

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

10 Jahre Antikoagulation mit Pradaxa®

Leitner H

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2019; 26 (Sonderheft 1), 2-8*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

10 Jahre Antikoagulation mit Pradaxa®

H. Leitner

Vor 10 Jahren wurde das Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulans (NOAK) Dabigatran, das den Gerinnungsfaktor IIa (Thrombin) direkt hemmt, zur Thromboseprophylaxe bei Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen. Seit 2011 ist es auch für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern verfügbar. Darüber hinaus ist es zur Therapie und Sekundärprophylaxe nach venöser Thromboembolie (VTE) indiziert.

Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran wurden weltweit bei mehr als 100.000 Patienten in den verschiedenen Indikationen, von der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern über VTE-Behandlung und Prävention bis hin zum embolischen Infarkt unbekannter Ursache (ESUS)¹ im umfangreichen RE-VOLUTION®-Studienprogramm evaluiert. Im Register GLORIA-AF® wurden weltweit die Antikoagulations-Strategien bei Patienten mit neu diagnostiziertem, nicht valvulärem Vorhofflimmern erhoben und mit der Vor-NOAK-Ära verglichen. In der dritten Stufe von GLORIA-AF® soll ein Vergleich der NOAKs untereinander vorgenommen werden.

Klinische Studien und Real-World-Daten

In der RE-LY®-Studie konnte gezeigt werden, dass Dabigatran 110 mg 2× täglich (BID) bei Patienten mit Vorhofflimmern dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin in der Prophylaxe von Schlaganfällen sowie der Reduktion der Gesamt- und der kardiovaskulären Mortalität nicht unterlegen ist [1]. Die Gabe von Dabigatran 150 mg BID war im Vergleich zum VKA mit signifikant geringeren Raten an ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien assoziiert. Somit ist Dabigatran 150 mg BID das einzige NOAK, das in einer Zulassungsstudie das primäre Ziel, die Reduktion ischämischer Schlaganfälle im Vergleich zum VKA, signifikant erreichen konnte (Tab. 1). Die Sicherheitsanalyse in RE-LY® hat gezeigt, dass das Blutungsrisiko unter Dabigatran im Wesentlichen geringer ist als unter Warfarin. Insbesondere intrakranielle Blutungen traten bei beiden Dosierungen von Dabigatran signifikant seltener auf als beim VKA [2, 3]. Gastrointestinale (GI) Blutungen wurden bei Patienten mit Dabigatran 150 mg BID häufiger als bei jenen mit Warfarin beobachtet. Daraus folgt die Empfehlung, bei Patienten > 80 Jahre Dabigatran in der Dosierung von 110 mg BID anzuwenden [4].

Das in RE-LY® nachgewiesene Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dabigatran konnte auch in der Verlängerungs-Studie RELY-ABLE® über einen Zeitraum von 6,7 Jahren bestätigt werden [4]. Die jährlichen Ereignisraten blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant, wobei die Vorteile der 150-mg-Dosierung mit der überlegenen Schlaganfallprophylaxe und 110-mg-Dosierung die Reduktion von schweren Blutungen erhalten blieben. Bei beiden Dosierungen war das Risiko für intrakranielle Blutungen auch nach 6,7 Jahren nach wie vor gering [4].

Die Resultate der klinischen Studien zu Dabigatran [1, 4] konnten auch im klinischen Alltag bestätigt werden [5]. So zeigte die „Medicare“-Analyse der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA, dass Dabigatran im Vergleich zu Warfarin mit einem reduzierten Risiko für ischämischen Schlaganfall, intrakranielle Blutungen und Tod verbunden ist. Die Rate an gastrointestinalen Blutungen war in diesem Register unter Dabigatran zwar erhöht, die Autoren dieser Publikation kommen jedoch zu dem Schluss, dass aufgrund der Verfügbarkeit von Idarucizumab (Praxbind®), das die antikoagulative Wirkung von Dabigatran unmittelbar antagonisiert, Dabigatran auch bei einer GI-Blutung in der Anamnese eingesetzt werden kann (Tab. 1).

Die Ergebnisse dieser Real-World-Untersuchung wurden von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA als relevant eingeschätzt und haben Eingang in die Fachinformation gefunden [4].

Dosisreduktion wann?

Der Frage, ob die niedrigen Dosierungen von NOAKs (Dabigatran 110 mg BID, Apixaban 2,5 mg BID, Rivaroxaban 15 mg QD) bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin ausreichend wirksam und sicher sind, ging eine Dänische Kohortenstudie nach [6]. Dabei war unter Dabigatran 110 mg BID ein, wenn auch statistisch nicht signifikanter, Trend zu einer reduzierten Rate an ischämischen Schlaganfällen gegenüber dem VKA zu beobachten. Während hinsichtlich der Blutungs-

