

## Bleeding management in cases of direct oral anticoagulant therapy – Expert recommendations for emergency diagnostics and procedure

P. L. Petrick<sup>1</sup> · L. Heubner<sup>1</sup> · T. Kramer<sup>1</sup> · M. Mirus<sup>1</sup> · J. Beyer-Westendorf<sup>2</sup> · P. M. Spieth<sup>1</sup>

► **Zitierweise:** Petrick PL, Heubner L, Kramer T, Mirus M, Beyer-Westendorf J, Spieth PM: Blutungsmanagement unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen – Experten-Empfehlungen zu Diagnostik und Vorgehen im Notfall. *Anästh Intensivmed* 2025;66:413–420. DOI: 10.19224/ai2025.413

### Zertifizierte Fortbildung

### CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain [www.cme-anesthesiologie.de](http://www.cme-anesthesiologie.de) anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

- 1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)
- 2 Medizinische Klinik I, Bereich Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden (Direktoren: Prof. Dr. J. Hampe und Prof. Dr. M. Bornhäuser)

### Interessenkonflikt

L. Heubner erhielt Honorare für die Teilnahme an Advisory Boards und Beratung von Apiron, AstraZeneca und TAKEDA, sowie Honorare für Vorträge von AstraZeneca, CSL Behring, Octapharma und Werfen.

J. Beyer-Westendorf erhielt Honorare und institutionelle Forschungsförderung von Alexion/AstraZeneca, Bayer AG, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, Norgine, Takeda und Pfizer

### Schlüsselwörter

Direkte orale Antikoagulanzen – Blutung – Gerinnungstests – Idarucizumab – Andexanet alfa

### Keywords

Direct Oral Anticoagulants – Bleeding – Coagulation Tests – Idarucizumab – Andexanet Alpha

### Zusammenfassung

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) haben die Versorgung von Patient\*innen mit einer Indikation zur längerfristigen oder dauerhaften Blutverdünnung verändert. In den häufigsten Indikationen für eine Antikoagulation (nicht valvuläres Vorhofflimmern und Therapie der venösen Thromboembolie) stellen sie die Erstlinientherapie dar. Als DOAK stehen neben dem Faktor-IIa-Inhibitor Dabigatran die Faktor-Xa-Inhibitoren Edoxaban, Rivaroxaban und Apixaban zur Verfügung. Aufgrund erweiterter Indikationsstellungen steigt die Zahl an DOAK-Verordnungen und somit auch die Inzidenz DOAK-assoziiierter Blutungen. Lebensbedrohliche Blutungen unter DOAK-Therapie manifestieren sich am häufigsten in Form einer gastrointestinalen Blutung. In einer akuten Notfallsituation mit einer kritischen Blutung ist eine Überprüfung von DOAK-Plasmakonzentrationen oft hilfreich. Herkömmliche Standardtests wie aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) oder Quick/INR sind dafür ungeeignet, weshalb DOAK-spezifische Tests wie die verdünnte Thrombinzeit (für Faktor-IIa-Inhibitoren) oder Anti-Xa-Assays (für Faktor-Xa-Inhibitoren) in der klinischen Routine verwendet werden. Die DOAK-spezifische viskoelastische Testung bietet eine zeitsparende Alternative. Sollten keine dieser Messungen zur Verfügung stehen, bieten Urinteststreifen (DOAK Dipstick) eine Möglichkeit, eine relevante DOAK-Plasmakonzentration auszuschließen. Im Falle der Notwendig-

## Blutungsmanagement unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen – Experten-Empfehlungen zu Diagnostik und Vorgehen im Notfall

keit zur Reversierung der DOAK-Wirkung bei einer kritischen Blutung kann auf Gerinnungsfaktorenpräparate wie Prothrombinkomplex-Konzentrate (PPSB) zurückgegriffen werden. Eine andere Möglichkeit stellen spezifischen Antagonisten wie Idarucizumab (zur Antagonisierung von Dabigatran) und Andexanet alfa (zur Antagonisierung von Rivaroxaban, Apixaban und off-label Edoxaban) dar. Vorteile und Nachteile des jeweiligen Therapieregimes sind Gegenstand aktueller Forschung. So bleibt die Reversierung von DOAK bei kritisch blutenden Patient\*innen eine individuelle Entscheidung.

### Summary

Direct oral anticoagulants (DOAC) have changed the care of patients with an indication for long-term or permanent anticoagulation. In the most common indications for anticoagulation (non-valvular atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism) they represent the first-line therapy. Available DOAC include the factor IIa inhibitor dabigatran and the factor Xa inhibitors edoxaban, rivaroxaban, and apixaban. Due to expanded indications, the number of DOAC prescriptions is increasing, as is the incidence of DOAC-associated bleeding. Life-threatening bleeding under DOAC therapy most commonly manifests as gastrointestinal bleeding.

In an emergency situation with critical bleeding, checking DOAC plasma concentrations is often helpful. Conventional standard tests such as aPTT or Quick/INR are unsuitable for this pur-

pose, which is why DOAC-specific tests such as diluted thrombin time (for factor-IIa-inhibitors) or anti-Xa assays (for factor-Xa-inhibitors) are used in clinical practice. DOAC-specific viscoelastic testing offers a time-saving alternative. If none of these measurements are available, urine test strips (DOAC dipstick) provide a means to exclude a relevant DOAC plasma concentration.

In case of the need to reverse the effect of DOACs in the event of a critical bleed, coagulation factor preparations like prothrombin complex concentrates (PPSB) can be used. Another option includes specific antagonists such as idarucizumab (for antagonising dabigatran) and andexanet alfa (for antagonizing rivaroxaban, apixaban, and off-label edoxaban). The advantages and disadvantages of each treatment regime are the subject of current research. Thus, the reversal of DOAK in critically bleeding patients is an individual patient decision.

### Einleitung

Seit der Einführung der ersten direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) im Jahr 2008 hat sich deren Indikationspektrum erweitert, und so überrascht es kaum, dass seither auch die Verordnungszahlen immer weiter ansteigen [1]. Vier verschiedene DOAK stehen aktuell auf dem deutschen Markt zur Verfügung:

- die direkten Faktor-Xa-Antagonisten **Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban** und
- der direkte Thrombininhibitor **Dabigatran**.

Während die initiale Zulassung der ersten DOAK die **Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Knieoperationen** umfasste, sind die aktuellen Indikationen deutlich breiter und substanzabhängig (Tab. 1). Aktuell bestehen Zulassungen unter anderem zur Erstlinientherapie zur **Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern** [2–4] sowie zur Therapie akuter und zur Rezidivprophylaxe chronischer **venöser Thromboembolien** [5]. Darüber hinaus werden sie zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom, bei koronarer Herzerkrankung

**Tabelle 1**  
Übersicht über aktuell zugelassene direkte orale Antikoagulanzen und ihre Indikationen. Zu berücksichtigen ist, dass innerhalb der jeweiligen Substanzzulassungen sehr unterschiedliche Dosierungsempfehlungen gelten.

Indikation	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern	X	X	X	X
Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien	X	X	X	X
Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien	X	X	X	X
Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektivem Knie- und Hüftgelenkersatz	X	X		X
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei symptomatischer peripher arterieller Verschlusskrankheit oder koronarer Herzerkrankung		X		
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom		X		

(KHK) bzw. bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) eingesetzt [6–9]. Weitere Indikationsbereiche sind Gegenstand aktueller Forschungsprojekte [10,11].

Die **Auswahl und Dosierung** des jeweiligen DOAK richtet sich nach mehreren Gesichtspunkten:

- Indikation,
- Alter,
- Gewicht,
- Blutungsrisiko sowie
- Nierenfunktion.

Dabei stellt die Nierenfunktion einen besonders relevanten Faktor dar, da DOAK in unterschiedlichem Ausmaß über die Niere ausgeschieden werden. So wird Dabigatran zu 80 % renal eliminiert, gefolgt von Edoxaban (50 %), Rivaroxaban (35 %) und Apixaban (27 %) [12].

