

Pradaxa[®] (Dabigatranetexilat)

RATGEBER FÜR ÄRZTE

NR. 001-07 | STAND JANUAR 2023

Dieser Ratgeber enthält Empfehlungen zur Minimierung des Blutungsrisikos bei Anwendung von Pradaxa[®] Kapseln

- Indikationen
- Kontraindikationen
- Dosierung
- Art der Anwendung
- Spezielle Patientengruppen mit möglicherweise höherem Blutungsrisiko
- Perioperatives Management
- Gerinnungstests und deren Interpretation
- Überdosierung
- Management von Blutungskomplikationen
- Pradaxa[®] Patientenausweis und -beratung

Dieser Ratgeber für Ärzte ersetzt nicht die Pradaxa[®] Fachinformation.¹

Erstellt in Anlehnung an den Risk Management Plan für Pradaxa[®] der European Medicines Agency und der Schweizer Pradaxa[®] Fachinformation.¹

INHALT

INDIKATIONEN.....	3
KONTRAINDIKATIONEN	3
DOSIERUNG.....	4
UMSTELLUNG	7
ART DER ANWENDUNG.....	9
SPEZIELLE PATIENTENGRUPPEN MIT MÖGLICHERWEISE HÖHEREM BLUTUNGSRISIKO	9
PERIOPERATIVES MANAGEMENT.....	11
GERINNINGSTESTS UND DEREN INTERPRETATION.....	13
ÜBERDOSIERUNG	15
MANAGEMENT VON BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN.....	15
PRADAXA® PATIENTENAUSWEIS UND -BERATUNG.....	15

➔ INDIKATIONEN

- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern.
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie nach vorhergehender Behandlung mit fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin für 5 Tage und Prävention der rezidivierenden tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie




KONTRAINDIKATIONEN

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Dabigatran oder Dabigatranetexilat oder eines der Hilfsstoffe des Präparats;
- Schwere Niereninsuffizienz ($Cl_{krea} < 30$ ml/min);
- Komedikation mit P-gp Inhibitoren wie Chinidin, Dronedaron, Ritonavir, Tipranavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ciclosporin und Tacrolimus sowie die systemische Behandlung mit Ketoconazol oder Itraconazol;
- Manifestation von Blutungen, Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder mit spontan oder medikamentös beeinträchtigter Hämostase;
- Organläsionen mit dem Risiko klinisch relevanter Blutungen einschliesslich hämorrhagischer zerebrovaskulärer Insult in den letzten 6 Monaten;
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt (Leberinsuffizienz CHILD PUGH A, B, C);
- Künstlicher Herzklappenersatz



DOSIERUNG¹

Dosisempfehlung

 Pradaxa® 150 mg 2x tgl. (1-0-1)

Vorbeugung gegen Schlaganfall und systemische Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren

Pradaxa® 150 mg zweimal täglich

 ≥ 5 Tage  Pradaxa® 150 mg 2x tgl. (1-0-1)

Behandlung der tiefen Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE)


Pradaxa® 150 mg zweimal täglich nach vorausgegangener mindestens fünftägiger Behandlung einer akuten TVT, je nach klinischer Situation, mit fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin

Prävention der rezidivierenden tiefen Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE)

Pradaxa® 150 mg zweimal täglich

Es liegt keine Erfahrung für die initiale Behandlung der Venenthrombose und/oder Lungenembolie mit Pradaxa® vor. Die Behandlung sollte, je nach klinischer Situation, mit fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin begonnen werden.

Dosisempfehlung – Reduzierte Dosierung

 Pradaxa® 110 mg 2x tgl. (1-0-1)

Dosisreduzierung empfohlen

- Patienten ≥80 Jahre
- Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (Cl_{creo} 30-50 ml/min)
- Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (Cl_{creo} 30-50 ml/min), die gleichzeitig Amiodaron oder Verapamil erhalten

Pradaxa® 110 mg zweimal täglich

Dosisreduzierung in Betracht zu ziehen

- Patienten zwischen 75 und 80 Jahren
- Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (siehe Tabelle 1, s.10)

Eine Pradaxa®-Tagesdosis von 220 mg in Form von Pradaxa® 110 mg zweimal täglich kann in Betracht gezogen werden

Anwendungsdauer

Vorbeugung gegen Schlaganfall und systemische Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren

Die Schweizer Fachinformation zu Pradaxa® macht zur Anwendungsdauer keine Angabe.