Tabelle 1: Auswahlkriterien für Dabigatran*

	150 mg BID	110 mg BID
Antidot		
Schnelles, sicheres ⁴ & spezifisches Antidot ¹	☑	☑
Einfachheit		
Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten ²	☑	☑
Keine Interaktion mit dem CYP450 Enzymsystem; CYP3A4 Substrat ²	☑	☑
Zwei unabhängig getestete Dosierungen ³	☑	☑
Könnte bei Patienten mit suboptimaler Adhärenz durch eine 2x täglich Gabe fehlerverzeihend sein ³	☑	☑
Sicherheit		
Niedriges Blutungsrisiko im klinischen Alltag ^{4,5,6,7,8}	☑	☑
Niedriges Blutungsrisiko bei Patienten mit erhöhtem Risiko für GI-Blutungen ⁹	–	☑
Niedriges Blutungsrisiko bei eingeschränkter Nierenfunktion: CrCl > 30 ml/min ^{10,11}	☑	☑
Zugelassen für Patienten mit CrCl < 30 ml/min	–	–
Niedriges Blutungsrisiko nach PCI in beiden Dosierungen ¹²	☑	☑
1A Empfehlung bei Katheterablation ¹³	☑	–
Erfolgreich geprüfte Niedrigdosierung ^{3,8}	–	☑
Wirksamkeit		
Überlegener Schutz vor ischämischem Schlaganfall ³	☑	–

* bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern; # Mehr Sicherheit durch minulentschnelle Aufhebung der Pradaxa®-Wirkung im Notfall durch das Antidot

1. Pollock et al. N Engl J Med 2017; 377:431-441, 2. Steffel et al. European Heart Journal (2018) 39,1330-1393, 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151, 4. Bai Y et al. Stroke. 2017;48:00-00. DOI: 10.1161, 5. Yao et al. JAMA 2016;5:e003725, 6. Larsen TB et al. BMJ 2016 Jun 16;353(8189), 7. Lin et al. Eur Heart J 2015(36):1,1084, 8. Nielsen PB et al. BMJ. 2017;356:j510, 9. Diener HC et al. European Heart Journal (2017) 38, 860-868, 10. Hjägg et al. Circulation. 2014; 129:961-970, 11. Ezekowitz JW et al. Circulation 2011; 123:2362-2372, 12. Cannon et al. N Engl J Med 2017; 377:1513-1524, 13. Oaklins et al. J Arrhythm. 2017 Oct; 33(5): 369-409

¹Bei Patienten mit ESUS ist Dabigatran nicht zugelassen

Tabelle 2: Dosisempfehlungen für SPAF, TVT und LE. Aus [8].

Indikationen und Dosisreduktionskriterien	Dosisempfehlung
Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren (SPAF)	Pradaxa® 150 mg 2x täglich
Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (TVT/LE)	Pradaxa® 150 mg 2x täglich im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans
Dosisreduzierung empfohlen	
Patienten ≥ 80 Jahren	Pradaxa® 110 mg 2x täglich
Patienten, die gleichzeitig Verapamil erhalten	
Dosisreduzierung ist zu erwägen	
Patienten zwischen 75 und 80 Jahren	Pradaxa® 150 mg oder 110 mg 2x täglich – auf Grundlage einer individuellen Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos.
Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min)	
Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux	
Sonstige Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko	

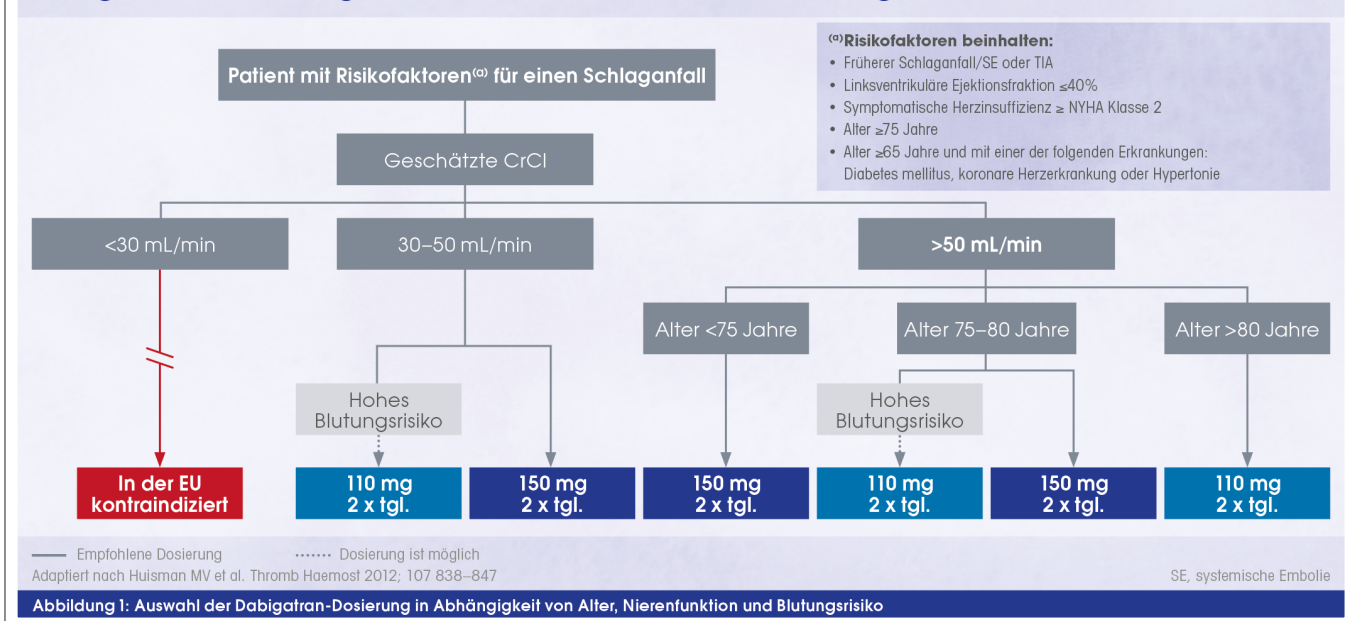
raten ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dabigatran 110 mg bestand [6]. Die empfohlene Dosierung von Dabigatran zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern ist 150 mg BID. In den Guidelines der European Heart Rhythm Association (EHRA) werden Dabigatran 150 mg BID als auch 110 mg BID als Standard-Dosierungen angeführt [7]. Laut Dabigatran Fachinformation ist eine Dosisreduktion von 150 mg BID auf 110 mg BID bei Patienten ≥ 80 Jahren sowie bei gleichzeitiger Verabreichung von Verapamil empfohlen. Zu erwägen ist eine Dosisreduktion bei einem Alter zwischen 75 und 80 Jahren, bei eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min), bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux sowie bei erhöhtem Blutungsrisiko (Tab. 2) [8].