Aufgrund des oralen Applikationswegs und des nicht notwendigen Gerinnungsmonitorings unter Therapie ist die Einnahme von DOAK für Patient\*innen komfortabler als die Anwendung anderer Antikoagulanzen. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass das **Risiko schwerer Blutungen**, der Hauptkomplikationen einer Antikoagulationstherapie, bei DOAK im Vergleich zu

Vitamin-K-Antagonisten niedriger ist [13–15]. Ruff et al. kamen im Rahmen einer Meta-Analyse zu dem Schluss, dass zwischen DOAK- und Warfarin-Patient\*innen bezüglich der Letalität ein signifikantes Risk Ratio von 0,9 zugunsten von DOAK bestand [14]. Auch in vielen klinischen Beobachtungsstudien konnte das geringere Risiko für Blutungsereignisse unter DOAK-Therapie gegenüber der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten gezeigt werden [13].

Aufgrund der genannten Vorteile sowie der zunehmenden Verbreitung werden Anästhesist\*innen im klinischen Alltag immer häufiger mit Patient\*innen konfrontiert, die unter einer Therapie mit DOAK stehen. Als besonders anspruchsvoll hat sich in diesem Kontext die Versorgung von Traumapatient\*innen unter DOAK erwiesen. Zwar ist auch hier die Blutungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu anderen Antikoagulanzen geringer, jedoch darf sie bei der klinischen Beurteilung nicht vernachlässigt werden. Somit ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, Möglichkeiten zur Einschätzung des Blutungsrisikos sowie Indikationen zur DOAK-Reversierung darzustellen und daraus klinische Handlungsempfehlungen abzuleiten.

## Blutungsereignisse unter DOAK-Therapie

Die International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) hat Blutungsereignisse bei nicht-chirurgischen Patient\*innen klassifiziert [16]. Die Definition einer **Major-Blutung** ist auch für DOAK-assoziierte Blutungen anwendbar [17] und stellt einen häufigen Endpunkt klinischer Studien dar. Die häufigsten Major-Blutungen bei Patient\*innen mit DOAK-Therapie sind demnach **intra-zerebrale (ICB) und gastrointestinale Blutungen** [18,19]. Nicht als „Major“ klassifizierte Blutungen treten dagegen häufig als Hämaturie oder Epistaxis auf [18,19].

DOAK unterscheiden sich hinsichtlich ihres Blutungsrisikos, wobei die Daten nicht einheitlich sind. Dabigatran wies in zwei Studien das größte Risiko für das Auftreten von Major-Blutungen auf [20,21]. Di Biase et al. wiederum fanden ein erhöhtes Risiko für (Major-) Blutungen bei Edoxaban [22]. Der Mangel an qualitativen Studien für Edoxaban limitiert jedoch die Interpretation dieser Ergebnisse [23].

**Unzureichende Dosisanpassungen**, insbesondere bei **reduzierter Nierenfunktion**, können zu einer signifikanten Übersterblichkeit führen [24]. So waren 3,8 % der Patient\*innen des GARFIELD-AF-Registers, einer weltweiten Beobachtungsstudie zur Schlaganfallprävention bei neu diagnostiziertem Vorhofflimmern, überdosiert [24].

## Labordiagnostische Verfahren zum Nachweis von DOAK

### Vorbetrachtungen

**Klinische Routineparameter der Gerinnung wie aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder Thromboplastinzeit (TPZ, Quick) sind für die Detektion einer DOAK-Therapie ungeeignet [12,25].**

Rivaroxaban oder Edoxaban können zur passageren Erniedrigung des Quick-Wertes führen [26,27]. Apixaban und Dabigatran wiederum zeigen diesen

Effekt nicht oder nur bei sehr hohen Plasmakonzentrationen. Die Höhe der Auslenkung von plasmatischen Standardtests lässt zudem keinerlei Rückschlüsse auf konkrete Plasmakonzentrationen der DOAK zu und ist stark abhängig vom eingesetzten Assay. So verlängert sich einerseits die aPTT durch Dabigatran typischerweise unspezifisch [26,27], während andererseits gezeigt wurde, dass auch bei normwertiger aPTT bzw. TPZ ein relevant erhöhter Plasmaspiegel von Dabigatran nicht auszuschließen ist [25,27].

Als **Goldstandard** zum Nachweis von DOAK wird die **Massenspektrometrie** angesehen. Hiermit lassen sich einzelne Wirkstoffe nachweisen und quantifizieren. Diese Methode ist jedoch aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands für eine schnelle Diagnostik in der klinischen Praxis ungeeignet [28]. Aus diesem Grund stellen aktuell die **verdünnte Thrombinzeit** (diluted thrombin time, dTT) für Thrombin-inhibitoren sowie die **Messung der Anti-Xa-Aktivität** für direkte Faktor-Xa-Inhibitoren den **klinischen Standard** dar.

### Nachweis von Thrombin-(Faktor-IIa-)Inhibitoren

**Dabigatran** ist der einzige oral verfügbare Thrombin-(Faktor-IIa-)Inhibitor. Die Messung von Dabigatran kann mittels der dTT erfolgen. Dieses Verfahren basiert auf der Messung der Thrombinzeit, bei der die Zeit der Gerinnung nach Zugabe von Thrombin gemessen wird. Bei der dTT wird die zugegebene Menge Thrombin verdünnt, was den Test sensibler für Inhibitoren werden lässt. Das Testergebnis wird auf eine Standardkurve bezogen, die mittels **Normal Pool Plasma** (NPP) kalibriert wird [29]. Weitere Möglichkeiten des Nachweises für Faktor-IIa-Inhibitoren stellen **Ecarin-basierte Testverfahren** dar. Ecarin ist das Gift der Gemeinen Sandrasselotter (*Echis carinatus*) und führt zu einer direkten Aktivierung von Prothrombin zu Meizothrombin. Meizothrombin führt prinzipiell zur gleichen, jedoch langsameren Gerinnungsaktivierung wie Thrombin. Dabei wird Meizothrombin ebenfalls durch Thrombininhibitoren wie Dabigatran gehemmt. Ein **chromogener Anti-IIa-Assay** stellt eine weitere Mög-

lichkeit des quantitativen Dabigatran-Nachweises dar. Nachteile all dieser Testansätze sind eine notwendige Kalibrierung sowie der zeitliche Aufwand.

### Nachweis von Faktor-Xa-Inhibitoren

Für den Nachweis von Faktor-Xa-Inhibitoren stehen **Anti-Xa-Assays auf chromogener Basis** zur Verfügung. Dem Plasma der Patient\*innen wird Faktor Xa sowie ein chromogenes Substrat hinzugegeben. Faktor Xa spaltet dieses chromogene Substrat, was zur Aktivierung und damit zur Lichtabsorption führt. Das Ausmaß der Lichtabsorption korreliert dabei mit der Aktivität des zugesetzten Faktor Xa. Das Vorhandensein eines Faktor-Xa-Inhibitors im Plasma führt folglich zu einer geringeren Aktivierung des chromogenen Substrats und damit zu einer geringeren Lichtabsorption. Verschiedene kommerzielle Anti-Xa-Assays sind verfügbar, weisen jedoch Unterschiede in ihrer Antithrombin-III-Abhängigkeit auf. Für die jeweiligen Assays sind **Kalibrierungskurven** erforderlich, die nicht für jedes DOAK kongruent sind und daher substanzspezifisch erstellt werden müssen [30]. Um diesen Aufwand zu minimieren, können auch **unkalibrierte bzw. heparinkalibrierte Anti-Xa-Assays** für eine unspezifische, semi-quantitative Beurteilung verwendet werden [31–33]. Hierzu wurden bislang jedoch nur wenige DOAK-Referenzwerte veröffentlicht, was die Aussagekraft der Testergebnisse einschränkt.

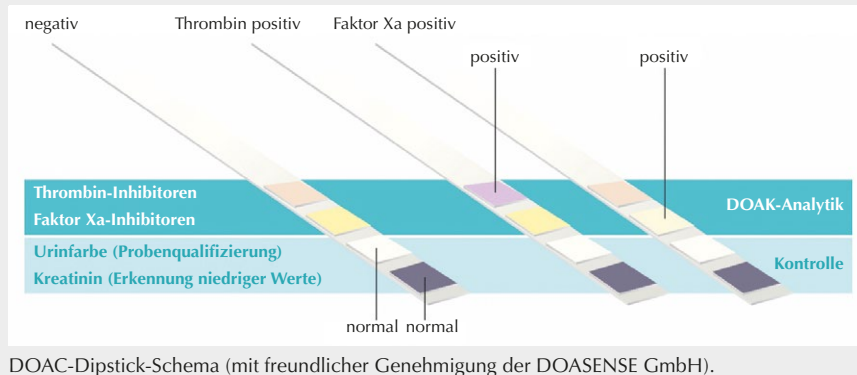
## Point-of-Care-Verfahren zum Nachweis von DOAK

### Urin-Sticks für DOAK-Nachweis

Aufgrund der renalen Elimination von DOAK sind diese im Urin in aller Regel nachweisbar, wenn im Blut relevante Plasmaspiegel vorliegen oder in den letzten Stunden vorgelegen haben. Dies ist die Grundlage für einen **qualitativen Nachweis mittels DOAC Dipstick** (DOASENSE, Heidelberg). DOAC Dipsticks sind Einmal-Teststreifen, die für 2–3 Sekunden in den Patient\*innen-Urin gehalten werden und nach 10 Minuten ausgewertet werden können. Die Teststreifen beinhalten 4 Reagenzfelder (Abb. 1):



Abbildung 1



DOAC-Dipstick-Schema (mit freundlicher Genehmigung der DOASENSE GmbH).

- Feld Nummer 1 ist zur semi-quantitativen Messung von Kreatinin vorgesehen,
- Feld Nummer 2 zeigt einen Farbumschlag, wenn die Urinfarbe von einer Standardreferenz abweicht,
- Felder Nummer 3 und 4 zeigen bei Farbumschlag das Vorhandensein von Faktor-Xa- oder Faktor-IIa-Inhibitoren an.

Sollte der Farbumschlag für das Kreatinin-Feld gering ausfallen, so lässt dies eine Niereninsuffizienz vermuten. In diesem Fall könnten Feld 3 und 4 als falsch negativ angezeigt werden. Auch eine veränderte Urinfarbe (Feld 2) führt zu einer verminderten Auswertbarkeit des Tests.

Klinische Studien konnten zeigen, dass mittels der Teststreifen grundsätzlich DOAK-Plasmakonzentrationen von  $>30$  ng/ml detektiert werden können [34]. Da allerdings im Urin eine Konzentrationsanreicherung vorliegt und eine zeitliche Latenz zwischen DOAK-Einnahme, Resorption und renaler Elimination besteht, kann aus der Urinkonzentration keine zuverlässige quantitative Schlussfolgerung auf den aktuell vorliegenden Plasmaspiegel getroffen werden. Im Umkehrschluss liegt der Nutzen des Urin-Streifentests im **negativen prädiktiven Wert**: Ist kein DOAK im Urin nachweisbar, ist ein klinisch bedeutsamer DOAK-Plasmaspiegel mit großer Sicherheit ausgeschlossen. So konnte eine Metaanalyse bestätigen, dass bei negativem Teststreifen-Ergebnis für Faktor-Xa-Inhibitoren das Vorhandensein relevanter Plasma-Konzentration mit einem negativ prädiktiven Wert (NPV) von 86,6 % (95-%-Konfidenzintervall

76,0–93,7 %) ausgeschlossen werden konnte [35]. Für Dabigatran lag der NPV bei 99,6 % (95-%-Konfidenzintervall 97,7–100 %).

Einschränkend merken die Autor\*innen an, dass der Urinteststreifen nur auswertbar ist, wenn das Ergebnis zwischen 10 und 20 Minuten nach Urinkontakt abgelesen wird. Zu alledem sei nochmals darauf hingewiesen, dass aufgrund von niedrigen positiven prädiktiven Werten eine erhöhte DOAK-Konzentration im Blut der Patient\*innen mittels DOAC Dipstick nicht sicher nachgewiesen werden kann.

### Viskoelastische Tests

Viskoelastische Tests (VET) gehören zu den Point-of-Care(POC)-Verfahren und ermöglichen schnelle bettseitige Ergebnisse. Sie beschreiben die Gerinnungsaktivität einer Vollblutprobe durch die Erfassung der sich ändernden physikalischen Eigenschaften eines entstehenden Gerinnsels [36]. In VET-Geräten werden einer Vollblutprobe in einer Küvette Reagenzien zur Gerinnungsinitiierung zugefügt. Das Prinzip der Viskoelastometrie beruht darauf, dass die Gerinnselbildung in der Küvette der Drehung eines sich in dieser Blutprobe befindlichen Stempels einen zunehmenden Widerstand entgegensetzt. Diese Widerstandserhöhung wird gemessen und grafisch im zeitlichen Verlauf dargestellt [37]. Neuere Geräte verwenden auch alternative Verfahren, zum Beispiel die ultraschall-basierte Sonorheometrie [38]. Durch Zugabe verschiedener Reagenzien kann die Funktionsfähigkeit einzelner Bestandteile der Hämostase

beurteilt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass VET nicht nur die Gerinnungszeit einzelner Bestandteile der Hämostase und der kompletten Hämostase beurteilen, sondern auch die Festigkeit sowie die Beständigkeit eines Gerinnsels. Aktuell sind 4 Systeme zur viskoelastischen Testung in klinischer Verwendung:

- ROTEM® (Tem Innovations GmbH, München),
- ClotPro® (Haemonetics, Boston, USA),
- TEC® (Haemonetics, Boston, USA) und
- Quantra® (HemoSonics, Charlottesville, USA).

Das ClotPro®-System ermöglicht mit dem RVV- und dem ECA-Test eine Messung der DOAK-Effekte. Der **RVV-Test** enthält als Zusatz das **Gift der Kettenvipere** (Russel Viper Venom, RVV). Das Toxin führt in der Probe zur direkten Aktivierung von Faktor X. Mit diesem Testansatz kann der **Einfluss von Faktor-Xa-Antagonisten** und **niedermolekularem Heparin** quantifiziert werden. Simultan sollte eine weitere Messung mit einem Testkit durchgeführt werden, welche als Gerinnungsaktivator den **Gewebefaktor** (tissue factor) enthält (sog. EX-Test für extrinsischen Gerinnungsweg). Wenn sich eine relevante Differenz zwischen RVV-Test und EX-Test zeigt, kann ein Einfluss von DOAK auf die Gerinnung angenommen werden (Abb. 2). Dagegen kann bei annähernd gleicher Clotting Time (CT) ein relevanter Einfluss des DOAK ausgeschlossen werden.

Zum **Nachweis von Faktor-IIa-Inhibitoren** sollte ein Ecarintest (ECA-Test) durchgeführt werden. Ist im Vergleich zum EX-Test die CT im ECA-Test und im RVV-Test verlängert, liegt ein relevanter Einfluss von direkten Thrombininhibitoren vor (Abb. 3). Ist die CT im ECA-Test ähnlich der im EX-Test (bei entsprechend verlängerter CT im RVV-Test), so lässt dies auf den Einfluss eines Faktor-Xa-Antagonisten schließen. Oberladstätter et al. stellten in diesem Kontext die klinische Anwendung und Interpretation von VET mittels des ClotPro®-Systems bei DOAK-assoziierten Blutungen vor [39]. Aktuell befinden sich DOAK-spezifische Tests für das ROTEM®- sowie das TEG®6s-System in Entwicklung [40,41].

Abbildung 2

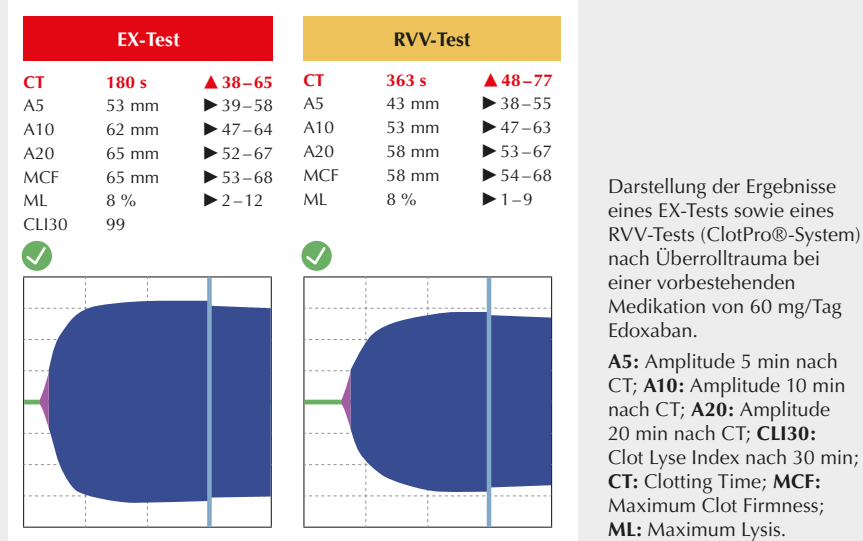
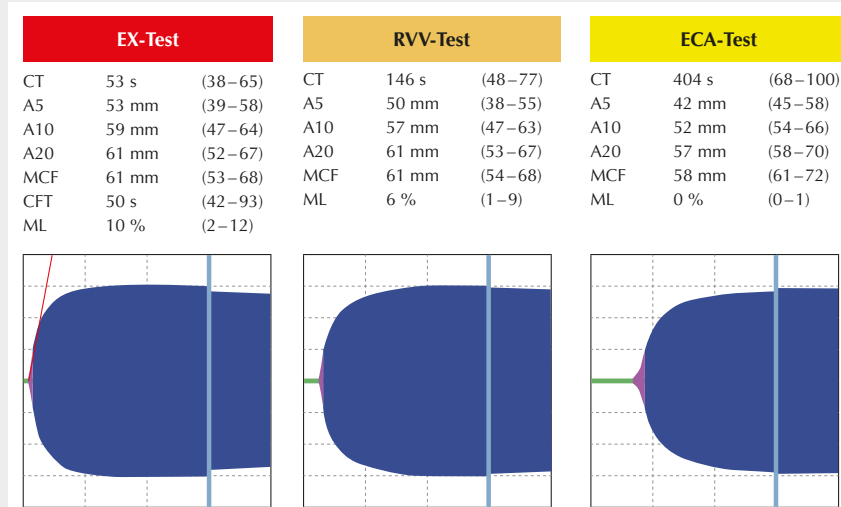


Abbildung 3



Darstellung der Ergebnisse eines EX-Tests, eines RVV-Tests sowie eines ECA-Tests (ClotPro®-System) bei einer mittels verdünnter Thrombinzeit gemessener Dabigatran-Konzentration von 158 ng/ml.

**A5:** Amplitude 5 min nach CT; **A10:** Amplitude 10 min nach CT; **A20:** Amplitude 20 min nach CT; **CFT:** Clot Formation Time; **CT:** Clotting Time; **MCF:** Maximum Clot Firmness; **ML:** Maximum Lysis.

## Therapeutische Ansätze bei Blutungsereignissen unter DOAK-Therapie

### Vorbetrachtungen

Im Falle eines akuten Blutungsereignisses führt eine vorbestehende DOAK-Einnahme zu einer relevanten Einschränkung der Thrombingenerierung und damit zu einer verminderten Hämostase.

**Eine Verbesserung der Hämostase ist möglich durch die Erhöhung der Thrombingenerierung, durch die spezifische Antagonisierung des DOAK sowie durch die Elimination des DOAK aus dem Blut.**

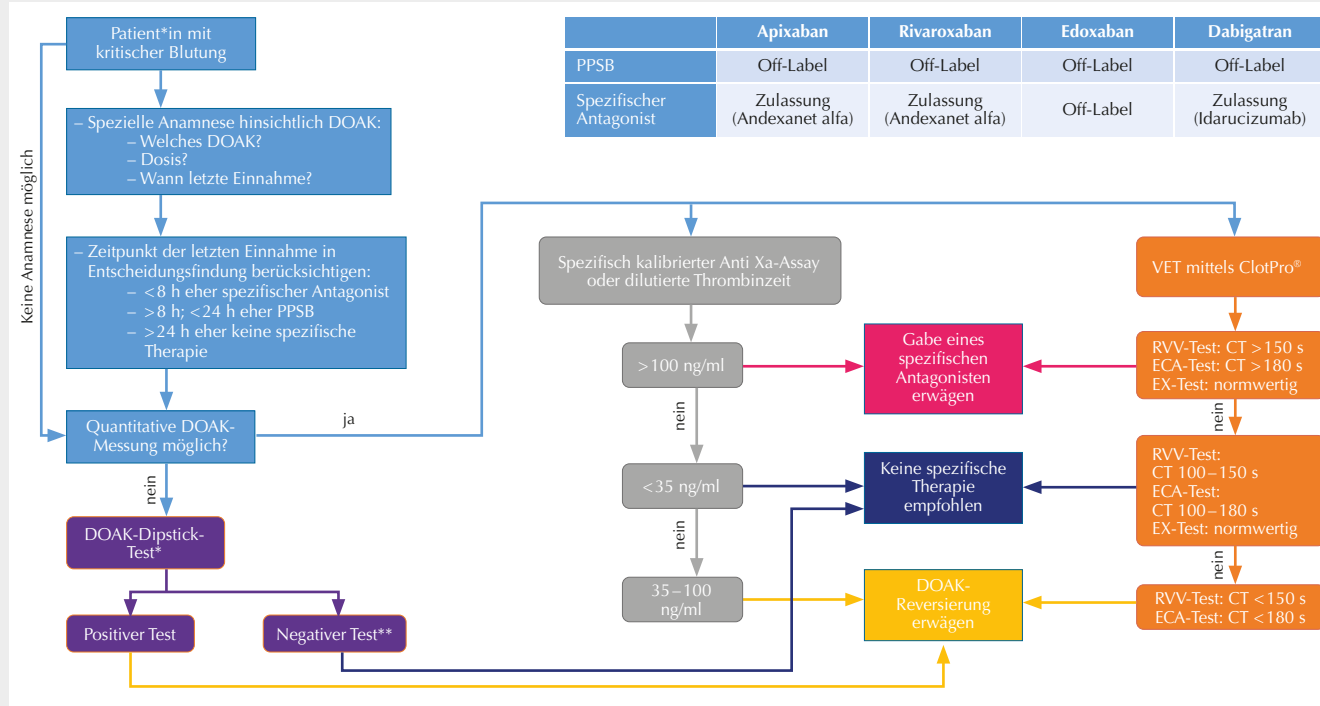
### DOAK-Elimination

Eine Elimination von DOAK (insbesondere Dabigatran) kann prinzipiell mittels Hämodialyse oder Hämodesorption erfolgen [42–44]. erfolgen. Allerdings sind Verfügbarkeit und Kosten dieser Verfahren limitierende Faktoren im klinischen Alltag; zu alledem ist deren Wirksamkeit zeitlich verzögert und von der DOAK-spezifischen Pharmakologie abhängig. So weisen DOAK eine hohe Plasmaproteinbindung auf, was die Dialysierbarkeit deutlich einschränkt [45,46]. Zudem haben DOAK ein großes Verteilungsvolumen, was bedeutet, dass der Wirkstoff zu einem hohen Anteil im Gewebe und weniger im Plasma vorliegt [45]. Daher kann es nach einer DOAK-Elimination zu einem Rebound-Effekt durch Umverteilung des Wirkstoffs vom Gewebe ins Plasma kommen. Zusammenfassend ist die Elimination von DOAK bei kritisch blutenden Patient\*innen durch Hämodialyse oder Hämodesorption in der klinischen Praxis oft unzureichend.

### Erhöhung der Thrombingenerierung

Eine Erhöhung der Thrombingenerierung kann mittels Transfusion von Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) erfolgen. PPSB sind Gerinnungsfaktor-Konzentrate, welche die Vitamin-K-abhängigen Faktoren II (Thrombin), VII, IX und X sowie Protein C und S enthalten. PPSB hat sich in der Behandlung von Blutungen infolge einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten als wirksam erwiesen [47]. Die verminderte Aktivierung der Faktoren X oder II unter DOAK-Therapie kann durch die in PPSB enthaltenen Faktoren X und II teilweise kompensiert werden. Zusätzlich trägt die deutliche Erhöhung des Thrombingenerierungspotenzials zur Effektivität dieser Therapie bei. Die Verwendung von PPSB zur Behandlung DOAK-assoziierter Blutungen erfolgt off-label, da bislang keine ausreichenden randomisierten Studien für eine Zulassung existieren. Der Einsatz beruht bisher auf Erkenntnissen aus retrospektiven [48] bzw. observationellen Studien [49] sowie auf Expertenmeinungen [50]. So konnte gezeigt werden, dass

Abbildung 4



Flow-Schema zur Entscheidungsfindung der DOAK-Antagonisierung bei kritischen Major-Blutungen gemäß ISTH-Definition.

\*unter Beachtung der Auswertmöglichkeit anhand Kreatinin- und Urinfarbefeld; \*\* Wenn eine Dipstick-Testung einer quantitativen Testung vorgeschaltet wurde, dann ist eine quantitative Messung nach einem negativen Ergebnis nicht mehr nötig. **CT:** Clotting Time; **ECA:** Ecarin; **PPSB:** Prothrombinkomplex-Konzentrat; **RVV:** Russel Viper Venom; **VET:** viskoelastische Testung; **DOAK:** direkte orale Antikoagulanzen.

in 69–89 % der DOAK-assoziierten Blutungen durch die Gabe von PPSB eine effektive Hämostase erreicht wurde [49,51].

Für das **Auftreten thromboembolischer Ereignisse** nach Gabe von PPSB wurden Inzidenzen zwischen 0 und 31,4 % beschrieben [52,53]. Möglicherweise liegt diese breite Streuung in unterschiedlichen Dosisregimen begründet. Wilsey et al. verglichen in einer retrospektiven Studie das Outcome einer Niedrig-Dosis-Therapie (mittlere Dosis: 26,6 U/kg) und einer Hoch-Dosis-Therapie (mittlere Dosis: 47,6 U/kg). Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Hämostaseoptimierung, Letalität und thromboembolischer Ereignisse nachgewiesen werden [54]. Hingegen zeigten Highsmith et al., dass beim Nichterreichen einer suffizienten Hämostase die mittlere Dosis 30 U/kg und beim Erreichen einer suffizienten Hämostase 50 U/kg betrug [55]. Eine konkrete Empfehlung für eine Niedrig-Dosis- oder

Hoch-Dosis-Therapie ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Auch die Möglichkeit einer festen, nicht gewichtsbezogenen Dosis (1.500–2.000 U) wurde in diesem Zusammenhang untersucht [56].

### DOAK-spezifische Antagonisten

Eine Reversierung der DOAK-Wirkung kann auch mittels spezifischer Antagonisten erfolgen. 2015 wurde mit dem monoklonalen Antikörper **Idarucizumab** (Praxbind®; Boehringer Ingelheim, Biberach) das erste dieser Präparate zugelassen. Mit **Andexanet alfa** (Ondexxya®; AstraZeneca, Cambridge, Vereinigtes Königreich) folgte ein Antidot für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren.

#### Idarucizumab

Idarucizumab ist ein **monoklonaler Antikörper**, welcher freies Dabigatran im Plasma mit bis zu 300-fach höherer Affinität als Thrombin bindet. Die Therapie besteht aus zwei Injektionen zu je 2,5 g

i.v. im Abstand von 15 Minuten. Die Wirksamkeit von Idarucizumab wurde erstmalig im Rahmen der REVERSE-AD-Studie untersucht [57]. Für die Gesamtdosis von 5 g konnte hier eine gute Antagonisierung von Dabigatran gezeigt werden. Weitere Untersuchungen beschreiben eine suffiziente Hämostase nach der Gabe von Idarucizumab in 66,0 % [57] bis zu 100 % der Fälle in kleinen Fallserien [58,59]. In der REVERSE-AD-Studie traten bei Patient\*innen mit initial unkontrollierter Blutung nach der Gabe von Idarucizumab in 6,3 % thromboembolische Ereignisse innerhalb von 90 Tagen auf.

Insbesondere bei hohen Dabigatran-Spiegeln (>264 ng/ml) oder bei Patient\*innen mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min besteht das Risiko eines Dabigatran-Rebounds [60,61]. Dieser zeigt sich meist nach 18–30 Stunden und kann die erneute Gabe von 5 g Idarucizumab erforderlich machen.

**Idarucizumab ist der einzige DOAK-Antagonist, der auch für die Gabe bei nicht blutenden Patient\*innen mit der Indikation zur Notfall-Operation zugelassen ist.**

### Andexanet alfa

Andexanet alfa ist strukturell vom Gerinnungsfaktor Xa abgeleitet und ein **modifiziertes rekombinantes Protein**. Es bindet die Faktor-Xa-Inhibitoren und hebt deren Wirkung auf. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit Faktor Xa ist auch eine hemmende Wirkung von Andexanet alfa auf Enoxaparin oder Fondaparinux möglich [62]. Für die Therapie mittels Andexanet alfa liegen zwei Dosis-Regimes vor. Ein **Low-Dose-Schema** mit einem Initialbolus von 400 mg, gefolgt von 4 mg/min über 120 Minuten, und ein **High-Dose-Schema** mit einem Initialbolus von 800 mg, gefolgt von 8 mg/min über 120 Minuten. Eine High-Dose-Therapie sollte angewendet werden, wenn Patient\*innen >5 mg Apixaban oder >10 mg Rivaroxaban innerhalb der letzten 8 Stunden eingenommen haben.

Für die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban konnte in der ANNEXA-4-Studie eine Antagonisierung mittels Andexanet alfa gezeigt werden [63]. Eine EU-Zulassung für die Anwendung bei Blutungen unter Edoxaban liegt derzeit nicht vor; dennoch konnte sowohl in der ANNEXA-4- als auch in der ANNEXA-I-Studie eine ausreichende Wirkung von Andexanet alfa zur Edoxaban-Antagonisierung nachgewiesen werden [64]. Zu alledem ist zu betonen, dass thromboembolische Komplikationen nach Anwendung von Andexanet alfa vermehrt auftraten (Inzidenz 10,6 %) [65].

### Andexanet alfa versus PPSB

Im Mai 2024 wurde mit der ANNEXA-I-Studie [66] die erste prospektive, randomisierte Studie zur Antagonisierung von Patient\*innen mit **akuter intrakranieller Blutung** (ICB) unter DOAK-Einnahme publiziert. Dabei wurde die Gabe von Andexanet alfa mit einer Standardtherapie, die in 85,5 % der Fälle PPSB beinhaltete, verglichen. Hier konnte ge-

zeigt werden, dass Patient\*innen, die eine Therapie mit Andexanet alfa erhielten, eine bessere Hämostase aufwiesen (67,0 % vs. 53,1 %;  $p = 0,003$ ). Im Gegenzug traten bei Patient\*innen unter Standardtherapie signifikant weniger thrombotische Ereignisse auf (5,6 % vs. 10,3 %). Ein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit konnte nicht gezeigt werden.

Die ANNEXA-I-Studie weist allerdings einige Kritikpunkte auf [67,68]: Zum einen wurde die Vergleichsgruppe nur zu einem Anteil von 85,5 % mit PPSB behandelt und über die weitere hämostatische Behandlung wurden keine Angaben gemacht. Zum anderen zeigten Patient\*innen der Vergleichsgruppe initial signifikant höhere Anti-Xa-Aktivitäten (Andexanet alfa: 109,8 ng/ml; Usual care: 130,6 ng/ml). Auch der gewählte Endpunkt (30-Tage-Sterblichkeit) in der ANNEXA-I-Studie muss diskutiert werden. Andexanet alfa hat als Akut-Medikament einen Stellenwert für das Überleben innerhalb der ersten Stunden der Behandlung. Die 30-Tages-Sterblichkeit von Patient\*innen mit ICB wird durch multiple Faktoren des späteren Verlaufs mitbestimmt. Möglicherweise wird der frühe Nutzen von Andexanet alfa durch spätere Ereignisse während der sich zumeist anschließenden verlängerten Intensivtherapie überlagert. Eine Analyse mehrerer klinischer Studien und Fallserien von Sarhan et al. [69] zeigt, dass Studien, welche die Krankenhaussterblichkeit untersuchten, ein Risk Ratio (RR) zugunsten von Andexanet alfa im Vergleich zur PPSB-Therapie zeigten (RR 0,67; 95%-Konfidenzintervall 0,45–0,99). Studien, die eine 30-Tage-Letalität untersuchten, konnte diesen Effekt nicht nachweisen (RR 0,82; 95%-Konfidenzintervall 0,58–1,16). Konsistent zur ANNEXA-I-Studie wiesen Sarhan et al. eine höhere Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei Patient\*innen mit Andexanet alfa nach (RR 1,47; 95%-Konfidenzintervall 1,01–2,15).

**Patient\*innen unter DOAK-Therapie weisen ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse auf, welches besonders nach der Antago-**

**nisierung des DOAK besteht. Eine Kombination von spezifischen DOAK-Antagonisten und PPSB sollte aufgrund des prothrombotischen Risikos nicht erfolgen [70].**

Eine Limitation der meisten Studien ist die fehlende Angabe eines konkreten Antikoagulations-Regimes nach der Gabe von Andexanet alfa.

### Nachsorge nach Antagonisierung

Im Juni 2020 wies das Paul-Ehrlich-Institut in einem Rote-Hand-Brief darauf hin, dass kommerzielle Anti-Xa-Assays nach Verabreichung des DOAK-Antagonisten Andexanet alfa für weitere Messungen ungeeignet sind [71]. Andexanet alfa bindet reversibel an Faktor-Xa-Inhibitoren. Durch die Verdünnung der Probe bei kommerziellen Anti-Xa-Aktivitätstests kommt es im Testansatz zur Verschiebung des Gleichgewichts von an Andexanet alfa gebundenem Faktor-Xa-Inhibitor zu ungebundenem Faktor-Xa-Inhibitor. Die Tests geben daher eine falsch hohe Anti-Xa-Aktivität an [29]. Das Paul-Ehrlich-Institut empfiehlt daher die Überwachung der Behandlung mit Andexanet alfa anhand von **klinischen Parametern**. Heubner et al. stellten in einem Case Report die Möglichkeit der Überwachung der Behandlung mit Andexanet alfa mittels **VET- und RVV-Tests** vor [72]. Es konnte gezeigt werden, dass anhand der CT die Wirkung von Andexanet alfa abgebildet werden kann und die Laborparameter mit dem klinischen Bild der Patient\*innen korrelieren. Die Überwachung der Andexanet alfa-Therapie mittels VET kann daher eine bessere Alternative darstellen als die alleinige Betrachtung klinischer Parameter. Ein frühzeitiges Fortführen der Antikoagulation nach Andexanet alfa muss im Fokus bleiben. Jedoch wird durch die Bindung an den Heparin-Antithrombin-III-Komplex eine Heparinisierung nach Andexanet alfa-Gabe unsicher. Phänomene wie eine **Andexanet alfa-induzierte Heparin-Resistenz** zeigen, dass die Antikoagulation nach Andexanet alfa nicht trivial ist [73]. In der Literatur fehlt es bisher an konkreten Empfehlungen.



## Empfehlungen

Kliniken sollten spezifische Behandlungs-Algorithmen für DOAK-assoziierte kritische Blutungen vorgeben. Ein möglicher Algorithmus ist in Abbildung 4 dargestellt.

- DOAK-spezifische quantitative Testverfahren wie ein Anti-Xa-Assay und die dTT können zur Identifikation von DOAK und zur Messung der Konzentration dienen. Steht ein VET mit DOAK-spezifischen Tests zur Verfügung, stellt dies eine sensitive und zeitsparende Alternative dar. Sollte keiner dieser Tests zur Verfügung stehen, stellen DOAK Dipsticks eine Möglichkeit der qualitativen Abschätzung einer vorhandenen DOAK-Konzentration dar.
- Für die Reversierung des Faktor-IIa-Inhibitoren Dabigatran stehen PPSB und Idarucizumab zur Verfügung. Prospektive randomisierte Studien, die beide Therapien miteinander vergleichen, wurden bisher nicht durchgeführt. In retrospektiven Studien konnte eine sichere Wirkung von Idarucizumab mit wenigen Komplikationen gezeigt werden. Daher sollte Idarucizumab bei akut kritisch blutenden Dabigatran-Patient\*innen angewendet werden [74,75].
- Für die Reversierung von Faktor-Xa-Inhibitoren stehen ebenfalls PPSB und der spezifische Antagonist Andexanet alfa zur Verfügung. Die Empfehlung für oder wider eine dieser Substanzen ist Gegenstand aktueller Forschung. Hierbei wurde die ICB als häufigste DOAK-assoziierte Blutung untersucht. Für Deutschland erfolgte die Herausgabe von Empfehlungen zur Therapie der ICB durch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN). Im Jahr 2021 wurde hier noch ein starker Konsens für die Erwägung einer Therapie mit Idarucizumab sowie Andexanet alfa (für Apixaban und Rivaroxaban) bei ICB unter der jeweiligen DOAK-Therapie gefunden [75]. In einer Stellungnahme nach der Veröffentlichung der ANNEXA-I-Studie empfiehlt die DGN die Thera-

pie mit Andexanet alfa nur noch bei Patient\*innen in einem frühen Zeitfenster und bei Patient\*innen, die von einem verminderten Blutungswachstum funktionell und klinisch am meisten profitieren würden [76]. Für alle anderen, als „Major“ klassifizierten, DOAK-assoziierten Blutungen fehlt es aktuell an Empfehlungen durch entsprechende Fachgesellschaften.

- Grottko et al. kommen in ihren Empfehlungen vor dem Erscheinen der ANNEXA-I-Studie zu dem Schluss, dass bei kritischen Blutungen (ausgenommen ICB) eine Reversierung erfolgen sollte. Eine Empfehlung für PPSB oder Andexanet alfa konnte nicht gegeben werden [74]. Zu einem ähnlichen Schluss kommen die Autor\*innen der aktuellen ISTH-Empfehlungen [77].

Abschließend ist festzustellen, dass es noch weiterer prospektiver, randomisierter Studien für die Reversierung von DOAK bedarf. Aktuell stellt die Antagonisierung eine sehr patient\*innen-individuelle Entscheidung dar, die gründlich dokumentiert werden muss. Nach der Antagonisierung eines DOAK sollten ein Bewusstsein für thromboembolische Ereignisse, gegebenenfalls ein zügiges Fortführen der Antikoagulation und eine Anpassung der DOAK-Dosis erfolgen. Eine Fixierung auf das eingenommene DOAK als Ursache einer akuten Blutung sollte unterbleiben. Die **effektive Gerinnelbildung** nach erfolgreicher Antagonisierung erfordert ebenfalls ausreichend Fibrinogen, Thrombozyten, Normothermie, Normokalziämie sowie einen ausreichenden pH-Wert.

## Ausblick

Aufgrund der guten therapeutischen Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen wird die Therapie mit DOAK auch in den kommenden Jahren zunehmen.

Mit **Ciraparantag** steht ein weiterer DOAK-Antagonist in der klinischen Zulassung [78]. Ciraparantag wurde ursprünglich zur Antagonisierung von Heparinen entwickelt, zeigte jedoch auch eine reversierende Wirkung auf DOAK

[79]. Es wird davon ausgegangen, dass Ciraparantag über Wasserstoffbrückenbindungen und ionische Ladungs-Wechselwirkungen sowohl Faktor-IIa-Inhibitoren als auch Faktor-Xa-Inhibitoren antagonisieren kann. Der Vorteil der zukünftigen Therapie von Ciraparantag gegenüber den bisher etablierten Therapien muss noch gezeigt werden.

