

Monitoring von Antikoagulantien

Siemens Healthineers Hämostase-Workshop

Zürich, 16.1.2026

J.-D. Studt, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

jan-dirk.studt@usz.ch

Einteilung der Antikoagulantien

Angriffspunkt

- Gerinnungsfaktorensynthese: Vitamin K-Antagonisten
- Faktor Xa-Inhibition: LMWH, Danaparoid, Fondaparinux, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, (UFH)
- Faktor IIa (Thrombin)-Inhibition: UFH, Dabigatran, Bivalirudin, Argatroban, (LMWH)

Antithrombin-Abhängigkeit der Wirkung

- Direkt: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, Argatroban, Bivalirudin,
- Indirekt: LMWH, UFH, Danaparoid, Fondaparinux

Verabreichung

- Peroral: VKA, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran
- Parenteral: UFH, LMWH, Danaparoid, Fondaparinux, Argatroban, Bivalirudin

Monitoring

- Stets: VKA, UFH, Argatroban, Bivalirudin
- Nicht regelhaft: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, LMWH, Danaparoid, Fondaparinux

Spezifisches Antidot

- Verfügbar: VKA, UFH, (LMWH), Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban

Halbwertszeit

- Kurz: Bivalirudin, Argatroban, UFH
- Mittel: LMWH, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran
- Lang: VKA, Danaparoid, Fondaparinux

Antikoagulantien im perioperativen Umfeld

<u>Substanz</u>	<u>HWZ (Std.)</u>	<u>Akkumulation bei Niereninsuffizienz</u>	<u>Antidot</u>
Phenprocoumon	80-240	-	Vitamin K, PCC
Acenocoumarol	8-11	-	Vitamin K, PCC
<u>Rivaroxaban</u>	7-11	↑	Andexanet alfa
<u>Apixaban</u>	10	↑	Andexanet alfa
<u>Edoxaban</u>	10-14	↑	(Andexanet alfa)
<u>Dabigatran</u>	9-13	↑ ↑	Idarucizumab

<u>Substanz</u>	<u>HWZ (Std.)</u>	<u>Akkumulation bei</u> <u>Niereninsuffizienz</u>	<u>Antidot</u>
UFH kont. iv.	1-2	(↑)	Protamin
LMWH sc.	3-7	(↑) - ↑	(Protamin)
Danaparoid	19-25	↑ ↑	
Fondaparinux	17-21	↑ ↑	
Argatroban	1	-	
Bivalirudin	0.5	(↑)	

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Direkte Thrombin (Faktor IIa)-Antagonisten

- Dabigatran (Pradaxa[®], Boehringer-Ingelheim)

Direkte Faktor Xa-Antagonisten

- Rivaroxaban (Xarelto[®], Bayer)
- Apixaban (Eliquis[®], BMS-Pfizer)
- Edoxaban (Lixiana[®], Daiichi Sankyo)

DOAK - Hauptindikationen in der Schweiz

	<u>VTE-Prophylaxe</u> (orthopäd. Chir.)	<u>VTE</u>	<u>VH-FLI</u>
Rivaroxaban	✓	✓ (**)	✓
Apixaban	✓	✓ (**)	✓
Edoxaban		✓ (*)	✓
Dabigatran		✓ (*)	✓

Keine Zulassung zur VTE-Prophylaxe bei medizin./allgemeinchir. Pat.,
mechan. Herzklappenprothesen, Schwangeren und Stillenden

(*) nach initialer parenteraler Antikoagulation (≥ 5 Tage)

(**) Dosisreduktion nach ≥ 6 Monaten möglich

Tumorassoziierte Thromboembolien: DOAK vs. LMWH in RCT

VTE-Therapie

- Hokusai-VTE (Edoxaban vs. Dalteparin)
- SELECT-D (Rivaroxaban vs. Dalteparin)
- ADAM-VTE (Apixaban vs. Dalteparin)
- CARAVAGGIO (Apixaban vs. Dalteparin)

*Raskob GE. N Engl J Med 2018; 378: 615;
Young AM. J Clin Oncol 2018; 36: 2017;
McBane R. J Thromb Haemost 2020; 18: 411;
Agnelli G. N Engl J Med 2020; 382: 1599*

VTE-Primärprophylaxe

- CASSINI (Rivaroxaban vs. Placebo)
- AVERT (Apixaban vs. Placebo)

*Khorana A. N Engl J Med 2019; 380: 720;
Carrier M. N Engl J Med 2019; 380: 711*

Anmerkung: Hirntumore unterrepräsentiert (AVERT n=24) oder ausgeschlossen (CASSINI)

Monitoring der DOAK

Messung nicht routinemässig, sinnvoll in bestimmten Situationen

- Blutung
- Eingriff (Einnahme ≤ 24 h, ggf. länger bei Niereninsuffizienz)
- Medikamenteninteraktion
- Extreme des Körpergewichts
- Niereninsuffizienz
- Perioperatives Management
- Antagonisierung
- Vermutete Überdosis
- Thrombolyse bei ischämischem CVI
- Risikofaktoren für höheren Restspiegel

ISTH-SSC; Baglin T. J Thromb Haemost 2013; 11: 756;

Kaserer A. Thromb Haemost 2018; 118: 808

DOAK und operative Eingriffe

- Meiste Eingriffe → Sistieren $\geq$ 24-48 Std. zuvor
- Hohes Blutungsrisiko, höherer residueller Plasmaspiegel → längerer Vorlauf
- Minimales Blutungsrisiko (Zahnheilkunde, Hautbiopsien usw.) → i. d. R. keine Unterbrechung der Einnahme (Talspiegel)
- Ggf. Messung (anti-Xa-Test bzw. Thrombinzeit/anti-IIa-Test)

Anwendung von Dabigatran in der Anästhesiologie

Erarbeitet durch die Expertengruppe
«Dabigatran and Anaesthesiology»

Prof. Dr. D. R. Spahn
Prof. Dr. A. Borgeat
Prof. Dr. W. Korte
Prof. Dr. C. Kern
Prof. Dr. J. H. Beer

Anwendung von Apixaban

Guidelines der Expertengruppe
«Apixaban und Anästhesiologie»

GUIDELINES DER EXPERTENGRUPPE

ANWENDUNG VON RIVAROXABAN

BEI ERWACHSENEN UND KINDERN



Anwendung von Edoxaban im perioperativen Setting – Guidelines für Anästhesisten

Update 2020

Erarbeitet von der Expertengruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR/SSAR):
Prof. Dr. D. R. Spahn, Prof. Dr. U. Eichenberger,
Dr. C. Globas, Prof. med. M. L. Licker, Prof. Dr. C. Kern,
Prof. Dr. W. Korte, Prof. Dr. J. Steffel

SGAR-Leitlinien zu DOAK im perioperativen Setting

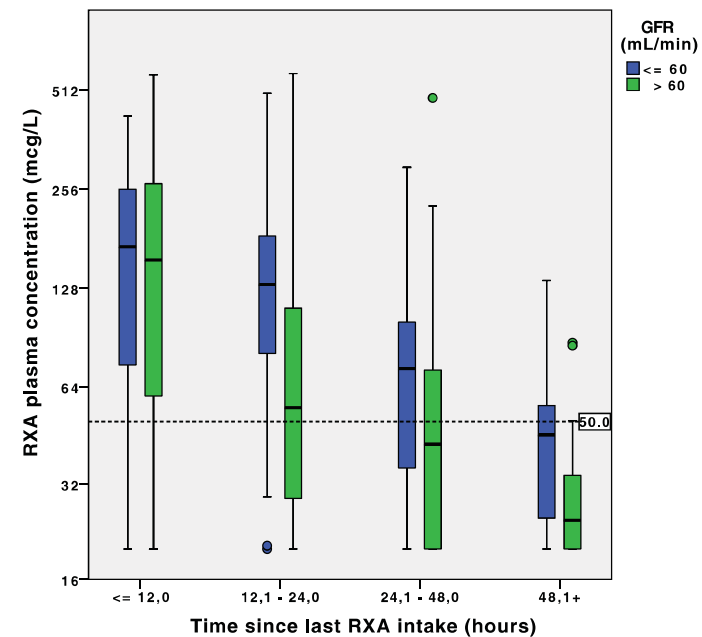
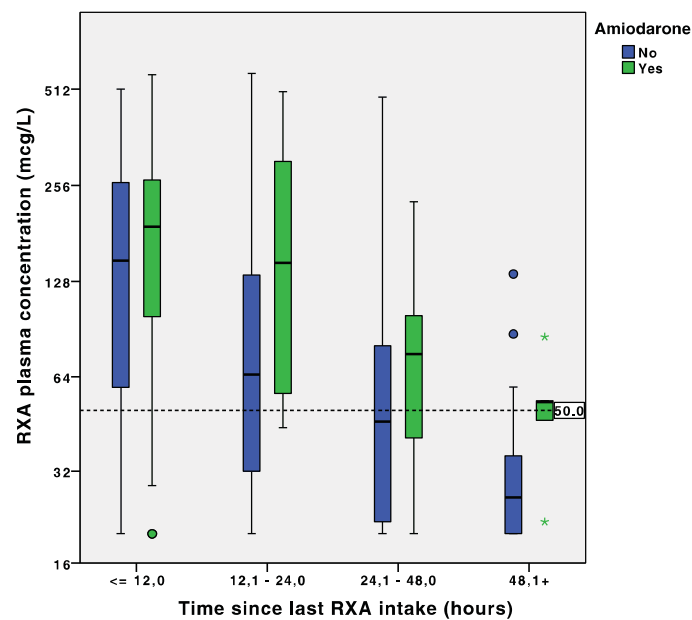


Antithrombotic therapy and assessment for bleeding diathesis in elective gastrointestinal endoscopy

Expert Opinion Statement on behalf of the Swiss Society of Gastroenterology

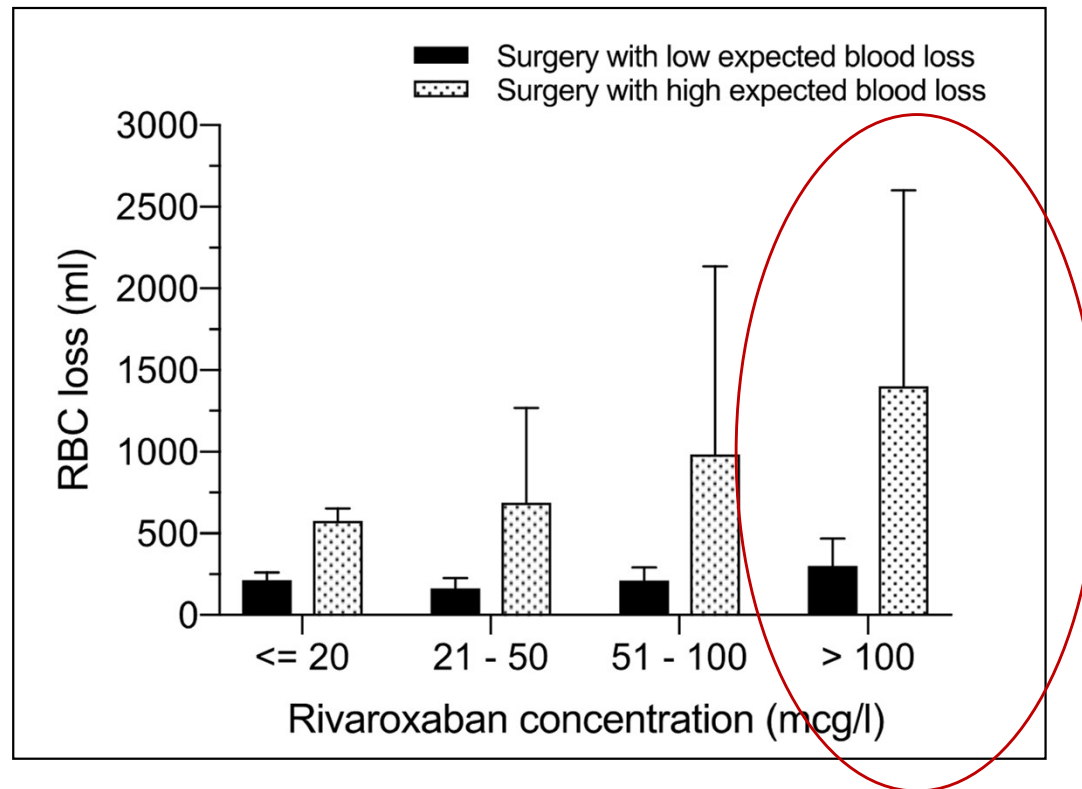
SGG-Leitlinie zu Antikoagulation und gastroenterologischer Endoskopie

(Wiegand N. Praxis 2023; 112: 635)