Behandlung der TVT und/oder LE

Die Behandlung sollte im Anschluss an die Behandlung mit fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin (s.o.) bis zu sechs Monate fortgesetzt werden.

Prävention der TVT und/oder LE

Entsprechend dem individuellen Patientenrisiko kann die Behandlung auch lebenslang fortgesetzt werden.

Empfehlung zur Nierenfunktions-überprüfung bei allen Patienten

- Vor dem Beginn der Behandlung mit Pradaxa® sollte die Nierenfunktion durch Bestimmung der Kreatinin-Clearance ($Cl_{\text{Kreat}}^{\text{e}})$ mittels der Cockcroft-Gault* Methode überprüft werden, um Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($Cl_{\text{Kreat}}^{\text{e}} < 30 \text{ ml/min}$) auszuschließen.
- Die Nierenfunktion sollte ebenfalls bestimmt werden, wenn während der Behandlung eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird (z. B. Hypovolämie, Dehydratation, verschiedene Begleitmedikamente etc.).
- Die Nierenfunktion muss regelmässig kontrolliert werden.
- Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ($Cl_{\text{Kreat}}^{\text{e}} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) sollte die Nierenfunktion mindestens einmal jährlich kontrolliert werden. Bei diesen Patienten sollte die Dosis auf zweimal 110 mg täglich reduziert werden (siehe oben). Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ($Cl_{\text{Kreat}}^{\text{e}} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$), die gleichzeitig Amiodaron oder Verapamil erhalten, sollte die Dosis auf zweimal 110 mg täglich reduziert werden (siehe oben) und die Patienten sollten engmaschig bezüglich Nierenfunktion und Auftreten von Blutungen überwacht werden.
- Bei älteren Patienten (75 – 80 Jahre) sollte in Abhängigkeit der klinischen Situation (z. B. Hypovolämie, Dehydratation, verschiedene Begleitmedikamente etc.) die Kreatinin-Clearance häufiger untersucht werden.

*Cockcroft-Gault-Formel:

Für Kreatinin in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{Alter (Jahre)}) \times \text{Gewicht (kg)}}{\times 0,85 \text{ wenn weiblich}}$$

$$72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}$$

Für Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{Alter (Jahre)}) \times \text{Gewicht (kg)}}{\times 0,85 \text{ wenn weiblich}}$$

$$\text{Serum-Kreatinin } (\mu\text{mol/l})$$



UMSTELLUNG

Umstellung der Behandlung von Pradaxa® auf parenterale Antikoagulanzen

Es wird empfohlen, nach der letzten Dosis Pradaxa® vor der Umstellung auf ein parenteral zu verabreichendes Antikoagulans 12 Stunden abzuwarten.



Umstellung von parenteraler Antikoagulation auf Pradaxa®

Die Behandlung sollte mit Pradaxa® 0–2 Stunden vor dem Zeitpunkt eingeleitet werden, an dem die nächste Dosis des jeweils anderen Arzneimittels geplant gewesen wäre. Im Falle einer Dauerbehandlung, je nach klinischer Situation mit fraktioniertem oder unfractioniertem Heparin, sollte mit der Behandlung zum Zeitpunkt des Absetzens der Dauerbehandlung begonnen werden.



Umstellung von Pradaxa® auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

Der Behandlungsbeginn mit dem Vitamin K-Antagonisten sollte anhand der Cl_{creo} festgelegt werden:

- $Cl_{\text{creo}} \geq 50$ ml/min: Behandlungsbeginn mit dem Vitamin-K-Antagonisten 3 Tage vor dem Absetzen von Pradaxa®
- $Cl_{\text{creo}} \geq 30$ bis < 50 ml/min: Behandlungsbeginn mit dem Vitamin-K-Antagonisten 2 Tage vor dem Absetzen von Pradaxa®



Da Pradaxa® die International Normalised Ratio (INR) Werte beeinflussen kann, zeigt sich die Wirkung des Vitamin K-Antagonisten im INR Test nur dann, wenn der Test frühestens zwei Tage nach Abbruch der Pradaxa®-Behandlung durchgeführt wird. Bis zu diesem Zeitpunkt sollten die INR Werte mit Vorsicht interpretiert werden.

