

Anwendung von Dabigatran in der Anästhesiologie

Erarbeitet durch die Expertengruppe
«Dabigatran and Anaesthesiology»

Prof. Dr. D. R. Spahn

Prof. Dr. A. Borgeat

Prof. Dr. W. Korte

Prof. Dr. C. Kern

Prof. Dr. J.H. Beer

Index

1. Generelle Anwendungsinformationen	3
2. Pharmakokinetik	5
3. Anästhesie	5
4. Messung von Dabigatran	6
5. Umstellungsmanagement	8
6. Management von Patienten unter Dabigatran vor invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen	9
7. Idarucizumab (Praxbind®): Eine sofortige, vollständige und anhaltende Neutralisierung der Dabigatran-Wirkung bei schweren nicht kontrollierbaren Blutungen	10
8. Management einer aktiven Blutung bei Verdacht der Dabigatran-Einnahme des Patienten	11
Referenzen	16

1. Generelle Anwendungsinformationen¹

Indikationen

1. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF).
2. Behandlung von erwachsenen Patienten mit tiefer Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE) nach vorhergehender Behandlung mit fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin für 5 Tage und Prävention der rezidivierenden TVT und/oder LE.

Dosierung

- Dabigatran kann unabhängig von Mahlzeiten mit Wasser eingenommen werden.
- Vor Beginn einer Behandlung sollte die Nierenfunktion bei allen Patienten und bei Verdacht auf Verschlechterung und eingeschränkter Funktion auch während einer Behandlung situativ grosszügig geprüft werden.

Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF

- Empfohlene Tagesdosis: **Dabigatran 150 mg 2x tgl.**



TVT/LE: Behandlung* und Prophylaxe

- Empfohlene Tagesdosis: **Dabigatran 150 mg 2x tgl.**



Reduzierte Dosierungen bei nvVHF und TVT/LE

- Reduzierte Tagesdosis: **Dabigatran 110 mg 2x tgl.**
 - Alter ≥ 80 Jahre oder
 - moderate Niereninsuffizienz (Cl_{kreat} 30–50 ml/min) oder
 - in Erwägung ziehen bei erhöhtem Blutungsrisiko (siehe Tabelle 1)
 - Amiodaron oder Verapamil sollten 2 h nach der Einnahme von Dabigatran eingenommen werden

nvVHF = nicht valvuläres Vorhofflimmern; TVT = tiefe Venenthrombose; LE = Lungenembolie
* Nach initialer, mindestens fünftägiger Behandlung mit Heparin.

Kontraindikationen

- Schwere Niereninsuffizienz ($Cl_{\text{kred}} < 30 \text{ ml/min}$)
- Komedikation: Chinidin, Dronedaron, Ritonavir, Tipranavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ciclosporin, Tacrolimus, systemische Einnahme von Ketoconazol, Itraconazol und Voraconazol
- Blutungen, hämorrhagische Diathese, beeinträchtigte Hämostase
- Organläsionen mit Risiko für klinisch relevante Blutungen
- Hämorrhagischer zerebrovaskulärer Insult in den letzten 6 Monaten
- Liegender spinaler/epiduraler Katheter, oder weniger als 6h nach Entfernung
- Eingeschränkte Leberfunktion (Child Pugh A, B,C)
- Künstlicher Herzklappenersatz

Abschätzung eines erhöhten Blutungsrisikos

Faktoren, welche die Dabigatran-Konzentration im Plasma erhöhen*	Mässiggradige Niereninsuffizienz (30–50 ml/min Cl_{kred})
	Komedikation mit P-Glycoprotein-Inhibitoren (Amiodaron, Verapamil, siehe auch Kontraindikationen)
* Siehe auch Kapitel 6.	Geringes Körpergewicht (< 50 kg)
Pharmakodynamische Interaktionen	Acetylsalicylsäure
	NSAID
	Clopidogrel
Krankheiten/Eingriffe mit besonderem Blutungsrisiko	Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen
	Thrombozytopenie oder funktionelle Thrombozytendefekte
	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
Andere	Alter ≥ 75 Jahre

Tabelle 1: Risikofaktoren für Blutungen (siehe auch Fachinformation¹)

Bei schweren, nicht kontrollierbaren Blutungen, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran erforderlich ist, wird ein spezifisches Antidot für Dabigatran (Idarucizumab) empfohlen (siehe auch Kapitel 7).

