

# RATGEBER FÜR ÄRZTE ZUR VERORDNUNG VON PRADAXA®

(Dabigatranetexilat)

Die Empfehlungen gelten nur für die Indikationen:

- **Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (SPAF)**
- **Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen (TVT/LE)**

**Dieser Ratgeber zur Anwendung von Pradaxa® (Dabigatranetexilat) enthält Sicherheitshinweise, um das Blutungsrisiko zu vermindern:**

- Indikation
- Kontraindikationen
- besondere Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko inklusive Patientenführung
- Dosierung
- Gerinnungstests und deren Interpretation
- Maßnahmen bei Überdosierung

Dieses Schulungsmaterial zur Anwendung von Pradaxa® wurde als Teil der Zulassungsaufgaben von der EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELAGENTUR (EMA) erstellt und durch das BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BfArM) freigegeben.

Dieses Schulungsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Pradaxa® verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

**Bitte beachten Sie diese Sicherheitshinweise in Ergänzung zu den Fachinformationen<sup>1</sup>.**

## INDIKATION<sup>1</sup>

- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren, wie zum Beispiel: vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), Alter  $\geq 75$  Jahre, Herzinsuffizienz (New York Heart Association (NYHA) Klasse  $\geq 2$ ), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie
- Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen (TVT/LE)

## KONTRAINDIKATIONEN<sup>1</sup>

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen sonstige Bestandteile
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl  $< 30$  ml/min)
- Akute, klinisch relevante Blutung
- Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies können z.B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten

- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z.B. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder bei Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt
- Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron
- Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen

## PATIENTEN MIT AKTIVER TUMORERKRANKUNG (TVT/LE)

- Die Wirksamkeit und Sicherheit für TVT-/LE-Patienten mit aktiven Tumorerkrankungen sind nicht erwiesen

## PATIENTENAUSWEIS UND PATIENTENBERATUNG

Ein Patientenausweis wird dem Patienten mit jeder Pradaxa<sup>®</sup>-Packung zur Verfügung gestellt. Bitte informieren Sie außerdem jeden Patienten über folgende Punkte:

- 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 Pradaxa<sup>®</sup> hinzuweisen

## BESONDERE PATIENTENGRUPPEN MIT POTENZIELL ERHÖHTEM BLUTUNGSRISIKO

Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko (siehe Tabelle 1) wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen (Anzeichen von Blutungen oder Anämie). Eine Dosisanpassung sollte nach sorgfältiger Abschätzung des Therapienutzens für den einzelnen Patienten im Ermessen des Arztes erfolgen (siehe oben). Ein Gerinnungstest (siehe Abschnitt zu Gerinnungstests und deren Interpretation) kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die ein höheres Blutungsrisiko durch eine überhöhte Dabigatran-Exposition haben. Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ist im Fall einer überhöhten Dabigatran-Exposition eine tägliche Dosis von 220 mg, verabreicht als eine Kapsel zu 110 mg 2 x täglich angezeigt. Bei Auftreten einer klinisch relevanten Blutung sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Wie bei allen Antikoagulantien sollte Pradaxa® bei Erkrankungen, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Während der Behandlung mit Pradaxa® kann eine Blutung an jeder Stelle des Körpers auftreten. Bei einem ungeklärten Abfall der Hämoglobin- und/oder Hämatokrit-Werte oder des Blutdrucks sollte nach einer Blutungsstelle gesucht werden. Bei einem erhöhten Blutungsrisiko wird eine engmaschige klinische Überwachung über den gesamten Behandlungszeitraum empfohlen, insbesondere dann, wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen.

Wenn in Situationen mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind®, Idarucizumab) zur Verfügung (siehe Abschnitt ÜBERDOSIERUNG<sup>1,2</sup>).

**Tabelle 1\* enthält eine Übersicht über Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können.**

Pharmakodynamische und pharmakokinetische Faktoren	Alter ≥ 75 Jahre
Faktoren, die den Dabigatran-Plasmaspiegel erhöhen	<p><b>Erhebliche Risikofaktoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min)</li> <li>• Gleichzeitige Behandlung mit P-Glykoproteinhemmern</li> </ul> <p><b>Geringfügige Risikofaktoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedriges Körpergewicht (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Pharmakodynamische Wechselwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylsalicylsäure</li> <li>• NSAR</li> <li>• Clopidogrel</li> <li>• SSRIs oder SNRIs**</li> <li>• Weitere Arzneimittel, welche die Hämostase beeinträchtigen können</li> </ul>
Erkrankungen/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen</li> <li>• Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte</li> <li>• Ösophagitis, Gastritis oder gastroösophagealer Reflux</li> <li>• Kürzlich durchgeführte Biopsie oder kürzlich aufgetretenes schweres Trauma</li> <li>• Bakterielle Endokarditis</li> </ul>

\* Für spezielle Patientenpopulationen, die eine reduzierte Dosis benötigen, siehe Abschnitt **Dosierung**

\*\* Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

## PATIENTENFÜHRUNG

### Erhöhtes Blutungsrisiko

Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko wird eine engmaschige klinische Überwachung über den gesamten Behandlungszeitraum empfohlen, insbesondere dann, wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen. Ein Gerinnungstest (siehe Abschnitt zu Gerinnungstests und deren Interpretation) kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die ein höheres Blutungsrisiko durch eine überhöhte Dabigatran-Exposition haben.

### Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe

Bei Patienten, die sich einem chirurgischen oder invasiven Eingriff unterziehen müssen, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Daher ist in diesen Fällen möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von Pradaxa® erforderlich.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Dabigatran-Clearance verlängert sein. Dies sollte stets bei der Planung eines Eingriffs im Vorfeld berücksichtigt werden.

### Notfalloperationen oder dringende Eingriffe

Die Anwendung von Dabigatranetexilat sollte vorübergehend unterbrochen werden. Wenn eine rasche Aufhebung der anti-koagulatorischen Wirkung 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. Insofern ist die Fortführung einer adäquaten anti-koagulatorischen Therapie im Ermessen des Arztes anzuraten. 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 Dabigatranetexilat 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.

### 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 komplette Blutstillung erforderlich ist, kann es notwendig sein, die Anwendung von Pradaxa® 2-4 Tage vor dem Eingriff zu beenden. Die Ausscheidung von Dabigatran kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz verzögert sein. Dies sollte vor einem chirurgischen Eingriff berücksichtigt werden.

**Tabelle 2: Absetzregeln vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen**

Nierenfunktion (CrCl in ml/min)	Geschätzte Halbwertszeit (Stunden)	Zeitpunkt für das Absetzen von Dabigatran vor einem elektiven Eingriff	
		Hohes Blutungsrisiko oder größerer Eingriff	Normales Risiko
≥ 80	~13	2 Tage vorher	24 Stunden vorher
≥ 50 bis < 80	~15	2-3 Tage vorher	1-2 Tage vorher
≥ 30 bis < 50	~18	4 Tage vorher	2-3 Tage vorher (> 48 Stunden)

## Spinalanästhesie/Epiduralanästhesie/Lumbalpunktion

Bei Eingriffen wie einer Spinalanästhesie kann eine voll funktionierende Hämostase notwendig sein. 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 sollte bis zur Einnahme der ersten Pradaxa®-Dosis ein Abstand von mindestens 2 Stunden eingehalten werden. Bei diesen Patienten sind häufige Kontrollen auf neurologische Anzeichen und Symptome von Spinal- oder Epiduralhämatomen erforderlich.

## FÜR ALLE PATIENTEN GILT: EMPFEHLUNG ZUR ÜBERPRÜFUNG DER NIEREN- FUNKTION

Vor einer Behandlung mit Pradaxa® sollte die Nierenfunktion durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance mittels der Cockcroft-Gault-Formel\* überprüft werden, um Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) auszuschließen. Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion in klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z.B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), überprüft werden. Bei älteren Patienten (> 75 Jahre) und bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sollte die Nierenfunktion mindestens einmal im Jahr überprüft werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist der Einsatz von Pradaxa® kontraindiziert.

## \* Cockcroft-Gault-Formel

### Bei Angabe des Serum-Kreatinins in mg/dl:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

### Bei Angabe des Serum-Kreatinins in µmol/l:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)}}{\text{Serum-Kreatinin (µmol/l)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Bei Frauen wird wegen des geringeren Muskelanteils der errechnete Wert mit 0,85 multipliziert.

Diese Methode wird zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance von Patienten vor und während der Behandlung mit Pradaxa® empfohlen.

\* Da in den Studien mit Dabigatranetexilat die Kreatinin-Clearance anhand des Serum-Kreatininspiegels mittels der Cockcroft-Gault-Formel berechnet wurde, beziehen sich auch die weltweiten Empfehlungen in der Fachinformation von Pradaxa® zur Einschätzung der Nierenfunktion immer auf die mittels der Cockcroft-Gault-Formel abgeschätzte Kreatinin-Clearance.

## DOSIERUNG UND GGF. DOSISREDUKTION BEI RISIKOGRUPPEN

### Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern.

Die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa® beträgt 300 mg, oral verabreicht als eine Kapsel zu 150 mg 2 x täglich. Die Therapie sollte langfristig durchgeführt werden.

### Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen (TVT/LE).

Die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa® ist 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg, zweimal täglich im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans. Die Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abschätzung des Therapienutzens gegenüber dem Blutungsrisiko individuell angepasst werden. Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf vorübergehenden Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren.

#### **Eine Reduzierung der Tagesdosis auf 220 mg, verabreicht als eine Kapsel zu 110 mg 2 x täglich ist angezeigt bei:**

- Patienten  $\geq$  80 Jahren
- Patienten mit einer **Komedikation** von **Pradaxa®** und **Verapamil**

#### **Eine Reduzierung der Tagesdosis auf 220 mg, verabreicht als eine Kapsel zu 110 mg 2 x täglich sollte in Erwägung gezogen werden bei:**

- Patienten zwischen 75 und 80 Jahren bei niedrigem thromboembolischen Risiko und hohem Blutungsrisiko. Bei dieser Patientengruppe liegt die Entscheidung für eine Dosisanpassung für den einzelnen Patienten im Ermessen des Arztes
- Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux
- Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) und hohem Blutungsrisiko
- Allen Patienten, die zu einer im Abschnitt „Besondere Patientengruppen mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko“ genannten Gruppe gehören

## **ART DER ANWENDUNG**

- Pradaxa® kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Pradaxa® sollte unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden, um den Transport in den Magen zu gewährleisten
- Die Kapsel nicht zerbrechen oder kauen und den Kapselinhalt nicht ausleeren, weil dies das Risiko für Blutungen erhöhen kann

## **UMSTELLUNG**

### **Von Pradaxa® auf ein parenterales Antikoagulans**

Es wird empfohlen, nach der letzten Dosis 12 Stunden zu warten, bevor von Pradaxa® auf ein parenterales Antikoagulans umgestellt wird.

### **Von einem parenteralen Antikoagulans auf Pradaxa®**

Die parenterale Antikoagulation ist zu beenden. Pradaxa® ist 0–2 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Anwendung des Alternativpräparates oder bei fortlaufender Behandlung (z.B. intravenöse Behandlung mit unfraktioniertem Heparin) zum Zeitpunkt des Absetzens zu geben.

### **Von Pradaxa® auf Vitamin-K-Antagonisten**

Der Behandlungsbeginn mit Vitamin-K-Antagonisten wird anhand der CrCl festgelegt:

- CrCl  $\geq$  50 ml/min: Behandlungsbeginn mit Vitamin-K-Antagonisten 3 Tage vor dem Ende der Pradaxa®-Behandlung
- CrCl  $\geq$  30 bis  $<$  50 ml/min: Behandlungsbeginn mit Vitamin-K-Antagonisten 2 Tage vor dem Ende der Pradaxa®-Behandlung

Da Pradaxa® zu erhöhten INR-Werten führen 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.

## 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

Pradaxa® kann bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie im Rahmen einer Kardioversion weiter angewendet werden.

## GERINNINGSTESTS UND DEREN INTERPRETATION<sup>1,2</sup>

Ein Routine-Gerinnungsmonitoring wird weder bei einer Kurzzeit- noch bei einer Langzeittherapie mit Pradaxa® benötigt<sup>3,4</sup>.

Dabigatran hat eine vorhersagbare Pharmakokinetik, das heißt, es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Dabigatran-Plasmakonzentration und dem Grad der gerinnungshemmenden Wirkung, sodass Routine-Gerinnungskontrollen zum Zwecke einer Dosis titration nicht erforderlich sind.

Eine Messung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung kann dazu beitragen, eine übermäßige Dabigatran-Exposition bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren (wie z.B. bei Verdacht auf Überdosierung) zu erkennen.

- Bei Patienten, die Pradaxa® erhalten, ist die Messung des INR-Wertes unzuverlässig und es liegen Berichte von falsch positiv erhöhten INR-Werten vor
- Um das Blutungsrisiko abzuschätzen, können qualitative Testverfahren wie aPTT, ECT oder andere TZ-Tests als der Dabigatran-kalibrierte Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test verwendet werden
- Zur quantitativen Bestimmung der Dabigatran-Plasmakonzentration stehen der Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test<sup>5</sup>, der HemosIL®-Test<sup>6</sup> und der Technoclot®-DTI-Dabigatran-Test<sup>7</sup>

Diese Tests sind jedoch nicht standardisiert und die gemessenen Werte sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Folgende Testverfahren können dazu herangezogen werden

- **Aktiviert partielle Thromboplastinzeit (aPTT)**
- Der aPTT-Test ist weit verbreitet und bietet für Dabigatran eine ungefähre Abschätzung der Gerinnungshemmung, die erreicht wird. Die Sensitivität des aPTT-Tests ist jedoch limitiert und daher für eine genaue Quantifizierung der gerinnungshemmenden Wirkung nicht geeignet; das gilt insbesondere für hohe Plasmakonzentrationen von Dabigatran. Hohe aPTT-Werte sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden

- **Prothrombinzeit (INR)**

Die Prothrombinzeit (INR) ist nicht hinreichend sensitiv und kann für Pradaxa® nicht empfohlen werden.

- **Messung der Dabigatran-Plasmakonzentration**

Zur quantitativen Bestimmung der Dabigatran-Plasmakonzentration wurden mehrere Testverfahren entwickelt<sup>5-7</sup>, die auf der Bestimmung der Thrombinzeit (TZ) basieren.

Zum Beispiel:

- **Thrombinzeit (TZ)/kalibrierter Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test**

Der tatsächliche Messwert der **Thrombinzeit (TZ)** ist abhängig vom Koagulometer und der zur Messung verwendeten Thrombincharge. Es ist daher empfehlenswert, den **kalibrierten Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test<sup>5</sup>** (verdünnter TZ-Test, dTZ) mit Dabigatran-Referenzwerten zu verwenden, um die Dabigatran-Plasmakonzentration zu bestimmen und nicht die TZ zu messen.<sup>2</sup>

- Eine TZ-Bestimmung<sup>1</sup> mit dem kalibrierten **Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test<sup>5</sup>** (Vertrieb in Deutschland über

CoaChrom Diagnostica GmbH), die eine **Dabigatran-Plasmakonzentration von > 200 ng/ml** (ca. > 65 Sekunden) **vor der Einnahme der nächsten Tagesdosis** ergibt, weist auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin.<sup>1</sup>

Ein normaler dTZ-Messwert weist auf die Abwesenheit eines klinisch relevanten gerinnungshemmenden Effekts von Dabigatran hin.

- **Die Ecarin-Clotting-Time (ECT)** ermöglicht eine direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombin-Inhibitoren.<sup>2</sup>
  - Ein im Talspiegel gemessener ECT-Wert mit einer mindestens dreifachen Erhöhung kann auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen. Dies entspricht einer ECT-Verlängerung auf mindestens 103 Sekunden.

In Tabelle 3 sind die im Talspiegel (z.B. vor Einnahme der nächsten Dosis) gemessenen Grenzwerte der Gerinnungstests aufgeführt, mit denen ein erhöhtes Blutungsrisiko assoziiert werden kann.

**Hinweis:** In den ersten 2–3 Tagen nach einem Eingriff können inkorrekt verlängerte Messwerte der aPTT und der ECT auftreten.<sup>2,3</sup>

**Tabelle 3**

Test (Talspiegelmessung)	Indikationen SPAF und TVT/LE
dTZ (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 vom 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 Gerinnungswerten erbringen als eine Blutprobe, die 10–16 Stunden nach Einnahme derselben Dosis (minimaler Wirkstoffspiegel) entnommen wurde.

**Hinweis:** Um das Blutungsrisiko abzuschätzen, können qualitative Testverfahren wie aPTT, ECT oder andere TZ-Tests als der Dabigatran-kalibrierte Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test verwendet werden. Zur quantitativen Bestimmung der Dabigatran-Plasmakonzentration stehen der Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test<sup>5</sup>, HemosIL®-Test<sup>6</sup> und Technoclot®-DTI-Dabigatran-Test<sup>7</sup> zur Verfügung.

## ÜBERDOSIERUNG<sup>1,2</sup>

Bei der Einnahme von Pradaxa® über die empfohlene Dosierung hinaus besteht für den Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Verdacht auf eine Überdosierung kann die Durchführung von Gerinnungstests dazu beitragen, das Blutungsrisiko abzuschätzen. Die Durchführung eines geeigneten Gerinnungstests sollte im Talspiegel vorgenommen werden (d.h., wenn die nächste Gabe fällig wäre). Liegt eine zu starke Gerinnungshemmung vor, kann die Unterbrechung der Pradaxa®-Behandlung erforderlich sein. Sollte es zu hämorrhagischen Komplikationen kommen, muss die Behandlung abgebrochen und der Ursprung der Blutung festgestellt werden. Da Dabigatran überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist auf eine ausreichende Diurese zu achten. Abhängig von der klinischen Situation sollte eine geeignete unterstützende Behandlung, z. B. chirurgische Hämostase oder Blutvolumenersatz, nach dem Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet werden. Ebenfalls in Betracht gezogen werden sollte die Anwendung von frischem Vollblut, gefrorenem Frischplasma und/oder Thrombozytenkonzentraten in Fällen, in denen eine Thrombozytopenie vorliegt oder lang wirksame plättchenhemmende Arzneimittel



eingesetzt wurden. Jede symptomatische Behandlung sollte nach Ermessen des Arztes erfolgen.

Wenn in Situationen mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, steht ein spezifisches Antidot (Praxbind<sup>®</sup>, Idarucizumab) zur Verfügung.

Gerinnungsfaktorenkonzentrate (aktiverte oder nicht-aktivierte) oder rekombinanter Faktor VIIa können zur Behandlung in Betracht gezogen werden. Es gibt experimentelle Nachweise, die die Rolle dieser Wirkstoffe bei der Umkehrung des Antikoagulationseffekts von Dabigatran unterstützen<sup>2</sup>, jedoch sind die Daten hinsichtlich des klinischen Nutzens und dem möglichen Risiko von Rebound-Thromboembolien sehr begrenzt. Die Ergebnisse von Gerinnungstests können nach Gabe der vorgeschlagenen Gerinnungsfaktorenkonzentrate unzuverlässig werden.

Aufgrund der geringen Plasmabindung ist Dabigatran dialysierbar; es liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor, die den Nutzen dieses Ansatzes in klinischen Prüfungen zeigen.

Bei schweren Blutungen sollte, je nach lokaler Verfügbarkeit, die Konsultation eines Gerinnungsexperten in Betracht gezogen werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Pradaxa<sup>®</sup> 150 mg Fachinformation, Pradaxa<sup>®</sup> 110 mg Fachinformation.
2. van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; **103**: 1116–1127.
3. Liesenfeld KH et al. Br J Clin Pharmacol 2006; **62**: 527–537.
4. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; **64**: 292–303.
5. Hemoclot<sup>®</sup> thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France).  
[www.clottingtesting.com](http://www.clottingtesting.com)  
[www.coachrom.com](http://www.coachrom.com)
6. HemosIL<sup>®</sup> assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). [www.instrumentationlaboratory.com](http://www.instrumentationlaboratory.com)
7. Technoclot<sup>®</sup> DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria).  
<http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>

Stand der Information: Januar 2016

NOTIZEN

Lined area for notes on page 18, consisting of 18 horizontal blue lines.

NOTIZEN

Lined area for notes on page 19, consisting of 18 horizontal blue lines.

Weiterführende Informationen:

**[www.pradaxa.de](http://www.pradaxa.de)**

oder

**Boehringer Ingelheim Kundenservice-Center**  
0800-77 90 900 (Mo–Fr 8–18 Uhr, Anruf kostenfrei)

52037982 03/16



Boehringer  
Ingelheim