

Commissie Praktijk: Dabigatran en oesofagitis

Introductie

Dabigatran is een directe trombineremmer die geregistreerd is voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie bij electieve totale heupvervangende of knieervangende operatie en tevens ter preventie van een CVA en systemische embolie ten gevolge atriumfibrilleren bij patiënten zonder hartklepafwijkingen met één of meer risicofactoren.

Gastro-oesofagitis is een bekende bijwerking van dabigatran die zelden (> 1/10.000, <1/1000) optreedt. De aanwezigheid van oesofagitis verhoogt de kans op gastro-intestinale bloedingen. De combinatie van oesofagitis en het gebruik van een geneesmiddel als dabigatran verhoogt het risico op majeure bloedingen. De productinformatie beveelt aan om te overwegen om bij patiënten met atriumfibrilleren en de aanwezigheid van oesofagitis de dosis van 220mg dabigatran, in te nemen als één capsule van 110mg tweemaal per dag. De toediening van een protonpompremmer kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen.

De productinformatie vermeldt om dabigatran op de volgende wijze in te nemen: “*Pradaxa kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De capsule moet in zijn geheel met een glas water worden doorgeslikt om ervoor te zorgen dat het in de maag wordt afgegeven. Open de capsule niet, kauw er niet op en haal de bolletjes niet uit de capsule omdat dit de kans op bloedingen kan vergroten*”.

Meldingen

In de periode van 22-03-2013 t/m 14-08-2014 ontving Lareb 7 meldingen van oesofageale klachten in samenhang met het gebruik van dabigatran. Twee maal ging het om oesofagitis, één keer om een zweer en vier keer werd er een pijnlijke slokdarm gemeld. Bij vijf meldingen was de patiënt hersteld/herstellende na staken. Bij vier van deze vijf meldingen zijn de klachten behandeld met PPIs.

Tabel 2: Meldingen van hyper- en hypothyroïdie na substitutie van levothyroxine producten

Patient, Number, Sex, Age, Source	Drug, daily dose Indication for use	Concomitant Medication	Suspected adverse drug reaction	Time to onset, Action with drug outcome
A, 180066 ♀, 86 arts in opleiding	dabigatran 110mg atriumfibrilleren	digoxine, colecalfierol, psylliumvezels, furosemide, bisacodyl, lidocainevaseline, hypromellose/dextran7 0, valsartan, levocetirizine, piroxicam, bisoprolol, risedroninezuur, fusidinezuur, rabeprazol, paracetamol/codeïne	exfoliatieve oesofagitis	4 weken gestopt herstellende (+de)
B 153818 ♂, 64 cardioloog	dabigatran 150mg atriumfibrilleren	furosemide, (fenprocoumon), eplerenon, metoprolol, levothyroxine, quinapril	ontsteking oesofagusli jmvlies	1 maand gestopt hersteld (+de)

C 178906 ♀, 72 apotheker	dabigatran 110mg -	atorvastatine, seleensulfide, (acenocoumarol), verapamil, digoxine, fosinopril, mometason, pantoprazol	branderig gevoel in de slokdarm	4 dagen geen verandering onbekend
D, 179493 ♂, 64 patiënt	dabigatran 150mg atriumfibrilleren	omeprazol, fluticason	slokdarm- en maagpijn, hoofdpijn, gevoel van onrust	36 uur gestopt hersteld (+de)
E, 166623 ♀, 94 apotheker	dabigatran 110mg atriumfibrilleren	valsartan, digoxine, furosemide, metoprolol	slokdarmpijn , slikprobleme n, speekselvlo ed	2 dagen gestopt onbekend
F, 153407 ♂, 68 patiënt	dabigatran 75mg hartritmestoornis		pijnlijke slokdarm, slikprobleme n, maagzuur	1 maand gestopt hersteld (+de)
G, 151610 ♀, 77 huisarts	dabigatran 110mg atriumfibrilleren	metoprolol, triamtereen/hydrochlo orthiazide, clomipramine	zweertje op 30cm van tandenrij, kleine hernia diaphragmat ica, melena, refluxoesofa gitis	4 dagen gestopt herstellende (+de)

(+de) = positieve dechallenge

A: Ziekenhuisopname gedurende 3 dagen. De patiënte is behandeld met gastroscopie, hoge dosering PPI en bloedtransfusie. Dabigatran is omgezet op acenocoumarol. Opmerking melder: *“Bij dabigatran is relatief onbekend en staat ook niet in farmaceutisch kompas dat dit middel net als een bisofosfonaat ingenomen moet worden: met veel water en tenminste 30min in rechte positie.”* Wijze van inname onbekend.