Bei eingeschränkter Nierenfunktion hat die RE-LY®-Studie für beide Dosierungen eine konsistente und von der Kreatinin-Clearance (CrCL) unabhängige Wirksamkeit bis zu einem

Wert von >30 ml/min ergeben [9]. Die Rate an schweren Blutungen waren bei Dabigatran 150 mg BID unabhängig von der Nierenfunktion jener von Warfarin vergleichbar. Unter Dabigatran 110 mg BID traten bei einer CrCL von 50 ml/min und höher signifikant weniger schwere Blutungen auf als unter Warfarin [1].

Die Autoren dieser Publikation betonen in diesem Zusammenhang, dass Dabigatran selbst die Nierenfunktion nicht reduziert, sondern dass die Kontrolle der Nierenfunktion erforderlich ist, da die Nierenfunktion die Medikamentenspiegel beeinflusst. Es liegen erste Hinweise dazu vor, dass Dabigatran einen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion hat, während der VKA bei langjähriger Einnahme mit einer progredienten Verschlechterung der CrCl assoziiert ist [10–12]. In welcher Situation die Dabigatran-Dosis von 150 mg BID auf 110 mg BID reduziert werden sollte, ist stark vom individuellen Blutungs-

Dabigatran – Dosierung nach Alter, Nierenfunktion und Blutungsrisiko



risiko abhängig. Generell gilt, dass Dabigatran unter einer CrCl von 30 ml/min nicht mehr verabreicht werden darf (Abb. 1). Ob bei einer CrCl zwischen 30 und 50 ml/min die Dosis von 150 mg BID auf 110 mg BID reduziert werden sollte, ist von der individuellen Einschätzung des Blutungsrisikos und der Stabilität der Nierenfunktion abhängig (Tab. 2)². Bei hohem Blutungsrisiko und einer CrCl zwischen 30 und 50 ml empfehlen die EHRA-Guidelines die Reduktion der Dabigatran-Dosis auf 110 mg BID [7].

Die routinemäßige Kontrolle der Nierenfunktion wird laut EHRA 1× jährlich, bei Patienten > 75 Jahren halbjährlich empfohlen [7]. Bei einer CrCl < 60 ml/min empfehlen die Guidelines Kontrollintervalle, die sich aus der CrCl dividiert durch 10 errechnen. Das bedeutet beispielsweise bei einer CrCl von 50 ml/min eine Kontrolle der Nierenfunktion in 5-Monatsabständen, bei einer CrCl von 40 ml/min in 4-Monatsabständen, etc.

Bei der Abwägung des Blutungs- gegen das Schlaganfall-Risiko ist zu bedenken, dass mit Praxbind® (Idarucizumab) ein Notfallmedikament zur Verfügung steht, welches bei schweren Blutungen die Wirkung von Dabigatran antagonisiert.

Das bedeutet mehr Sicherheit³ bei der Antikoagulation mit Dabigatran in der erforderlichen Dosierung.⁴

■ Perioperatives Management

Bei rund einem Viertel der antikoagulierten Patienten ist im Laufe von 2 Jahren aufgrund eines geplanten chirurgischen Eingriffs eine vorübergehende Unterbrechung der Antikoagulation erforderlich [13]. In den EHRA-Guidelines wird ein einfacher, pragmatischer Ansatz des perioperativen NOAK-Managements angeboten, wobei sich das Vorgehen an den Patientencharakteristika (u. a. Alter, Blutungskomplikationen in der Anamnese, Co-Medikation, Nierenfunktion) sowie der Art des Eingriffs orientiert. Tabelle 3 zeigt das perioperative Management von NOAKs in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko chirurgischer Interventionen [7].

Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der NOAKs und der damit guten Vorhersagbarkeit des Rückgangs der antikoagulatorischen Wirkung wird ein perioperatives Bridging mit Heparin nicht empfohlen. Bei ausgewählten Patienten, etwa, wenn die Zeit der letzten NOAK-Einnahme unbekannt ist, oder Bedenken bezüglich der Medikamenten-Clearance auf-

Tabelle 3: Interventionen. Modifiziert nach [7].

Interventionen mit minimalem Blutungsrisiko	
Dentale Eingriffe: Extraktion von 1–3 Zähnen, Paradontale Chirurgie, Abszess-Inzision, Setzen von Implantaten	Interventionen können 12–24 Stunden nach letzter NOAK-Dosis vorgenommen werden. Wiederbeginn nach 6 Stunden (d. h.: Auslassen einer Dosis von Dabigatran oder Faktor-Xa-Inhibitor)
Katarakt- oder Glaukom-Operation	
Endoskopie ohne Biopsie oder Resektion	
Oberflächliche chirurgische Eingriffe (z. B.: Abszess-Inzision, kleinere dermatologische Exzisionen)	
Interventionen mit geringem Blutungsrisiko (Blutungen selten oder von geringer klinischer Konsequenz)	
Endoskopie mit Biopsie	Letzte NOAK-Dosis 24 Stunden vor einem elektiven Eingriff bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit Dabigatran und einer CrCL< 80 ml/min ist eine stufenweise Unterbrechung zu erwägen. Patienten mit einem Faktor-Xa-Inhibitor und einer CrCL von 15–29 ml/min sollte die letzte Dosis 36 Stunden vor dem Eingriff gegeben werden.
Prostata- oder Blasenbiopsie	
Elektrophysiologische Untersuchungen oder Katheterablation (ausgenommen komplexe Prozeduren s. u.)	
Nicht koronare Angiographie	
Schrittmacher- oder ICD-Implantation (ausgenommen komplexe anatomische Situation, z.B.: angeborene Herzerkrankung)	
Interventionen mit hohem Blutungsrisiko (Blutungen häufig und/oder mit großen klinischen Konsequenzen)	
Komplexe Endoskopie (z. B.: Polypektomie, ERCP mit Sphinkterotomie etc.)	Letzte NOAK-Dosis 48 Stunden oder länger vor dem Eingriff. Das Blutungsrisiko muss dabei gegen das Thromboembolie-Risiko abgewogen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine längere Unterbrechung der NOAK-Gabe erforderlich, insbesondere bei Dabigatran.
Spinale oder epidurale Anästhesie, diagnostische Lumbalpunktur	
Thoraxchirurgie	
Abdominalchirurgie	
Große orthopädische Eingriffe	
Leberbiopsie	
Transurethrale Prostataresektion	
Nierenbiopsie	
Extrakorporale Schockwellen-Lithotripsie	

²Bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 50–80 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) wird ebenfalls eine Pradaxa-Dosis von 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg 2× täglich, empfohlen. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko ist jedoch eine Reduzierung der Pradaxa-Dosis auf 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg 2× täglich, zu erwägen. Eine engmaschige klinische Überwachung wird bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion empfohlen [Fachinformation Pradaxa; Stand 2019].

³Mehr Sicherheit im Notfall, durch minutenschnelle Aufhebung der Dabigatran-Wirkung mit Idarucizumab.

⁴Im Mai 2019 erhielt Andexanet alfa die Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa- (FXa-) Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist [Fachinformation Ondexxya; Stand 2019].

grund von Einschränkungen der Nierenfunktion oder möglicher Medikamenten-Interaktionen bestehen, wird in den EHRA-Guidelines [7] die Bestimmung der NOAK-Konzentration im Plasma empfohlen.

■ Dabigatran in der interventionellen Kardiologie

Kardioversion

Die Kardioversion bei Patienten mit Vorhofflimmern ist mit einer Erhöhung des Thromboembolie-Risikos assoziiert, das sich jedoch mit adäquater Antikoagulation signifikant reduzieren lässt. So wurde in der RE-LY®-Studie die Effektivität von Dabigatran hinsichtlich der Verhinderung von Schlaganfall sowie das mit dem NOAK assoziierte Risiko für schwere Blutungen auch bei Kardioversion evaluiert. Dabei hat sich gezeigt, dass sowohl das Schlaganfall- als auch das Blutungsrisiko unter beiden Dabigatran-Dosierungen gering und jenem von Warfarin vergleichbar ist [14].

