

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur Versorgung der hüftgelenknahen Femurfraktur: Ergänzung der Regelungen zur SOP „Umgang mit gerinnungshemmender Medikation“ gemäß Nr. 2.4. der Anlage 2 QSFFx-RL

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	2
4.	Verfahrensablauf	2
5.	Fazit	2

1. Rechtsgrundlage

Die „Richtlinie zur Versorgung hüftgelenknaher Femurfrakturen (QSFFx-RL)“ wurde auf der Grundlage von § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser am 22. November 2019 beschlossen. Die Richtlinie legt Mindestanforderungen an die Struktur- und Prozessqualität fest. Die Richtlinie definiert zudem das Nachweisverfahren zur Feststellung der Erfüllung der Mindestanforderungen und die Berichtspflichten. Alle in der Richtlinie gefassten Mindestanforderungen gelten für die operative Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einer traumabedingten, nicht intraoperativ verursachten hüftgelenknahen Femurfraktur im Erwachsenenalter.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In seiner Sitzung am 22. November 2019 hat das Plenum die Erstfassung der QSFFx-RL beschlossen und den Unterausschuss ferner damit beauftragt, die Versorgungssituation zum Nachweis direkter oraler Antikoagulantien (NOAK / DOAK) in Notfallsituationen zu prüfen und einen ggf. bestehenden Regelungsbedarf bis zum Inkrafttreten der QSFFx-RL darzulegen. Von der Abteilung Fachberatung Medizin (FB-MED) wurde daher im Auftrag des G-BA eine Stellungnahme zu klinisch verfügbaren Testverfahren zum quantitativen und qualitativen Nachweis von DOAK im Hinblick auf dringliche und Notfallsituationen erstellt (**Anlage I**). Die Stellungnahme zeigt im Ergebnis, dass es eine Reihe in Deutschland zugelassener, bereits für die Routineversorgung verfügbare und zum Teil auch schon regelhaft eingesetzte Testverfahren für die Bestimmung von DOAK bei Patienten gibt. Qualitative Verfahren messen, ob eine wirksame Konzentration eines Gerinnungshemmers im Blut vorhanden ist (bspw. Thrombinzeit für Dabigatran). Quantitative Testverfahren messen dagegen die Wirkstoffkonzentration des zu untersuchenden Medikamentes im Blut. Die Stellungnahme der FB-MED gibt dazu folgenden Hinweis *„Welches Testverfahren zum Einsatz kommt, sollte in Abhängigkeit von der jeweiligen Laborausstattung bzw. den Testmöglichkeiten sowie der Verfügbarkeit von qualifiziertem Personal festgelegt werden.“* (vgl. „Fazit“, Seite 28 der Stellungnahme FB-MED). Eine ergänzende Stellungnahme der FB-MED (**Anlage II**) stellt zudem klar: *„Welcher Test in der klinischen Situation zur Anwendung kommt, hängt von der jeweiligen Ausstattung und krankenhausinternen Abläufen ab. Es sind sowohl für die qualitative wie auch für die quantitative Bestimmung kommerziell verfügbare Testkits vorhanden, die es Kliniken, die entsprechende Notfälle behandeln, ermöglichen, einen Algorithmus zu entwickeln, anhand dessen die Frage schnell geklärt werden kann, ob bei Patienten mit Operationsnotwendigkeit ein Gerinnungsstatus besteht, der eine Operation verhindert.“*

Auf Grundlage der vorliegenden Erkenntnisse hat der G-BA festgestellt, dass mit dem Einsatz eines geeigneten Testverfahrens für dezidierte präoperative Konstellationen die Sicherheit der Entscheidung bezüglich des frühestmöglichen Operationszeitpunktes richtungsweisend erhöht werden kann. Die Entscheidung über den Operationszeitpunkt wird dabei in Anbetracht der in der Regel polymorbiden geriatrischen Patienten immer multifaktoriell bestimmt.

Gegenstand der vorliegenden Änderung der Richtlinie ist daher eine Ergänzung der Regelung zur SOP gemäß Abschnitt 2.4. Nummer 1 der Anlage 2 QSFFx-RL, um bei Patienten, bei denen eigen- oder fremdanamnestisch keine Angabe zum Zeitpunkt der letzten Einnahme von NOAK / DOAK vorliegen, eine zusätzliche Einschätzung mittels Testverfahren hinsichtlich des Gerinnungsstatus und des somit frühestmöglichen Operationszeitpunktes treffen zu können. Gemäß dieser Änderung haben Krankenhäuser festzulegen, wann und welche Testverfahren sie in Situationen einsetzen, in denen keine Angabe zum Zeitpunkt der letzten Einnahme der NOAK / DOAK vorliegt. Kooperationen mit externen Laboren sind dazu möglich. Der G-BA

wird im Rahmen seiner Beobachtungspflichten auch diese Regelung prüfen und bei Vorliegen weiterer Erkenntnisse (z.B. Leitlinienempfehlungen) Anpassungen bzw. Aktualisierungen vornehmen.

Im Hinblick auf die entsprechende Konkretisierung des Regelungsinhalts der SOP Abschnitt 2.4. Nummer 1 erfolgt die hier vorgenommene Änderung der Richtlinie.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Qualitätssicherung hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2020 und am 4. November 2020 über einen Regelungsbedarf zur Ergänzung der Regelung zur SOP gemäß Abschnitt 2.4. Nummer 1 der Anlage 2 QSFFx-RL beraten.

An der Sitzung des Unterausschusses Qualitätssicherung wurden gemäß § 136b Abs. 1 Satz 3 SGB V der Verband der privaten Krankenversicherung, die Bundesärztekammer, der Deutsche Pflegerat und die Bundespsychotherapeutenkammer beteiligt.

5. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Richtlinie zur Versorgung der hüftgelenknahen Femurfraktur zu ändern.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Die Ländervertretung trägt den Beschluss mit.

Der Verband der privaten Krankenversicherung, die Bundesärztekammer und der Deutsche Pflegerat äußerten keine Bedenken.

6. Zusammenfassende Dokumentation

Anlage I: Stellungnahme der FBMed vom 10. Juni 2020: Orientierende Recherche zu Testverfahren zum quantitativen und qualitativen Nachweis von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) im Hinblick auf dringliche Notfallsituationen

Anlage II: Erläuterungen der FBMed vom 8. Oktober 2020 zur Stellungnahme

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Stellungnahme

Abteilung Fachberatung Medizin

Orientierende Recherche zu Testverfahren zum quantitativen und qualitativen Nachweis von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) im Hinblick auf dringliche und Notfallsituationen

Auftrag / Anfrage von: AG QS Femurfraktur

Bearbeitet von: Perleth, Bellmund, Jones

Datum: 26. Mai 2020

Letzte Aktualisierung: 10. Juni 2020

Dateiname: Stn_DOAK 2020-05-26_V2.docx

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Sachverhalt.....	6
2 Hintergrund.....	7
2.1 Informationen zu DOAKs.....	7
3 Methodisches Vorgehen.....	10
3.1 Konkretisierung der Fragestellung	10
3.2 Literaturrecherchen	10
3.3 Auswahl der Fundstellen	10
3.4 Extraktion und Bewertung der Fundstellen	10
4 Ergebnisse.....	11
4.1 Übersicht der Fundstellen.....	11
4.2 Systematische Reviews, HTAs, evidenzbasierte Leitlinien	11
4.3 Primärstudien.....	20
4.3.1 Methoden zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Blut	20
4.3.2 Methoden zur Bestimmung der Wirkstoffe im Urin.....	22
5 Diskussion	24
5.1 Koagulationstests	24
5.2 Detektion von DOAKs im Urin	25
5.3 Quantitative Bestimmung	25
6 Fazit	28
Referenzen	29
Anhang	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der eingeschlossenen Leitliniendokumente.....	12
Tabelle 2:	Übersicht der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten	15
Tabelle 3:	Matrix möglicher geeigneter Testverfahren zur Feststellung des Vorhandenseins bzw. zum Ausschluss relevanter Wirkspiegel*	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Gerinnungskaskade und Ansatzpunkte für Antikoagulantien 7

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
dRVVT	Dilute Russell's viper venom time
dTT	Dilute Thrombin Time
ECA	Ecarin Chromogenic Assay
ECT	Ecarin Clotting Time / Ecarinzeit-Bestimmung
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Record
FBMed	Fachberatung Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
INR	International Normalised Ratio
LC–MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry
LL	Leitlinie
N	Anzahl
PT	Thromboplastinzeit (Synonyme: Prothrombinzeit, Quick-Wert)
sc	subkutan
SR	Systematischer Review
TT	Thrombinzeit

1 Sachverhalt

Gemäß Beauftragung durch das Plenum vom 22. November 2019 soll der Regelungsbedarf der SOP „Umgang mit gerinnungshemmender Medikation“ bis zum Inkrafttreten der Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einer hüftgelenknahen Femurfraktur am 1. Juli 2020 geprüft werden. Im Rahmen der am 21.02.2020 von der AG QS Femurfraktur beauftragten Recherche der Fachberatung Medizin (FBMed) sollen die Versorgungssituation und vorhandene Fachinformationen aufgearbeitet werden, um daran anschließend seitens der AG feststellen zu können, inwiefern ein regelhafter Umgang zur Ermittlung des Einnahmezeitpunkts in die SOP integriert werden könne. Ausgehend von dem evidenzbasierten Zusammenhang zwischen dem Blutplasmaspiegel und der Blutgerinnung soll eine Marktübersicht verfügbarer Tests zur Ermittlung des Blutplasmaspiegels unter Bezugnahme von Informationen zu deren Validität, Sensitivität und Spezifität sowie Leitlinienempfehlungen beziehungsweise „Best Practice“ aufgearbeitet werden.

2 Hintergrund

Bei Patientinnen und Patienten mit Femurfraktur, bei denen keine Angabe zum Zeitpunkt der letzten Einnahme eines direkten oralen Antikoagulanz (DOAK) vorliegt, sind Regelungen zum Vorgehen bei einer notwendigen Operation zu treffen. Im Rahmen der beauftragten Recherche soll die Frage geklärt werden, ob Plasmaspiegelbestimmungen oder andere verfügbare Tests zuverlässige Parameter darstellen, um eine klare Handlungsempfehlung bzgl. des Operationszeitpunktes zu treffen. Ziel ist es auf Grundlage der beauftragten Recherche anschließend seitens der AG QS Femurfraktur feststellen zu können, inwiefern Anpassungsbedarf an der bestehenden SOP-Regelung in Anlage 2 der Richtlinie zur Versorgung der hüftgelenknahen Femurfraktur (siehe Anhang) besteht, z.B. hinsichtlich eines regelhaften Umgangs zur Ermittlung des Einnahmezeitpunktes. Neben der Frage, ob ein evidenzbasierter Zusammenhang zwischen dem Blutplasmaspiegel und der Blutgerinnung vorliegt, sollte außerdem eine Marktübersicht über verfügbare Tests zur Ermittlung des Blutplasmaspiegels unter Bezugnahme von Informationen zu deren Validität, Sensitivität und Spezifität sowie Leitlinienempfehlungen aufgearbeitet werden.