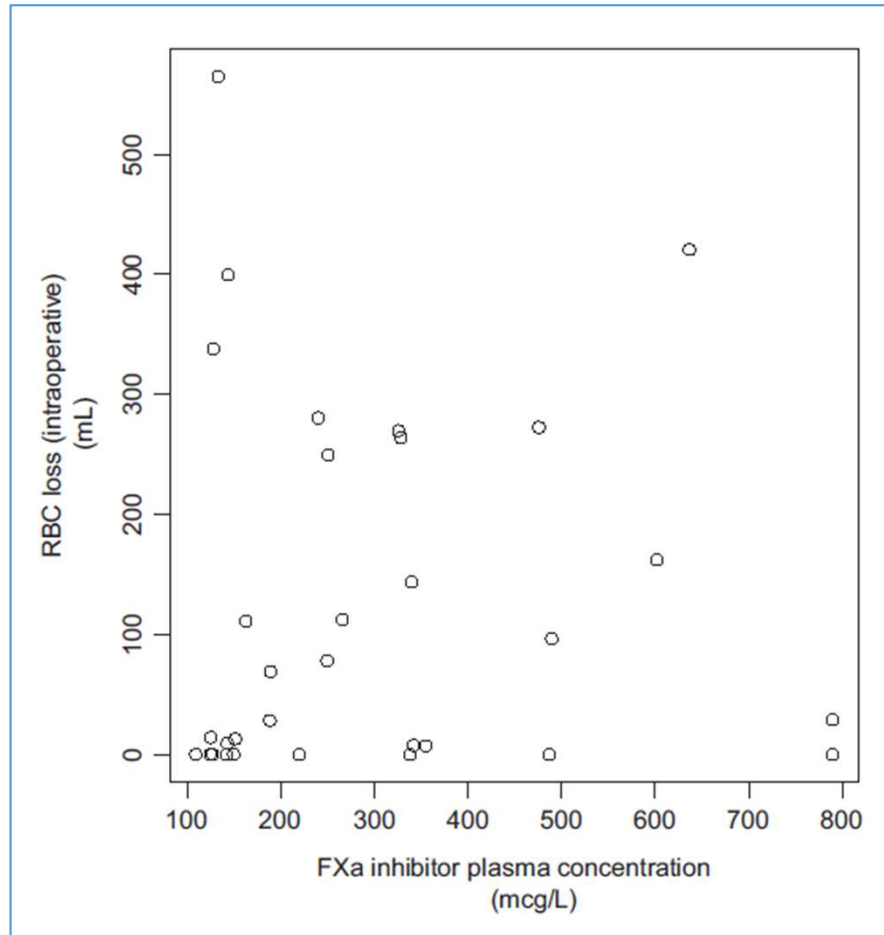


	Raw			Adjusted		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Sex (male)	1.07	0.68–1.68	0.77	0.97	0.59–1.57	0.89
Age (y)	1.01	1.00–1.02	0.22	0.99	0.98–1.01	0.46
BMI (kg/m ²)	1.00	0.96–1.04	0.85	0.99	0.95–1.03	0.53
GFR < 60 mL/min	2.15	1.34–3.44	0.001	2.22	1.30–3.78	0.003
Amiodarone intake	2.38	1.34–4.24	0.003	1.97	1.04–3.72	0.036

Amiodaron-Comedikation und GFR <60 ml/Min. als Risikofaktoren für
 „higher-than-expected“ residuelle Rivaroxaban-Plasmaspiegel



Perioperativer EC-Verlust bei Eingriffen mit geringem vs. hohem erwartetem Blutverlust in Abhängigkeit vom berechneten Rivaroxaban-Plasmaspiegel



Kein Zusammenhang zwischen residueller anti-Xa-Aktivität und perioperativem Blutverlust auch bei hohem DOAK-Restspiegel bei dringlichen Eingriffen

Notfalleingriffe bei Pat. unter oraler Antikoagulation

- Erfassen der residuellen OAK-Wirkung
- Bewertung in Bezug auf den Eingriff (Blutungsrisiko)
- Bewertung in Bezug auf mögliche Antagonisierung

Vitamin K-Antagonisten (VKA)

- Phenprocoumon (Marcoumar®), Acenocoumarol (Sintrom®)
- Warfarin (Coumadin®)

Direkte orale Anticoagulantien (DOAC)

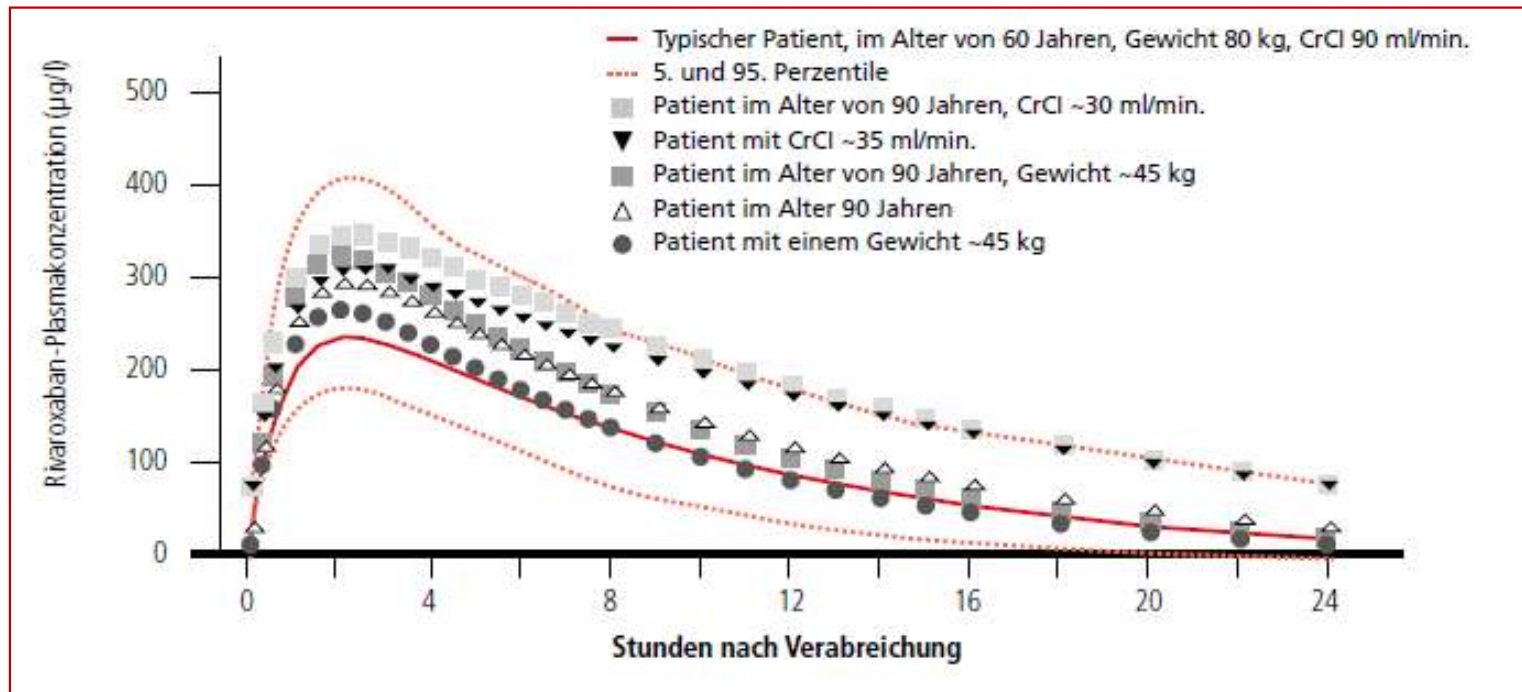
- Thrombin-Antagonist: Dabigatran (Pradaxa®)
- Xa-Antagonisten: Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®)

Welches OAK wurde eingenommen?

Orientierung in der Notfallsituation mittels 3 Routinetests

	Quick/INR	TT	anti-Xa
VKA	↑	○	○
Dabigatran	v	↑	○
Xa-Antagonist	v	○	↑

VKA



Rivaroxaban-Pharmakokinetik (abhängig von Alter, Nierenfunktion, Gewicht)

Aus: SGAR Leitlinie zur Anwendung von Rivaroxaban

Abbildung der OAK-Wirkung

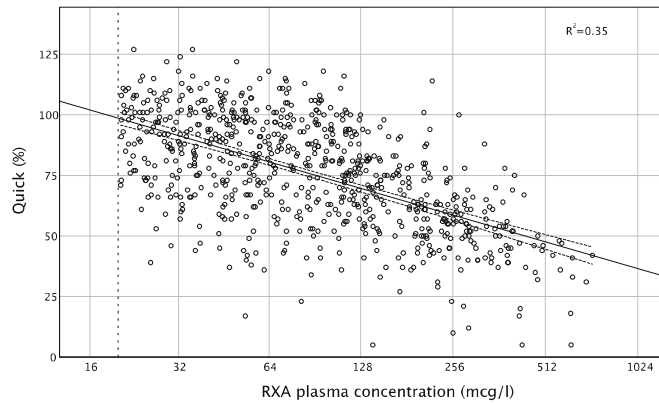


Fig. 2 Correlation of rivaroxaban plasma concentration and Quick. A statistically significant correlation is observed (Pearson's correlation coefficient -0.59 , $p < 0.001$; R^2 linear 0.35). Quick = prothrombin time expressed as % of normal plasma pool, RXA = rivaroxaban

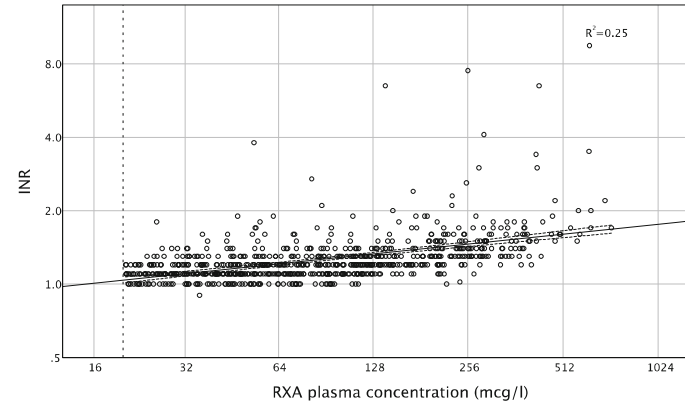


Fig. 3 Correlation of rivaroxaban plasma concentration and INR. A statistically significant correlation is observed (Pearson's correlation coefficient 0.5 , $p < 0.001$; R^2 linear 0.25). INR = international normalized ratio, RXA = rivaroxaban

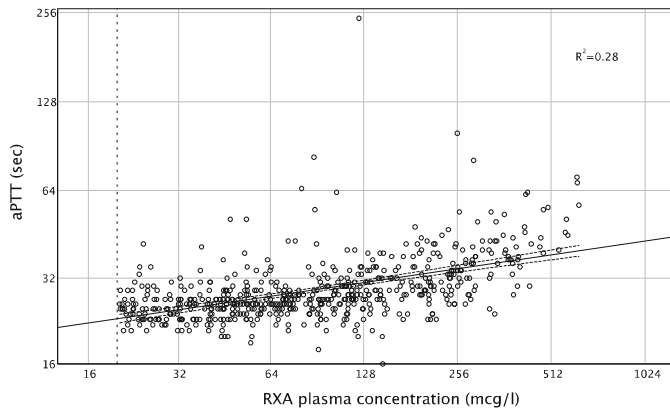


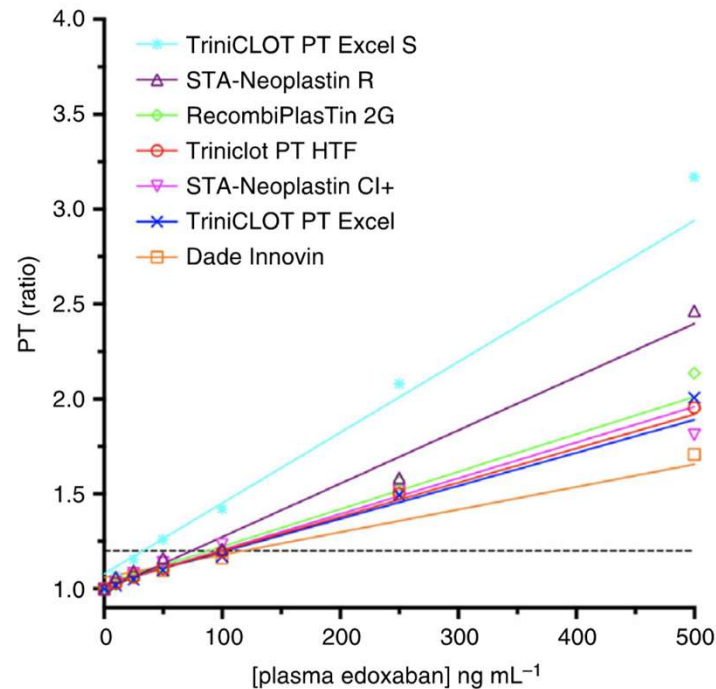
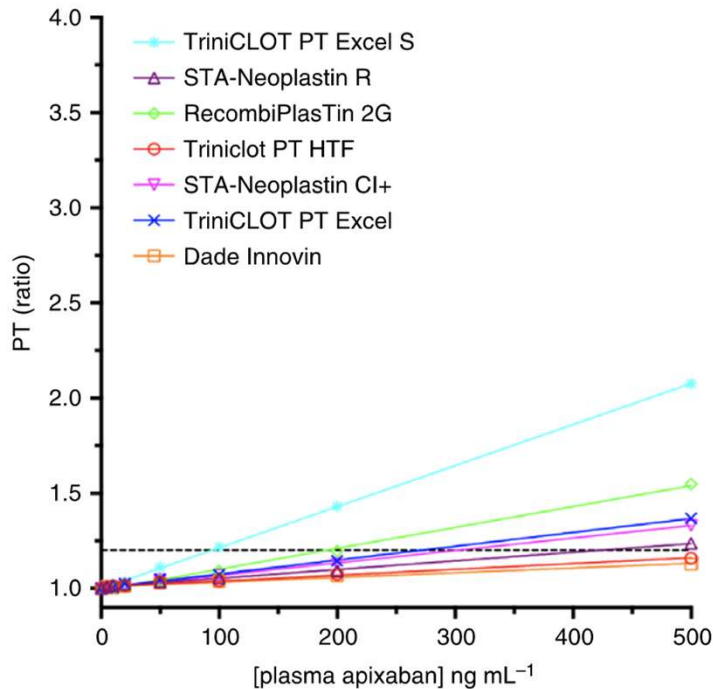
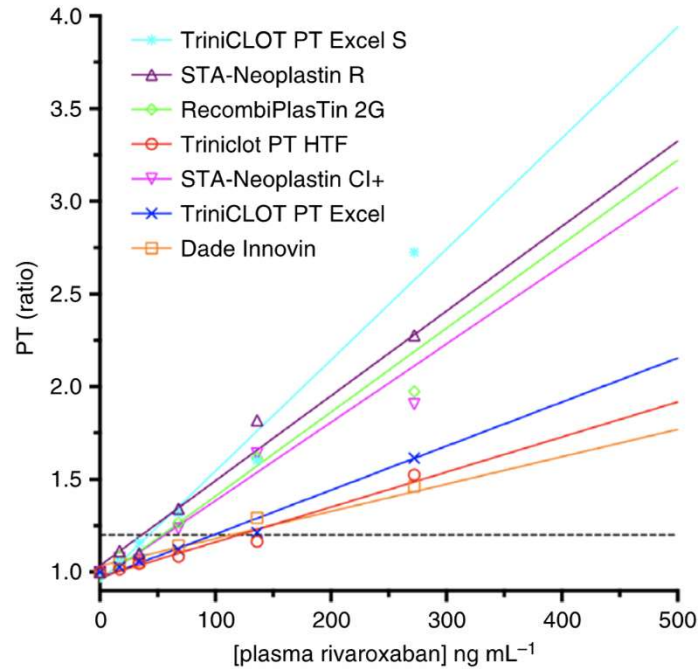
Fig. 4 Correlation of rivaroxaban plasma concentration and aPTT. A statistically significant correlation is observed (Pearson's correlation coefficient 0.53 , $p < 0.001$; R^2 linear 0.28). aPTT = activated partial thromboplastin time, RXA = rivaroxaban

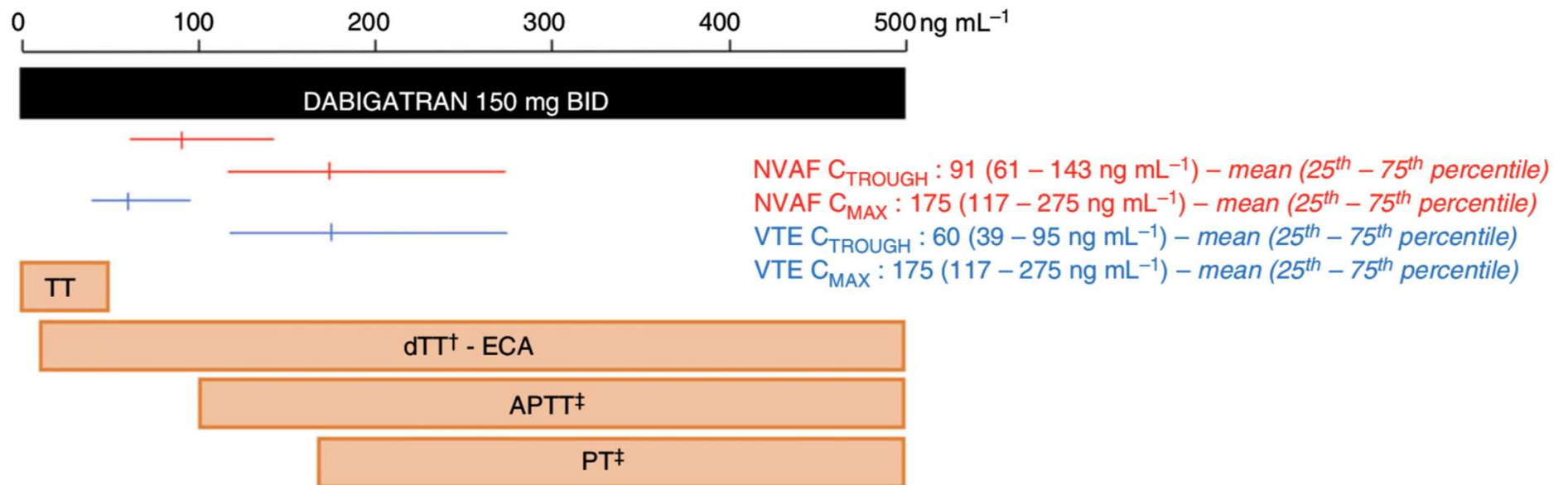
↑ Quick/PT und INR

← aPTT

Normale Gerinnungszeiten in den Globaltests schliessen chirurgisch relevante DOAK-Plasmaspiegel nicht aus

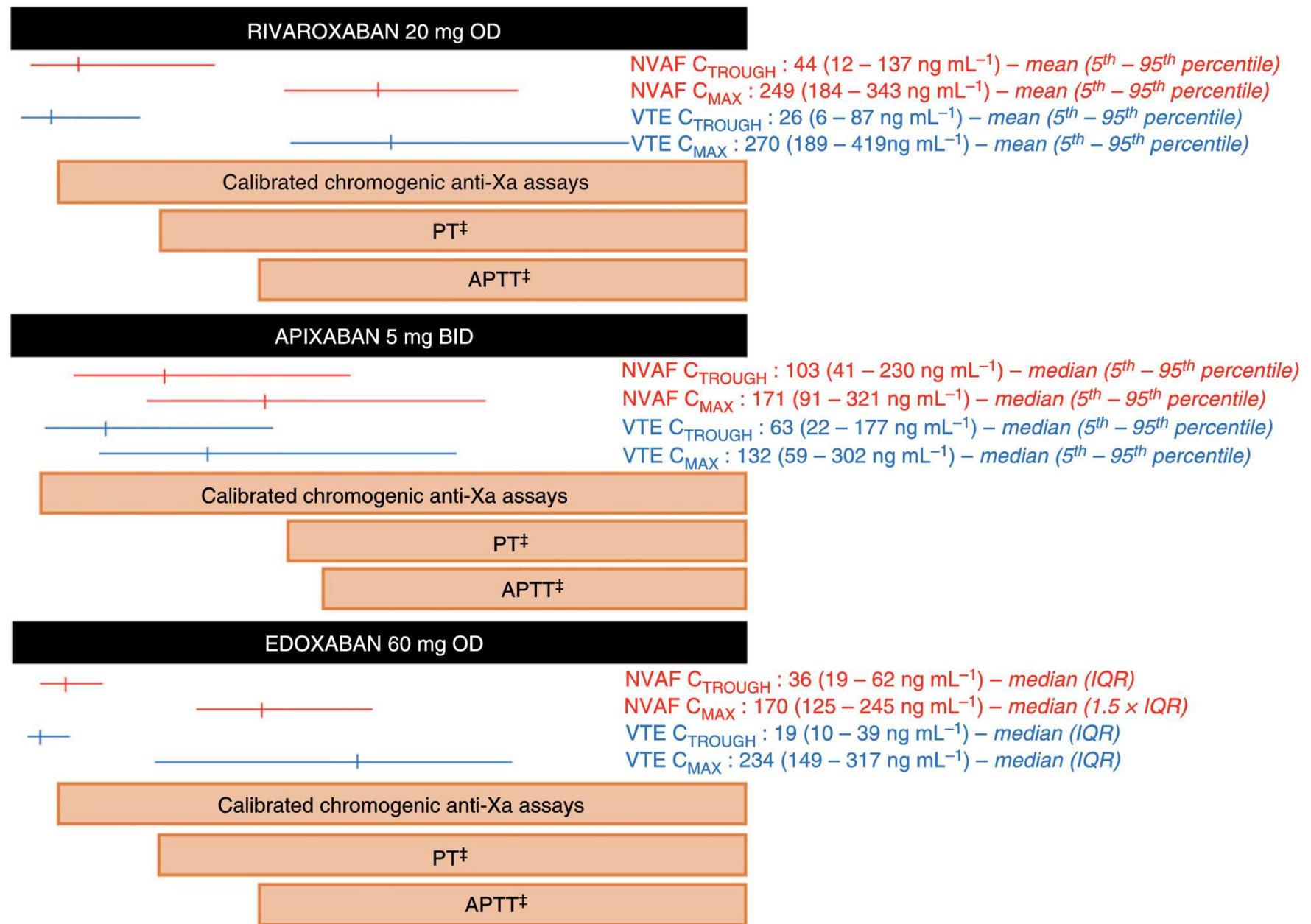
Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban mit verschiedenen Quick-Reagenzien (*Douxflis J. J Thromb Haemost 2018; 16: 209*)





Dabigatran: Plasmaspiegel und Eignung verschiedener Tests

(Douxfls J. J Thromb Haemost 2018; 16: 209)



Xa-Antagonisten: Plasmaspiegel und Eignung verschiedener Tests

(Doux fils J. J Thromb Haemost 2018; 16: 209)

Aufwand fürs Antikoagulantien-Monitoring

Beispiel USZ

Notfalltests (jederzeit)

- Quick/INR, aPTT, Thrombinzeit
- anti-Xa (LMWH, UFH, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- anti-IIa (Argatroban)

Routinetests

- anti-Xa (Fondaparinux, Danaparoid)
- anti-IIa (Dabigatran, Bivalirudin)

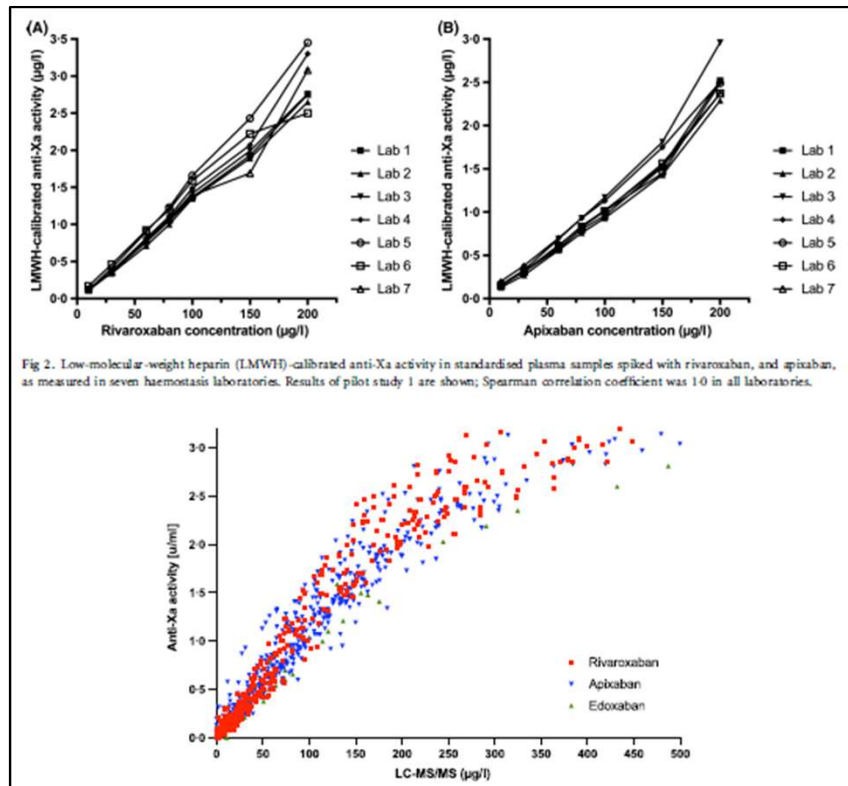


Fig 2. Low-molecular-weight heparin (LMWH)-calibrated anti-Xa activity in standardised plasma samples spiked with rivaroxaban, and apixaban, as measured in seven haemostasis laboratories. Results of pilot study 1 are shown; Spearman correlation coefficient was 1.0 in all laboratories.

Table I. Application of the low-molecular-weight heparin (LMWH)-calibrated, universal assay.

Measure	Result
DOAC cut-off value 30 µg/l	0.35 U/ml
DOAC cut-off value 50 µg/l	0.58 U/ml
DOAC cut-off value 100 µg/l	1.14 U/ml
Regression equation rivaroxaban	$120 \times [\text{U/ml}] - 19$
Regression equation apixaban	$115 \times [\text{U/ml}] - 22$
Regression equation edoxaban	$164 \times [\text{U/ml}] - 24$

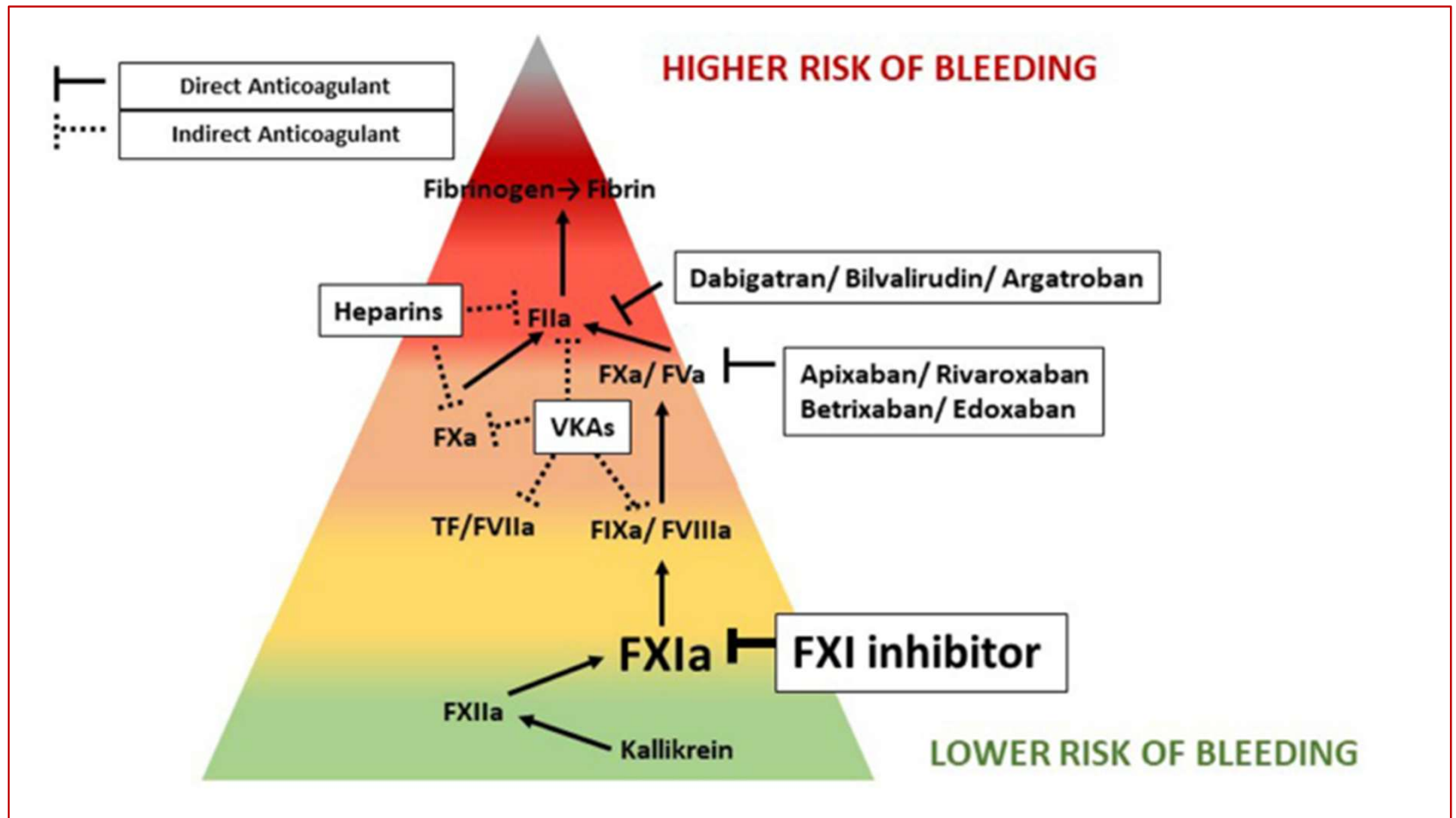
Two options appear. First, cut-off values for the clinical thresholds can be given. The corresponding categorical result is the most crucial information, which can prompt clinical decision making. Second, the regression equations can be used to calculate plasma concentrations of the individual drugs.

Quantifizierung von anti-Xa-DOAK: universaler (LMWH-kalibrierter) anti-Xa-Test

Willekens G. *Br J Haematol* 2021; 193: 1203

Ein Blick in die Zukunft – Faktor XI-Antagonisten

- FXI → FXIa durch FXIIa- und FIIa (Thrombin)-Wirkung
- Beobachtung
 - ↑ FXI assoziiert mit höherem VTE- und CVI-Risiko
 - FXI-Mangel ↓ Risiko VTE und kardiovaskuläre Verschlüsse
 - FXI-Mangel oft milder Blutungsphänotyp
 - FXI relevanter für Thrombose- als Blutungsneigung?
- Erforschung FXI-gerichteter Therapien
- Tiermodelle → effektive Thrombosehemmung bei geringem Blutungsrisiko



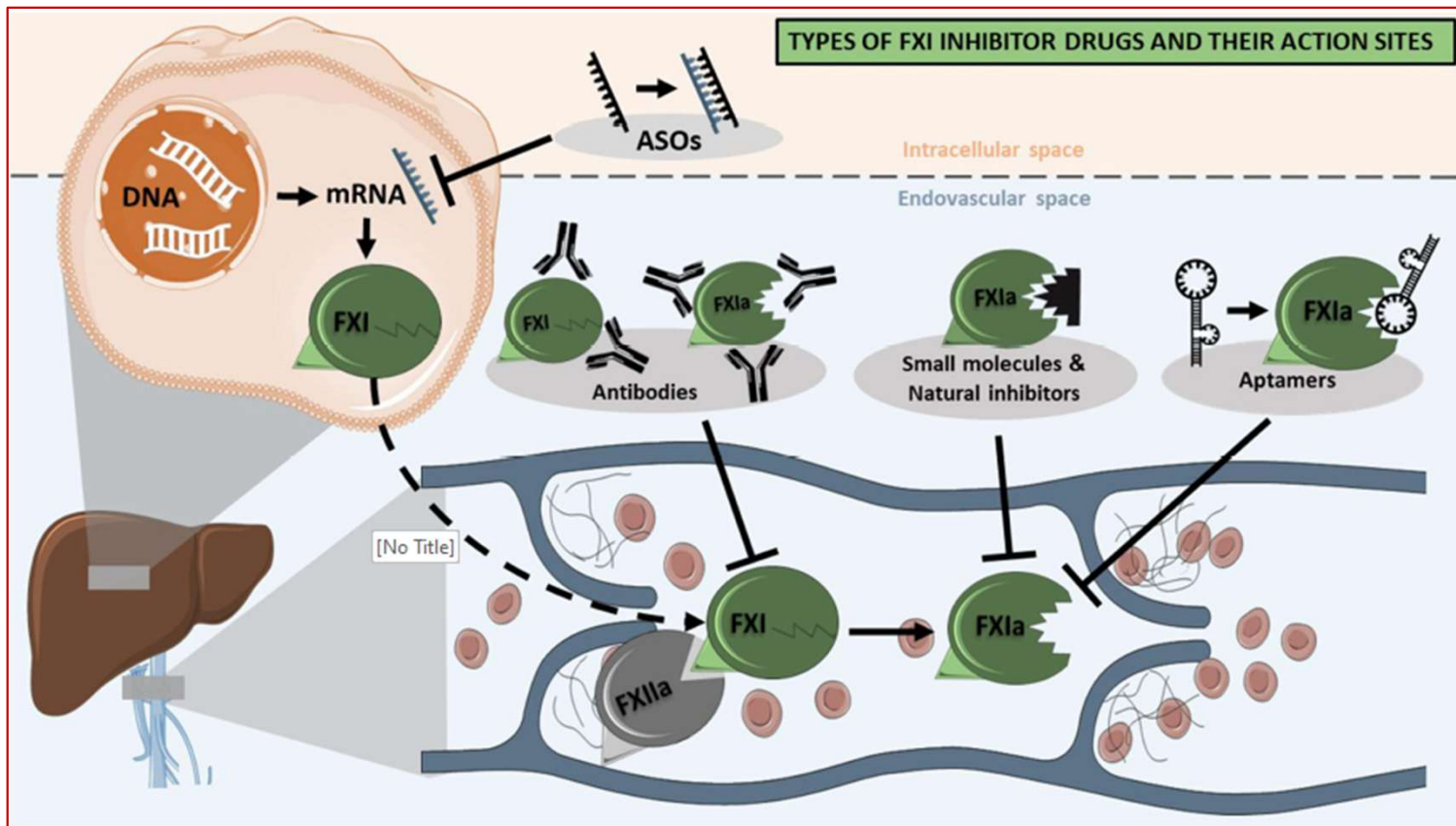
FXI als „perfect target“ – Reduktion des Thromboserisikos
ohne Zunahme des Blutungsrisikos?

(aus: Poenou G. Vasc Health Risk Manag 2022; 18: 359)

FXI-Antagonisten in Studienprogrammen

Verschiedene Ansatzpunkte der FXI-gerichteten Therapie mit unterschiedlichen Eigenschaften

- Antisense-Oligonukleotide
- Aptamere
- Monoklonale Antikörper
- Natürliche Peptidinhibitoren
- Synthetische kleine peptidomimetische Moleküle



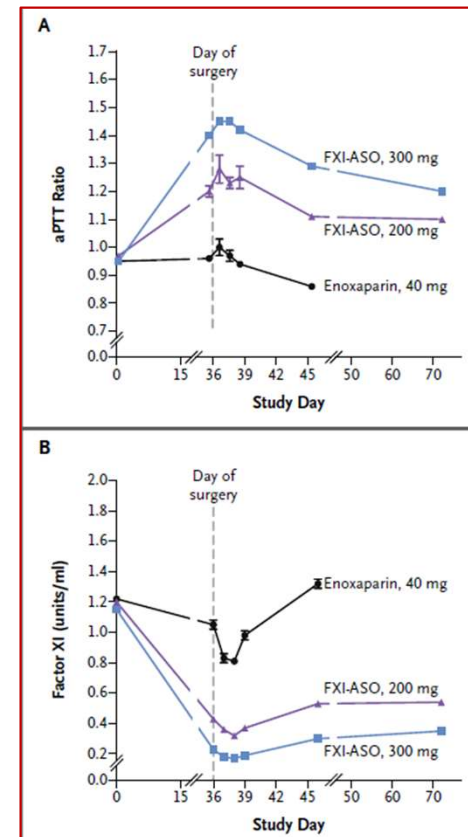
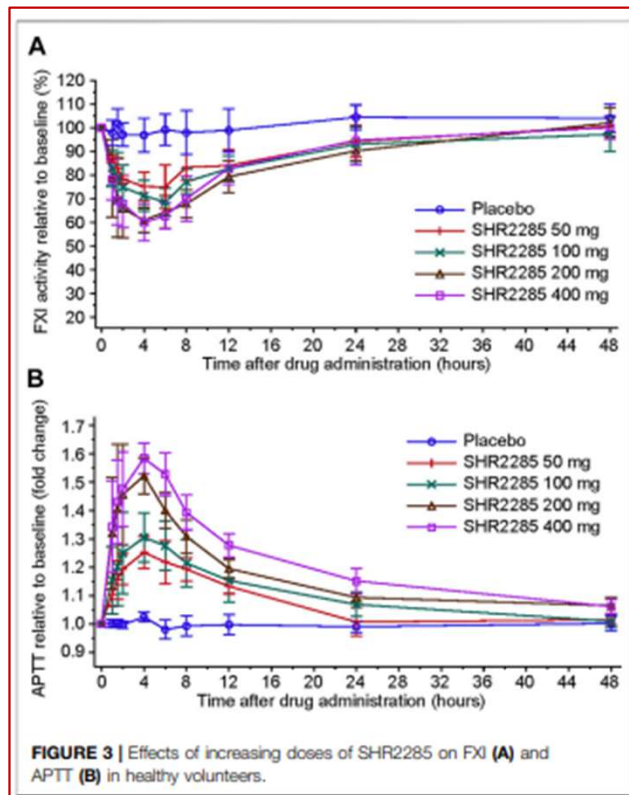
FXI-Inhibitoren und deren Angriffspunkt

(aus: Poenou G. Vasc Health Risk Manag 2022; 18: 359)

Drug Name	Antisense Oligonucleotides or ASO	Aptamers	Monoclonal Antibodies	Natural Inhibitors	Small Peptidomimetic Molecules
Target	FXI mRNA	FXIa	FXI or FXI synthesis	FXIa or FXIa + FXIIa	FXIa or FXI +plasma kallikrein
Mechanism	Specific protein synthesis blocking	Specific protein binding	Specific protein binding and decrease its concentration	Specific protein binding	Specific protein binding
Oral galenic formulation	No	No	No	No	Yes
Administration route	Administration route SC	Administration route IV or SC	Administration route IV or SC	Administration route IV	Administration route IV or oral
Half life	Long: Weekly administration	Short: Daily administration	Long: Monthly administration	Short: Daily administration	Short: Daily administration
Action	Slow and long acting	Fast and short acting	Fast and long-acting	Fast and short acting	Fast and short acting
Renal excretion	No	No	No	n/d	Biliary and 15% renal excretion
CYP metabolism	No	No	No	No	CYP _{3A4}
Potential for drug-drug interactions	No	No	No	n/d	Midazolam Rifampicin Verapamil, Ketoconazole ...
Need and availability of antidote or of reversion strategy	Yes: FXI replacement	No	Yes: not existing failure of FXI replacement	No	No

(aus: Poenou G. Vasc Health Risk Manag 2022; 18: 359)

FXIa-Inhibition korreliert mit aPTT-Verlängerung



aPTT-Ratio und FXI-Aktivität nach SHR2285 (po-FXIa-Antagonist, [links](#)) bzw. ISIS 416858 (sc-FXI-ASO, [rechts](#)) in verschiedenen Dosen

(aus: Chen R. *Front Pharmacol* 2022; 13: 821363; Büller HR. *N Engl J Med* 2015; 372: 232)

Zusammenfassung

- Vielzahl von Antikoagulantien mit verschiedenen Eigenschaften und Angriffspunkten
- Routine- und notfallmässiges Labormonitoring verfügbar
- Indiziert z. T. nur in besonderen Situationen
- Laborseitig erheblicher Aufwand
- Unkompliziertes Monitoring FXI-Hemmer (aPTT-basierte Tests)