



## Dabigatranetexilat bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Gemäß internationalen Leitlinien zählen Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon zum Standard in der Prophylaxe bei Vorhofflimmern und hohem thromboembolischen Risiko. Bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko kann Dabigatranetexilat für bestimmte Patienten eine Alternative sein. Vorsicht ist allerdings geboten bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, da für Dabigatranetexilat kein Antidot zur Verfügung steht, bei schweren Blutungen oder dringlicher Operation kann die Wirkung von Dabigatranetexilat nicht gezielt aufgehoben werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Dabigatranetexilat sollte immer eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance (CrCl) durchgeführt werden, da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Überdosierungen mit letalen Blutungen auftreten können. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) ist Dabigatranetexilat kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thrombozytenaggregationshemmern wie z. B. Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel kommt es zu einer erheblichen Steigerung des Blutungsrisikos.

### Indikation

Zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren:

- vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie,
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %,
- symptomatische Herzinsuffizienz  $\geq$  New York Heart Association (NYHA) Klasse 2,
- Alter  $\geq$  75 Jahre,
- Alter  $\geq$  65 Jahre, einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankung oder arterielle Hypertonie.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

- Direkte orale Antikoagulantien haben die Vitamin-K-Antagonisten in INR-adjustierter Dosierung nicht abgelöst als Standardprophylaxe für Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Risiko für Thromboembolien.
- Der Einsatz von bzw. die Umstellung auf Dabigatranetexilat kann erwogen werden:
  - bei schwieriger INR-Einstellung unter Vitamin-K-Antagonisten,
  - bei hohem Risiko für hämorrhagische Insulte oder intrazerebrale Blutungen,
  - bei Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder Interaktionen von Vitamin-K-Antagonisten.
- Eine Ein- bzw. Umstellung auf Dabigatranetexilat sollte nicht erfolgen bei:
  - Patienten, die unter einem Vitamin-K-Antagonisten gut eingestellt sind (INR stabil im therapeutischen Bereich),
  - Zustand nach Myokardinfarkt,
  - Patienten, die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen (Blutungsrisiko nicht kalkulierbar),
  - besonders blutungsgefährdeten Patienten: Für die Situation der Überdosierung und/oder der Notwendigkeit, die Wirkung schnell beenden zu müssen, gibt es zurzeit kein spezifisches Antidot (eine Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten bei einer INR im Zielbereich ist keine

Indikation für eine Umstellung),

- bei Patienten mit einer schlechten Therapieadhärenz.
- Auch Neueinstellungen auf Vitamin K-Antagonisten sind weiterhin zu empfehlen, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko.
- Zu beachten ist die zulassungskonforme Anwendung bei Patienten unter 65 Jahre: nur mit Risikofaktoren (nach Schlaganfall, TIA oder systemischer Embolie; Herzinsuffizienz ( $\geq$  NYHA 2) oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $< 40$  %).
- Im Gegensatz zu Phenprocoumon ist bei Dabigatranetexilat eine zweimal tägliche Einnahme notwendig. Klinische Konsequenzen einer unzureichenden Therapieadhärenz sind bisher nicht bekannt.
- Dabigatranetexilat-Kapseln müssen im Ganzen eingenommen werden. Sie dürfen weder geteilt noch geöffnet werden, da so die Gefahr für Blutungen erhöht werden kann (erhöhte Bioverfügbarkeit).
- Eine regelmäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirksamkeit von Dabigatranetexilat ist mit den Routinegerinnungstests nicht verlässlich möglich, wird andererseits auch als nicht erforderlich angegeben. In Einzelfällen kann eine Überprüfung der Dabigatranwirkung erforderlich sein, um Fehldosierungen zu erkennen. Falls klinisch notwendig, können folgende Bestimmungen durchgeführt werden (6):
  - Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT): Ermöglicht grobe Abschätzung der gerinnungshemmenden Aktivität von Dabigatranetexilat. Unterschiedliche aPTT-Reagenzien zeigen unterschiedliche Sensitivitäten. Insgesamt ist die Sensitivität des aPTT-Tests eingeschränkt, insbesondere bei hohen Dabigatranplasma spiegeln für präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ungeeignet. Sehr hohe PTT-Werte  $> 80$  s direkt vor der Einnahme der nächsten Dosis können allerdings auf eine Überdosierung hinweisen.
  - Thrombinzeit (TZ): Bei therapeutischen Dosen signifikant verlängert; eine im Referenzbereich liegende Thrombinzeit schließt eine antikoagulatorisch relevante Dabigatranwirkung aus.
  - ECT (Ecarin Clotting Time): Direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombininhibitoren; ermöglicht eine sichere Wirkspiegelbestimmung, nicht überall verfügbar.
  - Thromboplastinzeit (INR): Nicht geeignet (keine ausreichende Sensitivität, keine genügende Präzision).
  - Thrombininhibitionstests: Ermöglicht eine exakte Quantifizierung der Dabigatranspiegel.
- Aufgrund seines Wirkprinzips kann Dabigatranetexilat alle thrombinabhängigen Gerinnungstests beeinflussen. Dies muss bei der Interpretation von Gerinnungstests berücksichtigt werden.