Ablation

Dass die kontinuierliche Antikoagulation mit Dabigatran 150 mg BID bei der Ablation von Vorhofflimmern mit einer im Vergleich zu kontinuierlicher VKA-Gabe signifikant geringeren Blutungsrate assoziiert ist, konnte in der RE-CIRCUIT®-Studie gezeigt werden [15]. Das hat zu einer IA-Empfehlung für die kontinuierliche Antikoagulation mit Dabigatran bei Katheter- und chirurgischer Ablation in den internationalen Guidelines geführt [16]. In den Österreichischen S1-Leitlinien besteht eine diesbezügliche IB-Empfehlung und die für alle NOAKs gültige Option, die morgendliche Gabe zu pausieren [17]. Eine rezente prospektive, multizentrische Studie hat diesbezüglich gezeigt, dass bei Patienten, die einer Ablation unterzogen werden, die ununterbrochene NOAK-Gabe, das Auslassen einer aber auch zweier NOAK-Dosen vergleichbar effektiv und sicher ist, unabhängig vom NOAK-Typ [18].

Perkutane koronare Intervention (PCI) bei Patienten mit Vorhofflimmern

Bei der RE-DUAL®-PCI-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Studie, bei der Patienten mit Vorhofflimmern einer PCI mit Stent-Implantation unterzogen wurden [19]. Die Antikoagulation erfolgte entweder durch eine duale antithrombotische Therapie (DAT) mit Dabigatran 150 mg BID bzw. 110 mg BID plus einem P2Y₁₂-Inhibitor (in 88 % mit Clopidogrel, in 12 % mit Ticagrelor) oder durch eine „Triple“-Therapie (TAT) mit Warfarin plus Clopidogrel plus ASS für maximal 3 Monate. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug rund 14 Monate.

Die Auswertung der Daten hat ergeben, dass die DAT in beiden Dabigatran-Dosierungen plus Clopidogrel (für Ticagrelor liegen zu wenig Daten vor) zu signifikant weniger Blutungen führt als die TAT mit Warfarin, Clopidogrel plus ASS. In Bezug auf die Verhinderung thromboembolischer Ereignisse war die DAT der TAT ebenbürtig. Allerdings ist hier anzumerken, dass die Studie nicht auf ischämische Endpunkte statistisch „gepowert“ war. Die 150 mg BID Dosis war der 110 mg BID Dosis im Vergleich zu Warfarin bei der Verhinderung ischämischer Ereignisse tendenziell überlegen und sollte bevorzugt bei der Entscheidung für eine DAT eingesetzt werden [20].

■ Management einer Blutung unter NOAK-Therapie

Die Zulassungsstudien der einzelnen NOAKs haben gezeigt, dass das Risiko für lebensbedrohliche und intrakranielle Blutungen gegenüber dem VKA signifikant reduziert ist. Nichtsdestotrotz wird die absolute Zahl an NOAK-assoziierten Blutungen aufgrund der Tatsache, dass immer mehr Patienten ein NOAK erhalten, steigen. Die EHRA-Guidelines sehen jedwede Blutung unter einem NOAK aber auch als Chance, die korrekte Wahl und Dosierung des NOAKs zu überprüfen und modifizierbare Risikofaktoren für Blutungen wie etwa Hypertonie, übermäßiger Alkoholkonsum oder Komedikationen mit Plättchenhemmern, NSARs, Glukokortikoiden etc. zu korrigieren [7].

Leichte Blutungen führen häufig dazu, dass Patienten ein NOAK selbständig absetzen, worauf das thromboembolische Risiko steigt. Patienten müssen daher informiert werden, keine Veränderung der NOAK-Therapie vorzunehmen, ohne zuvor den behandelnden Arzt konsultiert zu haben. In der Regel wird bei leichten Blutungen die verzögerte Einnahme oder das Auslassen einer NOAK-Dosis ausreichen [7]. Bei schweren, nicht lebensbedrohenden Blutungen empfehlen die EHRA-Guidelines die kausale Therapie sowie unterstützende Maßnahmen wie mechanische Kompression, endoskopische oder chirurgische Blutstillung, Flüssigkeitsersatz etc. Mit fortschreitender Zeit ist ein Rückgang der antikoagulatorischen Aktivität des NOAKs zu erwarten.

Zur Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Blutungen, wie etwa einer intrazerebralen Blutung (ICB), unter Antikoagulation mit Dabigatran steht Idarucizumab (Praxbind®) zur Verfügung. In der REVERSE-AD®-Studie konnte gezeigt werden, dass Idarucizumab 5 g (in 2 Bolusgaben von je 2,5 g in 10–15-minütigem Abstand) in der Lage ist, die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran unmittelbar, vollständig und nachhaltig zu antagonisieren [21].