2. Pharmakokinetik¹

Bioverfügbarkeit	6,5%
C_{max}	0,5–2h (um 2h verzögert, wenn Einnahme nach einer Mahlzeit)
Halbwertszeit	12–14h
Ausscheidung	85% über den Urin
Verteilungsvolumen	60–70 l

Tabelle 2: Pharmakokinetik von Dabigatran¹ (siehe auch Kapitel 6)

3. Anästhesie

Spinal- und Epiduralanästhesie¹

Die Platzierung und das Ziehen eines Katheters haben das gleiche Blutungsrisiko. Bei liegendem spinalem oder epiduralem Katheter kann Dabigatran nicht verabreicht werden. Das Risiko eines spinalen oder epiduralen Hämatoms kann im Fall einer traumatischen oder wiederholten Punktion erhöht sein. Nach dem Entfernen des Katheters ist vor der Einnahme der ersten Dosis von Dabigatran mindestens 6h* zu warten. Bei diesen Patienten sollten häufige Kontrollen auf neurologische Symptome und Befunde eines spinalen oder epiduralen Hämatoms durchgeführt werden.

*Basiert auf minimaler Zeit, bis eine Verletzung eines kleinen Gefässes abgeheilt ist.

Regionalanästhesie

- Bei peripheren Nervenblockaden und Katheterplatzierungen sind keine speziellen Massnahmen notwendig
- Bei spinalen oder epiduralen Blockaden oder tiefen Blöcken wie Psoas-Kompartiment und Ischiadicus nach Labat
 - Mindestens 36h warten nach Verabreichung der letzten Dabigatran-Dosis^{2,*} (siehe Abbildung 1a unten)
 - Mindestens 6h warten bis zur Verabreichung der nächsten Dabigatran-Dosis (Abbildung 1b)

*Gilt nur bei normaler Nierenfunktion ($Cl_{\text{kred}} \geq 80 \text{ ml/min}$), sonst richtet sich diese Zeit gemäss der Cl_{kred} des jeweiligen Patienten (Kapitel 6, hohes Blutungsrisiko).

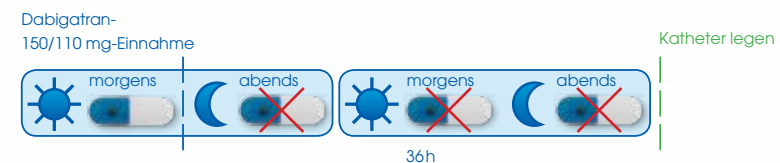


Abbildung 1a: Dabigatran 150/110 mg, Zeitintervall für die Platzierung eines Katheters



Abbildung 1b: Dabigatran 150/110 mg, Zeitintervall für das Ziehen eines Katheters

4. Messung von Dabigatran

Wirkspiegelkontrollen von Dabigatran

Während der Behandlung mit Dabigatran sind in der Regel keine routinemässigen Verlaufskontrollen der Wirkspiegel erforderlich. Jedoch können solche Verlaufskontrollen erforderlich werden (siehe auch Kapitel 6):

- Im Falle einer Blutung
- Im perioperativen Setting, wenn der Zeitpunkt der letzten Einnahme unklar ist

Für die Interpretation der gemessenen Veränderungen der Gerinnungsparameter durch Dabigatran ist der Zeitpunkt der Blutabnahme immer in Relation zum Zeitpunkt der letzten Dabigatran-Einnahme und der Halbwertszeit-verlängernden Komorbiditäten (Niereninsuffizienz, Arzneimittelinteraktion, siehe Tabelle 1) zu setzen. Bei Verlaufskontrollen erscheint deshalb eine Bestimmung der Dabigatran-Plasmaspiegel zu einem festgelegten Zeitpunkt sinnvoll. Es wird empfohlen, eine elektive Messung im Talspiegel durchzuführen (10–16 Stunden nach letzter Kapseleinnahme bzw. unmittelbar vor der nächsten geplanten Einnahme).

Zu beachten ist, dass die **Prothrombinzeit** oder der **INR-Wert** (International Normalised Ratio) relativ unempfindlich auf Dabigatran sind und nur bei sehr hohen Konzentrationen mit einer Verlängerung der Prothrombinzeit und einem Anstieg des INR-Werts reagieren.³

In der Regel sollte die Prothrombinzeit (INR) nicht zur Beurteilung des Dabigatran-Plasmaspiegels angewendet werden.

Folgende Gerinnungstests erlauben eine Abschätzung des Dabigatran-Plasmaspiegels³⁻⁵:

1. Wahl: Dabigatran kalibrierte Thrombinzeit (dTT, Hemoclot®-Test)

- Erlaubt eine quantitative Bestimmung des Dabigatran-Plasmaspiegels. Die zu erwartenden Spitzen- und Talspiegel (ng/ml; Perzentilbereich 25 - 75) in den verschiedenen Indikationen sind in Tabelle 3 aufgelistet.
- Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nvVHF ist das spontane Blutungsrisiko bei Dabigatran-Talspiegelkonzentrationen von >200 ng/ml erhöht.³

Dosis und Verabreichungsschema	Durchschnittl. C_{max}^{SS} (Perzentilbereich 25–75) (~2 Stunden nach Einnahme; ng/ml)	Durchschnittl. C_{trough}^{SS} (Perzentilbereich 25–75) (~10–16 Stunden nach Einnahme; ng/ml)	TVT/LE (~10–16 Stunden nach Einnahme; ng/ml)
Dabigatran 150 mg 2 x tgl.	175 (117–275)	91 (61–143)	59,7 (39–95)
Dabigatran 110 mg 2 x tgl.	126 (85–200)	65 (43–102)	–

Tabelle 3: Durchschnittliche Dabigatran Serum Spitzen- und Talspiegel im Steady State (SS) bei nvVHF und TVT/LE-Indikationen

Hinweis: Es kann bereits bei deutlich tieferen Dabigatran-Plasmaspiegeln beim Traumpatienten zu einer Beeinträchtigung der Blutgerinnung kommen.

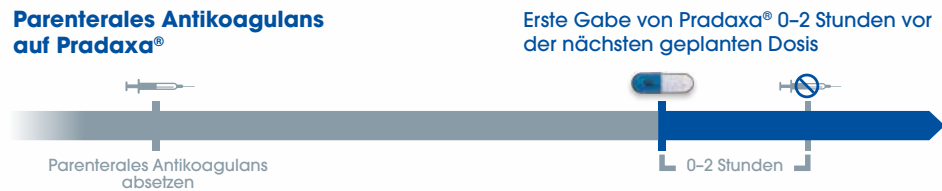
2. Wahl: Thrombinzeit (TT)

- **Eine normale TT schliesst eine relevante Dabigatran-Wirkung aus.**
- Sehr empfindlich, Dosis-Reaktion-Beziehung: Bereits bei geringen Dabigatran-Plasmaspiegeln ist die TT signifikant verlängert, erreicht jedoch bei steigenden Dabigatran-Plasmaspiegeln relativ bald ein Plateau.
 - Die TT erlaubt daher nur eine qualitative Aussage, ob Dabigatran im Plasma vorhanden ist.
 - Die TT ist in Situationen geeignet, in denen sichergestellt werden muss, dass kein Dabigatran mehr im Plasma vorhanden ist.
- Der tatsächliche Messwert der TT ist stark abhängig vom Koagulometer und von der zur Messung verwendeten Thrombinmenge. Eine Interpretation der Testwerte sollte immer in enger Abstimmung mit einem Hämostaseologen bzw. einem Labormediziner erfolgen.

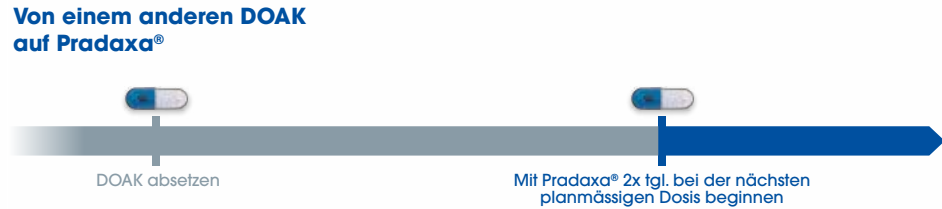
3. Wahl: Wenn dTT und TT nicht verfügbar: aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

- Ermöglicht eine grobe Abschätzung der Gerinnungshemmung unter Dabigatran.
 - Überschreitet die aPTT den oberen Grenzwert des Normbereiches um mehr als das 2-Fache (Verlängerung auf ca. 80 Sekunden), gemessen 10–16 Stunden nach der Kapseleinnahme (Talspiegel), muss mit einem erhöhten Blutungsrisiko gerechnet werden.³
- Die Sensitivität des aPTT-Tests ist eingeschränkt, insbesondere bei hohen Dabigatran-Plasmaspiegeln ist er für die präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ungeeignet.
- Bei einer aPTT, die auf mehr als das Doppelte des oberen Grenzwerts erhöht ist, besteht ein erhöhtes spontanes Blutungsrisiko.³

5. Umstellungsmanagement^{1, 3}



Hinweis: Dieses Umstellungsschema ist auch bei den Indikationen TVT/LE angewandt.



6. Management von Patienten unter Dabigatran vor invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen¹

Absetzen von Dabigatran bei geplantem Eingriff

Cl _{crea} (ml/min)	t _{1/2} erwartet	Einnahme der letzten Pradaxa®-Dosis	
		Bei normalem Blutungsrisiko	Bei erhöhtem Blutungsrisiko
≥80	~ 13 Std.	1 Tag vorher	2 Tage vorher
≥50 bis <80	~ 15 Std.	1-2 Tage vorher	2-3 Tage vorher
≥30 bis <50	~ 18 Std.	2-3 Tage vorher	4 Tage vorher

Postoperative Thromboseprophylaxe gemäss institutioneller Richtlinie bis Ende des postoperativen Blutungsrisikos, dann erneute Verabreichung von Dabigatran.

Bei Patienten, die vor einer Operation Dabigatran absetzen und die eine rückenmarksnahe Anästhesie erhalten sollen, ist zu überprüfen, wie lange die zu erwartende gesamte Zeitspanne ist, in der der Patient kein Dabigatran erhalten soll. Je nach Länge dieser Zeit (mit zunehmender Zeit nimmt das periinterventionelle Schlaganfallrisiko zu) ist von Fall zu Fall zu überprüfen, ob vorübergehend eine anderweitige Thrombembolieprophylaxe in die Wege zu leiten ist – oder allenfalls eine andere Anästhesieform zu bevorzugen ist, die einen früheren Wiederbeginn des Dabigatrans erlaubt.

Bei Notfalleingriffen

Wenn möglich, die oben angegebenen Absetzzeiten nach der letzten Einnahme einhalten. Falls Absetzzeiten nicht eingehalten werden können: Blutungsrisiko und Dringlichkeit des Eingriffs gegeneinander abwägen. Im Falle, dass eine schwere nicht kontrollierbare Blutung als Grund für den Notfalleingriff vorliegt, steht ein spezifisches Antidot für Dabigatran (Idarucizumab) zur Verfügung.⁶ (Zugelassene Indikationen, siehe Kapitel 7.)

Zu beachten:

In einer pharmakokinetischen Studie wurden sowohl für die Dabigatran-Talspiegel (Dosis 110 mg 2x tgl.: 28,2–155 ng/ml; Dosis 150 mg 2x tgl.: 39,8–215 ng/ml) wie auch für die -Spitzenspiegel (Dosis 110 mg 2x tgl.: 52–275 ng/ml; Dosis 150 mg 2x tgl.: 74,3–383 ng/ml) eine individuelle Variabilität mit einem Faktor 5,2–5,5 beobachtet.⁹

7. Idarucizumab (Praxbind®): Eine sofortige, vollständige und anhaltende Neutralisierung der Dabigatran-Wirkung bei schweren nicht kontrollierbaren Blutungen^{6, 8}

Idarucizumab ist ein humanisiertes, monoklonales Antikörperfragment (Fab), das spezifisch und mit sehr hoher Affinität an Dabigatran bindet, die etwa um das 300-Fache höher ist als die Bindungsaffinität von Dabigatran zu Thrombin.^{6,7} Der Idarucizumab-Dabigatran-Komplex ist durch eine rasche On-Rate und eine extrem langsame Off-Rate gekennzeichnet was einen sehr stabilen Komplex zur Folge hat.

In gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion sinkt die Idarucizumab-Plasmakonzentration biphasisch, mit einer initialen Halbwertszeit von ca. 45 Minuten und einer verbleibenden Plasmakonzentration von lediglich 4% des Konzentrations-Peaks nach 4 Stunden ab.¹⁰ Dabigatran-gebundenes und -ungebundenes Idarucizumab wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden und teilweise auch zu Aminosäuren katabolisiert und resorbiert.

Indikationen

Idarucizumab ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird bei behandelten erwachsenen Patienten angewendet, wenn eine sofortige Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran wegen einer schweren nicht kontrollierbaren Blutung erforderlich ist.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Idarucizumab beträgt 5 g (2 x 2,5 g/50 ml), diese wird intravenös als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektion verabreicht.

Idarucizumab kann zusammen mit unterstützenden Standardmassnahmen angewendet werden, die medizinisch angemessen erscheinen.

Wiederaufnahme der thromboembolischen Prophylaxe

Unmittelbar nach der Anwendung von Idarucizumab wurden die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Dabigatran um mehr als 99% gesenkt, was zu Konzentrationen ohne antikoagulatorische Aktivität führte. Die meisten Patienten zeigten eine bis zu 12 Stunden anhaltende Aufhebung der Dabigatran-Plasmakonzentrationen (>90%).⁸

Nach Anwendung von Idarucizumab kann jederzeit mit einer anderen antithrombotischen Therapie (z. B. mit niedermolekularem Heparin) begonnen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

Die Aufhebung der Dabigatran-Wirkung setzt die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung oder ihres klinischen Zustandes aus. Die Behandlung mit Dabigatran kann 24 Stunden nach Anwendung von Idarucizumab wieder aufgenommen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde (Bestimmung von dTT, TT oder aPTT).⁶⁻⁸

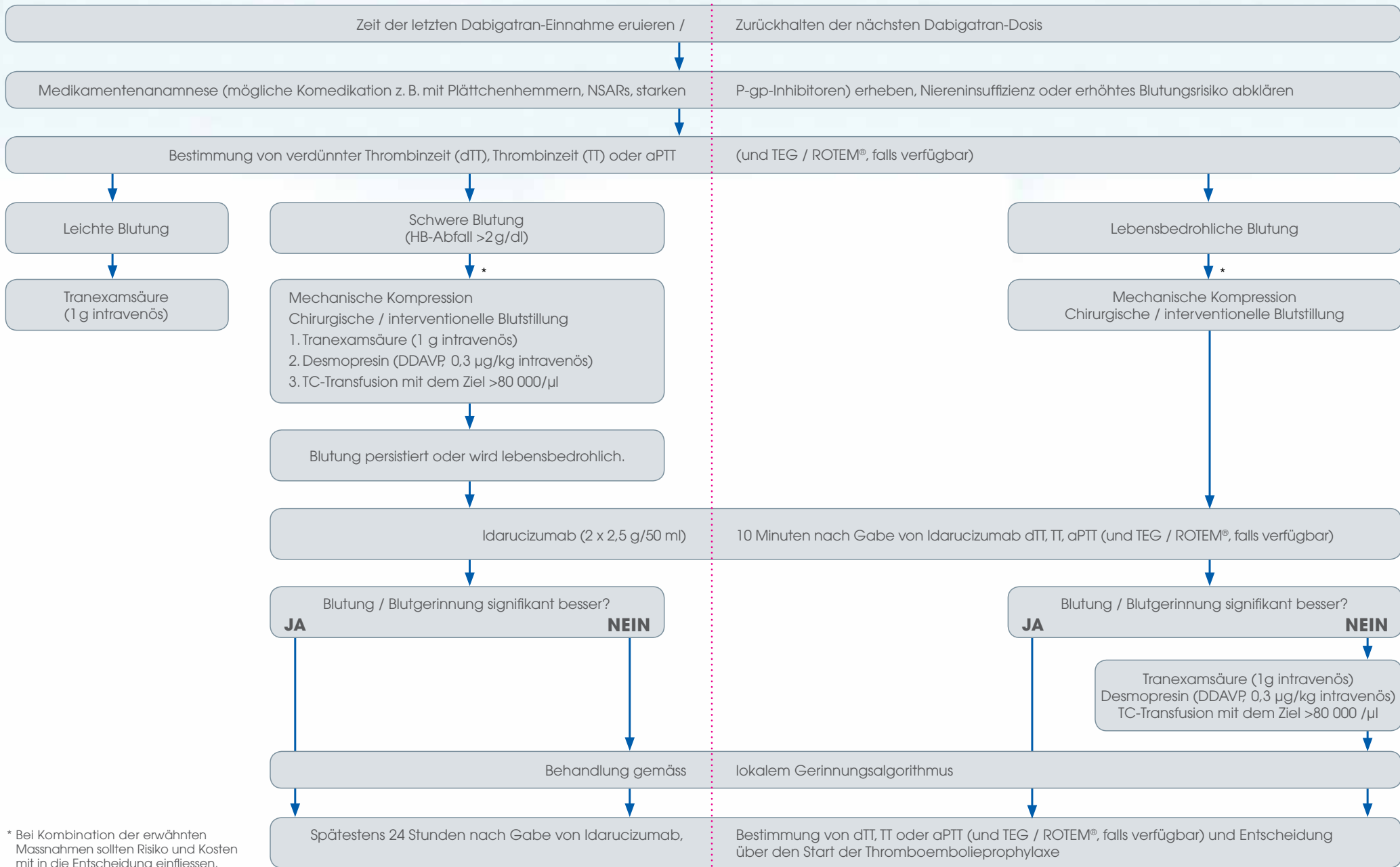
8. Management einer aktiven Blutung bei Verdacht der Dabigatran-Einnahme des Patienten

Zur initialen Erkennung einer oralen Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonist (VKA), Faktor-IIa- oder Faktor-Xa-Hemmer) dient eine routinemässige Bestimmung von Quick, Anti-Xa-Aktivität (ähnlicher Test wie für die niedermolekularen Heparin (NMH)) und Thrombinzeit (TT).

Aus der spezifischen und bedeutsamen Veränderung (siehe Tabelle unten) kann auf eine Antikoagulation und die Art der Antikoagulation geschlossen werden.

	VKA	Faktor-Xa-Hemmer	Faktor-IIa-Hemmer
Quick	▼▼▼		
Anti-Xa-Test (NMH)		▲▲▲	
TT			▲▲▲

Falls der Einsatz von Dabigatran anschliessend bestätigt ist und die Blutung weiterhin akut ist, sind die folgenden Massnahmen zu empfehlen (siehe nächste Seite).



a) Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dabigatran gemäss der Zulassungsstudie (RE-LY®) und den Daten aus dem Praxisalltag («Real-Life»).

	Dänische Studien ^{11,12,*}		Pittsburgh-Studie ^{13,‡,§}		US-Krankenversicherungen ^{14,#}			US-Verteidigungsministerium ^{15,#}		FDA-Studie ^{16,‡,§}		Zulassungsstudie RE-LY ^{®17,18}	
Anzahl Patienten	ca. 18 000		ca. 9 400		ca. 38 000			ca. 25 000		ca. 134 000		ca. 12 000	
	Dabigatran	Warfarin	Dabigatran	Warfarin	Dabigatran	Warfarin		Dabigatran	Warfarin	Dabigatran	Warfarin	Dabigatran [§]	Warfarin
	4 018	14 126	1 302	8 102	19 189	19 189		12 793	12 793	67 207	67 207	6 076	6 022
Risiko Pradaxa® vs. Warfarin bezüglich:	RR (95% KI)		RR (95% KI)		RR (95% KI)			RR (95% KI)		RR (95% KI)		RR (95% KI)	
Schlaganfall	n/a		n/a		0,77 (0,54–1,09) (alle) = 0,92 (0,62–1,35) (ischämisch) =			0,73 (0,55–0,97) (alle) ▼ 0,84 (0,62–1,13) (ischämisch) =		0,80 (0,67–0,96) (ischämisch) ▼		0,64 (0,51–0,81) (alle) ▼ 0,76 (0,60–0,98) (ischämisch) ▼	
Intrakranielle Blutungen	0,33 (0,17–0,66) ▼		0,32 (0,20–0,50) ▼		0,31 (0,17–0,54) ▼			0,49 (0,30–0,79) ▼		0,34 (0,26–0,46) ▼		0,40 (0,27–0,60) ▼	
Schwere Blutungen	0,67 (0,53–0,85) ▼		1,58 (1,36–1,83) ▲		0,75 (0,65–0,87) ▼			0,87 (0,74–1,03) =		0,97 (0,88–1,07) =		0,93 (0,81–1,07) =	
Schwere GI-Blutungen	1,45 (0,84–2,50) =		1,85 (1,64–2,07) ▲		0,97 (0,79–1,18) =			1,13 (0,94–1,37) =		1,28 (1,14–1,44) ▲		1,50 (1,19–1,89) ▲	
Akuter Myokardinfarkt	0,93 (0,62–1,41) =		n/a		0,89 (0,57–1,38) =			0,65 (0,45–0,95) ▼		0,92 (0,78–1,08) =		1,38 (1,00–1,91) =	
Mortalität	n/a		n/a		n/a			0,64 (0,55–0,74) ▼		0,86 (0,77–0,96) ▼		0,88 (0,77–1,00) =	

* VKA-naïve stratum, 150 mg 2 x tgl.

Gepoolte Daten Dabigatran 150 mg 2 x tgl. und 75 mg 2 x tgl. (die 75-mg-Dosis ist in der Schweiz nicht zugelassen)

‡ Retrospektive Analyse von Patienten aus der Krankenversicherungsdatenbank von Medicare.

§ 150 mg 2 x tgl.

▼ : signifikante Reduktion versus Warfarin

= : vergleichbar mit Warfarin

▲ : signifikante Erhöhung versus Warfarin

Referenzen

1. Pradaxa® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch.
2. Harrop-Griffiths W et al. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. The Obstetric Anaesthetists Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia*. 2013 Sep;68(9):966–72.
3. Pradaxa®. EU-SPC. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
4. 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 Jun;103(6):1116–27.
5. Stangier J et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010 Apr;49(4):259–68.
6. Praxbind® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch
7. Eikelboom JW et al. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):2412-22
8. Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20.
9. Reilly PA et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 4;63(4):321-8.
10. Glund S et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113:943–951.
11. Larsen TB et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin: an observational study among patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2014;127:650–6.e5
12. Larsen TB et al. Myocardial ischemic events in ‘real world’ patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2014; 127:329–36.e4
13. Hernandez I et al. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015 Jan;175(1):18-24.
14. Seeger JD et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015 Nov 25;114(6):1277-89.
15. Villines TC et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015 Nov 25;114(6):1290-8.
16. Graham J. et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015 Jan 13;131(2):157-64.
17. Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2009; 361: 1139-1151
18. Connolly SJ et al. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *NEJM* 2010; 363: 1875-1876