## Wirkungsweise (2;8)

Dabigatranetexilat ist ein inaktives Prodrug, das nach oraler Einnahme und Resorption im Plasma und in der Leber durch Esterasen in Dabigatran umgewandelt wird. Dabigatran ist ein direkter reversibler Thrombininhibitor, der sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin sowie die thrombininduzierte Thrombozy-

tenaggregation hemmt. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 6,5 %, Mahlzeiten haben keinen Einfluss darauf. Die Plasmakonzentration  $C_{max}$  wird nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit von Dabigatran liegt bei 14–17 Stunden. Dabigatran wird unverändert zu 85 % über die Nieren ausgeschieden (8).

## Wirksamkeit (2;3)

In der zulassungsrelevanten, randomisierten Phase-III-Studie RELY wurde die Wirksamkeit von Dabigatranetexilat vs. dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien an 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall untersucht. In den Dabigatran-

Armen erhielten die Patienten je 2 x 110 mg bzw. 2 x 150 mg täglich Dabigatranetexilat, im Warfarin-Arm eine INR (2–3) adjustierte Dosis. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug zwei Jahre. Primärer kombinierter Endpunkt war das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie. Als sekundäre Endpunkte wurden Schlaganfall, systemische Embolie und

Tod untersucht. Die Patienten waren im Durchschnitt 71 Jahre alt, die Hälfte aller Patienten hatte zuvor eine Langzeittherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten erhalten. Die gleichzeitige Medikation mit Acetylsalicylsäure (ASS) lag in allen Studienarmen bei ca. 20 %. Der durchschnittliche Anteil des Studienzeitraums, in dem die INR (Warfarin-Arm) innerhalb des therapeutischen Bereiches von 2 bis 3 lag, betrug 64 %. Die Abbruchrate unter Dabigatranetexilat lag nach einem Jahr bei 14,5 % (110 mg) bzw. 15,5 % (150 mg) und unter Warfarin bei 10,2 %. Nach zwei Jahren hatten 20,7 % bzw. 21,2 % der Studienteilnehmer in der Dabigatran-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen, der Anteil in der Warfarin-Gruppe lag bei 16,6 %.

In der höheren Dosierung konnte Dabigatranetexilat bei Patienten mit Vorhofflimmern Schlaganfälle oder thrombotische Embolien (primärer Endpunkt) im Vergleich zu Warfarin signifikant reduzieren (Tab. 1). Signifikant weniger kardiovaskuläre Todesfälle zeigte Dabigatran im Vergleich zu Warfarin in der höheren Dosierung. Bei der Gesamtmortalität war der Unterschied jedoch nicht signifikant (Tab. 2). Unter beiden Dosierungen von Dabigatranetexilat traten lebensbedrohliche Blutungen im Vergleich zu Warfarin signifikant seltener auf, während schwere Blutungen nur unter der niedrigen Dosierung von Dabigatranetexilat seltener waren (Tab. 3). Unter beiden Dosierungen von Dabigatranetexilat nimmt numerisch die Herzinfarktquote zu.

Tabelle 1: Erstes Auftreten von Schlaganfall oder Embolie

|                                | Dabigatranetexilat<br>110 mg 2 x täglich | Dabigatranetexilat<br>150 mg 2 x täglich | Warfarin     |
|--------------------------------|--|--|--------------|
| Patienten (n)                  | 6015                                     | 6076                                     | 6022         |
| Schlaganfall oder Embolie*     | 183 (1,54 %)                             | 134 (1,11 %)                             | 202 (1,71 %) |
| RR** vs. Warfarin (95 % CI***) | 0,90 (0,74–1,10)                         | 0,65 (0,52–0,81)                         | –            |
| p-Wert für Überlegenheit       | 0,2943                                   | 0,0001                                   | –            |

\*jährliche Ereignisrate, \*\*relatives Risiko, \*\*\*Konfidenzintervall

Tabelle 2: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität

|                           | Dabigatranetexilat<br>110 mg 2 x täglich | Dabigatranetexilat<br>150 mg 2 x täglich | Warfarin     |
|---------------------------|--|--|--------------|
| Patienten (n)             | 6015                                     | 6076                                     | 6022         |
| Gesamtmortalität*         | 446 (3,75 %)                             | 438 (3,64 %)                             | 487 (4,13 %) |
| RR vs. Warfarin (95 % CI) | 0,91 (0,80–1,03)                         | 0,88 (0,77–1,00)                         | –            |
| p-Wert                    | 0,1308                                   | 0,0517                                   | –            |
| vaskuläre Mortalität*     | 289 (2,43 %)                             | 274 (2,28 %)                             | 317 (2,69 %) |
| RR vs. Warfarin (95 % CI) | 0,90 (0,77–1,06)                         | 0,85 (0,72–0,99)                         | –            |
| p-Wert                    | 0,2081                                   | 0,0430                                   | –            |

\*jährliche Ereignisrate

Tabelle 3: Blutungen

|                              | Dabigatranetexilat<br>110 mg 2 x täglich | Dabigatranetexilat<br>150 mg 2 x täglich | Warfarin     |
|------------------------------|--|--|--------------|
| Patienten (n)                | 6015                                     | 6076                                     | 6022         |
| schwere Blutungen*           | 342 (2,87 %)                             | 399 (3,32 %)                             | 421 (3,57 %) |
| RR vs. Warfarin (95 % CI)    | 0,80 (0,70–0,93)                         | 0,93 (0,81–1,07)                         | –            |
| p-Wert                       | 0,003                                    | 0,31                                     | –            |
| lebensbedrohliche Blutungen* | 147 (1,24 %)                             | 179 (1,49 %)                             | 218 (1,85 %) |
| RR vs. Warfarin (95 % CI)    | 0,67 (0,54–0,82)                         | 0,80 (0,66–0,98)                         | –            |
| p-Wert                       | < 0,001                                  | 0,03                                     | –            |

\*jährliche Ereignisrate

Gegenüber Warfarin (0,64 %) war die jährliche Myokardinfarktquote für Dabigatranetexilat auf 0,82 % in der niedrigeren (RR 1,29 [0,96–1,75]; p = 0,09) bzw. 0,81 % in der höheren Dosierung

(RR 1,27 [0,94–1,71]; p = 0,12) nicht signifikant erhöht. In einer Metaanalyse von sieben Studien wurde eine signifikante Infarktzunahme unter Dabigatran gezeigt (9).

Die Kosten für eine Behandlung mit Dabigatranetexilat sind ca. 20 mal höher als bei Phenprocoumon.

| Antikoagulantien           |                                      |                               |                             |                                  |
|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Wirkstoff                  | Präparat                             | DDD-Angaben (mg) <sup>1</sup> | Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup> | Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup> |
| Oraler Faktor-II-Inhibitor |                                      |                               |                             |                                  |
| Dabigatranetexilat         | Pradaxa® 110 mg /150 mg Hartkapseln  | 220                           | 300<br>220 <sup>4</sup>     | 1117,63<br>1165,81               |
| Oraler Faktor-Xa-Inhibitor |                                      |                               |                             |                                  |
| Rivaroxaban                | Xarelto® 15 mg / 20 mg Filmtabletten | 10                            | 20<br>15 <sup>4</sup>       | 1026,95<br>1026,95               |
| Apixaban                   | Eliquis® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten | 5                             | 10<br>5 <sup>4</sup>        | 1279,69<br>1323,73               |
| Vitamin-K-Antagonisten     |                                      |                               |                             |                                  |
| Phenprocoumon              | Generikum, 3 mg Tabletten            | 3                             | 3 <sup>5</sup>              | 56,65 <sup>6,7</sup>             |

Stand Lauertaxe: 01.02.2013

<sup>1</sup>Nach (7); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Dosierung für besondere Patientengruppen; <sup>5</sup>Erhaltungsdosis bei INR-Wert im angestrebten therapeutischen Bereich, sie ist durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit (INR) zu überwachen und individuell anzupassen; <sup>6</sup>Kosten für Erhaltungsdosis, Initialdosis (1. Tag 6–9 mg, 2. Tag 6 mg) wurde bei der Kostenberechnung nicht berücksichtigt; <sup>7</sup>Kosten für die INR-Bestimmung sind nicht enthalten.

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (2;3;8;10;11)

### □ Hinweise zur sicheren Anwendung von Dabigatranetexilat

- Zur Gewährleistung einer sicheren und wirksamen Anwendung von Dabigatranetexilat wurde dem pharmazeutischen Hersteller von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auferlegt, allen verordnenden Ärzten Schulungsmaterial bzw. indikationsspezifische Ratgeber sowie einen Patientenausweis, der beim erstmaligen Verordnen von Dabigatranetexilat jedem Patienten ausgehändigt werden soll, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial soll das Bewusstsein für das potenzielle Blutungsrisiko während einer Behandlung mit Dabigatranetexilat erhöhen und eine Anleitung zum Umgang mit diesem Risiko geben.
- Patienten sind aufzuklären über:
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt zu konsultieren ist,
  - die Bedeutung der Therapieadhärenz,
  - die Notwendigkeit, den Patientenausweis immer mit sich zu führen,
  - die Notwendigkeit, vor jedem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Dabigatranetexilat hinzuweisen.
- Der Patientenausweis soll die folgenden wichtigsten Sicherheitshinweise enthalten:
  - Anzeichen und Symptome von Blutungen sowie Umstände, unter denen ein Arzt aufzusuchen ist,
  - die Bedeutung der Compliance,
  - die Notwendigkeit, den Patientenausweis immer bei sich zu tragen,
  - die Notwendigkeit, vor jeglichem Eingriff den behandelnden Arzt auf die Einnahme von Dabigatranetexilat hinzuweisen.

## □ Warnhinweise

- Ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko ist zu beachten bei:
  - Patienten > 75 Jahre,
  - mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min),
  - gleichzeitiger Behandlung mit einem P-Glykoproteininhibitor,
  - geringem Körpergewicht (< 50 kg),
  - gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Serotoninaufnahmehemmern,
  - angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen,
  - Thrombozytopenie oder funktionellen Thrombozytendefekten,
  - aktiven gastrointestinalen Ulzera,
  - kürzlich aufgetretener gastrointestinaler Blutung,
  - kürzlich durchgeführter Biopsie oder kürzlich aufgetretenem schweren Trauma,
  - kürzlich aufgetretener intrakranieller Blutung,
  - chirurgischen Eingriffen an Gehirn, Rückenmark oder Augen,
  - bakterieller Endokarditis.

- relevante Blutung
  - lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch, evtl. chirurgische Intervention oder Wundversorgung
  - Flüssigkeitsersatz (ausreichende Diurese!)
  - Therapieversuch mit Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG und Tranexamsäure (3 x 1 g oral oder 20 mg/kg KG 4x täglich – nur innerhalb der ersten 24 Stunden)
- bedrohliche Blutung
  - Maßnahmen wie bei geringfügiger und relevanter Blutung
  - 100 µg (5 KIE)/kg KG rekombinanter Faktor VIIa (Novoseven®) oder 50 IE/kg KG aktivierte Prothrombinkomplex-Präparate (FEIBA)
  - Hämodialyse, evtl. Hämofiltration mit Passage über Aktivkohle, insbesondere bei Nierenversagen

## □ Präoperative Maßnahmen (4;13)

- hohes Blutungsrisiko
  - Dabigatranetexilat absetzen, akute Eingriffe möglichst bis mindestens 12 Stunden nach der letzten Dosis verschieben.
- niedriges Blutungsrisiko (z. B. Kataraktoperationen, Koronarangiographie, ambulante zahnärztliche Operationen)
  - Letztmalige Dabigatraneeinnahme am Abend vor dem Eingriff und Wiederaufnahme der Dabigatraneeinnahme 4–6 h nach dem Eingriff. Sollte postoperativ eine längere Unterbrechung der Dabigatraneeinnahme erforderlich werden, sollte – sofern möglich – ein parenterales Antikoagulans eingesetzt werden.

## □ Vorgehen bei Blutungen unter Dabigatranetexilat (4;6;12)

- geringfügige Blutung
  - lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch
  - Wirkspiegelkontrolle
  - Therapiepause und/oder Dosisanpassung

Regeln zum Absetzen vor elektiven invasiven oder chirurgischen Eingriffen

| Nierenfunktion<br>(CrCl in ml/min) | geschätzte<br>Halbwertszeit<br>(Stunden) | Zeitpunkt für das Absetzen von Dabigatranetexilat vor einem<br>elektiven Eingriff |                                   |
|------------------------------------|--|---|-----------------------------------|
|                                    |  | hohes Blutungsrisiko oder<br>größerer Eingriff                                    | Standardrisiko                    |
| ≥ 80                               | ca. 13                                   | 2 Tage vorher   | 24 Stunden vorher                 |
| ≥ 50 bis < 80                      | ca. 15                                   | 2–3 Tage vorher   | 1–2 Tage vorher                   |
| ≥ 30 bis < 50                      | ca. 18                                   | 4 Tage vorher   | 2–3 Tage vorher<br>(> 48 Stunden) |

## □ Wechselwirkungen

- starke P-Glykoproteininhibitoren (z. B. Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol und Clarithromycin) (erhöhter Dabigatranplasma-spiegel)
- P-Glykoproteininduktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin) (verringertes Dabigatranplasma-spiegel)

## □ Kontraindikationen

- Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen (14)
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ )
- akute klinisch relevante Blutung
- Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen
- spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase
- Beeinträchtigung der Leberfunktion, Lebererkrankung
- gleichzeitig systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

| Nebenwirkungen                          |  |
|---|--|
| häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )         | Anämie, Nasenbluten, gastrointestinale Blutung, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, abnorme(r) Leberfunktion/Leberfunktionstest   |
| gelegentlich ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) | Hämoglobin vermindert, Thrombozytopenie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Hautausschlag, Pruritus, intrakranielle Blutungen, Hämatom, Hämoptyse, rektale/hämorrhoidale Blutung, gastrointestinale Ulzera, Gastroösophagitis, gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Dysphagie, ALT/AST erhöht, Hautblutung, urogenitale Blutung, Hämaturie, Blutung am Inzisionsort |
| selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )    | Hämatokrit vermindert, Urtikaria, Leberenzyme erhöht, Hyperbilirubinämie, Hämarthrose, Blutung an der Injektionsstelle, Blutung an der Eintrittsstelle eines Katheters   |