■ Labortechnischer Nachweis der Dabigatran-Wirkung

Dabigatran verlängert die Gerinnungszeit von Gerinnungsparametern, wie die Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT), die Thrombinzeit (TT), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Ecarin Clotting Time (ECT), die einen ungefähren Anhaltspunkt für die antikoagulatorische Wirkung liefern (Abb. 2). Ein Wert im Normalbereich nach Anwendung von Idarucizumab gibt an, dass ein Patient nicht mehr antikoaguliert ist. Ein Wert über dem Normalbereich kann Zeichen von restlichem aktivem Dabigatran oder anderer klinischer Situationen sein, wie z.B. der Präsenz anderer Arzneimittel oder einer Transfusionskoagulopathie. Diese Tests wurden zur Beurteilung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran verwendet. Unmittelbar nach der Idarucizumab-Infusion wurde eine vollständige und anhaltende Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit beobachtet, die während der gesamten Beobachtungsphase von mindestens 24 Stunden andauerte [22].

Labortechnische Untersuchungen zum Blutungsmanagement

Dabigatran	
aPTT	✓
TT,dTT	✓
ECT	✓
Anit-FXa assays	✗
PT	✗
INR	✗

● Quantitativ ● Qualitativ ● nicht möglich

Wichtig für die Interpretation der Testergebnisse ist die Berücksichtigung der letzten Dabigatran-Einnahme!
Adaptiert nach Heidbuchel et al. Europace 2013; Pradaxa®: EU SPC, 2015

Abbildung 2: Nachweismöglichkeiten für eine antikoagulatorische Aktivität von Dabigatran

■ Wiederbeginn der oralen Antikoagulation nach Absetzen

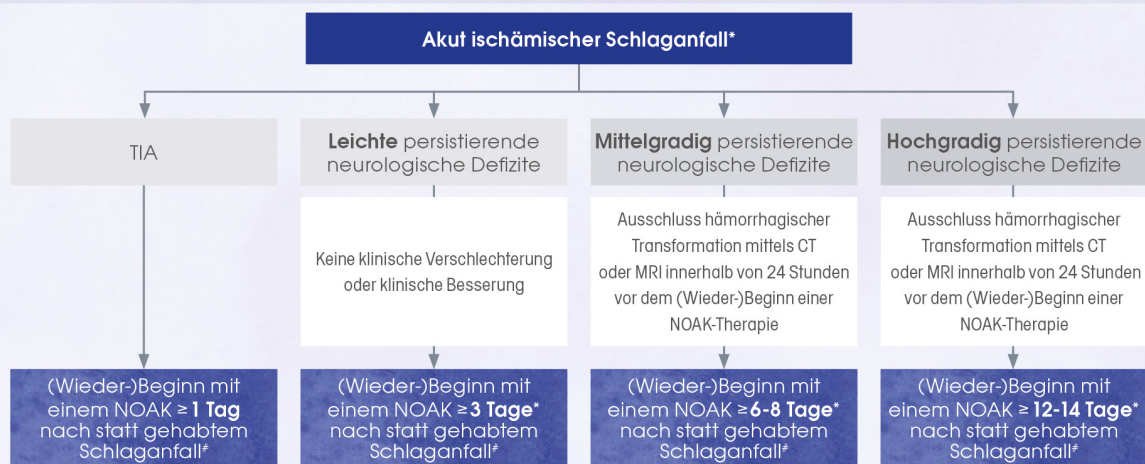
In den meisten Fällen von leichten Blutungen kann die Antikoagulation unmittelbar nach Beseitigung der Ursache wieder

aufgenommen werden. Das ist insofern von Bedeutung, da das Ischämie-Risiko das Blutungsrisiko bei Weitem übersteigt. Häufig ist bei leichten Blutungen das Auslassen einer Dosis des NOAKs ausreichend, um die Blutung zu kontrollieren.

Bei schweren bis lebensbedrohlichen, extrakraniellen Blutungen empfehlen die EHRA-Guidelines ebenfalls, die Ursache zu beseitigen und die Antikoagulation im Anschluss wieder zu beginnen [7]. Sollte eine lebensbedrohliche nicht eindeutig auf sekundäre Ursachen zurückführbare Blutung vorliegen bzw. lässt sich die Ursache nicht beseitigen, und das Blutungsrisiko das Ischämie-Risiko übersteigen, kann der Verschluss des linken Herzhohrs eine Alternative zur Antikoagulation darstellen [23].

Über die Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation (OAK) nach einer unter OAK aufgetretenen intrakraniellen Blutung existieren lediglich Daten aus mehrheitlich retrospektiven und nicht randomisierten Studien. Daraus ergeben sich deutliche Hinweise, dass ohne die Wiederaufnahme einer OAK das Risiko ischämisch-embolischer Ereignisse weiterhin hoch ist und verglichen mit Patienten, bei denen die OAK wieder begonnen wurde, sowohl signifikant mehr Schlaganfälle auftreten als auch das klinische Outcome schlechter ist. Bezüglich neu aufgetretener Blutungskomplikationen sind dahingegen keine signifikanten Unterschiede beschrieben [24–26]. In der Praxis wird das oft so gehandhabt, dass zunächst der Ausschluss eines hohen Rezidivrisikos (z. B. bei ausgeprägter Amyloidangiopathie, zugrundeliegenden Gefäßmalformationen etc.) mittels CMRT mit Gefäßdarstellung erfolgt (Abb. 3). Eine genauere Beurteilung ist hier oft erst nach ausreichender Blutungsresorption nach mehreren Wochen möglich. Bei typischen hypertensiven intrazerebralen Blutungen besteht die Möglichkeit der Wiederaufnahme der OAK nach stringenter Einstellung der arteriellen Hypertonie. Über die optimale Zeit, nach einer intrazerebralen Blutung mit der OAK wieder zu beginnen, gibt es derzeit ebenfalls keine prospektiven Untersuchungen.

(Wieder-)Beginn der Antikoagulation nach einer/einem Transient Ischämischen Attacke / Schlaganfall Modifiziert nach [7]



*) Im Falle einer Antikoagulation mit Dabigatran kann das spezifische Antidot Idarucizumab appliziert und danach der Thrombus systemisch lysiert werden.

(Wieder-)Beginn der Antikoagulation nach Transient Ischämischer Attacke / Schlaganfall. (Wieder-)Beginn nur wenn keine Kontraindikationen vorliegen und nicht zu erwarten ist, dass die Schlaganfallausdehnung das Risiko einer sekundären hämorrhagischen Transformation nicht substantiell erhöht. *) Die kürzere Dauer für einen (Wieder-)Beginn der NOAK-Therapie ist in Erwägung zu ziehen, wenn für einen rekurrenten Schlaganfall ein hohes Risiko besteht (z.B. Thrombus des linken Herzhohrs) und keine hämorrhagische Transformation auf dem Gehirn-CT oder -MRI zu erkennen ist. Der spätere (Wieder-)Beginn ist entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien für Vorhofflimmern 2016 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zu erwägen. #) Ohne nachgewiesene Evidenz; berücksichtigt Patienten die in aktuell laufende Studien eingeschlossen sind.

Abbildung 3: Wiederaufnahme der OAK nach stattgehabtem Schlaganfall

Laut einer Analyse aus dem schwedischen Riskstroke-Register ist der Zeitraum 7–8 Wochen nach einer ICB mit dem besten Risiko-Benefit-Verhältnis für die Wiederaufnahme einer OAK verbunden [27].

Quelle: Journal Club: REVOLUTION – Pradaxa® und Praxbind® „10 Jahre Antikoagulation mit Pradaxa.“ Wien. 14. März 2019. Mit freundlicher Unterstützung von Boehringer Ingelheim.

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber¹

Teilnehmer: Univ.-Prof. Dr. Johann Auer², Priv.-Doz.

Dr. Ronald Binder³, Priv.-Doz. Dr. Christoph Brenner⁴, Assoc.

Prof. Dr. Thomas Gremmel⁵, Priv.-Doz. Dr. Martin Martinek⁶,

Priv.-Doz. Dr. Reinhard Raggam⁷, Prim. Dr. Dimitre Staykov⁸,

OA Dr. Milan Vosko⁹, Univ.-Prof. DDr. Thomas Weiss, FESC¹⁰,

Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker¹¹

¹3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital und Sigmund-Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien; ²Innere Medizin I mit Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, Krankenhaus St. Josef Braunau; ³Abteilung für Innere Medizin II Kardiologie, Intensivmedizin, Klinikum Wels; ⁴Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Innsbruck und Reha Zentrum Münster; ⁵II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Dialyse, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt; ⁶2. Interne Abteilung, Kardiologie, Herzintensivstation, Ordensklinikum Linz – Elisabethinen; ⁷Universitätsklinik für Innere Medizin, Klin. Abt. für Angiologie, Graz; ⁸Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Eisenstadt; ⁹Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum Med Campus III, Linz; ¹⁰Lehrstuhl für nichtinvasive und experimentelle Kardiologie, Sigmund-Freud-Privat-Universität, Wien; ¹¹Klin. Abt. für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Literatur:

- Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 17; 361: 1139–51.
- Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
- Connolly SJ, et al. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2014; 371: 1464–5.
- Ezekowitz MD, et al. Long-term evaluation of dabigatran 150 vs. 110 mg twice a day in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2016; 18: 973–8.
- Graham DJ, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–64.
- Nielsen PB, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.
- Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–93.
- Fachinformation Pradaxa®; Stand: 2019.
- Hijazi Z, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961–70.
- Zhang C, et al. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies. *Thromb Res* 2019; 174: 16–23.
- Böhm M, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–93.
- Yao X, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2621–32.
- Healey JS, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: e160.
- Nagarakanti R, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.
- Calkins H, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 376: 1627–36.
- Calkins H, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLACE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm* 2017; 33: 369–409.
- Martinek M, et al. S1 guideline - Austrian consensus for anticoagulation in the context of atrial fibrillation ablation. *Wien Klin Wochenschr* 2018; 130 (Suppl 1): 1–8.
- Yu HT, et al. When is it appropriate to stop non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before catheter ablation of atrial fibrillation? A multicentre prospective randomized study. *Eur Heart J* 2019; 40: 1531–7.
- Cannon CP, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–24.
- Lip GH, et al. Management of anti-thrombotic therapy in AF patients presenting with ACS and/or undergoing PCI: A Summary of the Joint Consensus Document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Eur Heart J* 2018; 39: 2847–50.
- Pollack CV Jr., et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–41.
- Praxbind Fachinformation; Stand 2018
- Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
- Kuramatsu JB, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anti-coagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824–36.
- Biffi A, et al. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2017; 82: 755–65.
- Korompoki E, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology* 2017; 89: 687–96.
- Pennert J, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2017; 48: 314–20.

Korrespondenzadresse:
Mag. Harald Leitner
E-Mail: hl@teamword.at

Zitate:



„Dabigatran bietet aufgrund der verfügbaren und getesteten Dosierungen in Kombination mit der Möglichkeit zur Antagonisierung eine größtmögliche Sicherheit bei der individualisierten oralen Antikoagulation unserer Patienten.“ (C. Brenner)



© Ordensklinikum Linz Elisabethinen

„Pradaxa kann im Rahmen der VHF-Ablation durchgehend weitergegeben werden. Bei SM- oder ICD-Implantationen wird lediglich das Auslassen der Morgendosis am Operationstag empfohlen. Die Abenddosis soll an diesem Tag frühestens 12 Stunden nach dem Eingriff erfolgen.“ (M. Martinek)



„Bei der Wahl einer Antikoagulation ist für die Patienten neben der Wirksamkeit auch die Sicherheit enorm wichtig. Dabigatran ist derzeit das einzige NOAK mit einem spezifischen Antidot und bietet zusätzliche Möglichkeiten bei der Behandlung eines akuten Schlaganfalls. Damit kann das Outcome dieser Patienten verbessert werden.“ (M. Vosko)



„Real-World-Daten sind immer im Lichte der kontrollierten RCT zu betrachten, nur dann können sie wertvolle Zusatz-Informationen liefern. Profitieren von Real-World-Daten können „schwierige“ Patienten mit Co-Morbiditäten und speziellen klinischen Fragestellungen, die in den RCTs nicht reflektiert werden. Ein Antidot ist ein stark gefordertes Argument von Patientenseite, da ist es wichtig, dies in der Entscheidung einer Therapie zu berücksichtigen.“ (R. Raggam)



„Die Möglichkeit, Dabigatran schnell und effektiv zu antagonisieren, ist in der Akutneurologie sehr wichtig, da man die Möglichkeit hat, ischämische Schlaganfälle unter Dabigatran zu behandeln und Blutungen zu antagonisieren.“ (D. Staykov)



© R. Zweiker

„Eine regelmäßige Kontrolle der GFR ist bei NOAK-Therapien essentiell. Insbesondere wichtig ist, dass die NOAKs die Nierenfunktion nicht beeinflussen/verschlechtern. Aufgrund der Datenlage und der Halbwertszeit von Dabigatran ist vor invasiven Eingriffen keine Umstellung auf ein niedermolekulares Heparin, sondern lediglich eine von der Nierenfunktion und dem Blutungsrisiko des Eingriffs abhängige Einnahmepause notwendig.“ (R. Zweiker)



„Der therapeutische Netto-Effekt (bester antithrombotischer Effekt bei gleichzeitig niedrigstem Blutungsrisiko) bei der Anwendung von NOAKs kann dann erwartet werden, wenn die Dosierung entsprechend der in klinischen Studien getesteten Dosis verwendet wird.“ (J. Auer)



„Aufgrund des niedrigen Blutungsrisikos, der guten Studiendaten zur Dualtherapie und der Antagonisierbarkeit ist Dabigatran ein wertvolles Präparat insbesondere für die antithrombotische Kombinationstherapie von Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer koronaren Intervention mit Stentimplantation unterziehen müssen.“ (T. Gremmel)



„Mein Hauptanliegen ist, dass es kein präoperatives Bridging mit einem LMWH mehr geben darf. Diese Message ist im klinischen Alltag die m. E. wichtigste für den niedergelassenen Bereich.“ (T. Weiss)



„Die jahrelange sehr positive Erfahrung mit Dabigatran und dessen Antidot Idaruzicumab ist ein wesentliches Plus bei der Anwendung der Substanz in den dafür gültigen Indikationen und in der optimalen Dosierung.“ (K. Huber)

Fachkurzinformation

Pradaxa 75 mg Hartkapseln, Pradaxa 110 mg Hartkapseln, Pradaxa 150 mg Hartkapseln: QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Kapselhülle: Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hypromellose (53.4-80.5% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen). Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack, Eisen (II, III) -oxid (E 172), Kaliumhydroxid. Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Kapselhülle: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hypromellose (53.4-80.5% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen). Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwacht), Eisen (II, III) -oxid (E 172), Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen 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 kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarkverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe am 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. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2), wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. • Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt • Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoprotein-Hemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron • Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein – Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com Stand der Fachkurzinformation: Juni 2018.

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung, QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol, Polysorbitat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: • bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen • bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** Jänner 2016

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung