twee waren er erosies, één patiënt had beide. Bij hen was het distale gedeelte van de oesofagus aangedaan, zoals ook beschreven in de *case reports*. Van de negentien patiënten met dabigatrangeïnduceerde oesofagitis had 68% oesofagusgerelateerde klachten op het moment dat de endoscopie plaatsvond. Zes patiënten waren klachtenvrij en ondergingen endoscopie als screening op maagkanker. Ten opzichte van de dabigatran-gebruikers zonder dabigatrangeïnduceerde oesofagitis waren er geen verschillen in leeftijd, geslacht, *body mass index*, duur en dosering van dabigatran, comedicatie en bestaande middenrifbreuk of gastro-oesofageale reflux. Concluderend: dabigatran kan bijwerkingen aan de oesofagus veroorzaken, die mogelijk worden veroorzaakt door het wijnsteenzuur in de pellets. Het risico daarop wordt beperkt door het geneesmiddel staand in te nemen met een glas water. Bij pijn achter het borstbeen, pijn in de bovenbuik of pijn bij het slikken is het, om (exfoliatieve) oesofagitis en/of oesofagus-ulcera uit te sluiten, verstandig de patiënt door te verwijzen naar een arts. ■

Loek de Jong is apotheker en werkt als wetenschappelijk beoordelaar bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties en een tabel over de meldingen van oesofageale klachten bij gebruik van dabigatran: [pw.nl](http://pw.nl).

### Met name risico voor ouderen

Met name ouderen vormen een risicogroep voor oesofageale bijwerkingen bij het gebruik van dabigatran, door onvoldoende inname van vocht, een verminderde speekselproductie en doordat ze vaak achterover liggen. De kans is daardoor groter dat het geneesmiddel langer in contact staat met het lumen van de oesofagus [7-9,11]. De officiële productinformatie en bijsluiter van dabigatran beveelt aan de capsules in te nemen met een glas water, zonder te kauwen [3].

# Oesofageale klachten herstellen vaak

casus geslacht (leeftijd)	dosering (indicatie)	gemelde bijwerking(en)	latentietijd, actie, afloop	aanvullende beschrijving
A ♀ (86)	2 dd 110 mg (AF)	exfoliatieve oesofagitis	één maand, gestopt, herstellende	ziekenhuisopname, 3 dagen. behandeling: gastroscopie, hoge dosering PPI en bloedtransfusie. dabigatran omgezet naar acenocoumarol.
B ♂ (64)	2 dd 150 mg (AF)	oesofagitis	één maand, gestopt, hersteld	behandeld met pantoprazol. twee maanden na staken hersteld.
C ♀ (68)	2 dd 150 mg (AF)	oesofagitis	één maand, gestopt, hersteld	klachten ontstaan na blijven steken van capsule. behandeld met omeprazol. na optreden retrosternale pijn is patiënt zelf gestopt. binnen een week ontstond trombose in arteria basilaris.
D ♀ (77)	2 dd 110 mg (AF)	oesofageale ulcera, reflux- oesofagitis, hernia diaphragmatica, melena	vier dagen, gestopt, herstellende	behandeling: gastroscopie en omeprazol 2 dd 40 mg. dabigatran omgezet naar acenocoumarol.
E ♂ (74)	1 dd 110mg (AF)	oesofageale ulcera	vier jaren, gestopt, herstellende	twee weken ziekenhuisopname wegens dysfagie en gewichtsverlies. behandeling: omeprazol 2 dd 40 mg en fluconazol 1 dd 200 mg.

MELDINGEN VAN OESOFAGITIS EN OESOFAGEALE ULCERA IN SAMENHANG MET HET GEBRUIK VAN DABIGATRAN.

## Literatuur

- GIP database – Drug Information System of the Dutch Health Care insurance Board. (versiedatum: 21-4-2015, geraadpleegd op: 2-7-2015). Via: <https://www.gipdatabank.nl/databank.asp>.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- EPAR – Product Information dabigatran. (versiedatum: 8-2-2015, geraadpleegd op: 1-7-2015). Via: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- KNMP Kennisbank. (geraadpleegd op: 1-7-2015). Via: <https://kennisbank.knmp.nl/>.
- Pharmaceutical oral dosage forms comprising dabigatran etexilate and its pharmaceutically acceptable salts. US 20130177652 A1. (versiedatum: 2015, geraadpleegd op: 1-7-2015). Via: <http://www.google.com/patents/US20130177652>.
- SmPC Asasantin Retard. (versiedatum: 24-12-2013, geraadpleegd op: 1-7-2015). Via: <http://db.cbq-meb.nl/IB-teksten/h21171.pdf>.
- Okada M, Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy* 2012;44 Suppl 2 UCTN:E23-E24.
- Ootani A, Hayashi Y, Miyagi Y. Dabigatran-induced esophagitis. *Clin Gastroenterol.Hepatol.* 2014;12(7):e55-e56.
- Zimmer V, Casper M, Lammert F. Extensive dabigatran-induced exfoliative esophagitis harboring squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2014;46 Suppl 1 UCTN:E273-E274.
- Scheppach W, Meesmann M. [Exfoliative esophagitis while taking dabigatran]. *Dtsch.Med Wochenschr.* 2015;140(7):515-8.
- Singh S, Savage L, Klein M, Thomas C. Severe necrotic esophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. *BMJ.Case.Rep.* 2013;2013.
- Toya Y, Nakamura S, Tomita K, Matsuda N, Abe K, Abiko Y, Orikasa S, Akasaka R, Chiba T, Uesugi N, et al. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics. *J Gastroenterol.Hepatol.* 2015.