Des Weiteren stehen mit **Faktor-XI-Hemmern** eine neue Kategorie von Antikoagulanzen in der Entwicklung [80]. Faktor-XI-Inhibitoren greifen, im Gegensatz zu bisherigen DOAK, nur in die intrinsische Hämostase ein und können sowohl oral als auch parenteral verabreicht werden. Dadurch soll diese Medikamentengruppe noch sicherer bezüglich Blutungsereignissen sein. Für Faktor-XIa-Inhibitoren stehen aktuell weder ein spezifisches Monitoring noch ein Antidot zur Verfügung.

## Literatur

1. Grandt D, Lappe V, Schubert I: BARMER Arzneimittelreport 2023 – Medikamentöse Schmerztherapie nicht-onkologischer ambulanter Patientinnen und Patienten. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Bd. 42. BARMER Institut für Gesundheitssystemforschung - bifg (Hrsg.). Wuppertal 2023
2. Rossini R, Quadri G, Rognoni A, Nardi F, Varbella F, Musumeci G: Use of DOACs in real-world challenging settings: a Delphi Consensus from Italian cardiologists. *Minerva Cardioangiol* 2019;67:361–373
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498
4. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al: 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart



- Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125–151
5. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al: American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5: 927–974
  6. Rote Liste Service GmbH: Fachinformation Xarelto®, Stand Juni 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013452> (Zugriffsdatum: 01.09.2025)
  7. Rote Liste Service GmbH: Fachinformation Pradaxa®, Stand Dezember 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013108/pradaxa-r-150-mg-hartkapseln> (Zugriffsdatum: 01.09.2025)
  8. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation Eliquis®, Stand April 2025. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-21995.pdf> (Zugriffsdatum: 01.09.2025)
  9. Satz-Rechen-Zentrum Berlin: Fachinformation Lixiana®, Stand Juni 2025. [https://www.lixiana.de/wp-content/uploads/2025/08/FI-Lixiana\\_Juli-2025.pdf](https://www.lixiana.de/wp-content/uploads/2025/08/FI-Lixiana_Juli-2025.pdf) (Zugriffsdatum: 01.09.2025)
  10. Vojjala N, Peshin S, Kattamuri LPV, Iqbal R, Dharia A, Jayakumar J, et al: Direct-Acting Oral Anticoagulants in the Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis – Where Do We Stand? *Biomedicines* 2025;13:189
  11. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al: Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020;136:1433–1441
  12. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, 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;39:1330–1393
  13. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH: Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189
  14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2014;383:955–962
  15. Köhler C, Tittl L, Marten S, Naue C, Spindler M, Stannek L, et al: Effectiveness and safety of edoxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the DRESDEN NOAC REGISTRY. *Thromb Res* 2022;215:37–40
  16. Schulman S, Kearon C: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–694
  17. Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Vanni S, Nitti C, Re R, et al: Definition of major bleeding: Prognostic classification. *J Thromb Haemost* 2020;18: 2852–2860
  18. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, et al: Data on incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Data Brief* 2018;17:830–836
  19. Lavalle C, Mariani MV, Piro A, Magnocavallo M, Vetta G, Trivigno S, et al: Five Years of Direct Oral Anticoagulants Use in Italy: Adverse Drug Reactions from the Italian National Pharmacovigilance Network. *J Clin Med* 2022;11:3207
  20. Talmor-Barkan Y, Yacovzada NS, Rossman H, Witberg G, Kalka I, Kornowski R, et al: Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;9:26–37
  21. Lip GYH, Benamouzig R, Martin AC, Pesce G, Gusto G, Quignot N, et al: Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in key subgroups of patients with non-valvular atrial fibrillation and at high risk of gastrointestinal bleeding: A cohort study based on the French National Health Data System (SNDS). *PLoS ONE* 2025;20:e0317895
  22. Di Biase L, Bonura A, Pecoraro PM, Di Lazzaro V: Real-world safety profile of direct oral anticoagulants (DOACs): Disproportionality analysis of major bleeding events. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2025;34:108173
  23. Oh SH, Cheon S, Choi SY, Kim YS, Choi HG, Chung JE: Effectiveness and Safety of Dose-Specific DOACs in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther* 2025;2025:9923772
  24. Camm AJ, Cools F, Virdone S, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Arthur Fox KA, et al: Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1425–1436
  25. Winter WE, Flax SD, Harris NS: Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med* 2017;48:295–313
  26. Dunois C: Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines* 2021;9:445
  27. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA: Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017;151: 127–138
  28. Brückner L, Beyer-Westendorf J, Tiebel O, Pietsch J: Development and validation of an analytical method for the determination of direct oral anticoagulants (DOAC) and the direct thrombin-inhibitor argatroban by HPLC-MS/MS. *J Thromb Thrombolysis* 2022;53:777–787
  29. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, et al: 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2021;121: 1008–1020
  30. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al: Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16:209–219
  31. Willekens G, Studt JD, Mendez A, Alberio L, Fontana P, Willemin WA, et al: A universal anti-Xa assay for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban measurements: method validation, diagnostic accuracy and external validation. *Br J Haematol* 2021;193:1203–1212
  32. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, 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;63:321–328
  33. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, et al: Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288–2295
  34. Papageorgiou L, Hetjens S, Fareed J, Auge S, Tredler L, Harenberg J, et al: Comparison of the DOAC Dipstick Test

- on Urine Samples With Chromogenic Substrate Methods on Plasma Samples in Outpatients Treated With Direct Oral Anticoagulants. *Clin Appl Thromb* 2023;29:10760296231179684
35. Harenberg J, Gosselin RC, Cuker A, Becattini C, Pabinger I, Poli S, et al: Algorithm for Rapid Exclusion of Clinically Relevant Plasma Levels of Direct Oral Anticoagulants in Patients Using the DOAC Dipstick: An Expert Consensus Paper. *Thromb Haemost* 2024;124:770–777
  36. Heubner L, Mirus M, Vicent O, Güldner A, Tiebel O, Beyer-Westendorf J, et al: Point of care coagulation management in anesthesiology and critical care. *Minerva Anesthesiol* 2022;88:615–628
  37. Hartert H: Die Thrombelastographie, eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges [Thrombelastography, a method for physical analysis of blood coagulation]. *Z Gesamte Exp Med*. 1951;117(2):189–203.
  38. Zlotnik D, Abdallah GA, Lang E, Boucebcı KJ, Gautier CH, François A, et al: Assessment of a Quantra-Guided Hemostatic Algorithm in High-Bleeding-Risk Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2023;37:724–731
  39. Oberladstätter D, Voelckel W, Schlomp C, Zipperle J, Ziegler B, Grottko O, et al: A prospective observational study of the rapid detection of clinically-relevant plasma direct oral anticoagulant levels following acute traumatic injury. *Anaesthesia* 2021;76:373–380
  40. Groene P, Butte J, Thaler S, Görlinger K, Schäfer ST: Modified thromboelastometric tests provide improved sensitivity and specificity to direct oral anticoagulants compared to standard thromboelastometric tests in-vitro. *Thromb J* 2022;20:40
  41. Artang R, Anderson M, Nielsen JD: Fully automated thromboelastograph TEG 6s to measure anticoagulant effects of direct oral anticoagulants in healthy male volunteers. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:391–396
  42. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al: Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109:596–605
  43. Røed-Undlien H, Schultz NH, Husebråten IM, Wollmann BM, Akerkar RR, Molden E, et al: Apixaban removal during emergency surgery for type A acute aortic dissection: a prospective cohort study. *Int J Surg* 2024;110:7782–7790
  44. Sevenet P, Cucini V, Hervé T, Depasse F, Carlo A, Contant G, et al: Evaluation of DOAC Filter, a new device to remove direct oral anticoagulants from plasma samples. *Int J Lab Hematol* 2020;42:636–642
  45. Pollack CV Jr: Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants. *Emerg Med J* 2016;33:423–430
  46. De Simone G, Pasquabisceglie A, Di Masi A, Buzzelli V, Trezza V, Macari G, et al: Binding of direct oral anticoagulants to the FA1 site of human serum albumin. *J Mol Recognit* 2021;34:e2877
  47. Grottko O, Levy JH: Prothrombin Complex Concentrates in Trauma and Perioperative Bleeding. *Anesthesiology*. 2015;122:923–931
  48. Shaw JR, Almujaalli AA, Xu Y, Levy JH, Schulman S, Siegal D, et al: Prothrombin complex concentrate for direct factor Xa inhibitor-associated bleeding or before urgent surgery. *Thromb Res* 2024;243:109172
  49. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chairati R, Odeberg J, et al: Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706–1712
  50. Grottko O, Heubner L: Restoring hemostasis with prothrombin complex concentrate: benefits and risks in trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2025;38:120–128
  51. Lipari L, Yang S, Milligan B, Blunck J: Emergent reversal of oral factor Xa inhibitors with four-factor prothrombin complex concentrate. *Am J Emerg Med* 2020;38:2641–2645
  52. Allison TA, Lin PJ, Gass JA, Chong K, Prater SJ, Escobar MA, et al: Evaluation of the Use of Low-Dose 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Bleeding Patients. *J Intensive Care Med* 2020;35:903–908
  53. Vestal ML, Hodulik K, Mando-Vandrick J, James ML, Ortel TL, Fuller M, et al: Andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2022;53:167–175
  54. Wilsey HA, Bailey AM, Schadler A, Davis GA, Nestor M, Pandya K: Comparison of Low- Versus High-Dose Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) for Factor Xa Inhibitor–Associated Bleeding: A Retrospective Study. *J Intensive Care Med* 2021;36:597–603
  55. Highsmith EA, Morton C, Varnado S, Donahue KR, Sulhan S, Lista A: Outcomes Associated With 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate Administration to Reverse Oral Factor Xa Inhibitors in Bleeding Patients. *J Clin Pharmacol* 2021;61:598–605
  56. Chiasakul T, Crowther M, Cuker A: Four-factor prothrombin complex concentrate for the treatment of oral factor Xa inhibitor-associated bleeding: a meta-analysis of fixed versus variable dosing. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7:100107
  57. Pollack CV, Reilly PA, Ryn J van, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al: Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431–441
  58. Oberladstätter D, Voelckel W, Bruckbauer M, Zipperle J, Grottko O, Ziegler B, et al: Idarucizumab in major trauma patients: a single centre real life experience. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2021;47:589–595
  59. Wheeler M, Borrie A, Dookia R, Carter J: Idarucizumab for dabigatran reversal: the first 6 months in a tertiary centre. *Intern Med J* 2019;49:1316–1320
  60. Gendron N, Chocron R, Billoir P, Brunier J, Camoin-Jau L, Tuffigo M, et al: Dabigatran Level Before Reversal Can Predict Hemostatic Effectiveness of Idarucizumab in a Real-World Setting. *Front Med* 2020;7:599626
  61. Stone L, Merriman E, Hanna M, Royle G, Chan H: Retrospective Analysis of the Effectiveness of a Reduced Dose of Idarucizumab in Dabigatran Reversal. *Thromb Haemost* 2022;122:1096–1103
  62. Siddiqui F, Tafur AJ, Hoppensteadt D, Walenga J, Jeske W, Bontekoe E, et al: Andexanet Alpha Differentially Neutralizes the Anticoagulant, Antiprotease and Thrombin Generation Inhibitory Effects of Unfractionated Heparin, Enoxaparin and Fondaparinux. *Blood* 2019;134(Supplement 1):1158
  63. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al: Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–2424
  64. Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, Middeldorp S, Milling TJ, Crowther M, et al: Andexanet Alfa for Specific Anticoagulation Reversal in Patients

- with Acute Bleeding during Treatment with Edoxaban. *Thromb Haemost* 2022;122:998–1005
65. Goldin M, Smith K, Koulas I, Leung T, Ravi M, Parhar S, et al: Clinical Pathways and Outcomes of Andexanet Alfa Administration for the Reversal of Critical Bleeding in Patients on Oral Direct Factor Xa Inhibitors. *TH Open* 2024;08:e209–215
  66. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, Demchuk AM, Członkowska A, Lindgren AG, et al: Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2024;390:1745–1755
  67. Smith WS, Hemphill JC: Reversing Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2024;390:1815–1816
  68. Kreutziger J, Ulmer H, Fries D: Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2024;391:772–773
  69. Sarhan K, Mohamed RG, Elmahdi RR, Mohsen Y, Elsayed A, Zayed DM, et al: Efficacy and Safety of Andexanet Alfa Versus Four Factor Prothrombin Complex Concentrate for Emergent Reversal of Factor Xa Inhibitor Associated Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care* 2025;42:701–714
  70. Pathan S: Co-administration of Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate With Andexanet alfa for Reversal of Nontraumatic Intracranial Hemorrhage. *Hosp Pharm* 2024;59:394–406
  71. Paul-Ehrlich-Institut: Rote-Hand-Brief: Ondexxya (Andexanet alfa): Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet. Stand Juni 2020. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/20-06-18-rhb-ondexxya-andexanet-alfa.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/20-06-18-rhb-ondexxya-andexanet-alfa.pdf?__blob=publicationFile&v=2) (Zugriffsdatum: 01.09.2025)
  72. Heubner L, Grottke O, Vicent O, Spieth PM, Beyer-Westendorf J: Monitoring the efficiency of reversal on anti-Xa direct oral anticoagulants using point-of-care viscoelastic testing. *Thromb J* 2024;22:89
  73. Nagashima K, Ueki C, Numari J, Yamaki N, Yamamoto T, Matsuyama S: Andexanet Alfa–Induced Heparin Resistance: Sustained Anticoagulant Inefficacy Despite Antithrombin Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2024;38:1727–1729
  74. Grottke O, Afshari A, Ahmed A, Arnaoutoglou E, Bolliger D, Fenger-Eriksen C, et al: Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41:327–350
  75. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN): S2k-Leitlinie Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen. AWMF-Registernummer 030-002 (Version 6.2). URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-002I\\_S2k\\_Behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-Blutungen\\_2025-01\\_verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-002I_S2k_Behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-Blutungen_2025-01_verlaengert.pdf) (Zugriffsdatum: 01.09.2025)
  76. Steiner T, Huttner H, Köhrmann M: Stellungnahme der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zu den Ergebnissen der ANNEXA-I Studie. <https://www.dsg-info.de/wp-content/uploads/2024/07/Stellungnahme-DSG-Annexa-I-FINAL.pdf> (Zugriffsdatum: 01.09.2025)
  77. Levy JH, Shaw JR, Castellucci LA, Connors JM, Douketis J, Lindhoff-Last E, et al: Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2024;22:2889–2899
  78. Ansell J, Bakhru S, Laulicht BE, Tracey G, Villano S, Freedman D: Ciraparantag reverses the anticoagulant activity of apixaban and rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Eur Heart J* 2022;43:985–992
  79. Ansell J, Laulicht BE, Bakhru SH, Burnett A, Jiang X, Chen L, et al: Ciraparantag, an anticoagulant reversal drug: mechanism of action, pharmacokinetics, and reversal of anticoagulants. *Blood* 2021;137:115–125
  80. Greco A, Laudani C, Spagnolo M, Agnello F, Faro DC, Finocchiaro S, et al: Pharmacology and Clinical Development of Factor XI Inhibitors. *Circulation* 2023;147:897–913.

### Korrespondenz- adresse

**Prof. Dr. med.  
Peter Markus Spieth,  
MSc**



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden, Deutschland  
Tel.: 0351 458-4110  
Fax: 0351 458-4336  
E-Mail:  
[peter.spieth@uniklinikum-dresden.de](mailto:peter.spieth@uniklinikum-dresden.de)  
ORCID-ID: 0000-0003-3953-3253