

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-114z Andexanet alfa

Stand: Juni 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Andexanet alfa

[Aufhebung der Antikoagulation mit einem Faktor-Xa-Inhibitor aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	keine
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Andexanet alfa V03AB38 Ondexxya®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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.
<i>Für das Anwendungsgebiet sind neben Andexanet alfa keine Arzneimittel zugelassen.</i>	

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-114z (Andexanet alfa)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Mai 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	17

Abkürzungsverzeichnis

4F-PCC	4-Faktor Prothrombin Complex Concentrate
aPCC	activated Prothrombin Complex Concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCC	Prothrombin Complex Concentrate
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Aufhebung der Antikoagulation* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 07.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2224 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. *Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet.* Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen.

Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Orso D et al., 2024 [3].

Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis

PROSPERO: CRD42024548768

Fragestellung

primary aim of our systematic review was to verify which drug (Andexanet alpha or 4F-PCC) is more effective in reducing short-term all-cause mortality in anticoagulation reversal

Methodik

Population:

- Erwachsene, die mit DOAKs behandelt werden und deren Wirkung aufgehoben werden muss

Intervention:

- Andexanet alpha

Komparator:

- 4F-PCC

Endpunkte:

- Mortalität, thromboembolische Ereignisse

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, CINHAL, k.A. zum Recherchedatum

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB-2, ROBINS-I

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22, davon 1 RCT (ANNEXA-I), 21 retrospektive Studien, davon 5 mit Propensity Score Matching
- Hier nur RCT-Ergebnisse dargestellt

Charakteristika der Population/Studien:

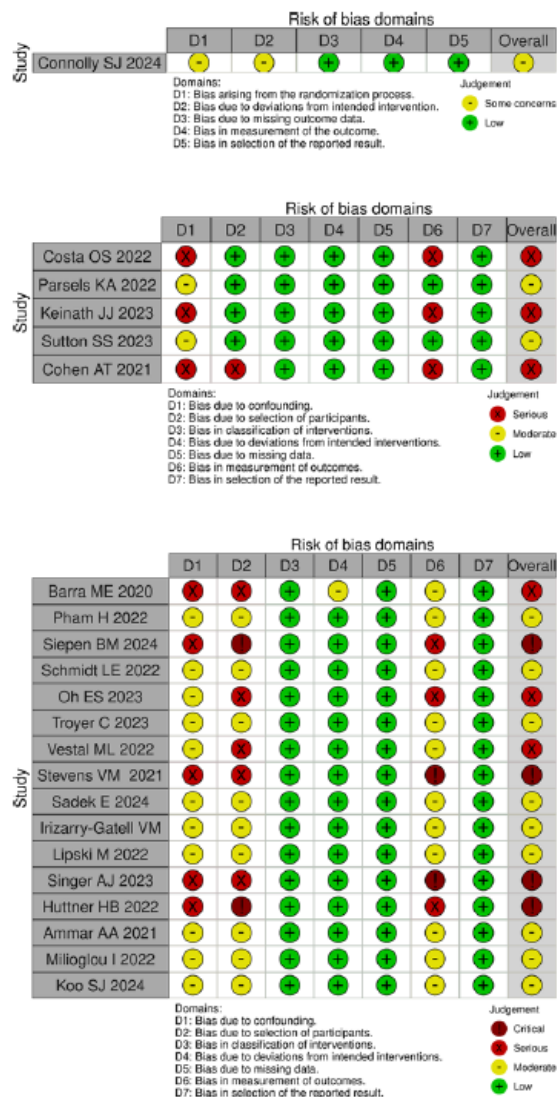
Table 1 Characteristics of the studies included in the systematic review. Characteristics of the studies included in the systematic review. "Disability" refers to the number of patients with Rankin scores above 3. The brackets indicate the percentages relative to the total population

Study	Design	Indication	Population	AA Group (%)	4F-PCC Group (%)	Deaths AA group (%)	Deaths 4F-PCC group (%)	Disability AA group	Disability 4F-PCC group	Thromboembolic events AA group (%)	Thromboembolic events 4F-PCC group (%)
<i>Controlled studies</i>											
Connolly SJ 2024	RCT	ICH	530	263 (49.6)	267 (50.4)	73 (13.8)	68 (12.8)			27 (5.1)	15 (2.8)
Costa OS 2022	PSM	ICH	202	107 (53)	95 (47)	10 (5)	14 (6.9)			2 (1)	0 (0)
Parsels KA 2022	PSM	ICH	52	26 (50)	26 (50)					7 (13.5)	3 (5.8)
Keinath JJ 2023	PSM	non-ICH	340	170 (50)	170 (50)	28 (8.2)	23 (6.8)			9 (2.6)	8 (2.4)
Sutton SS 2023	PSM	non-ICH	255	85 (33.3)	170 (66.7)	9 (3.5)	43 (16.9)				
Cohen AT 2021	PSM	mixed	410	322 (78.5)	88 (21.5)	47 (11.5)	30 (7.3)				
<i>Retrospective studies</i>											
Barra ME 2020	Retrospective	ICH	29	18 (62.1)	11 (37.9)	4 (13.8)	7 (24.1)	10 (34.5)	1 (3.4)	3 (10.3)	1 (3.4)
Pham H 2022	Retrospective	ICH	109	47 (43.1)	62 (56.9)	16 (14.7)	13 (11.9)	9 (8.3)	5 (4.6)	4 (3.7)	6 (5.5)
Siepen BM 2024	Retrospective	ICH	243	180 (74.1)	63 (25.9)	11 (4.5)	12 (4.9)			20 (8.2)	6 (2.5)
Schmidt LE 2022	Retrospective	non-ICH	85	33 (38.8)	52 (61.2)	6 (7.1)	9 (10.6)			6 (7.1)	2 (2.4)
Oh ES 2023	Retrospective	ICH	24	9 (37.5)	15 (62.5)	0 (0)	2 (8.3)				
Troyer C 2023	Retrospective	ICH	46	31 (67.4)	15 (32.6)	4 (8.7)	5 (10.9)			2 (4.3)	0 (0)
Vestal ML 2022	Retrospective	ICH	56	21 (37.5)	35 (62.5)	6 (10.7)	14 (25)			3 (5.4)	11 (19.6)
Stevens VM 2021	Retrospective	non-ICH	32	16 (50)	16 (50)	2 (6.25)	5 (15.6)			4 (12.5)	3 (9.4)
Sadek E 2024	Retrospective	non-ICH	324	59 (18.2)	265 (81.8)	15 (4.6)	49 (15.1)				
Irizarry-Gatell VM	Retrospective	ICH	89	23 (25.8)	66 (74.2)	5 (5.6)	17 (19.1)				
Lipski M 2022	Retrospective	ICH	70	23 (32.9)	47 (67.1)	7 (10)	13 (18.6)			5 (7.1)	8 (11.4)
Singer AJ 2023	Retrospective	mixed	100	50 (50)	50 (50)	8 (8)	9 (9)			7 (7)	8 (8)
Huttner HB 2022	Retrospective	ICH	182	85 (46.7)	97 (53.3)	14 (7.7)	20 (11)	44 (24.2)	67 (36.8)	11 (6)	8 (4.4)
Ammar AA 2021	Retrospective	ICH	44	28 (63.6)	16 (36.4)	11 (25)	6 (13.6)			2 (4.5)	0 (0)
Milioglou I 2022	Retrospective	ICH	45	23 (51.1)	22 (48.9)	11 (24.4)	10 (22.2)				
Koo SJ 2024	Retrospective	non-ICH	183	84 (45.9)	99 (54.1)	10 (5.5)	20 (10.9)			6 (3.3)	7 (3.8)

