

Dabigatran-induzierte exfoliative Ösophagitis

Eine (noch?) seltene Manifestation von Thoraxschmerzen

Björn Becker, Dorothee Zimmermann, Jan Borovicka

Klinik für Gastroenterologie & Hepatologie, Kantonsspital, St. Gallen

Schlüsselwörter

Dabigatran – exfoliative Ösophagitis – Erosionen Ösophagus – Ulzera Ösophagus

Zusammenfassung

Die Dabigatran-induzierte exfoliative Ösophagitis ist eine weltweit erst sieben Mal in der Literatur beschriebene Nebenwirkung. Aufgrund der zunehmenden Verschreibungspraxis von NOAKs (neuen oralen Antikoagulanzen) ist jedoch mit einer zunehmenden Inzidenz zu rechnen. Der Fallbericht schildert den Kausus einer Patientin mit Thoraxschmerzen sowie den typischen

endoskopischen Befunden einer Dabigatran-induzierten exfoliativen Ösophagitis. Dieser Fall und die vorhandene Literatur zeigen auf, dass bei Patienten unter Dabigatran mit Thoraxschmerzen, neuen oder akzentuierten Refluxbeschwerden bzw. Dysphagie diese spezielle Differentialdiagnose beachtet werden sollte.

Einleitung

Die exfoliative Ösophagitis ist eine ernst zu nehmende, seltene Nebenwirkung von Dabigatran, die sich klinisch mit Dysphagie, neuen bzw. akzentuierten Refluxbeschwerden oder Thoraxschmerzen präsentieren kann [1–5].