Umstellung von Vitamin K-Antagonisten auf Pradaxa®

Eine Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten sollte beendet werden. Die Anwendung von Pradaxa® kann erfolgen, sobald der INR Wert $< 2,0$ ist.



Kardioversion

Die Patienten können während der Kardioversion unter Behandlung mit Pradaxa® bleiben.

Perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, können mit Pradaxa in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern

behandelt werden, nachdem eine Hämostase erreicht wurde.

Katheterablation bei Vorhofflimmern

Während der Behandlung mit Pradaxa® 150 mg zweimal täglich kann eine Katheterablation durchgeführt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Pradaxa® ist nicht erforderlich. Zur Behandlung mit Pradaxa® 110 mg zweimal täglich liegen keine Daten vor.

ART DER ANWENDUNG

Pradaxa® ist zur oralen Einnahme bestimmt.

- Die Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Pradaxa® sollte unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden, um die Freisetzung im Magen zu gewährleisten.
- Kapseln nicht öffnen. Ein Öffnen der Kapseln und Einnahme des Inhalts ohne Kapselhülle sowie Kauen der Kapseln kann das Blutungsrisiko erhöhen.



Spezielle Patientengruppen mit möglicherweise höherem Blutungsrisiko

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (siehe Tabelle 1, s.10) sollten engmaschig auf klinische Anzeichen für eine Blutung oder Anämie durch Kontrolle des Hämoglobins (Hb) und Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl überwacht werden, besonders wenn mehrere Risikofaktoren zusammen vorliegen. Bei solchen Patienten ist Pradaxa® mit Vorsicht anzuwenden; es kann eine Tagesdosis von 220 mg in Form von 110 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden (siehe oben). Wie alle Antikoagulanzen ist auch Pradaxa® bei Patienten mit stark erhöhtem Blutungsrisiko kontraindiziert. Im Falle eines unerklärlichen Abfalls des Hämoglobin- und/oder Hämatokrit-Wertes oder des

Blutdrucks sollte nach einer Blutungsstelle gesucht werden. Ein Blutgerinnungstest (siehe Abschnitt zu Gerinnungstests und deren Interpretation) könnte helfen. Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer übermäßigen Dabigatran-Exposition zu identifizieren. Bei Auftreten einer klinisch relevanten Blutung sollte die Behandlung unterbrochen werden. Wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind®, Idarucizumab) zur Verfügung.

Tabelle 1*: Risikofaktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen:

Pharmakodynamische und -kinetische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 75 Jahre
Faktoren, welche die Dabigatran-Plasmaspiegel erhöhen	<ul style="list-style-type: none"> • Mittelschwere Niereninsuffizienz (Cl_{creo} 30-50 ml/min)[†] • Gleichzeitige Behandlung mit P-Glykoproteinhemmern (siehe die im Abschnitt „Kontraindikationen“ genannten sowie weitere, beispielsweise Amiodaron, Verapamil) • Ticagrelor • Niedriges Körpergewicht (< 50 kg)
Pharmakodynamische Wechselwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel • NSAID • SSRIs oder SNRIs[†] • Weitere Arzneimittel, welche die Hämostase beeinträchtigen können
Krankheiten/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen • Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte • Ösophagitis, Gastritis oder gastro-ösophagealer Reflux • Aktive Magen-Darm-Geschwüre • Magen-Darm-Blutung in der jüngeren Vergangenheit • Biopsie oder schweres Trauma in der jüngeren Vergangenheit • Intrakranielle Blutung in der jüngeren Vergangenheit • Hirn-, Wirbelsäulen- oder Augenoperation • Bakterielle Endokarditis

* Die Angaben zur reduzierten Dosierung für besondere Patientengruppen finden Sie im Abschnitt „Dosierung“.

† Cl_{creo} : Kreatinin-Clearance; SSRIs = Selektive Serotonin Re-Uptake-Hemmer; SNRIs = Serotonin Noradrenalin Re-Uptake-Hemmer.

PERIOPERATIVES MANAGEMENT

Chirurgische und invasive Eingriffe

Für Patienten, die mit Pradaxa® behandelt werden und bei denen ein chirurgischer oder invasiver Eingriff durchgeführt wird, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Deshalb kann bei solchen Eingriffen ein vorübergehendes Absetzen von Pradaxa® erforderlich sein.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Dabigatran-Clearance verlängert sein. Dies sollte vor der Durchführung von Eingriffen berücksichtigt werden.

Notfalloperationen oder dringende Eingriffe

Die Anwendung von Pradaxa® sollte vorübergehend unterbrochen werden. Wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind®, Idarucizumab) für Pradaxa® zur Verfügung.[‡]

Durch die Aufhebung der Dabigatran-Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung ausgesetzt. Die Behandlung mit Pradaxa® kann 24 Stunden nach Anwendung von Praxbind® (Idarucizumab) wieder aufgenommen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

Subakute chirurgische Eingriffe/Operationen

Die Anwendung von Pradaxa® sollte vorübergehend unterbrochen werden. Ein Eingriff sollte, wenn möglich, frühestens 12 Stunden nach der letzten Dosis erfolgen. Wenn der Eingriff nicht verschoben werden kann, kann ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen. Das Blutungsrisiko und die Dringlichkeit des Eingriffs sollten gegeneinander abgewogen werden (Angaben zur Kardioversion siehe oben).

Elektive Operationen

Pradaxa® sollte, wenn möglich, mindestens 24 Stunden vor einem invasiven oder chirurgischen Eingriff abgesetzt werden. Bei Patienten mit einem höheren Blutungsrisiko oder bei grösseren Eingriffen, bei denen eine völlig intakte Hämostase erforderlich ist, kann es notwendig sein, die Anwendung von Pradaxa® 2-4 Tage vor dem Eingriff zu beenden.

Tabelle 2 (s.12) fasst die Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen zusammen.

Tabelle 2: Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen

Nierenfunktion (Cl_{CRG} in ml/min)	Geschätzte Halbwertszeit (Stunden)	Pradaxa® sollte vor einem elektiven Eingriff abgesetzt werden	
		Hohes Blutungsrisiko oder 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 (> 48 Stunden)

Spinalanästhesie/Epiduralanästhesie/ Lumbalpunktion

Prozedere wie die Spinalanästhesie erfordern eine intakte hämostatische Funktion. Die Platzierung und das Ziehen eines Katheters haben das gleiche Blutungsrisiko. Bei liegendem spinalem oder epiduralem Katheter kann Dabigatran nicht verabreicht werden. Das Risiko von Spinal- oder Epiduralhämatomen kann bei traumatischer oder wiederholter Punktion und bei längerem Einsatz von Epiduralkathetern erhöht sein. Nach dem Entfernen eines Katheters ist bis zur Einnahme der ersten Pradaxa®-Dosis ein Abstand von mindestens 2 Stunden einzuhalten. Bei diesen Patienten sind häufige Kontrollen auf neurologische Anzeichen und Symptome von Spinal- oder Epiduralhämatomen erforderlich.

GERINNINGSTESTS UND DEREN INTERPRETATION

Während der Therapie mit Pradaxa® ist normalerweise keine routinemässige Überwachung durch Gerinnungstests erforderlich.^{1,3,4}

Besteht ein Blutungsrisiko oder der Verdacht einer Überdosierung oder handelt es sich um einen Patienten, der Pradaxa® erhält und als Notfall in die Klinik eingeliefert wird, kann es von Vorteil sein, den Gerinnungsstatus zu ermitteln.

- Dilute Thrombin Time (dTT), Thrombin Time (TT), Ecarin Clotting Time (ECT)**
 Es besteht eine nahe Korrelation zwischen der Dabigatran-Plasmakonzentration und dem Grad der antikoagulierenden Wirkung^{1,2}. Für die quantitative Bestimmung der Konzentration von Dabigatran im Plasma wurden mehrere kalibrierte Testmethoden entwickelt, die auf der verdünnten Thrombinzeit (dTT = diluted thrombin time) basieren.⁵⁻⁸ Eine dTT von **> 200 ng/ml Dabigatran Plasmakonzentration vor der Einnahme der nächsten Dosis** kann auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen.¹ Ein normaler Messwert für die dTT weist auf die Abwesenheit eines klinisch relevanten gerinnungshemmenden Effekts von Dabigatran hin. TT und ECT können hilfreiche Informationen liefern. Diese Tests sind jedoch nicht standardisiert.
- International Normalised Ratio (INR)**
 Die INR ist bei mit Pradaxa® behandelten Patienten nicht verlässlich und sollte daher nicht verwendet werden.
- Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)**
 Die aPTT kann eine ungefähre Abschätzung über das Ausmass der Gerinnungshemmung liefern. Allerdings ist sie nicht geeignet, um die gerinnungshemmende Wirkung präzise zu quantifizieren.

Tabelle 3: Grenzwerte der Gerinnungstests im Tal Spiegel (d.h., vor Einnahme der nächsten Dosis gemessen), die mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sein können. Bitte beachten: in den ersten 2-3 Tagen nach einem chirurgischen Eingriff können falsch hohe Werte zu beobachten sein.^{2,3}

Test (Talspiegelmessung)	
aTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-faches der oberen Norm]	> 3
aPTT [x-faches der oberen Norm]	> 2
INR	sollte nicht gemessen werden

Zeitpunkt: Die Gerinnungsparameter sind abhängig vom Zeitpunkt der Abnahme der Blutprobe und dem Zeitpunkt der Einnahme der letzten Dosis. Eine Blutprobe, die 2 Stunden nach der Einnahme von Pradaxa® (~ maximaler Wirkstoffspiegel) abgenommen wurde, wird andere (höhere) Ergebnisse bei allen Gerinnungstests erbringen als eine Blutprobe, die 10 – 16 Stunden nach Einnahme derselben Dosis (minimaler Wirkstoffspiegel) abgenommen wurde.

ÜBERDOSIERUNG^{1,2}

Pradaxa® Überdosierung kann zu Blutungen bzw. einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Bei Verdacht auf eine Überdosierung können Blutgerinnungstests helfen, das Blutungsrisiko zu bestimmen. Bei erhöhter Gerinnungshemmung muss die Behandlung mit Pradaxa® abgesetzt werden. Im Falle hämorrhagischer Komplikationen ist die Behandlung abzubrechen und die Blutungsquelle festzustellen (siehe Abschnitt „Management von Blutungskomplikationen“). Da Dabigatran

überwiegend renal ausgeschieden wird, ist eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Aufgrund der geringen Plasmabindung ist Dabigatran dialysefähig. Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor, die den Nutzen dieses Ansatzes zeigen. Allgemeine unterstützende Massnahmen wie die Verabreichung oraler Aktivkohle können in Betracht gezogen werden, um die Aufnahme von Dabigatran zu reduzieren.

MANAGEMENT VON BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN^{1,2,9}

Für Situationen, in denen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Pradaxa® erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind®, Idarucizumab) zur Verfügung (s.o.).

Abhängig von der klinischen Situation sollten Routinemassnahmen wie chirurgische Hämostase oder Blutvolumenersatz eingeleitet werden. Die Gabe von gefrorenem Frischplasma und/oder die Anwendung von Thrombozytenkonzentraten

in Fällen, in denen eine Thrombozytopenie vorliegt oder lang wirksame plättchenhemmende Arzneimittel eingesetzt wurden, kann in Erwägung gezogen werden. Gerinnungsfaktorenkonzentrate (aktivierte oder nicht-aktivierte) oder rekombinanter Faktor VIIa können zur Behandlung in Betracht gezogen werden. Allerdings ist der Nutzen unter klinischen Bedingungen nicht nachgewiesen.

PRADAXA® PATIENTENAUSWEIS UND -BERATUNG

Ein Patientenausweis kann von der Zulassungsinhaberin angefordert werden. Der Patient ist anzuweisen, diesen Ausweis immer bei sich zu tragen und bei jedem Arztbesuch vorzulegen. Der Patient ist des Weiteren über die Wichtigkeit

der regelmäßigen Einnahme von Pradaxa®, Anzeichen von Blutungen und Situationen, welche die Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe erfordern, aufzuklären,

1) Pradaxa® Fachinformation (Stand: April 2022) 2) van Ryn J et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116–1127. 3) Liesenfeld K-H et al. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537. 4) Stangier J et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303. 5) Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). www.clottingtesting.com 6) HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com 7) Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont> 8) INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis> 9) Pollack C et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *NEJM* 2015; 373: 511-20

Pradaxa® ist eine eingetragene Marke von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG und wird unter der Lizenz verwendet.

Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel