



**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer  
Der Vorsitzende

Berlin, 26.02.2013

Telefon  
030 400456-503

Telefax  
030 400456-555

E-Mail  
wolf-dieter.ludwig@akdae.de

Diktatzeichen

Aktenzeichen

Seite  
1 von 7

AkdÄ Vorsitzender · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Herrn Prof. Dr. Hans-Christoph Diener  
Direktor der Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
45147 Essen

Herrn Prof. Dr. Stefan Hohnloser  
Klinikum Joh.Wolfg.Goethe-UNI Zentrum d. Inneren Medizin  
Medizinische Klinik III  
Theodor-Stern-Kai 7  
60596 Frankfurt am Main

**Ihre Pressemitteilung vom 18.01.2013: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) zum Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern**

Sehr geehrter Herr Kollege Diener, sehr geehrter Herr Kollege Hohnloser,

vielen Dank für Ihre Kommentare und Kritik zu unserem Leitfaden zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Ihre Argumentation entspricht in weiten Teilen einem Schreiben vom 26.11.2012, das von Boehringer Ingelheim verteilt wird. In der Anlage gehen wir auf die Punkte im Einzelnen ein.

Unser Ziel war es, auf der Basis der veröffentlichten Primärdaten aus kontrollierten klinischen Studien zusammen mit Experten und Mitgliedern der AkdÄ Empfehlungen zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern zu entwickeln. Im Ergebnis entsprechen die Empfehlungen durchaus denen von unabhängigen Arzneimittelzeitschriften (1–4) und anderen Organisationen, wie z. B. dem *Swedish Council on Health Technology Assessment* und der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (5;6). In Australien wird Dabigatran bis heute nicht erstattet, weil aus Sicht des Gesundheitsministeriums sein Vorteil gegenüber Warfarin bisher nicht belegt ist (7).

Unsere Empfehlungen basieren auf dem Stand des Wissens im September 2012. Die inzwischen publizierten Daten führen die AkdÄ nicht zu einer veränderten Einschätzung der besprochenen Arzneimittel. Sobald sich der Sachstand entscheidend ändert, z. B. aufgrund neuer Studienergebnisse oder weil Antidote auf den Markt kommen, werden wir selbstverständlich eine neue Bewertung vornehmen und gegebenenfalls einen überarbeiteten Leitfaden veröffentlichen. Bis dahin ist aus unserer Sicht aber Zurückhaltung beim Einsatz von Dabigatran und Rivaroxaban angezeigt – wie in unserem Leitfaden beschrieben.

Wir möchten Sie bitten, unser Anschreiben mit der Anlage auf der Homepage der DGN und der DSG einzustellen.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Dr. med. Gisela Schott, MPH

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

**Menge der Studiendaten zum Beleg der Wirksamkeit:**

Sie führen an, dass zu den drei Wirkstoffen Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban mehr Studiendaten vorliegen als zu Warfarin. Aus Sicht der AkdÄ können die drei Wirkstoffe jedoch nicht „in einen Topf“ geworfen werden, da sich ihr Wirkprinzip, ihre Pharmakodynamik und -kinetik ebenso unterscheiden wie ihre Zulassungsstudien, z. B. hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten. Dies spiegelt sich in den unterschiedlichen Ergebnissen im Vergleich zu Warfarin wider. Außerdem wurden in den Zulassungsstudien nicht alle Patienten mit Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban behandelt. In den Kontrollgruppen wurde Warfarin eingesetzt. So wurden in den Zulassungsstudien insgesamt mehr neue Daten zu Warfarin erhoben als für jedes der drei neuen Antikoagulantien allein.

**Zu den Interaktionen von Vitamin-K-Antagonisten:**

Die vielfältigen Interaktionen von Vitamin-K-Antagonisten sind ein Nachteil bei ihrer Anwendung, den wir in unserem Leitfaden mehrfach beschrieben haben. Allerdings kann es auch unter Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban zu klinisch relevanten Wechselwirkungen kommen. In der Fachinformation von Pradaxa® macht der Abschnitt zu den Wechselwirkungen immerhin eineinhalb Seiten aus. Beispielsweise können P-Glykoproteinhemmer wie Verapamil, Amiodaron und Chinidin die Plasmakonzentration von Dabigatran deutlich steigern (8–10). Das klinisch relevante Interaktionspotenzial der neuen Antikoagulantien ist noch nicht vollständig abschätzbar.