2.1 Informationen zu DOAKs

Faktor Xa-Inhibitoren

Diese Wirkstoffgruppe hemmt die Umwandlung von Faktor X in Faktor Xa im Rahmen der Gerinnungskaskade und setzt damit sowohl am intrinsischen wie auch am extrinsischen Gerinnungsweg an (siehe Abb. 1). Faktor Xa wandelt Prothrombin in Thrombin um, was schließlich zur Fibrinbildung (=Gerinnung) führt.

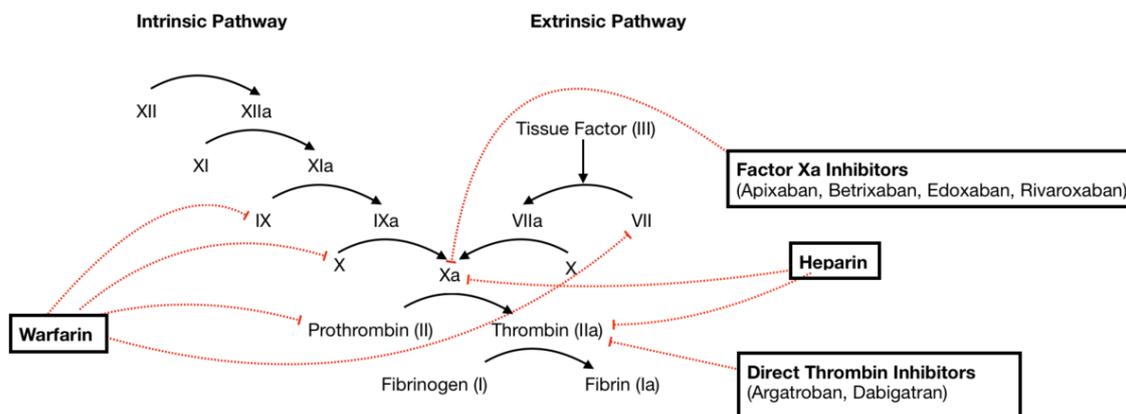


Abbildung 1: Schema der Gerinnungskaskade und Ansatzpunkte für Antikoagulantien

(Quelle: https://www.wikiwand.com/de/Antikoagulation#/Gr%C3%BCnde_f%C3%BCr_eine_Antikoagulation)

Rivaroxaban ist zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patientinnen und Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit

nichtvalvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren sowie zur Prophylaxe und Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen zugelassen [19].

Nach Einnahme einer Dosis Rivaroxaban steigt der Wirkspiegel im Plasma innerhalb von 2-4 Stunden auf ein Maximum an (peak level). Rivaroxaban wird zu 36% über die Nieren eliminiert, der Rest wird auf verschiedenen Wegen metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt 11-13 Stunden. Es ist zu beachten, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion die renale Elimination verzögert erfolgt. Die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität ist dosisabhängig, die Plasmakonzentration von Rivaroxaban korreliert annähernd linear mit der Faktor Xa-Aktivität [28].

Bei Gabe von 2 mal tgl. 2,5 mg liegt der maximale Plasmaspiegel bei 47 ng/ml, am Ende des Dosierungsintervalls bei ca. 9 ng/ml (Informationen aus EPAR), die entsprechenden Werte in der Dosierung 2 mal tgl. 10 mg liegen bei 101 ng/ml bzw. 14 ng/ml (laut Fachinformation).

Apixaban ist zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patientinnen und Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren in der Anamnese sowie zur Prophylaxe und Behandlung von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen [16].

Nach Einnahme einer Dosis Apixaban steigt der Wirkspiegel im Plasma innerhalb von 3-4 Stunden auf ein Maximum an. Apixaban wird über die Nieren (27%), metabolisch und über die Galle eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt rund 12 Stunden. Es ist zu beachten, dass bei stark eingeschränkter Nierenfunktion die renale Elimination verzögert erfolgt. Die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität ist dosisabhängig, die Plasmakonzentration von Apixaban korreliert linear mit der Faktor Xa-Aktivität [7].

Bei Gabe von 2 mal tgl. 2,5 mg liegt der maximale Plasmaspiegel bei 77 ng/ml, am Ende des Dosierungsintervalls bei ca. 51 ng/ml, die entsprechenden Werte in der Dosierung 2 mal tgl. 10 mg liegen bei 251 ng/ml bzw. 120 ng/ml (laut Fachinformation).

Edoxaban ist zugelassen zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren in der Anamnese sowie zur Prophylaxe und Behandlung von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen [17].

Nach Einnahme einer Dosis Edoxaban steigt der Wirkspiegel im Plasma innerhalb von 1-2 Stunden auf ein Maximum an. Edoxaban wird über die Nieren (35%) über Faeces und biliär eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 10-14 Stunden. Es ist zu beachten, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion die renale Elimination verzögert erfolgt. Die Hemmung der Faktor Xa-Aktivität ist dosisabhängig, die Plasmakonzentration von Edoxaban korreliert linear mit der Faktor Xa-Aktivität [6].

Der Plasmaspiegel im Steady State für Edoxaban in der Standarddosierung (1 mal tgl. 60 mg) bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion liegt bei etwa 303 ng/ml. Die am Ende des Dosierungsintervalls gemessene Talkonzentration liegt bei 15,5 ng/ml (Information aus EPAR).

Faktor IIa-Inhibitoren

Die direkten Thrombininhibitoren verhindern die Umwandlung Fibrinogen in Fibrin, und damit die Gerinnung am Ende der Gerinnungskaskade (siehe Abb. 1).