## Hinweise zu besonderen Patientengruppen

|  |   |
|--|---|
| Ältere Patienten                             | <p>Patienten &gt; 75 Jahre: Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung und mindestens einmal jährlich durch die Bestimmung der CrCl überprüfen, sowie abhängig von der Klinik mit möglicher Einschränkung der Nierenfunktion (z. B. Exsikkose im Rahmen einer Pneumonie) und neuer Komedikation.</p> <p>Patienten 75–80 Jahre: 300 mg/d. In Einzelfällen bei niedrigem thromboembolischen Risiko und hohem Blutungsrisiko Reduktion der Tagesdosis auf 220 mg.</p> <p>Patienten &gt; 80 Jahre: 220 mg/d wegen erhöhten Blutungsrisikos (ggf. Labordiagnostik zur Erfassung der Dabigatrandosis).</p>  |
| Kinder und Jugendliche                       | Keine Zulassung.  |
| Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion | <p>Vor einer Behandlung bei allen Patienten Nierenfunktion durch Bestimmung der CrCl überprüfen.</p> <p>Während der Behandlung die Nierenfunktion mindestens einmal jährlich oder in klinischen Situationen überprüfen, in denen eine Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist.</p> <p>Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl &lt; 30 ml/min): Kontraindiziert.</p> <p>Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min): Reduzierung der Dosis auf 220 mg/d bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko.</p> <p>Leicht beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 50–80 ml/min): In der Regel keine Dosisanpassung erforderlich (abhängig von der Klinik mit möglicher Einschränkung der Nierenfunktion über einen längeren Zeitraum z. B. Exsikkose im Rahmen einer Pneumonie und neue Komedikation, ggf. Labordiagnostik zur Erfassung der Dabigatrandosis).</p> |
| Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion  | Patienten mit Erhöhung der Leberenzymwerte über das Zweifache des oberen Grenzwertes des Normbereichs: Anwendung nicht empfohlen.   |
| Anwendung bei Schwangeren und Stillenden     | Keine Anwendung.  |

1. National Institute for Health and Clinical Excellence: Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 249; [guidance.nice.org.uk/ta249](http://guidance.nice.org.uk/ta249). Issued March 2012.
2. EMA: Pradaxa®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000829/WC500110875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf). Stand: 23. August 2011. Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
4. Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Version 1.0. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Berlin: AkdÄ, 2012.
5. Camm AJ, Lip GY, De CR et al.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385-1413.
6. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Notfallmanagement bei Patienten mit Blutungen unter einer Therapie mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) – Blutungsmanagement bei Patienten unter einer Pradaxa-Therapie. Stand: Februar 2012.
7. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Berlin: DIMDI, 2013.
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: August 2012.
9. Uchino K, Hernandez AV: Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
10. EMA: Pradaxa®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000829/WC500131783.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500131783.pdf). Stand: 4. September 2012. Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.
11. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: August 2012.
12. PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency – New Zealand Government: Guidelines for management of bleeding with dabigatran – for possible inclusion into local management protocols: <http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatran%20bleeding%20management.pdf>. Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.
13. PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency – New Zealand Government: Guidelines for testing and perioperative management of dabigatran – for possible inclusion into local management protocols: <http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatran%20testing%20and%20perioperative%20management.pdf>. Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.
14. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Pradaxa® (Dabigatranetexilat): Wichtige sicherheitsrelevante Information: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130109.pdf>. Rote-Hand-Brief vom 7. Januar 2013. Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.