**Zur Darstellung der Studienlage zu Apixaban:**

Apixaban war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Leitfadens im September 2012 nicht in der Indikation Prophylaxe von Schlaganfällen bei nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Es ist erst seit Januar 2013 auf dem deutschen Markt erhältlich. Der Leitfaden der AkdÄ sollte sich auf die verfügbaren neuen Antikoagulantien beziehen. Da eine Zulassungserweiterung von Apixaban erwartet wurde, haben wir die wesentlichen Studien zu Apixaban bei Vorhofflimmern ab Seite 22 des Leitfadens dargestellt (ARISTOTLE, AVERROES) (11;12).

Nach der Zulassungserweiterung von Apixaban um die Prophylaxe von Schlaganfällen bei nicht valvulärem Vorhofflimmern im November 2012 wurde der Europäische Bewertungsbericht der EMA veröffentlicht, den die AkdÄ als eine wesentliche Informationsquelle für die Bewertung von Arzneimitteln nutzt (13). Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Apixaban bei einer Time in Therapeutic Range (TTR)  $\geq 66\%$  hinsichtlich klinischem Nettoeffekt keinen Vorteil gegenüber Warfarin bietet. Der Median dieser TTR-Werte liegt in deutschen Zentren knapp über 70 % (13;14).

Wie für Dabigatran und Rivaroxaban gibt es auch für Apixaban kein Antidot und keine allgemein verfügbare Methode, um die gerinnungshemmende Aktivität zu überwachen. Deswegen empfiehlt die AkdÄ, zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern in erster Linie Vitamin-K-Antagonisten einzusetzen – auch nach der Zulassung von Apixaban in dieser Indikation.

**Zur Wirksamkeit:**

Sie stimmen der Darstellung der Ergebnisse zur Wirksamkeit der neuen Antikoagulantien im Leitfaden zu, bewerten jedoch das Ergebnis zur Wirksamkeit von Dabigatran 2 x 150 mg anders. Dafür verwenden Sie überwiegend die relative Risikoreduktion, nur an einer Stelle wird außerdem die absolute Risikoreduktion genannt. Die alleinige Angabe der

„relativen Risikoreduktion“ zum Nutzen eines Arzneimittels ist irreführend (15).

Schreiben der AkdÄ  
vom 03.03.2013

Seite  
3 von 7

Aus unserer Sicht war der Vorteil marginal: In 1000 Behandlungsjahren wurden mit 2 x 150 mg Dabigatran etwa sechs Insulte mehr verhindert als mit Warfarin. Das bedeutet, dass etwa 170 Patienten für ein Jahr mit 2 x 150 mg Dabigatran behandelt werden müssten, um einen Insult zusätzlich zu verhindern.

Außerdem ergaben Analysen der RE-LY-Studie, dass Dabigatran 2 x 150 mg in der Auswertung hinsichtlich des Auftretens von ischämischen Gefäßereignissen und schweren Blutungen nur in den Zentren Vorteile gegenüber Warfarin bot, in denen die Time in Therapeutic Range (TTR) im Durchschnitt unter 66 % lag. Deutschland lag mit einer TTR von 67 % über diesem Wert (16;17).

### **Zur Verblindung:**

In klinischen Studien trägt eine Verblindung dazu bei, eine Verzerrung der Ergebnisse zu reduzieren (18). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der RE-LY-Studie das unverblindete Studiendesign die Ergebnisse der Studie beeinflusst hat. Dies wird auch in den Bewertungsberichten von FDA und EMA so formuliert (19;20). Die Zulassungsbehörden halten dies für besonders relevant, da für die Zulassung nur eine „Pivotal study“ vorgelegt wurde und die Ergebnisse nicht in anderen klinischen Studien bestätigt wurden. Die AkdÄ schließt sich dieser Auffassung an.

Die Verblindung gilt als ein Qualitätsmerkmal klinischer Studien (21). Als Erklärung für die Häufung der Schlaganfälle beim Übergang von der verblindeten Anwendung von Rivaroxaban zu offen gegebenem Warfarin werden folgende Hypothesen diskutiert:

- eine Hyperkoagulabilität nach Ende der Therapie mit Rivaroxaban oder
- eine wegen der kurzen Halbwertszeit von Rivaroxaban inadäquate Antikoagulation in der Übergangsphase zur Therapie mit Warfarin, die durch eine angemessene Bridging-Strategie und bessere Planung der Studie hätte verhindert werden können (22).