Dabigatran ist zugelassen zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern mit einem oder



mehreren Risikofaktoren in der Anamnese sowie zur Prophylaxe und Behandlung von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen [18].

Die Tabletten enthalten Dabigatranetexilat, ein Prodrug, das im Plasma und in der Leber in das pharmakologisch wirksame Dabigatran umgewandelt wird. Nach Einnahme einer Dosis Dabigatran steigt der Wirkspiegel im Plasma innerhalb von 2 Stunden auf ein Maximum an. Dabigatran wird über die Nieren (85%) und über Faeces eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 10-14 Stunden. Es ist zu beachten, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion die renale Elimination verzögert erfolgt, bei schwer beeinträchtigter Nierenfunktion ist Dabigatran kontraindiziert. Die Hemmung der Faktor IIa-Aktivität ist dosisabhängig, die Plasmakonzentration von Dabigatran korreliert linear mit der Ecarin-Clotting-Time [18].

Der Plasmaspiegel im Steady State für Dabigatran in der Standarddosierung (2 mal tgl. 150 mg) bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion liegt laut Fachinformation bei etwa 175 ng/ml. Die am Ende des Dosierungsintervalls gemessene Talkonzentration liegt bei 91 ng/ml.

3 Methodisches Vorgehen

3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Die Fragestellung wurde mit der AG sinngemäß wie folgt formuliert: es soll geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Blutplasmaspiegel der DOAKs und der Blutgerinnung vorliegt. Weiterhin sollte eine Marktübersicht über verfügbare Tests zur Ermittlung des Blutplasmaspiegels unter Bezugnahme auf Informationen zu deren Validität, Sensitivität und Spezifität sowie Leitlinienempfehlungen hierzu erstellt werden.

3.2 Literaturrecherchen

Für die Stellungnahme wurde eine orientierende Literaturrecherche zu *Tests zum Nachweis von Direkten Oralen Antikoagulantien (DOAK)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten zehn Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.03.2020 abgeschlossen. Folgende Datenbanken und Internetseiten wurden dafür durchsucht: MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, TRIP, ECRI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist im Anhang der Stellungnahme dokumentiert.

Die Recherche ergab insgesamt 2430 Treffer.

Für Informationen zur Pharmakodynamik wurden die entsprechenden Passagen der European Public Assessment Reports für Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban der EMA ausgewertet.

3.3 Auswahl der Fundstellen

Die durch die Recherche ermittelten Treffer wurden einem zweistufigen Auswahlprozess (Screening) unterzogen. Im 1. Screening erfolgte eine Prüfung nach Titel und Abstract. Die hierbei eingeschlossenen 74 Treffer wurden im Volltext auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung geprüft (2. Screening) wovon 23 Publikationen übrigblieben. Zusammen mit 10 Hintergrunddokumenten konnten insgesamt 33 Referenzen in die vorliegende Stellungnahme aufgenommen werden. Ausschlusskriterien waren: Studie bereits in systematischem Review ausgewertet, thematisch nicht relevant, Publikationstyp (z.B. Editorial, Einzelfallbericht, Reviewprotokoll), Dublette bzw. Mehrfachpublikation, Tierstudie, Sprache. Bei diagnostischen Genauigkeitsstudien wurden Studien ohne Vergleich mit einem Referenztest ausgeschlossen.

3.4 Extraktion und Bewertung der Fundstellen

Die Auswertung der eingeschlossenen Publikationen erfolgt deskriptiv bzw. tabellarisch. Leitlinienempfehlungen und Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten finden sich in den Tabellen 2 und 3. Die Primärstudien werden deskriptiv in Abschnitt 4.3 dargestellt. Eine Bewertung der Qualität der ausgewerteten Publikationen erfolgt aufgrund des orientierenden Charakters der Recherche nicht. Im Anhang werden die in den Publikationen aufgeführten kommerziell erhältlichen Testverfahren, die grundsätzlich für eine Messung der DOAK-Aktivität geeignet erscheinen, aufgelistet.

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht der Fundstellen

In die Auswertung wurden 4 Leitliniendokumente, 3 systematische Übersichtsarbeiten und 16 Primärstudien einbezogen. Die Primärstudien beziehen sich auf Massenspektrometrie in Verbindung mit Chromatographie (N=6), Chromatographie mit anderen Detektionsmethoden (N=2), Assays zur Messung von Faktor IIa- oder Faktor Xa-Aktivität (N=6), Koagulationsassays (N=2) sowie Nachweis von DOAKs im Urin (N=1).

4.2 Systematische Reviews, HTAs, evidenzbasierte Leitlinien

Die Darstellung der ausgewerteten Leitlinien findet sich in Tabelle 1, die systematischen Reviews sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Leitliniendokumente

Publikation	Land	Indikation/Fragestellung	Empfehlungen	Methodik
CADTH 2015 [8]	Kanada	<p>Leitliniensynopse von CADTH zu folgenden Fragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Management von Patienten ab dem Alter von 50 Jahren mit Antikoagulation, die einen orthopädischen Notfall darstellen und dringend einer Operation bedürfen, insbesondere aufgrund einer hüftgelenksnahen Femurfraktur 2. Empfehlungen zur Gabe von Dalteparin vor und nach einer notfallmäßigen Hüftgelenksoperation 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Keine Empfehlung zur Fragestellung 1 identifiziert 2. Eine Leitlinie zur Fragestellung 2 identifiziert: es wird empfohlen, 5000 Einheiten Dalteparin sc 12 Std. oder 2500 Einheiten 2 Std. vor der Operation, sowie postoperativ täglich jeweils 2500-5000 Einheiten des Wirkstoffs zu verabreichen; individuelle Abweichungen ja nach klinischem Zustand der Patienten möglich 	<p>Synopse evidenzbasierter Leitlinien Recherchezeitraum 1/2010 – 2/2015 Durchsuchte Datenbanken: PubMed, Cochrane Library, CRD, HTA-Datenbanken, Internet Bewertung der LL mittels AGREE II (kein Summenscore) Cave: die ausgewertete LL¹⁾ wurde lediglich anhand des Eintrags im National Guidelines Clearinghouse extrahiert, da die Originalfassung nicht beschaffbar war; das National Guidelines Clearinghouse existiert nicht mehr</p>
Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DUG), 2015 [12]	Deutschland	<p>Leitlinie (AWMF-Klassifikation S2e²⁾) der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Unfallchirurgie in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie zur Schenkelhalsfraktur des Erwachsenen</p>	<p>Relevante Empfehlung (S. 23): „8.2.2 Patienten mit Gerinnung beeinflussenden Medikamenten - Patienten mit Gerinnung beeinflussenden Medikamenten sollten individuell und interdisziplinär beurteilt werden - Es findet eine Risikoabwägung zwischen den Folgen einer Op-Verzögerung, einer vermehrten perioperativen Blutungsneigung und den Auswirkungen auf die Grunderkrankung statt. - Eine grundlegende Regelung sollte Krankenhaus intern die Abläufe regeln - Verschiebungen der Operation aufgrund evidenter Risiken sind die Ausnahme</p>	<p>Leitlinie mit Stand der Recherche 8/2015 (gültig bis 10/2020)</p> <p>Für diese Empfehlungen, insbesondere für den Verweis auf krankenhausinterne Abläufe, finden sich keine Quellenangaben</p>

Publikation	Land	Indikation/Fragestellung	Empfehlungen	Methodik
			<ul style="list-style-type: none"> - Patienten profitieren von der frühen Operation innerhalb von 48 h bezüglich: - Allgemeiner Komplikationen (Dekubitus, Pneumonie) - Lokaler Komplikationen (Reeingriffe) - Diese Erwägungen können auch die Auswahl des Operationsverfahrens beeinflussen“ 	
Gosselin et al. 2018 [20]	International	Technisches Guidance-Dokument des International Council for Standardization in Haematology (ICSH) für Laboratorien, die Antikoagulation durch DOAKs messen sollen, bezieht sich auf Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban	<p>(Auswahl)</p> <p>Qualitative Messung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “The PT and APTT should not be used to quantify DOAC concentration.” - “A normal TT excludes the presence of significant dabigatran concentration.” - “At the time of writing this article, there is not enough clear data to support the use of TEG or ROTEM for detecting DOAC anticoagulant activity” - “Urine DOAC screening tests may provide a rapid assessment (qualitative and semiquantitative) of recent DOAC exposure, but may not reflect circulating drug presence or concentration.” <p>Quantitative Messung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - “Demonstrated to be comparable to LC-MS/MS, drug-calibrated DTT, ECA, ECT and anti-FIIa chromogenic methods are recommended as suitable methods to provide rapid quantitation of dabigatran” - “Demonstrated to be comparable to LC-MS/MS; drug calibrated anti-FXa is recommended as suitable methods to provide rapid quantitation of anti-Xa DOACs.” - “Antithrombin supplement anti-FXa methods should not be used for DOAC assessment, as these methods 	<p>Basiert auf Auswertung von Publikationen (keine Details dargestellt), praktischen Erfahrungen / Expertise sowie Good Laboratory Practice</p> <p>Das Dokument enthält eine Vielzahl von Empfehlungen, von denen hier nur die für die Fragestellung relevanten dargestellt werden</p>

Publikation	Land	Indikation/Fragestellung	Empfehlungen	Methodik
			tend to overestimate drug concentration and are not validated by the manufacturers”	
Douxfls et al. 2018 [13]	Belgien	Enthält Darstellungen zur Performance einzelner Testkits für die gängigen DOAKs	<p>Das Dokument enthält zahlreiche Empfehlungen und Hinweise zur Messung der Aktivität und Plasmakonzentration von DOAKs, siehe v.a. Abb. 2 S. 213</p> <p>Zur Vorbereitung von Operationen ist es wichtig, dass Testkits verwendet werden, die für niedrige Plasmakonzentrationen der DOAKs kalibriert sind, um therapeutisch wirksame Konzentrationen auszuschließen</p> <p>Empfehlungen zum Ausschluss niedriger Wirkspiegel: Dabigatran: aPTT wird nicht empfohlen; normaler TT-Wert schließt Vorhandensein von Dabigatran aus; es gibt einige dTT-Testkits, die spezifisch für Dabigatran sind und verwendet werden können (u.a. HemosIL®DTI, STA®-ECA II)</p> <p>Faktor Xa-Hemmer: PT wird nicht empfohlen, auch nicht in Kombination mit aPTT; kalibrierte chromogene Anti-Faktor Xa-Assays können eingesetzt werden</p>	<p>Kein systematischer Review</p> <p>Dokument mit Empfehlungscharakter für die Labordiagnostik von DOAKs, aber keine Leitlinie</p>

¹⁾ Es handelt sich um eine LL der finnischen Ärztesgesellschaft Duodecim von 2010.

²⁾ S2e-Leitlinien liegt gemäß der AWMF-Definition (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation-s2e-und-s2k.html>) eine systematische Literaturrecherche zugrunde und die Evidenzstärke der Empfehlungen wird angegeben. Prioritär sollen Empfehlungen aus Quelleitlinien übernommen bzw. adaptiert werden. Zudem soll ein Methodenbericht vorgelegt werden.

Abkürzungen: LL – Leitlinie; sc – subkutan; DOAC – direkte orale Antikoagulantien; PT – Thromboplastinzeit (Synonyme: Prothrombinzeit, Quick-Wert); aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit; dTT – dilute Thrombin Time

Tabelle 2: Übersicht der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten

Publikation	Fragestellung	Methodik	Ergebnisse	Anmerkungen
Cuker et al. 2014 [11]	Systematischer Review zur Laborbestimmung der Aktivität der direkten oralen Antikoagulantien Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban	Recherche in PubMed und Web of Science, zusätzliche Treffer in Bibliographien identifiziert, Stand der Recherche 12/2013, zweistufiges Literaturscreening, nur englischsprachige Studien eingeschlossen, liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) als Referenzstandard definiert; Einschluss von Studien, die den Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration der Wirkstoffe nach Messung mit LC-MS/MS und einem oder mehreren Koagulationsassays untersuchten Auswertung der Studien tabellarisch-deskriptiv, Qualitätsbewertung mittels QUADAS-2, Flowchart entsprechend PRISMA-Statement	<p>Dabigatran: 17 Studien eingeschlossen, bis auf 4 Studien (Plasma von Patienten) verwendeten alle ex vivo-Plasma von mit Dabigatran behandelten gesunden Freiwilligen oder normales Plasma, das in vitro mit Dabigatran angereichert wurde aPTT: linearer Zusammenhang zwischen Wirkspiegel und aPTT bis zu einer maximalen Plasmakonzentration von 200-300 ng/ml, bzw. kann normal sein bei therapeutischen Wirkspiegeln, so dass keine Quantifizierung möglich war, außerdem erhebliche Variabilität zwischen verschiedenen kommerziellen Reagenzien (N=9 getestet) PT und INR: reagieren weniger sensitiv auf Wirkspiegeländerungen, kein linearer Zusammenhang, daher für Aktivitätsmessung ungeeignet TT: ebenfalls ungeeignet, da hypersensitiv dTT: linearer Zusammenhang (R^2 0,92-0,99) zwischen Wirkspiegel und dTT bis zu einer unteren Grenze von 50 ng/ml mit dem HEMO-CLOT Assay ECT/ECA: ähnlich guter linearer Zusammenhang wie bei dTT, allerdings größere Variabilität zwischen verschiedenen kommerziellen Reagenzien und bei sehr hohen und niedrigen Wirkspiegeln</p> <p>Rivaroxaban: 15 Studien eingeschlossen, auch hier nur 4 Studien, die Plasma von Patienten verwendeten PT: linearer Zusammenhang zwischen Wirkspiegel und PT, allerdings mit Variabilität zwischen verschiedenen Assays (N=11) aPTT: nicht lineare Beziehung und zwischen den Studien widersprüchliche Ergebnisse</p>	<p>Literaturrecherche aufgrund Datenbankauswahl, Suchstrategie und Sprachrestriktion unzureichend</p> <p>Häufigster Grund für ausgeschlossene Studien im 2. Screening war fehlender Vergleich mit Referenzstandard</p> <p>Studienqualität: in den meisten Studien wurden kein Plasma von Patienten verwendet, und zum Teil wenig verbreitete Assays, was die Übertragbarkeit einschränkt</p>

Publikation	Fragestellung	Methodik	Ergebnisse	Anmerkungen
			<p>Anti-Xa-Aktivität: linearer Zusammenhang (R^2 0,95-1,00) zwischen Wirkspiegel und Aktivität über einen weiten Konzentrationsbereich, allerdings weniger genau bei Plasmaspiegel >100 ng/ml</p> <p>Apixaban: 4 Studien eingeschlossen, davon 2 die Plasma von Patienten untersuchten PT und INR: reagieren nicht sensitiv auf Konzentrationsänderungen, kein linearer Verlauf aPTT: Sensitivität der untersuchten Assays nicht ausreichend</p> <p>Anti-Xa-Aktivität: linearer Zusammenhang (R^2 0,89-0,97) zwischen Wirkspiegel und Aktivität über einen weiten Konzentrationsbereich</p>	
Cuker et al. 2014 [10]	Systematischer Review zur Laborbestimmung der Aktivität des direkten oralen Antikoagulanz Edoxaban	Recherche in PubMed und Cochrane Library, zusätzliche Treffer in Bibliographien und durch Anfrage bei Hersteller identifiziert, Stand der Recherche 10/2014, zweistufiges Literaturscreening, nur englischsprachige Studien eingeschlossen, liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) als Referenzstandard definiert; Einschluss von Studien, die den Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration der Wirkstoffe nach Messung mit LC-MS/MS und einem oder mehreren Koagulationsassays untersuchten	9 Studien eingeschlossen, alle verwendeten ex vivo-Plasma von mit Edoxaban behandelten gesunden Freiwilligen oder normales Plasma, das in vitro mit Edoxaban angereichert wurde PT und aPTT: nicht ausreichend sensitiv, Testergebnisse variierten mit den verwendeten Thromboplastin-Reagenzien; verlängerte PT deutet auf einen therapeutischen Wirkspiegel von Edoxaban hin, eine normale PT schließt Vorhandensein von klinisch relevanter Edoxaban-Konzentration nicht aus Anti-Xa Assays: Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Faktor-Xa-Aktivität ist bis zu einer Plasmakonzentration von 200-300 ng/ml hoch ($R^2 > 0,95$ in 4 von 5 Studien)	<p>Literaturrecherche aufgrund Datenbankauswahl und Sprachrestriktion möglicher Weise unvollständig</p> <p>Studienqualität: in keiner Studie wurde Plasma von Patienten verwendet, und zum Teil wenig verbreitete Assays, was die Übertragbarkeit einschränkt</p>

Publikation	Fragestellung	Methodik	Ergebnisse	Anmerkungen
		Auswertung der Studien tabellarisch-deskriptiv, Qualitätsbewertung mittels QUADAS-2, Flowchart entsprechend PRISMA-Statement		
Samuelson et al. 2017 [29]	Update der systematischen Übersichten von Cuker 2014	Recherche in PubMed, EMBASE und Web of Science, zusätzliche Treffer in Bibliographien identifiziert, Stand der Recherche 7/2015, zweistufiges Literaturscreening, nur englischsprachige Studien eingeschlossen, liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) als Referenzstandard definiert; Einschluss von Studien, die den Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration der Wirkstoffe nach Messung mit LC-MS/MS und einem oder mehreren Koagulationsassays untersuchten Auswertung der Studien tabellarisch-deskriptiv, Qualitätsbewertung mittels QUADAS-2, Flowchart entsprechend PRISMA-Statement	<p>Dabigatran: 35 Studien eingeschlossen, bis auf 8 Studien (Plasma von Patienten) verwendeten alle ex vivo-Plasma von mit Dabigatran behandelten gesunden Freiwilligen oder normales Plasma, das in vitro mit Dabigatran angereichert wurde aPTT: 22 Studien ausgewertet, schlechte Korrelation zwischen aPTT und Dabigatran-Konzentration, außerdem Variabilität zwischen verschiedenen Reagenzien PT und INR: 18 Studien ausgewertet, geringe Sensitivität für Wirkspiegeländerungen innerhalb und unterhalb therapeutischer Wirkspiegel TT: 11 Studien ausgewertet, ungeeignet, da hypersensitiv; normaler TT-Wert schließt Anwesenheit von Dabigatran aus dTT: 17 Studien ausgewertet, streng-linearer Zusammenhang zwischen therapeutischem Wirkspiegel und dTT bis zu einer unteren Grenze von 50 ng/ml bzw. einer oberen Grenze >500 ng/ml mit dem HEMO-CLOT Assay ECT/ECA: 14 Studien ausgewertet, ähnlich guter linearer Zusammenhang wie bei dTT, allerdings weniger bei sehr hohen und niedrigen Wirkspiegeln (<40 bzw. >940 ng/ml)</p> <p>Rivaroxaban: 49 Studien eingeschlossen, 15 Studien verwendeten Plasma von Patienten</p>	<p>Nur englischsprachige Studien eingeschlossen</p> <p>Keine Qualitätsbewertung der Studien berichtet</p>

Publikation	Fragestellung	Methodik	Ergebnisse	Anmerkungen
			<p>PT: schwache Korrelation zwischen Wirkspiegel und PT, die mit steigendem Wirkspiegel schlechter wird, zudem Variabilität in Abhängigkeit von verwendeten Reagenzien (35 Studien) aPTT: wie bei PT (17 Studien) Anti-Xa-Aktivität (30 Studien): linearer Zusammenhang (R^2 0,95-1,00) zwischen Wirkspiegel und Aktivität über einen weiten Konzentrationsbereich (bis 755 ng/ml); Korrelation war geringer bei Kalibrierung mit Heparin, zudem Variabilität zwischen verschiedenen Assays</p> <p>Apixaban: 11 Studien eingeschlossen PT und INR: reagieren nicht sensitiv auf Konzentrationsänderungen, kein linearer Verlauf (5 Studien) aPTT: Sensitivität der untersuchten Assays nicht ausreichend (4 Studien) Anti-Xa-Aktivität: ausreichender linearer Zusammenhang zwischen Wirkspiegel und Aktivität über einen weiten Konzentrationsbereich, allerdings weniger gute Korrelation bei niedriger Konzentration (15-50 ng/ml)</p> <p>Edoxaban: 13 Studien eingeschlossen PT (9 Studien): lineare Korrelation zwischen PT und Wirkstoffkonzentration vorhanden, aber nicht ausreichend sensitiv bei niedrigen Wirkspiegeln; außerdem Variabilität in Abhängigkeit von verwendeten Reagenzien aPTT (8 Studien): schwache Korrelation zwischen aPTT und Wirkspiegeln vorhanden, weniger ausgeprägt als PT Anti-Xa Assays (9 Studien): Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Faktor-Xa-Aktivität ist bis zu einer Plasmakonzentration von 200-300 ng/ml hoch</p>	

Publikation	Fragestellung	Methodik	Ergebnisse	Anmerkungen
			($R^2 > 0,95$ in 4 von 5 Studien), auch in niedriger Konzentration Zusammenfassung der Empfehlungen in Tabelle 2	

Abkürzungen: LL – Leitlinie; sc – subkutan; DOAK – direkte orale Antikoagulantien; PT – Thromboplastinzeit (Synonyme: Prothrombinzeit, Quick-Wert); INR – International Normalised Ratio; aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit; TT – Thrombinzeit; dTT – dilute Thrombinzeit; ECT – Ecarin Clotting Time; ECA – Ecarin Clotting Assay