Characteristics of the studies included in the systematic review. "Disability" refers to the number of patients with Rankin scores above 3. The brackets indicate the percentages relative to the total population
AA,andexanet alpha; ICH, intracranial haemorrhage; RCT, randomized controlled trial; 4F-PCC, Four-factor prothrombin complex concentrate

Qualität der Studien:

- Alle Studien mit unklarem oder hohem Verzerrungspotential



Studienergebnisse:

- Mortalität:
 - Keine signifikanten Unterschiede
- Thromboembolische Ereignisse:
 - Höheres Risiko in Andexanet-Gruppe: RR 1,83 (95%-CI 1,00-3,36), 1 RCT (N=530)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Considering a large group of both retrospective and controlled studies, Andexanet alpha did not show a statistically significant advantage over 4F-PCC in terms of mortality. In the analysis of the controlled studies alone, Andexanet alpha is associated with an increased risk of thromboembolic events.

Kommentare zum Review

Es wurden lediglich die Ergebnisse des einzigen RCT dargestellt.

3.3 Leitlinien

Nast A et al., 2021 [1].

Deutsche Dermatologische Gesellschaft u.a.

S3-Leitlinie Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut

Zielsetzung/Fragestellung

Sicherstellung der Patientensicherheit und Optimierung der Lebensqualität, des Aufwands und der Kosten für den Patienten im Rahmen des perioperativen Managements bei dermatochirurgischen Operationen, Reduktion der für das Gesundheitssystem entstehenden Kosten durch Arztkonsultation, Medikamentenverordnungen, Laboruntersuchungen und Überweisungen, Reduktion des Aufwands in der Versorgung für den Arzt, Reduktion der Divergenz in der Patientenversorgung, Abbau von Unsicherheiten / Vereinheitlichung des Informationsstandes bei Patienten, Ärzten und Gutachtern bzgl. des perioperativen Managements von Antikoagulation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Patient/innen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: ja;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: ja;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: nein, Konsensusempfehlungen zu DOAK;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja, gültig bis 31.12.2025.

Recherche/Suchzeitraum:

- Jan.-Feb. 2020, Medline, GIN, NICE, AWMF

LoE

- Keine Angaben

GoR

- Konsensstärke

Sonstige methodische Hinweise

- Konsensusempfehlungen aufgrund fehlender Evidenz

3.1.2 Direkt wirkende Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban)

Empfehlung zu „DOAK“	Stärke	Zustimmung
Bei kleinflächigen Curettagen und Stanzbiopsien an der Haut sollte eine Medikation mit DOAKs weitergeführt werden.	↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung zu Apixaban und Dabigatran bei Eingriffen ohne höheres Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung	Stärke	Zustimmung
Die übliche Einnahme von Apixaban und Dabigatran erfolgt zweimal täglich. Bei einer Operation an der Haut, bei der <i>kein höheres Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung besteht, kann erwogen werden</i>	O	Starker Konsens (100 %)
die Einnahme fortzuführen oder einen Abstand von 12 Stunden zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten. Das heißt eine reguläre Einnahme wird ausgesetzt (siehe Abbildungen 4 und 5). Die Therapiefortführung sollte dann mit der darauffolgenden regulären abendlichen Einnahme erfolgen.	↑	Starker Konsens (100 %)
Empfehlung zu Apixaban und Dabigatran - höheres Risiko	Stärke	Zustimmung
Die übliche Einnahme von Apixaban und Dabigatran erfolgt zweimal täglich. Bei einer Operation an der Haut, bei der ein <i>höheres Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung besteht, kann erwogen werden</i>	O	Starker Konsens (100 %)
die Einnahme fortzuführen oder einen 12-24h Abstand zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten. Das heißt eine oder zwei reguläre Einnahmen werden ausgesetzt (siehe Abbildungen 4 und 5) Die Therapiefortführung sollte dann mit der darauffolgenden regulären abendlichen Einnahme erfolgen.	↑	Starker Konsens (100 %)
Empfehlung zu Edoxaban und Rivaroxaban	Stärke	Zustimmung
Bei einer Operation an der Haut, kann erwogen werden die Einnahme fortzuführen oder einen 24h Abstand zwischen letzter Einnahme und der Operation einzuhalten, das heißt bei regulärer abendlicher Einnahme wird pausiert (ausgesetzt), bei regulärer morgendlicher Einnahme erfolgt die Einnahme 1 h nach dem Eingriff (siehe Abbildung 6).	O	Starker Konsens (100%)

Empfehlung zu „Umgang mit DOAK bei OP an der Haut mit erhöhtem Risiko und eingeschränkter Nierenfunktion“	Stärke	Zustimmung
Bei Operationen an der Haut mit höherem Risiko einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung (siehe Tabelle ‚Risikoeinteilung‘) können für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion längere Einnahmepausen erwogen werden: • Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 15-29 ml/min: mindestens 36h. • Dabigatran bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 50-79 ml/min: mindestens 36h • Dabigatran bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min: mindestens 48h	O	Starker Konsens (100 %)

Grottke O et al., 2024 [2].

European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) aims to provide evidence-based recommendations and suggestions on how to manage patients on DOACs undergoing urgent or emergency procedures including the treatment of DOAC-induced bleeding.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: ja;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: ja;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja, allerdings nicht bezogen auf Studientyp;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: keine Angaben.

Recherche/Suchzeitraum:

- Feb. 2021 in Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Epistemonikos

LoE / GoR

- GRADE

Grade of Recommendation	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence
1A Strong recommendation, high quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Consistent evidence from well performed randomised, controlled trials or over-whelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.
1B Strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Evidence from randomised, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other research design. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.
1C Strong recommendation, low quality evidence	Benefits appear to outweigh risk and burdens, or vice versa.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomised, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.
2A Weak recommendation = suggestion, high quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens.	Consistent evidence from well performed randomised, controlled trials or overwhelming evidence of some other form. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk.
2B Weak recommendation = suggestion, moderate quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burdens, some uncertainty in the estimates of benefits, risks and burdens.	Evidence from randomised, controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence of some other research design. Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate.
2C Weak recommendation = suggestion, low quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may be closely balanced with risks and burdens.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, or from randomised, controlled trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.
3 Clinical practice statement	High uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burdens; benefits may outweigh risks and burdens.	Evidence from observational studies, unsystematic clinical experience, case reports or extrapolated from other settings and populations from trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain.

Sonstige methodische Hinweise

- Methodisches Vorgehen entsprechend LL-Prozess der European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)

Empfehlungen

Clinical scenario: Adults undergoing urgent surgery with DOAC therapy. Should the prevention and/or management of DOAC induced bleeding with antidotes and nonspecific haemostatic agents (PCC, aPCC) be based on DOAC level monitoring?

- R 3.4** When urgent surgery with high risk of bleeding cannot be delayed, and if relevant residual concentration of FXa inhibitors is suspected, andexanet alfa, PCC or aPCC is suggested without waiting for DOAC level monitoring. However, a predose lab sample should be taken. (3)
- R 3.5** In urgent surgery with a high risk of bleeding, the plasma concentrations of DOACs above 50 ng ml^{-1} may be considered for haemostatic or antidote intervention. (3)
- R 3.6** In cardiac surgery under FXa inhibitors, we recommend not to use andexanet alfa. The use of haemadsorption filters may be considered. (3)

Clinical scenario: DOAC-treated adult patients with traumatic and nontraumatic intra cerebral haemorrhage without need for surgery. Are antidotes or nonspecific haemostatic agents indicated for DOAC-treated patients with traumatic and nontraumatic ICH without need for surgery?

- R 5.3** We suggest the use of andexanet alfa or PCC to prevent increasing haematoma volume following apixaban and rivaroxaban-associated intracerebral bleeding. If andexanet alfa or PCC are not available, aPCC may be considered. (2C)
- R 5.4** PCC may be considered for patients taking edoxaban. (3)

Clinical scenario: Adult patients under FXa inhibitor therapy, who present with severe bleeding in urgent surgical or nonsurgical settings. Should andexanet alfa or PCC, aPCC or rFVIIa be used to manage FXa inhibitor-associated bleeding in urgent surgical or nonsurgical settings?

- R 7.1** We recommend that PCC or andexanet alfa should be considered in patients under FXa inhibitor therapy presenting with severe bleeding. However, the superiority of one agent over another has not been demonstrated. (1C)
- R 7.2** In the absence of the availability of andexanet alfa and PCC, aPCC may be considered in patients under FXa inhibitor therapy presenting with severe bleeding. (2C)
- R 7.3** Due to the paucity of clinical data, we are unable to provide any recommendation for the use of rFVIIa in patients under FXa inhibitor therapy presenting with severe bleeding. (3)

Clinical scenario: Invasive nonsurgical procedures with a high risk of bleeding under DOAC therapy in adults. Should reversal agents be used before an urgent invasive procedure, including regional anaesthesia, aortic stent placement, and so forth?

- R 9.2** Andexanet alfa has not been investigated before urgent invasive procedures. We are unable to provide any recommendation for the use of andexanet alfa nor for any haemostatic agents. (3)

Referenzen aus Leitlinien

Referenzen zu R 3.4-3.6

- 10 Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al., ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380:1326–1335.
- 24 Erdoes G, Martinez Lopez De Arroyabe B, Bolliger D, et al. International consensus statement on the perioperative management of direct oral anticoagulants in cardiac surgery. *Anaesthesia* 2018;73:1535–1545.
- 56 Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:623–627.
- 58 Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, et al., ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for specific anticoagulation reversal in patients with acute bleeding during treatment with edoxaban. *Thromb Haemost* 2022; 122:998–1005.
- 59 Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol* 2019; 94:697–709.
- 60 Schultz NH, Tran HTT, Bjornsen S, et al. The reversal effect of prothrombin complex concentrate (PCC), activated PCC and recombinant activated factor VII against anticoagulation of Xa inhibitor. *Thromb J* 2017; 15:6.
- 61 Shaw JR, Carrier M, Dowlathshahi D, et al. Activated prothrombin complex concentrates for direct oral anticoagulant-associated bleeding or urgent surgery: hemostatic and thrombotic outcomes. *Thromb Res* 2020;195:21–28.
- 62 Barzilai M, Kirgner I, Steimatzky A, et al. Prothrombin complex concentrate before urgent surgery in patients treated with rivaroxaban and apixaban. *Acta Haematol* 2020; 143:266–271.
- 63 Beynon C, Olivares A, Gumbinger C, et al. Management of spinal emergencies in patients on direct oral anticoagulants. *World Neurosurg* 2019; 131:e570–e578.
- 64 Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, et al. Predictors of bleeding in the perioperative anticoagulant use for surgery evaluation study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9:e017316.
- 65 Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19:446–451.

Referenzen zu R 5.3 und 5.4

- 77 Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, et al. Evaluation of direct oral anticoagulant reversal agents in intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2240145.
- 78 Huttner HB, Gerner ST, Kuramatsu JB, et al. Hematoma expansion and clinical outcomes in patients with factor-Xa inhibitor-related atraumatic intracerebral hemorrhage treated within the ANNEXA-4 trial versus real-world usual care. *Stroke* 2022; 53:532–543.
- 79 Jaspers T, Shudofsky K, Huisman MV, et al. A meta-analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in the treatment of factor Xa inhibitor-related major bleeding. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5:e12518.

- 80 Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706–1712.
- 81 Nederpelt CJ, Naar L, Krijnen P, et al. Andexanet alfa or prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor reversal in acute major bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2021;49:e1025–e1036.
- 82 Allison TA, Lin PJ, Gass JA, 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.
- 83 Brown CS, Scott RA, Sridharan M, et al. Real-world utilization of andexanet alfa. *Am J Emerg Med* 2020; 38:810–814.
- 84 Korobey MJ, Sadaka F, Javed M, et al. Efficacy of 4-factor prothrombin complex concentrates in factor Xa inhibitor-associated intracranial bleeding. *Neurocrit Care* 2021; 34:112–120.
- 85 Purruicker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016; 73:169–177.
- 86 Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, et al. The role of FEIBA in reversing novel oral anticoagulants in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016;24:413–419.

Referenzen zu R 7.1-7.3

- 13 Panos NG, Cook AM, John S, et al., Neurocritical Care Society Pharmacy Study Group. Factor Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage: results from a multicenter, observational cohort receiving prothrombin complex concentrates. *Circulation* 2020; 141:1681–1689.
- 14 Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2018; 118:842–851.
- 80 Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706–1712.
- 93 Nederpelt CJ, Naar L, Sylvester KW, et al. Evaluation of oral factor Xa inhibitor-associated extracranial bleeding reversal with andexanet alfa. *J Thromb Haemost* 2020; 18:2532–2541.
- 94 Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al., ANNEXA-4 Investigators. Hemostatic efficacy and anti-FXa (factor Xa) reversal with andexanet alfa in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy. *Stroke* 2021; 52:2096–2105.
- 95 Giovino A, Shomo E, Busey KV, et al. An 18-month single-center observational study of real-world use of andexanet alfa in patients with factor Xa inhibitor associated intracranial hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 195:106070.
- 96 Engelbart JM, Zepeski A, Galet C, et al. Safety and effectiveness of factor eight inhibitor bypassing activity for direct oral anticoagulant-related hemorrhage reversal. *Am J Emerg Med* 2019; 37:214–219.
- 97 Hunt AR, Coffeen SN, Shiltz DL, et al. Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) reversal for apixaban and rivaroxaban in patients with acute intracranial and nonintracranial hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2021; 55:1455–1466.
- 98 Whitaker C, McKinney A, Bollig R, et al. Incidence of thrombotic complications related to weight-based dosing of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for reversal of apixaban and rivaroxaban in obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2022; 53:861–867.
- 99 Castillo R, Chan A, Atallah S, et al. Treatment of adults with intracranial hemorrhage on apixaban or rivaroxaban with prothrombin complex concentrate products. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51:151–158.
- 101 Coleman CI, Dobesh PP, Danese S, et al. 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* 2021; 17:127–135.
- 102 Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score overlap weighted analysis. *Crit Care* 2022; 26:180.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 06.03.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Factor Xa Inhibitors] explode all trees
2	(factor NEXT Xa NEXT Inhibitor*):ti,ab,kw OR (FXaI OR "anti-Xa" OR "anti factor Xa" OR Xaban*):ti,ab,kw
3	(direct NEXT oral NEXT anticoagula*):ti,ab,kw OR ("direct-acting" NEXT oral NEXT anticoagula*):ti,ab,kw OR (DOAC):ti,ab,kw OR (new NEXT oral NEXT anticoagula*):ti,ab,kw OR (NOAC):ti,ab,kw
4	(anticoagula* OR (anti NEXT coagula*)):ti
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees
7	(h*emorrhage OR bleed*):ti,ab,kw
8	MeSH descriptor: [Antidotes] explode all trees
9	(revers* OR antidot* OR neutrali* OR remov*):ti,ab,kw
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	MeSH descriptor: [Anticoagulation Reversal] explode all trees
13	MeSH descriptor: [Anticoagulation Reversal Agents] explode all trees
14	#11 OR #12 OR #13 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present
15	#11 OR #12 OR #13 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present
16	#14 NOT #15

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 06.03.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Anticoagulants[mh]
2	Factor Xa Inhibitors[mh] OR Factor Xa Inhibitors[pa]
3	anticoagulant*[tiab] OR anti-coagulant*[tiab] OR anticoagulation*[tiab] OR anti-coagulation*[tiab] OR DOAC[tiab] OR NOAC[tiab]
4	"factor Xa inhibitor*" [tiab] OR FXaI[tiab] OR "anti-Xa"[tiab] OR "anti-FXa*" OR "anti factor Xa"[tiab] OR "Xaban*" [tiab]

#	Suchschritt
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
9	"direct oral anticoagula*"[tiab] OR "direct-acting oral anticoagula*"[tiab] OR DOAC[tiab] OR "new oral anticoagulant*" OR NOAC[tiab]
10	anticoagulant*[ti] OR anti-coagulant*[ti] OR anticoagulation*[ti] OR anti-coagulation*[ti]
11	#2 OR #4 OR #9 OR #10
12	Hemorrhage[mh]
13	bleed*[tiab] OR hemorrhag*[tiab] OR haemorrhag*[tiab]
14	antidotes[mh]
15	revers*[tiab] OR antidot*[tiab] OR neutrali*[tiab] OR remov*[tiab]
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#11 AND #16
18	Anticoagulation Reversal[mh] OR Anticoagulant Reversal Agents[mh]
19	#17 OR #18
20	(#19) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR

#	Suchschritt
	biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
21	(#20) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	(#21) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
23	(#22) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
24	(#23) NOT (#8)
25	(#24) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
26	#24 NOT #25

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-085. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-085l_S3_Umgang-mit-Antikoagulantien-Thrombozytenaggregationshemmern-Operationen-Haut_2021-03_01.pdf.
 2. **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(5):327-350.
 3. **Orso D, Fonda F, Brussa A, Comisso I, Auci E, Sartori M, et al.** Andexanet alpha versus four-factor prothrombin complex concentrate in DOACs anticoagulation reversal: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care 2024;28(1):221.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-114-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	6. Mai 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
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.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Für diese Indikation ist in Deutschland mit Andexanet alfa ein Arzneimittel zugelassen, mit dem nach intravenöser Applikation eine schnelle und effektive Antagonisation der antikoagulatorischen Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban erreicht wird (1-4). Die Behandlungsentscheidung ist eine klinische Entscheidung und wird durch Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Apixaban oder Rivaroxaban unterstützt.
Sollte Andexanet alfa nicht zur Verfügung stehen, ist die Gabe eines Prothrombinkomplex(PPSB)-Konzentrats in einer Dosierung von 50 IE/kg eine Alternative (5, 6). Verglichen mit Andexanet alfa ist die antagonistische Wirkung und damit hämostyptische Wirkung von PPSB weniger effektiv (7, 8).
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Aufgrund der klinischen Entscheidungssituation, die eine lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutung voraussetzt, gibt es keine alternativen Therapieoptionen.

Referenzliste:

1. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19(4):446–51. doi: 10.1038/nm.3102.
2. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380(14):1326–35. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
3. 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(19):1745–55. doi: 10.1056/NEJMoa2313040.
4. AstraZeneca. Fachinformation „Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“; Dezember 2023.
5. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, Brown SC, Kaddouh F, Elsamadicy AA et al. Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2021; 35(1):255–61. doi: 10.1007/s12028-020-01161-5.
6. Korobey MJ, Sadaka F, Javed M, Moynihan M, Alsaedi A. Efficacy of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrates in Factor Xa Inhibitor-Associated Intracranial Bleeding. *Neurocrit Care* 2021; 34(1):112–20. doi: 10.1007/s12028-020-00968-6.
7. Troyer C, Nguyen W, Xie A, Wimer D. Retrospective review of Andexanet Alfa versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for reversal of DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2023; 55(1):149–55. doi: 10.1007/s11239-022-02715-4.
8. Koo SJ, Hussain Y, Booth DY, Desai P, Oh ES, Rios J et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus andexanet alfa for direct oral anticoagulant reversal. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2024; 64(2):395–401. doi: 10.1016/j.japh.2023.11.015.