### **Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse:**

Bei allen klinischen Studien muss berücksichtigt werden, dass bestimmte Patienten ausgeschlossen werden und die Therapie unter besonderen Studienbedingungen stattfindet – auch bei den Zulassungsstudien von Dabigatran und Rivaroxaban.

*Prof. Dr. Christoph Bode*, Vorsitzender der Programmkommission und Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, wird dazu im Deutschen Ärzteblatt wie folgt zitiert: „(...) Man muss außerdem bedenken, dass in klinischen Studien stets Patientengruppen ausgeschlossen werden. In RE-LY waren das insbesondere Patienten mit einer höhergradigen Niereninsuffizienz. Nach der Zulassung von Dabigatran muss nun darauf geachtet werden, dass dieses potenziell segensreiche Präparat den geeigneten Patienten verordnet wird. (...) Unter diesen Voraussetzungen würde ich dafür plädieren, weitere Erfahrungen zum Beispiel in Registerstudien zu sammeln. (...)“ (23).

### **Zur Langzeitsicherheit:**

Wenn ein Arzneimittel in einer neuen Indikation auf den Markt kommt, muss seine Sicherheit überwacht werden, dies gilt auch für Dabigatran und Rivaroxaban.

Dazu wird *Prof. Dr. med. Erland Erdmann*, emeritierter Professor für Kardiologie der Universität Köln, wie folgt zitiert: „(...) Ein Medikament, das neu auf den Markt kommt, hat dagegen häufig spezielle, noch nicht genau

bekannte Eigenschaften und damit auch potenzielle Nebenwirkungen. Bei Dabigatran war uns – was bei neuen Wirkstoffen häufig der Fall ist – die Abhängigkeit von der Nierenfunktion offenbar noch nicht ausreichend vertraut, und wir lernen nunmehr die Limitationen dieses neuen Pharmakons kennen.“ (23).

Schreiben der AkdÄ  
vom 03.03.2013

Seite  
4 von 7

Sie erwähnen eine Auswertung von Versicherungsdaten der FDA. Registerstudien sind retrospektiv durchgeführte, nicht-interventionelle Studien, die nicht das Evidenzniveau von randomisierten kontrollierten Studien erreichen. Die Untersuchung ist durchgeführt worden, weil die FDA nach der Zulassung von Pradaxa® eine große Anzahl von Meldungen zu schweren Blutungen erhalten hat. Die FDA schreibt: „Die Ergebnisse dieses Mini-Sentinels zeigen, dass die Blutungsraten unter neuer Anwendung von Pradaxa nicht höher scheinen als unter neuer Anwendung von Warfarin“, in Übereinstimmung mit der RE-LY-Studie (24). Im Unterschied zur RE-LY-Studie waren gastrointestinale Blutungen unter Warfarin in der Untersuchung häufiger als unter Dabigatran – möglicherweise ein Hinweis auf die Unzuverlässigkeit solcher retrospektiven Auswertungen. Die FDA setzt die Überprüfung der Sicherheit von Dabigatran fort. Für die AkdÄ ist die Untersuchung kein Grund, ihre Empfehlungen zu ändern.

#### **Zum Antidot:**

Eine Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist durch die Gabe von Prothrombinkomplex (PPSB) kurzfristig möglich. Für keines der neuen oralen Antikoagulantien ist ein derartiger Antagonist verfügbar.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass eine Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung nicht nur im Fall von bedrohlichen intrakraniellen Blutungen notwendig wird, sondern auch bei schwerwiegenden Blutungen an anderer Lokalisation oder zur Vorbereitung von Notfalleingriffen.

Es ist aus unserer Sicht für die klinische Bewertung unerheblich, dass PPSB nicht direkt die pharmakodynamische Wirkung von VKA hemmt, sondern sein Potenzial als Antagonist auf der Anhebung der Plasmakonzentration der Vitamin-K-abhängigen Faktoren beruht. Das in der Stellungnahme gewählte Vorgehen, in die vergleichende Bewertung nur Vitamin K als Antidot, nicht aber das viel schneller wirksame PPSB-Konzentrat einzubeziehen, ist nicht nachvollziehbar und erscheint eher akademisch. Würde man der Argumentation stringent folgen, müsste auch Vitamin K als VKA-Antidot abgelehnt werden, da es nicht die VKA-Blockade an VKORC-1 hemmt, sondern den dadurch entstehenden Mangel an Vitamin K ausgleicht.

Außerdem kann bei Blutungen unter VKA die Therapie leicht überwacht werden, da entsprechende Laboruntersuchungen allgemein verfügbar sind. Cotton et al. beschreiben eindrucksvoll im New England Journal of Medicine ihre schlechten Erfahrungen mit Dabigatran bei akut verletzten Patienten (25).

Die vom BfArM veröffentlichten Empfehlungen zum Vorgehen bei Blutungen unter den neuen oralen Antikoagulantien sind weitgehend identisch mit denen, die im Leitfaden der AkdÄ beschrieben werden.

#### **Zum Einsatz von Dabigatran und Rivaroxaban:**

Sie kritisieren die Unterversorgung mit Antikoagulantien und die schlechte Einstellung der Patienten, die VKA erhalten. Nach dem Leitfaden der AkdÄ können Dabigatran und Rivaroxaban in folgender Situation eine Therapieoption sein: Wenn ein Patient eigentlich indizierte Antikoagulantien nicht erhält, weil es Gründe gegen die Gabe eines VKA gibt, also z. B. die

INR-Bestimmungen nicht zuverlässig durchführbar sind oder es zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommt.

In den USA hat die Einführung von Dabigatran allerdings nicht dazu geführt, dass mehr Patienten mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden (26).

#### **Zur Therapie zusammen mit einer dualen Thrombozytenaggregation:**

In der Analyse von Eikelboom et al. ist aus unserer Sicht nicht erkennbar, dass Blutungen unter Dabigatran seltener waren als unter Warfarin (27). Außerdem wurden in den Zulassungsstudien viel zu wenige Patienten mit einer dualen Thrombozytenaggregation und Dabigatran, Rivaroxaban bzw. Apixaban behandelt, um die Blutungsraten beurteilen zu können. In der RE-LY-Studie erhielt beispielsweise nur ca. 1 % der Patienten durchgehend ASS plus Clopidogrel (19).

#### **Zur Umstellung nach einer intrakraniellen Blutung unter VKA:**

Bisher gibt es keine Daten, die zeigen, dass Patienten nach einer intrakraniellen Blutung unter VKA von einer Umstellung auf neue orale Antikoagulantien profitieren. Die Tatsache, dass die Häufigkeit von intrakraniellen Blutungsereignissen in den Studienkollektiven unter den neuen oralen Antikoagulantien geringer war als unter VKA, kann ein Hinweis darauf sein, dass Patienten mit Blutungen von einer Umstellung profitieren könnten. Ein Beleg ist es nicht. Insofern ist die von uns getroffene Bewertung weiterhin richtig.

#### **Zu den Kontraindikationen für Phenprocoumon (z. B. Marcumar®):**

Der Umgang mit den VKA ist der Ärzteschaft sehr gut vertraut. Dazu gehört auch, dass Phenprocoumon in angepasster Dosierung bei Patienten mit Lebererkrankungen erfolgreich eingesetzt wird. Der angesprochene Warnhinweis bezieht sich auf das Auftreten einer "Phenprocoumon-induzierten Hepatitis", die bis zum kompletten Leberversagen führen kann. Das Auftreten dieser sehr seltenen Nebenwirkung von Phenprocoumon ist aber unabhängig von einer Vorschädigung der Leber.

#### **Zur Kritik an der niedrigen Time in Therapeutic Range (TTR):**

Sie schreiben, dass „Subgruppenanalysen z. B. für RE-LY und ARISTOTLE eine konsistent bessere Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Warfarin unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung“ zeigen. Dies stimmt so nicht.

In der RE-LY-Studie wurde in Deutschland ein durchschnittlicher TTR von 67 % erreicht (16). Ab einer durchschnittlichen TTR von 65,5 % war in der Bilanz von ischämischen Gefäßereignissen und schweren Blutungen ein Vorteil von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin nicht mehr erkennbar. Bei schweren Blutungen zeigte sich ab einer TTR von 65,5 % sogar ein Vorteil für Warfarin gegenüber Dabigatran 150 mg.

In der Zulassungsstudie von Apixaban lag die TTR im Median bei 66 %, in Deutschland sogar bei knapp über 70 %. Bei einer TTR  $\geq$  66 % scheint Apixaban hinsichtlich klinischem Nettoeffekt ebenfalls keinen Vorteil gegenüber Warfarin zu bieten (13;14).

#### **Literatur**

1. Dabigatran (Pradaxa) bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern. arzneitelegramm 2011; 42: 74-77.

2. Dabigatran and atrial fibrillation: the alternative to warfarin for selected patients. Prescrire Int 2012; 21: 33-36.

3. Rivaroxaban und Apixaban - zwei weitere orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. Arzneimittelbrief 2011; 45: 73-75.

Schreiben der AkdÄ  
vom 03.03.2013

4. Neue Indikationen für Faktor-Xa-Hemmstoff Rivaroxaban (Xarelto).  
arznei-telegramm 2012; 43: 2-12.

Seite  
6 von 7

5. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU): Dabigatran to Prevent Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: <http://www.sbu.se/alert>. SBU Alert Report No. 2011-04, 4. Mai 2011.

6. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH): New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation: <http://www.cadth.ca>. CADTH Therapeutic Review: Project in Brief, Oktober 2012.

7. Brill D: Australian MPs demand more data on dabigatran for atrial fibrillation. BMJ 2013; 346: f303.

8. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa<sup>®</sup> 150 mg Hartkapseln". Stand: August 2012.

9. Gage BF: Can we rely on RE-LY? N Engl J Med 2009; 361: 1200-1202.

10. Dabigatran (Pradaxa) – überwiegt der Nutzen oder der Schaden?  
arznei-telegramm 2011; 42: 103-104.

11. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806-817.

12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

13. EMA: Eliquis<sup>®</sup> (Apixaban): European Public Assessment Report: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002148/WC500136575.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf). Doc.Ref.No.: EMA/641505/2012; London, 20. September 2012. Zuletzt geprüft: 25. Februar 2013.

14. Wallentin L: Aristotele: Efficacy and safety of Apixaban compared with Warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Documents/28-8-CTU/ARISTOTLE-presenter-Wallentin-slides.pdf>. Uppsala Clinical Research Center; Vortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology in Paris, August 2011. Zuletzt geprüft: 25. Februar 2013.

15. Koch K: Wie „korrekte“ Statistiken täuschen können. Dtsch Arztebl 2005; 102: A 878.

16. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al.: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010; 376: 975-983.

17. Wille H: Neue orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. KVNO aktuell 2013; Heft 11-12: 25-27.

18. Schulz KF, Grimes DA: [Epidemiological methods 8: blinded randomized trial: what one covers up is what one obtains]. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2007; 101: 630-637.

19. EMA: Pradaxa<sup>®</sup> (Dabigatran etexilate): European Public Assessment Report: [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). Doc.Ref.No.: EMA/CHMP/203468/2011; London, 9. Juni 2011. Zuletzt geprüft: 25. Februar 2013.

Schreiben der AkdÄ  
vom 03.03.2013

Seite  
7 von 7

20. FDA, Department of Health and Human Services: Clinical Review NDA 22-512: Pradaxa<sup>®</sup> (Dabigatran): <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf>. Reviewer: Beasley N, Thompson A; Review Completion Date: 25. August 2010. Zuletzt geprüft: 25. Februar 2013.

21. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17: 1-12.

22. FDA, Department of Health and Human Services: Clinical Review NDA 202-439: Xarelto<sup>®</sup> (Rivaroxaban): <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM270796.pdf>. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). Reviewer: Beasley N, Dunmon P, Rose M; Review Completion Date: 10. August 2011. Zuletzt geprüft: 25. Februar 2013.

23. Bode C, Erdmann E: Stimmen zur Sicherheit von Dabigatran. Dtsch Arztebl 2011; 108: A 2546.

24. FDA: Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran): <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>. FDA Drug Safety Communication vom 11. Februar 2012. Zuletzt geprüft: 25. Februar 2013.

25. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB: Acutely injured patients on dabigatran. N Engl J Med 2011; 365: 2039-2040.

26. Kirley K, Qato DM, Kornfield R et al.: National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 615-621.

27. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al.: Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011; 123: 2363-2372.