B: Patiënt is behandeld met pantoprazol. 2 maanden na het staken hersteld. (NB fenprocoumon is waarschijnlijk geen comedicaatie geweest). Wijze van inname onbekend.

C: Opmerking melder: *“patiënte heeft na inname last van een branderig gevoel in de slokdarm, wat 1 uur na inname weer verdwijnt;*

er wordt voldoende water gedronken bij het innemen”

D: Patiënt is behandeld met tijdelijke extra dosering omeprazol (van 2 naar 4 stuks per dag). Hersteld op de dag van staken. De patiënt geeft aan dat hij beperkt water heeft gebruikt bij het innemen van de capsule (geen vol glas dus). De patiënt nam de capsules 's ochtends bij het ontbijt en 's avonds bij het warme eten in. Hij is niet gaan liggen korte tijd na inname.

E: Patiënte is overgestapt van dabigatran naar apixaban. De precieze wijze van inname valt niet meer te achterhalen bij deze melding.

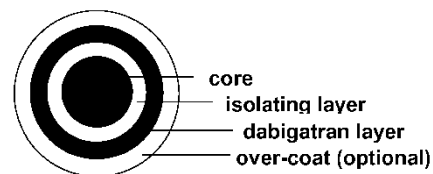
Oudere dementerende patiënte die naar een verpleeghuis is gegaan en inmiddels mogelijk is overleden.

F: De patiënt is weer terug gezet op acenocoumarol en 1 week na stoppen hersteld. De patiënt nam de capsules in met een flink glas water in de ochtend na het tandenpoetsen en voor het slapen gaan. Hij is dus korte tijd na inname gaan liggen.

G: Patiënte is bij MDL-arts geweest en heeft gastroscopie ondergaan. Patiënte is behandeld met omeprazol 2dd40mg en omgezet op acenocoumarol. Wijze van inname onbekend.

Literatuur

Dabigatran capsules bevatten dabigatran etexilaat (prodrug) pellets met een kern van tartaarzuur (=wijnsteenzuur). Deze kern wordt gemaakt van tartaarzuurkristallen (0,4-0,6mm) die worden gesprayd tot 300x met een oplossing van acacia en tartaarzuur in water (zogenaamde powder layering). Hieromheen bevindt zich een isolatielaag (bestaande uit hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC)) [1].



“ Dabigatran etexilate is more consistently absorbed in an acidic milieu in the gastrointestinal tract. Thus, to address potential problems with inconsistent absorption, a formulation was developed containing tartaric acid. A dabigatran etexilate coating is applied onto a tartaric acid core to form tiny pellets (≈1-mm diameter) that are placed in a capsule. A clinical capsule contains hundreds of these pellets, the exact number depending on the dose strength of the capsule. In this way dabigatran etexilate absorption is not dependent on the gastrointestinal acidity of the patient but brings its optimal pH environment with it, reducing variability even with proton pump inhibitor coadministration. [2] After oral administration, dabigatran etexilate is rapidly absorbed and quickly and completely hydrolyzed to its active moiety, dabigatran, by nonspecific ubiquitous esterases in the gut, plasma, and liver. Because bioconversion of dabigatran etexilate begins in the gut, the drug enters the portal vein as a combination of prodrug and active compound. The absolute bioavailability after oral administration of dabigatran etexilate is only ≈6.5%. [1] “

Case reports

In de literatuur zijn drie verschillende case-reports beschreven. Hieronder worden de verschillende case-reports kort samengevat.

Studie	Samenvatting
Okada et al. [3]	Een 79- jarige man met AF. Op de derde dag 10 min na inname dabigatran met 50ml water (1/3 van de gebruikelijke hoeveelheid bij inname) klachten van odynofagie, retrosternale brandende pijn en dysfagie. Twee dagen na het optreden van deze klachten heeft de patiënt een arts geraadpleegd. Endoscopie toonde mucosale vervelling en een maagzweer aan. De patiënt kreeg vloeibaar

	<p>voedsel, dabigatran werd gestopt en hij werd behandeld met rabeprazol. De symptomen verdwenen na 1 week en endoscopie na 1 maand toonde aan dat de vervelling en maagzweer waren verdwenen. De auteurs wijden de klachten toe aan blootstelling van het oesofagale lumen aan tartaarzuur. Met name ouderen zouden een risicogroep vormen t.g.v. het ontbreken van een adequate vloeibare bolus, doordat ze zich vaak in de achteroverliggende houding bevinden en ze een verminderde speekselproductie hebben.</p> <p>De auteurs bevelen aan om dabigatran, met name bij ouderen, met voldoende water in staande positie in te nemen.</p>
Ootani et al. [4]	<p>Deze case-series bevat twee casus beschrijvingen. Beide patiënten werden behandeld met dabigatran 2dd 110mg voor AF. De eerste patiënt betreft een 70 jarige man. Veertien dagen na de start werd hij verwezen naar het ziekenhuis ivm retrosternale pijn en dysfagie. Hij ondervond de klachten meteen na de inname van dabigatran de avond daarvoor. Endoscopy toonde diffuse 'kissing-erosions'. Water lavage tijdens de biopsie veroorzaakte een lineaire scheur in de laesie. Dabigatran werd gestopt en er werd behandeld met rabeprazol. De symptomen verbeterden na enkele dagen en na 5 dagen liet endoscopie herstel zien.</p> <p>De andere casus betreft een 73-jarige man die 4 dagen na de start met dabigatran klachten had van retrosternale pijn en odyndofagie. Endoscopie liet mucosale vervelling zien. Dabigatran werd gestaakt en rabeprazol gestart. De symptomen verdwenen binnen 1 week.</p> <p>De auteurs vermelden dat tartaarzuur bij langdurig contact mogelijk aanleiding kan geven tot weefselschade van de oesofagus. Ze adviseren om de capsules met voldoende water en staand in te nemen en daarna gedurende ten minste 30 min in staande positie te blijven.</p>
Zimmer et al. [5]	<p>Een 90-jarige vrouw presenteert zich bij de SEH met borstpijn en odyndofagie. Ze wordt sinds 6 maanden behandeld met dabigatran voor AF. De patiënte zou zich niet aan de inname-instructies van dabigatran hebben gehouden: inname in staande positie met voedsel of met een 8-ounce glas water. Oesofagusgastroduodenoscopie werd uitgevoerd en er werd exfoliatieve oesophagitis aangetoond. Dabigatran werd gestaakt en de patiënte werd behandeld met PPI. Een herhaalde scopie 3 dagen later liet duidelijke verbetering zien, alhoewel er een verdenking was op esofagaal carcinoom. Een carcinoom werd bevestigd a.d.h.v. histopathologie van biopten. De auteurs concluderen dat een tweede endoscopie na het staken van het geneesmiddel van belangrijke waarde is om andere oesofagale laesies niet onopgemerkt te laten.</p>

Discussie

Mogelijk hangt het optreden van oesofagitis bij het gebruik van dabigatran samen met een schadelijke werking van tartaarzuur op de oesofageale mucosa. Het advies dat in de case-reports wordt genoemd lijkt dan ook terecht. De capsules dienen met een glas water te worden ingenomen in staande positie. Gezien het mechanisme, zou voor dabigatran hetzelfde advies moeten gelden dan voor de bisfosfonaten: "De tablet in zijn geheel doorslikken met een vol glas gewoon leidingwater, terwijl de eerstvolgende 30 minuten na inname de patiënt niet mag gaan liggen." De huidige instructie in de SmPC "*De capsule moet in zijn geheel met een glas water worden doorgeslikt*" lijkt dus onvoldoende ter preventie van oesofagitis. Hier moet minimaal bij worden vermeld dat dit in staande positie dient te gebeuren.

Referenties

1. Pharmaceutical oral dosage forms comprising dabigatran etexilate and its pharmaceutically acceptable salts US 20130177652 A1. Via: <http://www.google.com/patents/US20130177652>

2. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Oct;30(10):1885-9.
3. Okada M, Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy.* 2012;44 Suppl 2 UCTN:E23-4.
4. Ootani A, Hayashi Y, Miyagi Y. Dabigatran-induced esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul;12(7):e55-6.
5. Zimmer V, Casper M, Lammert F. Extensive dabigatran-induced exfoliative esophagitis harboring squamous cell carcinoma. *Endoscopy.* 2014;46 Suppl 1 UCTN:E273-4.