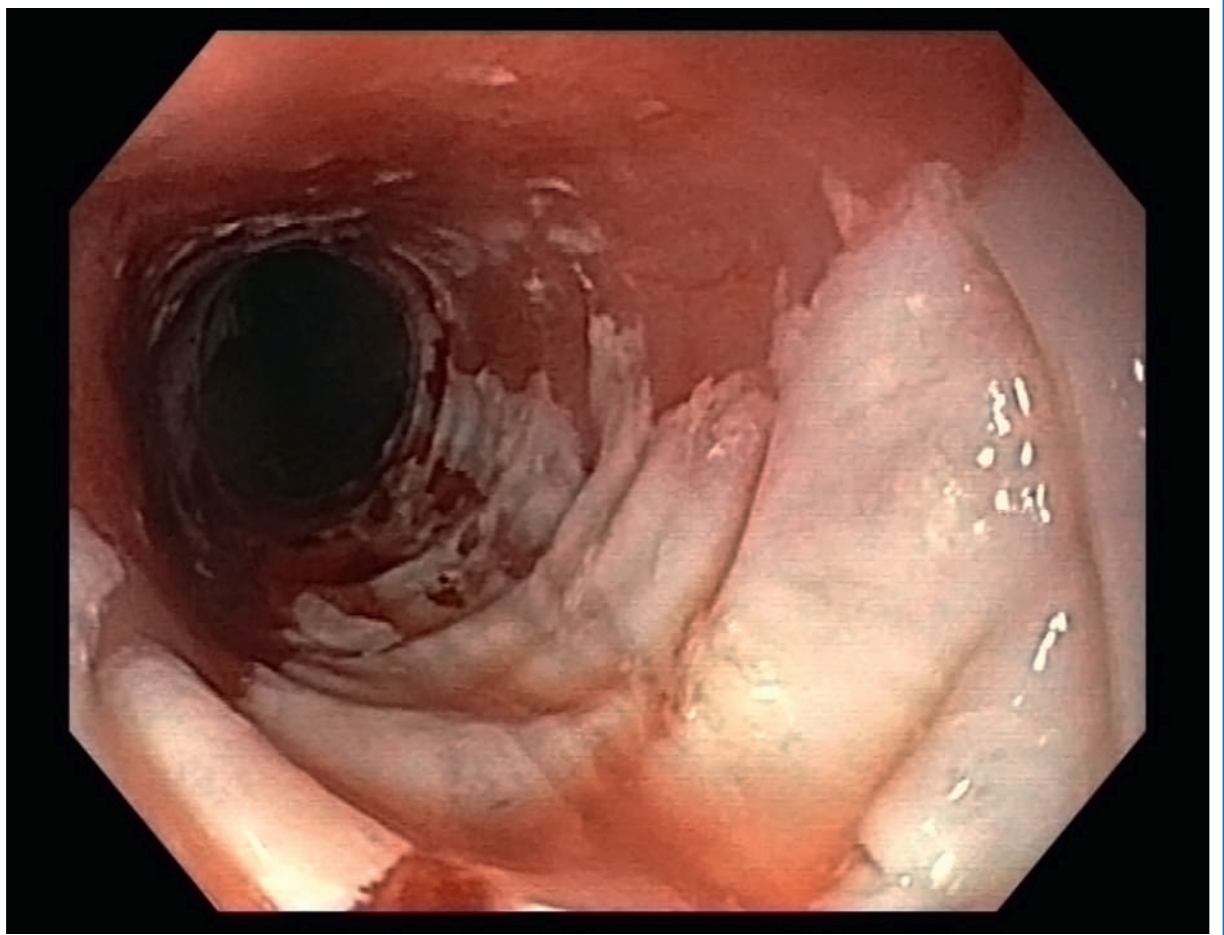


Abbildung 1

Typischer Befund einer longitudinalen exfoliativen Ösophagitis der anterioren und dorsalen Wand des mittleren Ösophagus mit spontaner Abschlüpfung der Mukosa.

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

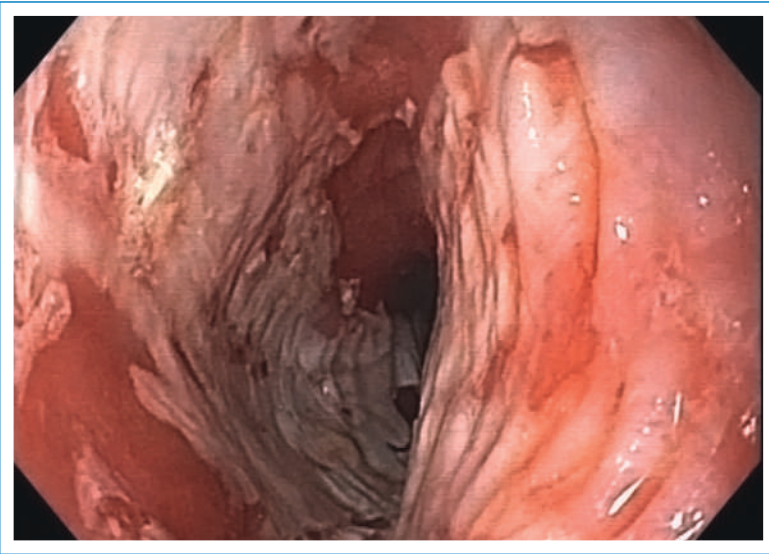


Abbildung 2
Distaler Ösophagus mit Akzentuierung des Befundes und fast zirkumferentiellem Ausmass.

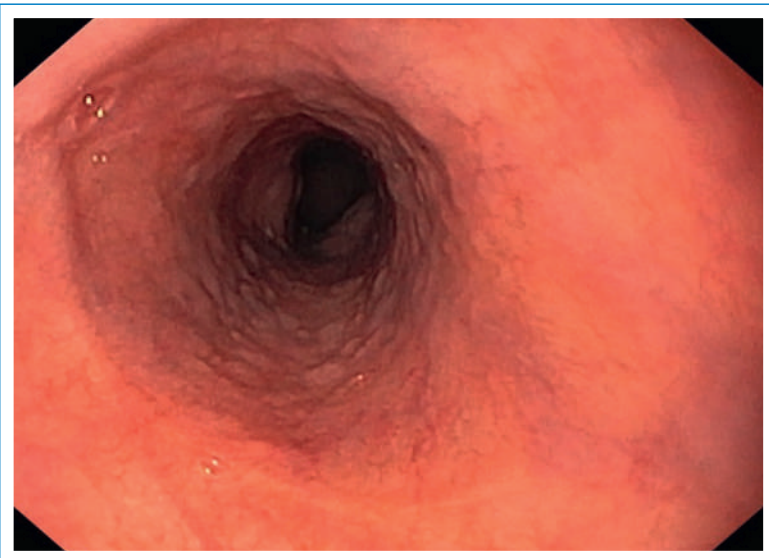


Abbildung 3
Abheilungskontrolle des proximalen Anteils des Ösophagus nach vier Wochen.

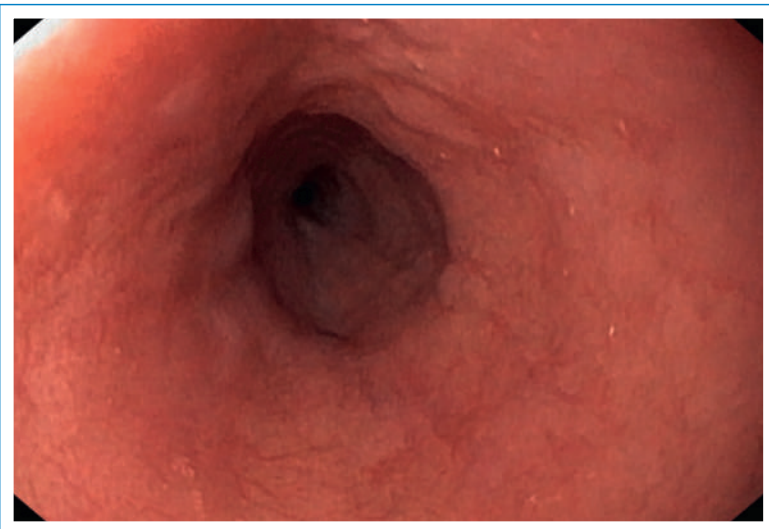




Abbildung 4
Abheilungskontrolle des distalen Anteils des Ösophagus nach vier Wochen.

Fallbeschreibung

Anamnese und klinische Befunde

Eine 80-jährige Patientin wurde uns mit dem Verdacht eines akuten Koronarsyndroms zur weiteren Abklärung und Intervention zugewiesen. Anamnestisch berichtete die Patientin über seit dem Morgen stark akzentuierte, druckartige, retrosternale Schmerzen mit Ausstrahlung in beide Arme sowie in den Rücken. In letzter Zeit sei es gehäuft zu solchen Episoden gekommen, wobei die Intensität der aktuellen Episode am ausgeprägtesten gewesen sei. Elektrokardiographisch zeigte sich bei Aufnahme ein intermittierender Linksschenkelblock sowie laboranalytisch unauffällige kardiale Ischämie-Marker. Der weitere Laborbefund war bis auf eine hypochrome mikrozytäre Anämie unauffällig wie auch ein durchgeführtes konventionelles Röntgenbild des Thorax. Nach Ausschluss einer kardialen Ischämie durch die Kollegen der Kardiologie erfolgte in der differentialdiagnostischen Annahme eines «non-cardiac chest pain» die Zuweisung der Patientin zur Gastroskopie.


Diagnostische Verfahren

Endoskopisch ergab sich das Bild einer longitudinalen exfoliativen Ösophagitis der anterioren und dorsalen Wand des mittleren Ösophagus mit spontaner Abschilferung der Mukosa (Abb. 1 ). Im weiteren Verlauf des Ösophagus kam eine deutliche Akzentuierung des Befundes mit fast zirkumferentiellem Ausmass zur Darstellung (Abb. 2 ). Aufgrund der typischen makroskopischen Präsentation, welche vor kurzem in mehreren «Case reports» beschrieben wurde, sowie der positiven Medikamentenanamnese mit Dabigatran (Pradaxa[®]) stellen wir die Diagnose einer Dabigatran-induzierten exfoliativen Ösophagitis. Histologisch konnte diese Diagnose durch Ausschluss einer eosinophilen, viralen oder bakteriellen Ösophagitis, einer Parakeratose, eines Soors bzw. eines bullösen Pemphigoids als Differentialdiagnosen gestützt werden.

Therapeutische Intervention

Therapeutisch wurde analog den vorliegenden Fallberichten eine hochdosierte Protonenpumpenhemmer-Therapie initialisiert und die Antikoagulation in diesem Fall auf Marcoumar umgestellt.

Follow-up und Outcome

In einer Verlaufsendoskopie nach vier Wochen zeigte sich erfreulicherweise eine vollständige Restitution ad integrum und korrelierend eine deutliche Besserung der klinischen Beschwerden (Abb. 3, 4 .

Diskussion

Im Rahmen der Entwicklung von neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) wie den direkten Thrombin-Inhibitoren Dabigatran (Pradaxa[®]) und Ximelagatran (2006 vom Markt genommen) sowie den direkten Faktor-X-Hemmern wie Apixaban, Rivaroxaban sowie Edoxaban zeichnet sich eine Änderung der Verschreibungspraxis mit Abkehr von den klassischen Coumarin-Präparaten

Tabelle 1

Häufigste Medikamente, welche mit Ösophagus-Ulzerationen assoziiert sind.

Doxycyclin	Ibuprofen	Ornidazol	Clindamycin
Tetrazykline	Naproxen	Calcium-Dobesilat	Rifampicin
Cyproteron	Aspirin	Methylprednisolon	Radioaktives J ¹³¹
Escitalopram	Ciprofloxacin	Eisen-II-Glycin-Sulfat	Lansoprazol
Citalopram	Alendronat	Phenytoin	Dabigatran

Tabelle 2

Risikofaktoren für medikamentös induzierte Ösophagus-Läsionen.

Reduzierte Saliva-Produktion (Alter)	Anticholinerge Medikation
Sicca-Syndrom (Sjögren-Syndrom)	Nicht aufrechte Körperposition
Anatomische Anomalien, welche eine Stenose des Ösophagus bewirken wie Arteria lusoria, Ektasie bzw. Aneurysma des Aortenbogens, vergrößerter linker Ventrikel	Medikamente, welche den Tonus des unteren Ösophagus beeinflussen wie Benzodiazepine, Alpha-Agonisten, Theophyllin, Opiate und Kalziumkanalblocker
Ungenügende Trinkmenge	
Hypomotilität des Ösophagus	
Achalasie	
Strikturen/Stenosen des Ösophagus	

ab. Dabigatran ist als oraler direkter reversibler kompetitiver Thrombin-Inhibitor bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern mit entsprechender Risikokonstellation gemäss CHA₂DS₂-VASC-Score in der Schweiz zugelassen. Der Vorteil von Dabigatran liegt in der einfachen Dosierung ohne Drugmonitoring sowie signifikant weniger Medikamenten-Nahrungsmittel-Interaktionen, die es bei den Coumarin-Präparaten zu beachten galt. Gemäss den bisher vorliegenden Daten ist die Behandlung bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern in Bezug auf die Schlaganfallprävention gleich effektiv.

In der Literatur sind Nebenwirkungen wie Magenschmerzen oder Akzentuierung von Refluxbeschwerden gut dokumentiert, jedoch nach unserer Recherche (PubMed) erst sieben Fälle von einer Dabigatran-induzierten Ösophagitis weltweit beschrieben [1–5]. Der Zeit-

raum von der Initialisierung der Dabigatran-Therapie bis zur klinischen Präsentation ist von fünf Tagen bis sechs Monate dokumentiert [3, 5]. Der erosive Effekt wird auf die Zusammensetzung der Kapsel mit einem weinsäurehaltigen Kern zur Steigerung der Resorption sowie den prolongierten Kontakt mit der Mukosa zurückgeführt. Insgesamt sind in der Literatur mehr als 1000 Fälle von medikamentös induzierten Mukosaläsionen mit über 100 Wirkstoffen beschrieben. Am häufigsten sind Kaliumchlorid, Alendronat und Tetrazykline dafür verantwortlich (Tab. 1 ↻). Aufgrund der zunehmenden Verschreibungspraxis von NOAK zur Antikoagulation ist jedoch mit einer steigenden Inzidenz bei Dabigatran auszugehen, so dass hier insbesondere auf die oben aufgeführten Risikofaktoren (Tab. 2 ↻) geachtet und entsprechende präventive Massnahmen eingeleitet bzw. ein Präparatewechsel evaluiert werden sollte.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Stephan Köppel, Spital Grabs, für die Durchführung der endoskopischen Nachkontrolle und die Überlassung des Bildmaterials.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jan Borovicka
Leitender Arzt Gastroenterologie / Stv. Chefarzt
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
[jan.borovicka\[at\]kssg.ch](mailto:jan.borovicka[at]kssg.ch)

Literatur

- Ootani A, Hayashi Y, Miyagi Y. Dabigatran-induced esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:e55–6. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.010. Epub 2013 Sep 10.
- Izumikawa K, Inaba T, Mizukawa S, Kawai Y, Sakakihara I, Ishikawa S, et al. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2014;111(6):1096–104.
- Okada M, Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. Endoscopy. 2012;44:E23–4.
- Sing S, Savage L, Klein M, Thomas C. Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. BMJ Case Rep. 2013; Apr 22.
- Zimmer V, Casper M, Lammert Fl. Extensive dabigatran-induced exfoliative esophagitis harbouring squamous cell carcinoma. Endoscopy. 2014;46:E273–4.