

## **Einsatz von spezifischen Antidoten bei DOAK-assoziiierter schwerer gastrointestinaler Blutung**

FRANK TACKE, CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, MEDIZINISCHE KLINIK M. S. HEPATOLOGIE UND GASTROENTEROLOGIE, CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM (CVK) UND CAMPUS CHARITÉ MITTE (CCM), BERLIN

*Eine wichtige und potenziell lebensbedrohliche Komplikation beim Einsatz direkt wirkender oraler Antikoagulanzen (DOAK) sind gastrointestinale (GI) Blutungen. Von besonderer klinischer Relevanz sind vor allem obere GI-Blutungen, z.B. Magen- oder Duodenalulzera, sowie Varizenblutung bei gleichzeitiger Leberzirrhose. Nach Risikoabschätzung, Vitalzeichen und Notfall-Labor soll bei vermuteter GI-Blutung zunächst eine hämodynamische Stabilisierung durchgeführt werden, bevor spezifische Maßnahmen, vor allem die interventionelle Endoskopie, zur Blutstillung eingesetzt werden. Für schwere DOAK-assoziierte GI-Blutungen stehen als spezifische Antidote Idarucizumab (antagonisiert den Thrombin-Inhibitor Dabigatran) bzw. Andexanet alfa (für Blutungen unter den Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban oder Apixaban) zur Verfügung, welche als Notfallpräparate eingesetzt werden können. Typischerweise sollten diese Antidote erst nach der Notfallendoskopie erfolgen, welche zumeist eine effektive Blutstillung erlaubt. Eine spezifische Antagonisierung oraler Antikoagulanzen sollte dann bei schwerer gastrointestinaler Blutung erfolgen, wenn ein refraktärer hämorrhagischer Schock vorliegt, die Blutung nicht endoskopisch stillbar ist oder eine Notfallendoskopie nicht zeitnah verfügbar ist. Nach DOAK-Antagonisierung ist allerdings das Thromboserisiko erhöht, so dass nach erfolgreicher Blutstillung die Antikoagulation (z.B. DOAK, Vitamin-K-Antagonist, Heparin) unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos und des Thromboembolierisikos wieder zeitnah (d.h. in der Regel innerhalb einer Woche) fortgeführt werden sollte.*

## **Gastrointestinale Blutungen**

Gastrointestinale (GI) Blutungen sind ein regelhafter Aufnahmegrund auf die Intensivstation. Prognostisch bedeutsam sind vor allem obere GI-Blutungen (d.h. Blutungsquelle in Ösophagus, Magen oder Duodenum), die mit einer signifikanten Letalität einhergehen. Akute untere GI-Blutungen (d. h. Blutungsquelle im Dickdarm) haben eine günstigere Prognose. Zum Vorgehen bei gastrointestinaler Blutung ist im Juli 2022 die Aktualisierung (Addendum) der deutschen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erschienen [1]. Daneben gibt es auch noch eine aktuelle europäische Endoskopie-Leitlinie zur nicht-varikösen oberen GI-Blutung [2]. Je nach Lokalisation werden obere (Ösophagus, Magen, Duodenum bis Treitz'sches Band; ca. 80–90 %), mittlere (Jejunum und Ileum) oder untere (Dickdarm) gastrointestinale Blutungen unterschieden.

Häufig treten GI-Blutungen im Zusammenhang mit therapeutischer Antikoagulation und/oder

Thrombozytenaggregationshemmung auf. Diese werden zunehmend eingesetzt, insbesondere die direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen (DOAK) [3]. Bei den DOAK gibt es zwei Substanzgruppen: Die direkten Faktor-IIa-(Thrombin-)Inhibitoren mit Dabigatran als Vertreter und die Faktor-Xa-Inhibitoren, zu denen Edoxaban, Apixaban und Rivaroxaban zählen [4-6]. Als wesentliches Risiko einer therapeutischen Gerinnungshemmung gelten Blutungen. Aus gastroenterologischer Sicht sind die wesentlichen Herausforderungen bei GI-Blutungen unter DOAK, dass die Blutungen teils schwerer verlaufen können (aufgrund der effektiven antikoagulatorischen Wirkung), das Ausmaß der Gerinnungshemmung durch Routinetests (Quick/INR, aPTT) schwieriger zu messen ist und die Antagonisierung vor Zulassung der spezifischen Antidote unklar war. Dies ist nun durch die Verfügbarkeit spezifischer Antidote für Dabigatran (Antidot: Idarucizumab) bzw. Apixaban oder Rivaroxaban (Antidot: Andexanet alfa) wesentlich einfacher geworden [7].

## Vorgehen bei gastrointestinaler Blutung

Die interdisziplinäre S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Blutung“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) von 2017 bzw. 2021 (Addendum) stellt einen klaren Algorithmus zum Vorgehen bei vermuteter GI-Blutung dar (**Tab. 1**) [1, 8]. Zunächst soll über Anamnese und Erhebung von Risikofaktoren (z. B. Antikoagulanzen-Therapie, Thrombozytenaggregationshemmer, begleitende Leberzirrhose, bekanntes Ulkusleiden, kürzlich stattgehabte Polypektomie) und Erhebung von Vitalparametern und Notfall-Labor (insbesondere Hb und Laktat) der Schweregrad abgeschätzt werden. Abhängig von Vitalparametern (z.B. Schock) und Anämie erfolgen dann intensivmedizinische Basismaßnahmen wie Kreislaufstabilisierung mittels Volumenersatz (kristalloide Lösungen, ggfs. Gelatine/Humanalbumin oder Katecholamine), Atemwegssicherung (d.h. Intubation bei klinisch deutlich erhöhtem Aspirationsrisiko), Kreuzblut-Abnahme und ggfs. Transfusion von Erythrozyten-

konzentraten mit einem Ziel-Hb > 7 g/dl (**Tab. 1**).

Für das weitere Management ist es wichtig, ob mutmaßlich eine „nicht-variköse GI-Blutung“ (z.B. Ulkusblutung, Mallory-Weiss-Läsion o.ä.) oder ob eine „Varizenblutung“ (d.h. aus Ösophagus- oder Fundusvarizen bei portaler Hypertension) vorliegt. Bei vermuteter nicht-variköser Blutung sollen hoch dosiert Protonenpumpenhemmer (PPI), d. h. 80 mg Pantoprazol/Omeprazol i.v. als Bolus, danach 40 mg i.v. 2–3 x/d oder als Perfusor (240 mg/d) über mindestens drei Tage, verabreicht werden. Die einmalige Gabe von Erythromycin (250 mg i.v.), 30–120 min vor der Notfall-Gastroskopie, verbessert bei Verdacht auf obere GI-Blutung aufgrund seiner prokinetischen Wirkung die Übersicht der Notfall-Endoskopie [8, 9]. Bei Patient\*innen mit vorbestehender Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung sollte in der Notfallsituation von einer (lebensbedrohlichen) Varizenblutung aus Ösophagus- oder Magenvarizen ausgegangen werden. Im Vordergrund der Notfallmaßnahmen (siehe **Tab. 1**) stehen die Sicherung der Vitalfunktionen, vasoaktive Substanzen (Terlipressin (z. B.

1–2 mg als Bolus und dann alle 6 h), Vasopressin, Somatostatin, Octreotid sind hierbei gleichwertig), Antibiotika-Gabe (z. B. Ceftriaxon 2 g i.v., verhindert bakterielle Translokation) und die zeitnahe (im Notfall unmittelbare) endoskopische Blutstillung [1, 8].

Oftmals wurde in der Vergangenheit noch vor der Endoskopie bei GI-Blutung Tranexamsäure verabreicht. In einer großen multizentrischen Studie an ca. 12.000 Patienten mit schwerer

gastrointestinaler Blutung hatte die hoch dosierte Gabe von Tranexamsäure über 24 Stunden keine positiven Effekte auf die kurzfristige blutungsbedingte Mortalität, während es häufiger zu venösen thromboembolischen Komplikationen kommt [10]. Daher sollte Tranexamsäure bei der akuten gastrointestinalen Blutung nicht eingesetzt werden [1].

<b>Notfallmanagement der gastrointestinalen Blutung (DGVS-Leitlinie 2017/2021)</b>		
<i>Risiko- abschätzung</i>	Anamnese (Medikation (Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulation), Begleiterkrankungen (Ulkus, Leberzirrhose, Karzinom, Polypektomie)), Vitalzeichen, Notfall-Labor (Hb, Laktat, Gerinnung)	
<i>Monitoring</i>	Vitalparameter (ggfs. kontinuierlich), Hb-Verlauf	
<i>Stabilisierung</i>	Volumenersatz (kristalloide Lösungen) restriktive Transfusionsindikation (Ziel-Hb: 7–9 g/l) ggfs. Gerinnungsoptimierung (z. B. PPSB, z. B. Antidot bei DOAK) ggfs. Intubation bei hoher Aspirationsgefahr	
<i>Spezifische Maßnahmen (inkl. Endo- skopie)</i>	<b>Nicht-variköse obere GI- Blutung</b>  Pantoprazol 80 mg i.v.  <b>Endoskopie</b> (Zeitpunkt nach klinischem Befund)	<b>Variköse obere GI-Blutung</b>  Vasokonstriktor i.v. (z. B. Terlipressin)  Antibiotikum i.v. (z. B. Ceftriaxon)  <b>Notfall-Endoskopie</b> (frühestmöglich)

**Tabelle 1: Vorgehen bei gastrointestinaler Blutung** (modifiziert nach der DGVS-Leitlinie 2017. Bei Verdacht auf gastrointestinale Blutung: schnelle Risikoabschätzung mittels Klinik, Hämoglobin-Wert und Laktat. Wichtig sind intensivmedizinische Überwachung, Kreislauf- und Atemwegssicherung, restriktive Transfusionsindikation (Hb zwischen 7–9 g/dl). Tranexamsäure sollte bei der akuten gastrointestinalen Blutung nicht eingesetzt werden. Die Stabilisierung steht vor endoskopischen Maßnahmen. Vor der Endoskopie sollten Erythromycin 250 mg i.v. als Prokinetikum gegeben werden. Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; PPSB, Prothrombinkomplex-Konzentrat; DOAK, direktes orales Antikoagulans. Modifiziert nach: Fuhrmann V et al., Z Gastroenterol 2023, DOI 10.1055/a-2112-1834 (*im Druck*) [7].

Zum optimalen Zeitpunkt der Endoskopie gibt es internationale Studien, die sowohl prospektiv-randomisiert als auch als Register durchgeführt wurden [11, 12]. Für die deutsche Situation kann man daraus ableiten: Bei hämorrhagischem Schock oder vermuteter Varizenblutung sollte die Endoskopie nach Kreislaufstabilisierung sofort erfolgen. Bei akuter nicht-variköser oberer gastrointestinaler Blutung sollte eine Endoskopie innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme und nach Kreislaufstabilisierung durchgeführt werden. Retrospektive Daten legen nahe, dass die präendoskopische Stabilisierung (Volumen, Gerinnungsoptimierung, Transfusion etc.) für den Erfolg der Notfallendoskopie entscheidend ist [12].

Mittlere und untere gastrointestinale Blutungen haben, abgesehen von Ausnahmen wie z. B. Nachblutungen nach Polypektomien, eine günstigere Prognose als Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt. Daher empfiehlt die deutsche Leitlinie explizit, bei hämodynamisch relevanter „unterer GI-Blutung“ (Hämatochezie) immer auch eine Gastroskopie durchzuführen [8]. Die aktuelle Leitlinie der britischen Gesellschaft für Gastroenterologie

empfiehlt speziell für das Management der unteren gastrointestinalen Blutung bei hämodynamisch instabilen Patient\*innen (pragmatisch definiert als Schock-Index  $> 1$ ) zunächst ein Angio-CT des Abdomens durchzuführen. Abhängig vom Nachweis der Blutungsquelle soll die Blutstillung dann entweder mittels interventioneller radiologischer Verfahren (Embolisation, Coiling, etc.) oder mittels Endoskopie erfolgen [13].

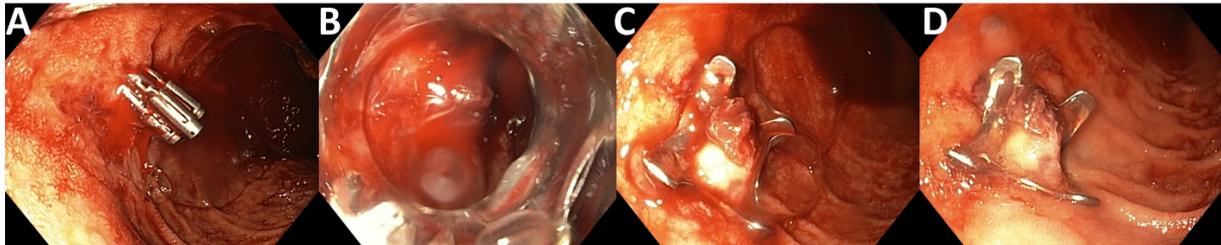
### **Endoskopische Maßnahmen bei nicht-variköser oberer gastrointestinaler Blutung**

Als Standard sollte bei nicht-varikösen oberen GI-Blutungen immer eine definitive endoskopische Blutstillung angestrebt werden. Hierzu stehen eine große Vielfalt von Standardverfahren zur endoskopischen Blutstillung zur Verfügung: *Injektionstherapie* (z. B. von 1:10.000 verdünntem Epinephrin oder Fibrinkleber), *Hämostase-Clips*, *Verwendung von monopolaren Koagulationstechniken* (z. B. über spezielle Pinzetten oder Zangen), *Applikation von topisch hämostatischen Substanzen* (z. B. Hämospray, Gel) und

*thermische Verfahren* (z. B. Argon-Plasma-Koagulation, mono-/bipolare Elektro-Koagulation) [14]. Bei endoskopisch nicht beherrschbarer Blutung sind radiologisch-interventionelle (z. B. Notfall-Angiographie mit Gefäßcoiling) oder chirurgische Verfahren (z. B. Ulkus-übernäherung, Notfall-Gastrektomie) einzusetzen [8, 9].

Neben klassischen Blutstillungs-Clips, die durch den Arbeitskanal des Endoskops (*TTS: through the scope*) appliziert werden, gibt es neuere, dem Endoskop aufgeladene Kappen-Clips (*OTS: over the scope*). Diese OTSC (OTS-Clips) haben das Design einer „Bärenkralle“ und können so einen größeren Schleimhautbereich sicher umfassen (**Abb. 1**). Zu diesem Verfahren gibt es zwei prospektive, multizentrische Studien aus Deutschland: Bei der Ulkus-Rezidivblutung sind OTSC den Standard-Clips überlegen [15], in der Primärversorgung „schwieriger“ Blutungen

(Forrest 1a/arteriell spritzend, Forrest 1b/sickernd) gelingt mittels OTSC signifikant häufiger eine klinisch erfolgreiche Blutstillung (91,7 vs. 73,1 %,  $p = 0,019$ ; Rezidivblutungsraten waren nicht signifikant unterschiedlich) [16]. In der Studie sind keine spezifischen Komplikationen der OTSC-Prozedur berichtet worden. Allerdings muss man berücksichtigen, dass nicht alle Blutungslokalisationen gleich gut für Kappen-Clips zugänglich sind (z. B. Pars II duodeni, unmittelbar postpylorisch) und die OTSC-Prozedur technisch anspruchsvoller als konventionelle Verfahren ist (und daher Erfahrung voraussetzt). Die Applikation kappenmontierter Clips sollte insbesondere an gut zugänglichen Lokalisationen bei Hochrisikostigmata, persistierenden Blutungen und/oder Rezidivblutungen nach konventioneller Therapie frühzeitig erwogen werden [1].



**Abbildung 1: Blutstillung mittels Over-the-scope-Clip (OTSC).** (A) Trotz Versorgung mit konventionellen Clips zwei Tage zuvor sieht man eine Sickerblutung (Forrest Ib) aus einem Duodenalulcus. (B) Nach Entfernung der Metallclips wird ein Kappen-Clip dem Endoskop aufgeladen. (C–D) Der Kappen-Clip umgreift das blutende Ulkus komplett, so dass eine suffiziente Blutstillung erreicht wird. Fotos aus der eigenen Klinik (Prof. Dr. A. Wree, Charité – Universitätsmedizin Berlin).

Als alternatives Verfahren zu Hämoclips gibt es verschiedene hämostatische Pulver oder Agenzien, die über den Arbeitskanal des Endoskops appliziert werden können und dann eine physikalische Blutstillung induzieren sollen. Die größte Evidenz existiert für die Substanz TC-325 (Hämospray), welches 2019–2020 kurzzeitig vom Markt genommen wurde, weil technische Probleme mit den Kartuschen (das Pulver wird mit Druck aus einem CO<sub>2</sub>-Kanister aufgesprüht) berichtet wurden. Inzwischen ist TC-325 aber wieder verfügbar. In einer großen prospektiv-randomisierte Studie zum Einsatz des Hämospray-Pulvers (TC-325) bei akuten nicht-varikösen oberen gastrointestinalen Blutungen erhielten 224

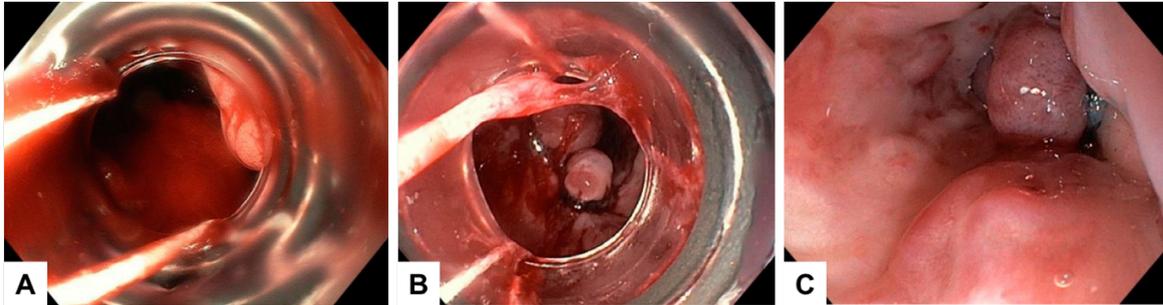
Patient\*innen entweder eine endoskopische Standardbehandlung (n = 113) oder primär TC-325 (n = 111) [17]. In dieser Studie konnte die „Nicht-Unterlegenheit“ von Hämospray gegenüber konventionellen endoskopischen Blutstillungsmaßnahmen nachgewiesen werden. Rezidivblutungsrate, Transfusionsbedarf, Notwendigkeit von Folgeeingriffen oder Sterblichkeit waren in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich [17]. TC-325 (Hämospray) ist damit effektiv als einfach endoskopisch anwendbare flächenhafte Blutstillung für nicht-variköse Blutungen (insbesondere bei diffusen Blutungen und Tumorblutungen).

### **Endoskopische Maßnahmen bei Varizenblutung**

Endoskopische Verfahren der Wahl sind die Gummibandligatur (**Abb. 2**), die Obliteration (Verklebung) von Varizen mit Histoacryl (Cyanoacrylat) oder die endoskopische Sklerosierung (z. B. mittels 5 % Ethanolamin-Oleat). Lässt sich keine endoskopische Blutungskontrolle erzielen, so stehen Sengstaken-Blakemore- (Ösophagusblutung) bzw. Linton-Nachlass- (Fundus-Varizenblutung) Ballonsonden als passagere Maßnahmen zur Verfügung. Seit einiger Zeit sind selbstexpandierende, beschichtete Metallstents (umgangssprachlich „Danis-Stent“) verfügbar, die in den Ösophagus eingelegt werden können, die Varizen gegen die Ösophaguswand pressen und nach zwei bis 14 Tagen wieder extrahiert werden können (**Abb. 3**).

Bei akuter Varizenblutung sollte unbedingt zur Senkung des Pfortaderhochdrucks die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) diskutiert werden (**Abb. 3**). Zahlreiche Studien bestätigen die Rolle eines notfallmäßig implantierten TIPS (= Stent-Shunt zwischen Pfortader und

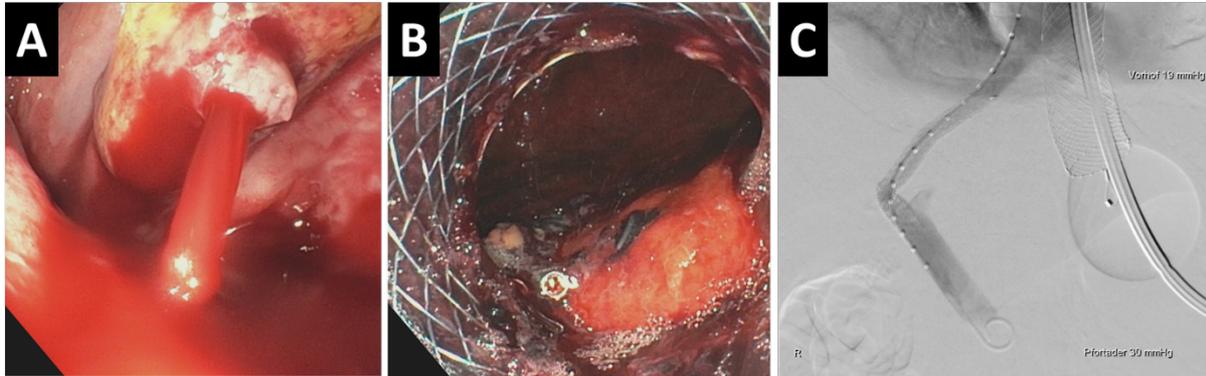
Lebervenen) zur Kontrolle refraktärer oder rezidivierender Varizenblutungen [18]. In der Praxis bedeutet dies, auch nach erfolgreicher endoskopischer Stillung einer Varizenblutung zu überlegen, ob frühzeitig („präemptiv“) ein TIPS implantiert werden sollte (innerhalb von 72 h).



**Abbildung 2. Endoskopische Versorgung einer Ösophagusvarizenblutung.** Aktive Ösophagusvarizenblutungen (A) können erfolgreich durch die Gummibandligatur (B–C) versorgt werden. Fotos aus der eigenen Klinik (Dr. M. Schulz, Charité – Universitätsmedizin Berlin).

Blutungskontrolle und Überleben sind durch TIPS gegenüber reinen endoskopisch-medikamentösen Strategien verbessert [1]. Kontraindikationen für einen TIPS sind der Nachweis eines hepatozellulären Karzinoms im Punktionsweg, schwere kardiale Dekompensation, komplette Pfortaderthrombose ohne Möglichkeit der Pfortaderpunktion und schwere vorbestehende hepatische Enzephalopathie ohne Assoziation zum Blutungsereignis. Eine hochwertige Meta-

Analyse mit individuellen Patientendaten (1.327 Patient\*innen, von denen 310 einen frühen TIPS und 1.017 Medikamente plus Endoskopie erhielten) zeigt, dass ein frühzeitiger („präemptiver“) TIPS mit einem signifikant verbesserten 1-Jahres-Überleben (HR: 0,443, 95 %-CI: 0,323–0,607,  $p < 0,001$ ) assoziiert ist, sowohl für Child-B-Zirrhose mit aktiver Blutung (HR: 0,524,  $p = 0,018$ ) als auch für Child-C-Zirrhose mit 10–13 Punkten (HR: 0,374,  $p < 0,001$ ) [19].



**Abb. 3: Blutstillungsverfahren bei endoskopisch nicht kontrollierbarer Varizenblutung.** (A) Akute Varizenblutung im Ösophagus. (B) Einlage eines gecoverten, selbst expandierenden Blutungsstents in den Ösophagus. (C) Definitives Verfahren ist die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) zwischen Pfortaderast und Lebervene. Fotos aus der eigenen Klinik (Prof. Alexander Wree, Charité – Universitätsmedizin Berlin).

### **Gastrointestinale Blutungen unter Antikoagulation mit DOAK: Wann und wie antagonisieren?**

Bei der Anamnese zu einer GI-Blutung sind neben Begleiterkrankungen (vor allem Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen) die Einnahme gerinnungshemmender Substanzen (Hemmer der Thrombozytenaggregation, Antikoagulation) wichtig. Das Risiko für eine gastrointestinale Blutung unter Antikoagulation ist erhöht; das Risiko zwischen Vitamin-K-Antagonisten und direkt wirkenden oralen Antikoagulanzen (DOAK) ist vergleichbar, wobei der Verlauf nach der Blutung unter DOAK besser zu sein scheint [1].

Zur Gerinnungsoptimierung bei pharmakologischer Antikoagulation gibt es spezifische Antagonisten: *Idarucizumab* (als Dabigatran-Antidot) und *Andexanet alfa* (Antidot für Faktor-Xa-Inhibitoren). *Andexanet alfa* ist zur Aufhebung einer Antikoagulation mit Apixaban oder Rivaroxaban bei lebensbedrohlicher bzw. nicht kontrollierbarer Blutungen zugelassen. Im Unterschied zu *Idarucizumab* (humanisiertes monoklonales Antikörper-Fragment gegen Dabigatran) handelt es sich bei *Andexanet alfa* um eine rekombinante, inaktive Form des humanen Faktor Xa. An diesem Molekül können Faktor-Xa-Inhibitoren wie Rivaroxaban oder Apixaban binden („*Andexanet alfa* fängt F.Xa-Inhibitoren

ab“), ohne dass es selbst eine pro- oder antikoagulatorische Wirkung hat.

Für Andexanet alfa gibt es zwei Dosierungsschemata, welche sich nach der Dosis des F.Xa-Inhibitors und dem Zeitpunkt der Einnahme richten. In beiden Schemata antagonisiert Andexanet alfa mit einer initialen Bolusgabe (400 oder 800 mg i.v.) gefolgt von einer Dauerinfusion über zwei Stunden (480 bzw. 960 mg) sehr rasch und effektiv die Antikoagulation. In der Open-Label-Zulassungsstudie waren auch 62 Patient\*innen mit gastrointestinaler Blutung aufgenommen. Die Blutungskontrolle lag für die obere GI-Blutung bei 81 % [20]. Inzwischen liegt die endgültige Sicherheits- (n = 479) und Wirksamkeitsanalyse (n = 349) aus der Zulassungsstudie für Andexanet alfa vor, die eine klinisch erfolgreiche Hämostase in 80 % bestätigt und eine Assoziation zwischen erfolgreicher Hämostase und niedriger Letalität zeigt [21]. Ca. 23 % der Patient\*innen haben die DOAK-Antagonisierung aufgrund einer gastrointestinalen Blutung erhalten. Im Follow-up sind 10 % thromboembolische Ereignisse aufgetreten; allerdings nur, wenn die therapeutische Antikoagulation nicht

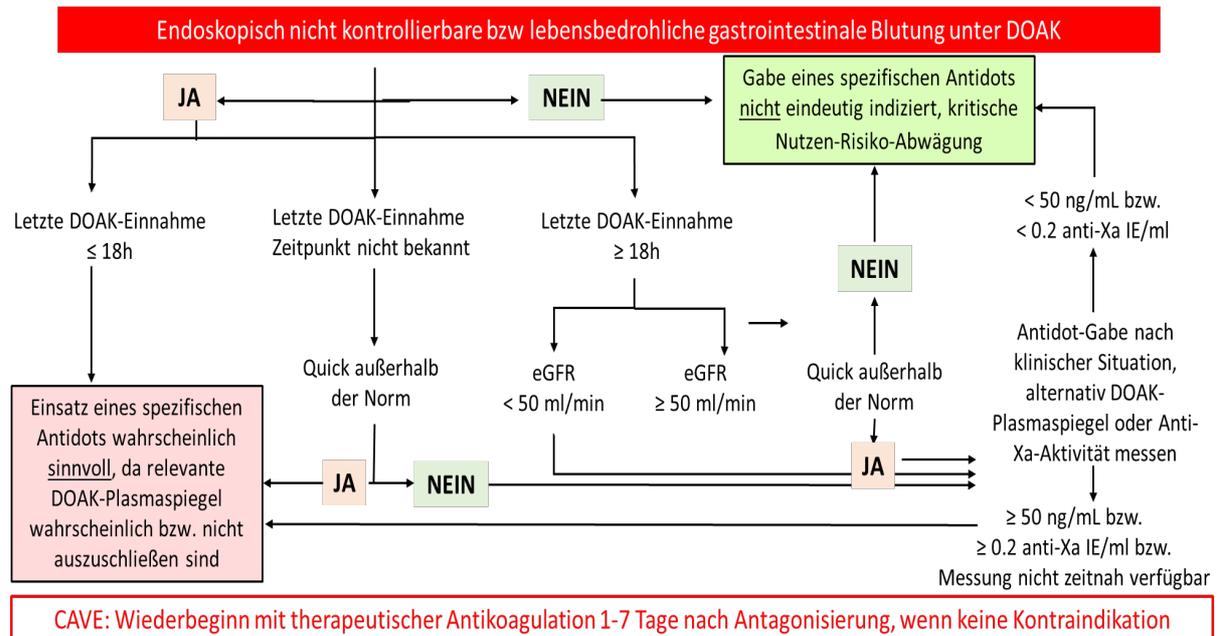
wieder begonnen wurde [21]. Es gibt derzeit keine prospektiven Studien, in denen Andexanet alfa gegen Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) bei lebensbedrohlichen GI-Blutungen getestet wurde. Retrospektiv (mit Propensity-Score-Matching) zeigen sich Hinweise auf eine niedrigere 30-Tages-Letalität bei Andexanet alfa gegenüber PPSB bei DOAK-assoziierten Blutungen [22].

Wenn bei DOAK-assoziierten schweren GI-Blutungen kein spezifisches Antidot verfügbar ist, kann auch Prothrombinkomplex (PPSB; bestehend aus den Faktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und S) eingesetzt werden. PPSB hat keine Zulassung für die Antagonisierung von DOAKs und keine direkte Wirkung auf die Anti-F.Xa-Aktivität im Plasma [23, 24], kann aber als Off-Label Anwendung in der Notfallsituation eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von PPSB ist bei Vitamin-K-Antagonisten-assoziierten Blutungen unbestritten, bei DOAK-assoziierten Blutungen liegen zumindest Fallsammlungen vor, die eine Wirksamkeit nahelegen [25].

Es ist wichtig festzuhalten, dass der Einsatz spezifischer Antidote gegenüber bisherigen Strategien (z.B. PPSB, FFP,

watch-and-wait) für DOAK-assoziierte gastrointestinale Blutungen in Bezug auf Überleben und Rezidivblutungen noch nicht in prospektiven randomisierten Studien systematisch untersucht worden ist. Allerdings gibt es indirekte Vergleichsstudien zwischen Andexanet alfa und PPSB bei lebensbedrohlichen Blutungen, die mit Propensity Score Matching (PSM) gearbeitet [26] und dabei Patient\*innendaten aus den beiden großen prospektiven Studien ANNEXA-4 (n=322) [20] und ORANGE (n=88) [27] verglichen haben. Letztlich wurden DOAK-assoziierte Blutungen gematcht, die entweder mittels PPSB (n=28) oder Andexanet alfa (n=82) antagonisiert wurden. Die Blutungs-assoziierte 30-Tages-Sterblichkeit war in der Andexanet alfa-Gruppe mit 12,2 % signifikant niedriger als in der PPSB-Gruppe (25 %) [26].

Zum Einsatz von spezifischen Antidoten bei DOAK-assoziiierter schwerer gastrointestinaler Blutung ist 2023 ein Expertenkonsensus veröffentlicht worden, dessen vorgeschlagener Algorithmus in **Abb. 4** dargestellt ist [7]. Diese Antidote stellen Notfallpräparate dar, die typischerweise erst nach Durchführung leitlinienkonformer multimodaler Maßnahmen einschließlich Notfallendoskopie eingesetzt werden.



**Abbildung 4: Algorithmus bei endoskopisch nicht kontrollierbarer oder lebensbedrohlicher gastrointestinaler Blutung in Anwesenheit von oralen direkten Antikoagulanzen.** Der Algorithmus soll Anhaltspunkte liefern, wann die Gabe eines spezifischen Antidots zur Antagonisierung von Dabigatran (Antidot: *Idarucizumab*) bzw. Rivaroxaban oder Apixaban (Antidot: *Andexanet alfa*) sinnvoll ist. Modifiziert nach: Fuhrmann V et al., Z Gastroenterol 2023, DOI 10.1055/a-2112-1834 (im Druck) [7].

Eine Antagonisierung oraler Antikoagulanzen sollte bei schwerer gastrointestinaler Blutung in folgenden Situationen erfolgen: (1) refraktärer hämorrhagischer Schock, (2) endoskopisch unstillbare Blutungen, oder (3) nicht-vermeidbare Verzögerungen bis zur Notfallendoskopie bei lebensbedrohlicher Blutung. Nach erfolgreicher

(endoskopischer) Blutstillung sollte die Antikoagulation (z. B. DOAK, Vitamin-K-Antagonist, Heparin) unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos und des Thromboembolie-Risikos wieder zeitnah (d. h. in der Regel innerhalb einer Woche) fortgeführt werden [7].

Das interdisziplinäre Expertenkonsensus zum Einsatz von spezifischen Antidotem bei DOAK-assoziiertem schwerer gastrointestinaler Blutung hat die folgenden fünf Empfehlungen entwickelt, die hier wörtlich wiedergegeben werden sollen [7]:

1. Die DOAK-Antagonisierung sollte in der Regel erst nach leitlinienkonformen multimodalen Maßnahmen einschließlich Notfallendoskopie erfolgen. In Ausnahmefällen kann eine Antagonisierung auch zur Unterstützung der Notfallendoskopie in Betracht gezogen werden.
2. Vor Antagonisierung sollen Zeitpunkt der letzten DOAK-Einnahme, DOAK-Dosierung und Nierenfunktion berücksichtigt werden; eine zeitnahe DOAK-Plasmaspiegelmessung bzw. eine substanzspezifische Messung der Anti-Xa-Aktivität werden vor Antagonisierung nicht gefordert.
3. Eine Antagonisierung oraler Antikoagulanzen sollte bei schwerer gastrointestinaler Blutung in folgenden Situationen erfolgen:
  - (1) refraktärer hämorrhagischer Schock, (2) endoskopisch unstillbare Blutungen, oder (3) nicht-vermeidbare Verzögerungen bis zur Notfallendoskopie bei lebensbedrohlicher Blutung.
4. Im Falle einer notwendigen Antagonisierung sollten für DOAK entweder Idarucizumab (Dabigatran) oder Andexanet alfa (Rivaroxaban, Apixaban) eingesetzt werden, bei Vitamin-K-Antagonisten sollten Prothrombinkomplex-Präparate verwendet werden.
5. Nach erfolgreicher (endoskopischer) Blutstillung sollte die Antikoagulation (DOAKs, Vitamin-K-Antagonist) unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos und des Thromboembolierisikos wieder fortgeführt werden.

## Resümee

Gastrointestinale Blutungen können unter oraler Antikoagulation mit DOAK als lebensbedrohliche Komplikation auftreten. Für das Management der GI-Blutung existieren klare Algorithmen, die neben der Risikoabschätzung, Monitoring und hämodynamischen Stabilisierung auch Blutstillungsmaßnahmen mittels Notfallendoskopie oder anderer Verfahren (z.B. interventionelle Radiologie) umfassen. Die Verfügbarkeit spezifischer Antidote als zusätzliche Option in der Behandlungsstrategie bei DOAK-assoziierten schweren GI-Blutungen ist eine Bereicherung. Mit den neuen Antidotem Idarucizumab (als Dabigatran-Antidot) und Andexanet alfa (Rivaroxaban-Apixaban-Antidot) stehen effektive Notfallpräparate für anders nicht

kontrollierbare, lebensbedrohliche GI-Blutungen zur Verfügung. Orale Antikoagulanzen können bei schwerer/lebensbedrohlicher Blutung auch mittels PPSB (Prothrombinkomplex) im Off-Label-Einsatz antagonisiert werden. Bei Antagonisierung besteht aber ein Risiko für thromboembolische Ereignisse, wenn die Antikoagulation (länger) pausiert wird. Die hohen Kosten und die Risiken (z.B. Thromboembolien) limitieren den Einsatz der spezifischen DOAK-Antidote in der Gastroenterologie als Notfallpräparate bei schweren, lebensbedrohlichen und akut nicht anders stillbaren gastrointestinalen Blutungen.

## Literatur

1. Gotz M, Biecker E, Dechene A et al. Addendum zur S2k-Leitlinie Gastrointestinale Blutungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2022; 60: 1139-1145. DOI: 10.1055/a-1788-3501
2. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53: 300-332. DOI: 10.1055/a-1369-5274
3. Lui B, Wee B, Lai J et al. A ten-year review of the impact of the transition from warfarin to direct oral anticoagulant - Has venous thromboembolism treatment become safer? *Thromb Res* 2022; 219: 112-120. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.09.006
4. January CT, Wann LS, Calkins H 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-e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
6. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021; 160: e545-e608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055
7. Fuhrmann V, Koscielny J, Vasilakis T et al. Einsatz von spezifischen Antidots bei DOAK-assoziiierter schwerer gastrointestinaler Blutung – ein Expertenkonsensus. *Z Gastroenterol* 2023; in press.

8. Gotz M, Anders M, Biecker E et al. [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol* 2017; 55: 883-936. DOI: 10.1055/s-0043-116856
9. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171: 805-822. DOI: 10.7326/M19-1795
10. Halt-It Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1927-1936. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30848-5
11. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2020; 382: 1299-1308. DOI: 10.1056/NEJMoa1912484
12. Guo CLT, Wong SH, Lau LHS et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut* 2022; 71: 1544-1550. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323054
13. Oakland K, Chadwick G, East JE et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019; 68: 776-789. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317807
14. Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. *Gastroenterology* 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.095
15. Schmidt A, Golder S, Goetz M et al. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology* 2018; 155: 674-686 e676. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.037
16. Meier B, Wannhoff A, Denzer U et al. Over-the-scope-clips versus standard treatment in high-risk patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a randomised controlled trial (STING-2). *Gut* 2022; 71: 1251-1258. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325300
17. Lau JYW, Pittayanon R, Kwek A et al. Comparison of a Hemostatic Powder and Standard Treatment in the Control of Active Bleeding From Upper Nonvariceal

- Lesions : A Multicenter, Noninferiority, Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2022; 175: 171-178. DOI: 10.7326/M21-0975
18. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
  19. Nicoara-Farcau O, Han G, Rudler M et al. Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology* 2021; 160: 193-205 e110. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.026
  20. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051
  21. Milling TJ, Jr., Middeldorp S, Xu L et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation* 2023; 147: 1026-1038. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057844
  22. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH et al. Real-world clinical outcomes among US Veterans with oral factor xa inhibitor-related major bleeding treated with andexanet alfa or 4-factor prothrombin complex concentrate. *J Thromb Thrombolysis* 2023; 56: 137-146. DOI: 10.1007/s11239-023-02820-y
  23. 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. DOI: 10.1038/nm.3102
  24. Dzik WH. Reversal of oral factor Xa inhibitors by prothrombin complex concentrates: a re-appraisal. *J Thromb Haemost* 2015; 13 Suppl 1: S187-194. DOI: 10.1111/jth.12949
  25. Schulman S. Bleeding Complications and Management on anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43: 886-892. DOI: 10.1055/s-0037-1602377
  26. Cohen AT, Lewis M, Connor A et al. 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* 2022; 3: e12655. DOI: 10.1002/emp2.12655

27. Green L, Tan J, Morris JK et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica* 2018; 103: 738-745. DOI: 10.3324/haematol.2017.182220

Wir danken dem Autor!

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Frank Tacke  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie  
Campus Virchow-Klinikum (CVK) und Campus Charité Mitte (CCM)  
CVK: Augustenburger Platz 1 (Auf dem Gelände: Mittelallee 11, I. OG), D-13353 Berlin  
Tel.: +49 (30) 450 553 022, Fax: +49 (30) 450 553 902  
Email: frank.tacke@charite.de

**Interessenkonflikte:**

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages nicht von wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt die folgenden potenziellen Interessenkonflikte offen:  
Forschungsförderung: Allergan, BMS, Inventiva, Gilead; Beratungs- und Vortragstätigkeit: AstraZeneca, Allergan, Alnylam, Gilead, AbbVie, BMS, Boehringer, Bayer, Intercept, Falk, Inventiva, Pfizer, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.