

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Andexanet alfa (Ondexxya®)

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturelle Modifikationen von Andexanet alfa im Vergleich zum nativen FXa-Protein.	7
Abbildung 2-2: Gerinnungskaskade und Einfluss von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren und Andexanet alfa.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3F-PCC	Drei Faktor PCC (<i>three-factor-prothrombin complex concentrate</i> ; bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FIX, FX)
4F-PCC	Vier-Faktor-PCC/Prothrombinkomplex-Konzentrat (<i>four-factor-prothrombin complex concentrate</i> ; bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX, FX; Synonym: PPSB)
A	Alanin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHO-Zellen	Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (<i>Chinese hamster ovary</i>)
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
FI	Faktor I (Gerinnungsfaktor)
FIa	Faktor Ia (aktivierter Gerinnungsfaktor)
FII	Faktor II (Gerinnungsfaktor)
FIIa	Faktor IIa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
FVa	Faktor Va (aktivierter Gerinnungsfaktor)
FXa	Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
FXIII	Faktor XIII (Gerinnungsfaktor)
FXIIIa	Faktor XIIIa (aktivierter Gerinnungsfaktor)
Gla	γ -Carboxyglutaminsäure-Domäne
ICH	Intrakranielle Blutung (<i>intracranial hemorrhage</i>)
PCC	<i>Prothrombin complex concentrates</i> (3F-PCC und 4F-PCC/PPSB, falls nicht näher spezifiziert)
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat (bestehend aus den Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX, FX; Synonym: 4F-PCC)
PZN	Pharmazentralnummer
S	Serin

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Andexanet alfa
Handelsname:	Ondexxya®
ATC-Code:	V03AB38
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15640573	EU/1/18/1345/001	200 mg	4 Durchstechflaschen mit jeweils 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
18667785	EU/1/18/1345/002	200 mg	5 Durchstechflaschen mit jeweils 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Andexanet alfa ist seit dem 26. April 2019 in Deutschland zur Anwendung bei erwachsenen Patient:innen zugelassen, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (AstraZeneca AB 2023). Es ist weiterhin das einzige zugelassene spezifische Antidot für die Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban (Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021).

Andexanet alfa wird als intravenöse Bolusgabe, mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis) (AstraZeneca AB 2023). Die Wahl des Dosierungsregimes ist abhängig vom Einnahmezeitpunkt und der Höhe der letzten FXa-Inhibitor-Dosis: Wenn die letzte Apixaban-Dosis >5 mg bzw. Rivaroxaban-Dosis >10 mg und der letzte Einnahmezeitpunkt <8 Stunden zurückliegt, wird das hohe Dosierungsregime angewendet. Im Falle einer niedrigeren Dosis oder einem Einnahmezeitpunkt von ≥ 8 Stunden wird das niedrige Dosierungsregime angewendet. Wenn die Höhe der letzten Dosis von Apixaban oder Rivaroxaban oder der Zeitraum zwischen der letzten Dosis und der Blutung unbekannt sind, existiert keine Dosierungsempfehlung. Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden, sofern dieser innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt. Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt (AstraZeneca AB 2023).

Zum aktuellen Zeitpunkt wird Andexanet alfa als einziges spezifisches Antidot in mehr als zehn verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von schweren Blutungen bei Patient:innen, die mit den direkten FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban

behandelt werden, empfohlen (Andrade et al. 2020, Backus et al. 2023, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Fuhrmann et al. 2023, Iwasaki et al. 2025, Lip et al. 2018, National Comprehensive Cancer Network 2025, Oakland et al. 2019, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024).

Strukturelle Eigenschaften von Andexanet alfa

Andexanet alfa ist eine modifizierte, rekombinante Form des nativen FXa-Proteins, das in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (*Chinese hamster ovary*, CHO) hergestellt wird (Lu et al. 2013). Das FXa-Protein wurde strukturell so modifiziert, dass Andexanet alfa FXa-Inhibitoren mit hoher Affinität bindet, aber selbst keine enzymatische Aktivität eines Gerinnungsfaktors besitzt (Lu et al. 2013).

Andexanet alfa weist gegenüber dem nativen FXa-Protein an zwei Schlüsselpositionen strukturelle Veränderungen auf: Zum einen ist die γ -Carboxyglutaminsäure-Domäne (Gla) entfernt. Damit hat Andexanet alfa die Fähigkeit verloren, an die Phospholipidmembran der Thrombozyten zu binden und den Prothrombinase-Komplex zu bilden, der für die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin notwendig ist (Ghadimi et al. 2016, Lu et al. 2013). Zum anderen wurde im Vergleich zu dem nativen FXa-Protein bei Andexanet alfa im aktiven Zentrum Serin (S) durch Alanin (A) ausgetauscht (Lu et al. 2013). Aufgrund dieser Mutation ist Andexanet alfa katalytisch inaktiv und kann so die direkten FXa-Inhibitoren durch Bindung abseits der physiologischen Gerinnungskaskade sequestrieren (Abbildung 2-1) (Ghadimi et al. 2016, Lu et al. 2013). Nach den vorliegenden pharmakokinetischen Daten wird Andexanet alfa nicht oder nur geringfügig renal eliminiert (AstraZeneca AB 2023, Kaatz et al. 2017).

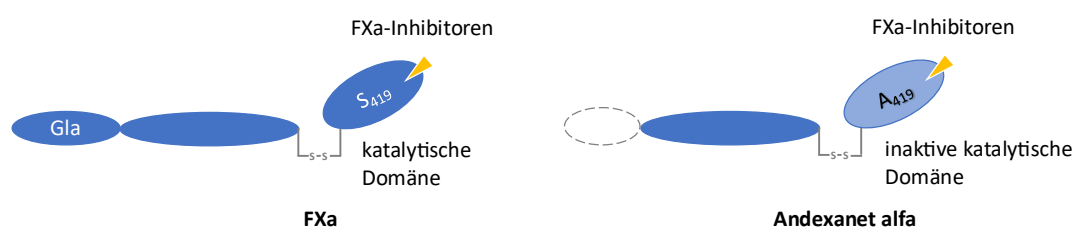


Abbildung 2-1: Strukturelle Modifikationen von Andexanet alfa im Vergleich zum nativen FXa-Protein.

Quelle: adaptiert nach Milling and Kaatz (2016). In der katalytischen Domäne von Andexanet alfa wurde im Vergleich zum nativen Faktor Xa (FXa) Serin (S419) durch Alanin (A419) substituiert. Infolgedessen ist das Molekül nicht mehr in der Lage Prothrombin zu spalten und damit zu aktivieren. Zusätzlich verhindert die Entfernung der γ -Carboxyglutaminsäure-Domäne (Gla) die Bildung des Prothrombinase-Komplexes, der für die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin notwendig ist.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Wirkmechanismus von Andexanet alfa

Andexanet alfa ist das einzige zugelassene Antidot für die direkten FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Das Ziel einer Behandlung mit Andexanet alfa ist die spezifische und schnelle Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung dieser direkten FXa-Inhibitoren bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen und stellt damit eine Notfalltherapie dar (AstraZeneca AB 2023, Ghadimi et al. 2016).

Direkte FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban) binden spezifisch an den Gerinnungsfaktor FXa, was zu einer Inhibition der Blutgerinnung führt (Lu et al. 2013). Andexanet alfa wiederum bewirkt die Wiederherstellung der physiologischen Gerinnung, indem es spezifisch diese direkten FXa-Inhibitoren reversibel bindet (Lu et al. 2013). Die FXa-Inhibitoren sind während der Bindung durch Andexanet alfa im Blut nicht mehr frei verfügbar, können nicht mehr an das native FXa-Protein binden und haben somit keinen antikoagulatorischen Einfluss mehr auf die Blutgerinnung (Lu et al. 2013). Das FXa-Protein kann wieder an die Phospholipidmembran der Thrombozyten binden und zusammen mit Faktor Va (FVa), Phospholipiden und Kalziumionen den Prothrombinase-Komplex bilden. Dieser Komplex bewirkt die Spaltung von Prothrombin (Faktor II, FII) zu Thrombin (Faktor IIa, FIIa). Thrombin wiederum katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen (Faktor I, FI) zu Fibrin (Faktor Ia, FIa) und aktiviert gleichzeitig den Fibrin-stabilisierenden Faktor (Faktor XIII), der die Fibrinvernetzung (Thrombusbildung) bewirkt (Abbildung 2-2) (Ghadimi et al. 2016). Die Gerinnungskaskade ist somit wiederhergestellt.

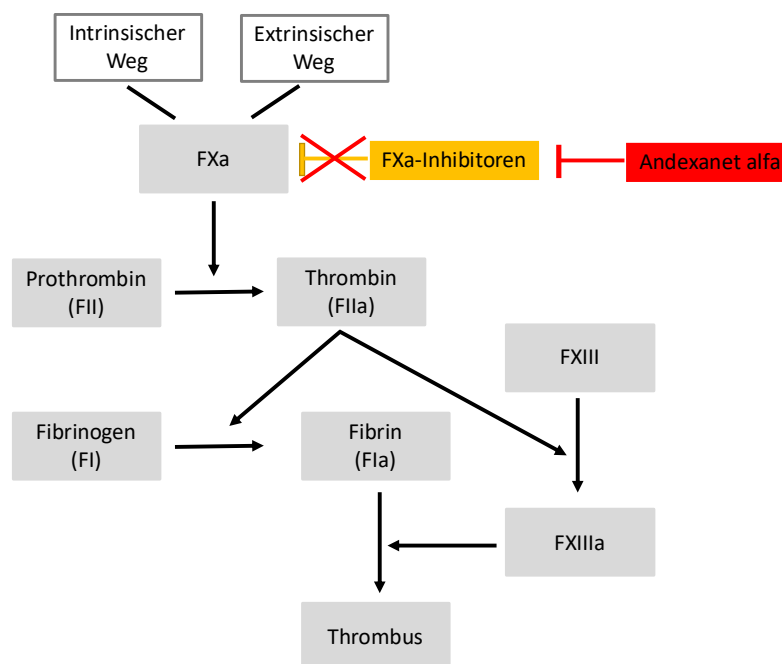


Abbildung 2-2: Gerinnungskaskade und Einfluss von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren und Andexanet alfa.

Quelle: Vereinfacht nach Ghadimi et al. (2016) und Rank et al. (2017). In der physiologischen Blutgerinnung ist der Faktor Xa (FXa) in der Bildung des Prothrombinase-Komplexes involviert, welcher die Spaltung von Prothrombin (Faktor II, FII) zu Thrombin (Faktor IIa, FIIa) bewirkt. Thrombin katalysiert einerseits die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Umwandlung von Fibrinogen (Faktor I, FI) zu Fibrin (Faktor Ia, FIa) und andererseits die Aktivierung von Faktor XIII (FXIII) zu Faktor XIIIa (FXIIIa), wodurch der Thrombus gebildet werden kann. Andexanet alfa bindet die direkten FXa-Inhibitoren und stellt damit die physiologische Blutgerinnung wieder her.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bisher vorliegende Evidenz

Andexanet alfa ist ein Antidot für die direkten FXa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa wurden bereits in mehreren klinischen Studien gezeigt. In einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 145 gesunden, älteren Studienteilnehmer:innen, die Apixaban oder Rivaroxaban eingenommen hatten, führte Andexanet alfa bereits innerhalb von zwei bis fünf Minuten nach der Bolus-Verabreichung und während der Infusion dauerhaft zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban (Siegal et al. 2015). Zudem konnte in dieser Studie für Andexanet alfa ein günstiges Sicherheitsprofil nachgewiesen werden. Es traten ausschließlich milde und zudem keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf; thrombotische Ereignisse konnten während des sechs-wöchigen Beobachtungszeitraums nach Verabreichung nicht festgestellt werden (Siegal et al. 2015). Die Halbwertszeit von Andexanet alfa liegt bei etwa einer Stunde, wobei die Wirkdauer mit etwa ein bis zwei Stunden angegeben wird (Siegal et al. 2015).

Eine schnelle und dauerhafte hämostatische Wirksamkeit von 79 bis 82% konnte in der einarmigen Phase-IIIb/IV-Studie ANNEXA-4 auch bei Patient:innen bestätigt werden, die schwere Blutungen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban aufwiesen (Connolly et al. 2019, Connolly et al. 2016, Milling et al. 2023). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse, die ausschließlich Patient:innen mit intrakraniellen Blutungen (*intracranial hemorrhage*, ICH) untersuchte, waren konsistent mit denen der Gesamtpopulation (Demchuk et al. 2021). In der Studie ANNEXA-4 wurden insgesamt 10% thrombotische Ereignisse sowie eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 14 bis 16% beobachtet (Connolly et al. 2019, Milling et al. 2023).

Auch nach Anwendung eines anderen direkten oralen Antikoagulans (DOAK), Edoxaban, konnte in einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Andexanet alfa mit gesunden Proband:innen bereits nach zwei Minuten ein signifikanter Abfall der Anti-FXa-Aktivität mit einem Maximum von 82% festgestellt werden (Lu et al. 2020). Für Rivaroxaban und Apixaban lag der Abfall der Anti-FXa-Aktivität bei 93% bzw. bei 94% zwei Minuten nach Anwendung von Andexanet alfa (Lu et al. 2020, Siegal et al. 2015). Eine anhaltende Normalisierung der Thrombin-Generierung wurde für rund zwei Stunden und eine dauerhafte Reduktion von ungebundenen Antikoagulanzen bis zu ca. vier Stunden nach Andexanet alfa-Administration erreicht (Lu et al. 2020). Auch in dieser Studie wurden weder schwerwiegende noch thrombotische Ereignisse berichtet (Lu et al. 2020). Andexanet alfa ist derzeit in Deutschland nicht für die Anwendung nach Edoxaban-Therapie zugelassen (AstraZeneca AB 2023).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei Nichtverfügbarkeit von Andexanet alfa zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von direkten FXa-Inhibitoren wird in medizinischen Leitlinien bei lebensbedrohlichen Blutungen oft zum *Off-Label-Use* von unspezifisch wirkenden *Prothrombin complex concentrates* (PCC) zur Verbesserung der Hämostase geraten (Andrade et al. 2020, Baugh et al. 2020, Carballo et al. 2022, Christensen et al. 2019, Cuker et al. 2019, Iwasaki et al. 2025, Lip et al. 2018, Rossaint et al. 2023, Steffel et al. 2021, Steiner et al. 2021, Tomaselli et al. 2020, Van Gelder et al. 2024). In Real-World-Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Andexanet alfa PCC (Drei-Faktor [3F]-PCC bzw. Vier-Faktor-PCC [4F-PCC/PPSB]) hinsichtlich der hämostatischen Wirksamkeit und der Mortalitätsrate überlegen ist (Cohen et al. 2022, Coleman et al. 2020). Eine randomisierte vergleichende Studie zu Andexanet alfa und unspezifischen Behandlungen zur Verbesserung der Hämostase, die trotz fehlender Zulassung im Anwendungsgebiet derzeit noch unter *Off-Label-Use* durchgeführt werden, fehlte bis jetzt jedoch.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.	Nein	26.04.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			
FXa: Faktor Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Information wurden der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®) entnommen (AstraZeneca AB 2023).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend
-	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und grundlegenden Information zum Wirkmechanismus des Arzneimittels in Abschnitt 2.1 wurden der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®) entnommen (AstraZeneca AB 2023). Weitere Informationen zum genaueren Wirkmechanismus wurden aus der in der Referenzliste angegebenen Primär- und Sekundärliteratur zusammengestellt, die durch eine orientierende Literaturrecherche identifiziert wurden. Die Information für Abschnitt 2.2 zum Anwendungsgebiet von Andexanet alfa in Deutschland wurden der Fachinformation von Andexanet alfa (Ondexxya®) (Stand: Dezember 2023) entnommen (AstraZeneca AB 2023).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Andrade, J. G., Aguilar, M., Atzema, C., Bell, A., Cairns, J. A., Cheung, C. C., Cox, J. L., Dorian, P., Gladstone, D. J. & Healey, J. S. 2020. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(12), 1847-1948.
2. AstraZeneca AB. 2023. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023] [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023014> [Zugriff am: 19.05.2025].
3. Backus, B., Beyer-Westendorf, J., Body, R., Lindner, T., Möckel, M., Sehgal, V., Parry-Jones, A., Seiffge, D. & Gibler, B. 2023. Management of major bleeding for anticoagulated patients in the Emergency Department: an European experts consensus statement. *Eur J Emerg Med*, 30(5), 315-323.
4. Baugh, C. W., Levine, M., Cornutt, D., Wilson, J. W., Kwun, R., Mahan, C. E., Pollack, C. V., Jr., Marcolini, E. G., Milling, T. J., Jr., Peacock, W. F., Rosovsky, R. P., Wu, F., Sarode, R., Spyropoulos, A. C., Villines, T. C., Woods, T. D., McManus, J. & Williams, J. 2020. Anticoagulant Reversal Strategies in the Emergency Department Setting: Recommendations of a Multidisciplinary Expert Panel. *Ann Emerg Med*, 76(4), 470-485.
5. Carballo, F., Albillos, A., Llamas, P., Orive, A., Redondo-Cerezo, E., Rodriguez de Santiago, E. & Crespo, J. 2022. Consensus document of the Spanish Society of Digestive Diseases and the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis on massive nonvariceal gastrointestinal bleeding and direct-acting oral anticoagulants. *Rev Esp Enferm Dig*, 114(7), 375-389.
6. Christensen, H., Cordonnier, C., Kõrv, J., Lal, A., Ovesen, C., Purruicker, J. C., Toni, D. & Steiner, T. 2019. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*, 4(4), 294-306.
7. Cohen, A. T., Lewis, M., Connor, A., Connolly, S. J., Yue, P., Curnutte, J., Alikhan, R., MacCallum, P., Tan, J. & Green, L. 2022. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 3(2), e12655.
8. Coleman, C. I., Dobesh, P. P., Danese, S., Ulloa, J. & Lovelace, B. 2020. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. *Future Cardiol*, 17(1), 127-135.
9. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Lawrence, J. H., Yue, P., Bronson, M. D., Lu, G., Conley, P. B., Verhamme, P., Schmidt, J., Middeldorp, S., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Albaladejo, P., Lopez-Sendon, J., Demchuk, A. M., Pallin, D. J., Concha, M., Goodman, S., Leeds, J., Souza, S., Siegal, D. M., Zotova, E., Meeks, B., Ahmad, S., Nakamya, J., Milling, T. J., Jr. & Annexa-Investigators 2019. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 380(14), 1326-1335.

10. Connolly, S. J., Milling, T. J., Jr., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Gold, A., Bronson, M. D., Lu, G., Conley, P. B., Verhamme, P., Schmidt, J., Middeldorp, S., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Albaladejo, P., Lopez-Sendon, J., Goodman, S., Leeds, J., Wiens, B. L., Siegal, D. M., Zotova, E., Meeks, B., Nakamya, J., Lim, W. T., Crowther, M. & Annexa-Investigators 2016. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 375(12), 1131-41.
11. Cuker, A., Burnett, A., Triller, D., Crowther, M., Ansell, J., Van Cott, E. M., Wirth, D. & Kaatz, S. 2019. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol*, 94(6), 697-709.
12. Fuhrmann, V., Koscielny, J., Vasilakis, T., Andus, T., Herber, A., Fusco, S., Roeb, E., Schiefke, I., Rosendahl, J., Dollinger, M., Caca, K. & Tacke, F. 2023. Einsatz von spezifischen Antidots bei DOAK-assoziiierter schwerer gastrointestinaler Blutung – ein Expertenkonsensus. *DOAK-Antagonisierung bei gastrointestinaler Blutung*, (EFirst).
13. Ghadimi, K., Dombrowski, K. E., Levy, J. H. & Welsby, I. J. 2016. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol*, 9(2), 115-22.
14. Iwasaki, Y. K., Noda, T., Akao, M., Fujino, T., Hirano, T., Inoue, K., Kusano, K., Nagai, T., Satomi, K., Shinohara, T., Soejima, K., Sotomi, Y., Suzuki, S., Yamane, T., Kamakura, T., Kato, H., Katsume, A., Kondo, Y., Kuroki, K., Makimoto, H., Murata, H., Oka, T., Tanaka, N., Ueda, N., Yamasaki, H., Yamashita, S., Yasuoka, R., Yodogawa, K., Aonuma, K., Ikeda, T., Minamino, T., Mitamura, H., Nogami, A., Okumura, K., Tada, H., Kurita, T. & Shimizu, W. 2025. JCS/JHRS 2024 Guideline Focused Update on Management of Cardiac Arrhythmias. *Circ J*.
15. Kaatz, S., Bhansali, H., Gibbs, J., Lavender, R., Mahan, C. E. & Paje, D. G. 2017. Reversing factor Xa inhibitors - clinical utility of andexanet alfa. *J Blood Med*, 8, 141-149.
16. Lip, G. Y. H., Banerjee, A., Boriani, G., Chiang, C. E., Fargo, R., Freedman, B., Lane, D. A., Ruff, C. T., Turakhia, M., Werring, D., Patel, S. & Moores, L. 2018. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 154(5), 1121-1201.
17. Lu, G., Conley, P. B., Leeds, J. M., Karbarz, M. J., Levy, G. G., Mathur, V. S., Castillo, J., Crowther, M. & Curnutte, J. T. 2020. A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers. *Blood Adv*, 4(4), 728-739.
18. Lu, G., DeGuzman, F. R., Hollenbach, S. J., Karbarz, M. J., Abe, K., Lee, G., Luan, P., Hutchaleelaha, A., Inagaki, M., Conley, P. B., Phillips, D. R. & Sinha, U. 2013. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*, 19(4), 446-51.
19. Milling, T. J., Jr. & Kaatz, S. 2016. Preclinical and Clinical Data for Factor Xa and "Universal" Reversal Agents. *Am J Med*, 129(11S), S80-S88.
20. Milling, T. J., Jr., Middeldorp, S., Xu, L., Koch, B., Demchuk, A., Eikelboom, J. W., Verhamme, P., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Gibson, C. M., Lopez-Sendon, J., Crowther, M., Shoamanesh, A., Coppens, M., Schmidt, J., Albaladejo, P., Connolly, S. J. & Annexa-Investigators 2023. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*, 147(13), 1026-1038.
21. National Comprehensive Cancer Network. 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2025 [Online]. Verfügbar unter:

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf [Zugriff am: 14.05.2025].
22. Oakland, K., Chadwick, G., East, J. E., Guy, R., Humphries, A., Jairath, V., McPherson, S., Metzner, M., Morris, A. J., Murphy, M. F., Tham, T., Uberoi, R., Veitch, A. M., Wheeler, J., Regan, C. & Hoare, J. 2019. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 68(5), 776-789.
 23. Rank, A., Diener, H. & Hiller, E. 2017. NOAK - Gerinnungsmanagement bei schweren Blutungen. *Arzneimitteltherapie*, 35(9), 321-327.
 24. Rossaint, R., Afshari, A., Bouillon, B., Cerny, V., Cimpoesu, D., Curry, N., Duranteau, J., Filipescu, D., Grottke, O., Grønlykke, L., Harrois, A., Hunt, B. J., Kaserer, A., Komadina, R., Madsen, M. H., Maegele, M., Mora, L., Riddez, L., Romero, C. S., Samama, C. M., Vincent, J. L., Wiberg, S. & Spahn, D. R. 2023. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*, 27(1), 80.
 25. Siegal, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., Lu, G., Conley, P. B., Wiens, B. L., Mathur, V. S., Castillo, J., Bronson, M. D., Leeds, J. M., Mar, F. A., Gold, A. & Crowther, M. A. 2015. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 373(25), 2413-24.
 26. Steffel, J., Collins, R., Antz, M., Cornu, P., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Vanassche, T., Potpara, T., Camm, A. J., Heidbüchel, H. & External, r. 2021. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*, 23(10), 1612-1676.
 27. Steiner, T., Unterberg, A. & et al. 2021. Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021 [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-002l_S2k_Behandlung-von-spontanen-intrazerebralen-Blutungen_2025-01_verlaengert.pdf [Zugriff am: 19.05.2025].
 28. Tomaselli, G. F., Mahaffey, K. W., Cuker, A., Dobesh, P. P., Doherty, J. U., Eikelboom, J. W., Florido, R., Gluckman, T. J., Hucker, W. J., Mehran, R., Messe, S. R., Perino, A. C., Rodriguez, F., Sarode, R., Siegal, D. M. & Wiggins, B. S. 2020. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 76(5), 594-622.
 29. Van Gelder, I., Rienstra, M., Bunting, K., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H., De Potter, T., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M., Lumbers, R., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G., Sanders, P., Schnabel, R., Suwalski, P., Svennberg, E., Tamargo, J., Tica, O., Traykov, V., Tzeis, S. & Kotecha, D. 2024. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 45(36), 3314-3414.