4.3 Primärstudien

4.3.1 Methoden zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Blut

Chromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung

Baldelli et al. 2016 [4] haben eine Massenspektrometriemethode (LC–MS/MS) entwickelt, mit der simultan die Konzentration von Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban im Plasma bestimmt werden kann. Der Vorteil der Methode besteht darin, dass sie sehr exakt über einen weiten Konzentrationsbereich (1-500 ng/ml) misst, insbesondere auch im Bereich sehr niedriger Konzentrationen (<30 ng/ml). Die Validierung wurde gemäß Empfehlungen der EMA für die Validierung bioanalytischer Methoden durchgeführt.¹ Die Methode ist allerdings relativ zeitaufwändig und erfordert entsprechend ausgestattete Laboratorien. Edoxaban kann damit nicht gemessen werden. Für die Fragestellung, ob ein klinisch relevanter Wirkspiegel in einer Notfallsituation besteht, ist diese Methode eventuell nicht notwendig, da die exakte Bestimmung der Wirkstoffkonzentration hier sekundär ist. Weitere Varianten der Massenspektrometrie beschreiben Kuhn et al. 2018 [25], mit der simultan die Wirkstoffe Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban sehr präzise über den gesamten relevanten Konzentrationsbereich im Serum bestimmt werden können sowie Lagoutte-Renosi et al. 2018 [26] und Zhang et al. 2020 [33] für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sowie Wiesen et al. 2017 [32] und Lindahl et al. 2018 [27] für alle vier genannten Wirkstoffe.

Chromatographie mit unterschiedlichen Detektoren

Boehr & Haen 2017 [5] beschreiben eine Ultrahochleistungs-Flüssigchromatographiemethode mit UV-Licht-Detektion (*ultra-high performance liquid chromatography / ultra violet*, UHPLC/UV) zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban im Serum. Die Validierung erfolgte gemäß Empfehlungen der Leitlinie Q2(R1) des *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*.² Die Methode wurde für einen Konzentrationsbereich von 20-300 ng/ml validiert. Die Kalibrierung wurde in Bezug auf die Retentionszeiten mit angereicherten wirkstofffreien Blutproben vorgenommen. Die Wirkstoffkonzentrationen wurden durch Vergleich der Peakflächen der angereicherten Blutproben mit den Peakflächen der untersuchten Wirkstoffe ermittelt. Das Detektionslimit war für die drei Wirkstoffe 4 ng/ml, die Quantifizierungsgrenze lag bei ca. 15 ng/ml. Für vier Wirkstoffe zeigten sich allerdings Interferenzen hinsichtlich der Retentionszeit (Amisulprid mit Dabigatran, Bromazepam mit Rivaroxaban, Nitrazepam mit Apixaban, Clomipramine mit Dabigatranetexilat), so dass deren Anwesenheit die Aussagekraft limitiert. Die Autoren empfehlen diese Methode für Labore, die nicht über eine Massenspektrometrie verfügen.

Eine andere Variante der Hochleistungschromatographie (mit Diodenarray-Detektion) haben Gouveia et al. 2020 [21] entsprechend der Empfehlungen der FDA bzw. EMA für die simultane Bestimmung der Wirkstoffkonzentration von Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban entwickelt und validiert. Die Methode misst präzise über den gesamten relevanten Konzentrationsbereich der vier Wirkstoffe (LOQ für Dabigatran 66 ng/ml, Edoxaban 33 ng/ml, 16,5 ng/ml für Rivaroxaban und Apixaban).

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf

² <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>

Anti-Faktor-Xa- bzw. Anti-Faktor IIa-Assays

Cini et al. 2020 [9] verglichen eine Reihe von chromogenen Anti-Faktor Xa-Assays im Vergleich zur Hochleistungs-Flüssigchromatographie mit UV-Licht-Detektion (als Referenztest) für die Wirkstoffe Apixaban und Rivaroxaban im Rahmen einer Registerstudie. Etwa ein Drittel der Blutproben wurden mit einem chromogenen Assay und mit der Chromatographie untersucht. Insgesamt 7 kommerzielle Assays wurden in die Untersuchung einbezogen. Für drei Assays waren auch Modifikationen für niedrige Wirkstoffkonzentrationen verfügbar. Die Chromatographie war für einen Konzentrationsbereich von 10-500 ng/ml kalibriert. Mit Ausnahme eines Testkits (BerHep-SI, Berichrom Heparin, Siemens, das exogenes Antithrombin verwendet) wiesen alle untersuchten Assays eine der Chromatographie ähnliche untere Detektionsgrenze (LOD) bzw. Quantifizierungsgrenze (LOQ) für die beiden Wirkstoffe auf: LOD 3 bis 16 ng/ml für Apixaban bzw. 5 bis 15 ng/ml für Rivaroxaban; LOQ 8 bis 39 ng/ml für Apixaban bzw. 15 bis 33 ng/ml für Rivaroxaban. Bei höheren Wirkstoffkonzentrationen (>200 ng/ml) korrelierten die Assay-Ergebnisse weniger gut mit der Chromatographie, so dass diese Assays nur eingeschränkt für eine Bestimmung des Wirkstoffspiegels im therapeutischen Bereich geeignet erscheinen, sondern eher für die Feststellung, ob überhaupt therapeutisch wirksame Wirkspiegel vorhanden sind.

In einer multizentrischen Studie untersuchten Studt et al. 2017 [31] die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von Anti-Faktor Xa-Tests zur Bestimmung von Rivaroxaban an gesunden Probanden mit einer Dosis von 20 mg pro Tag im Vergleich zur Massenspektrometrie. Insgesamt wurden drei verschiedene Assays verwendet. Die Korrelation aller drei untersuchten Assays über einen Konzentrationsbereich von 50-200 ng/ml war hoch (jeweils $r=0,99$). Die Korrelation war allerdings in Bereichen niedriger (<50 ng/ml) und hoher (>200 ng/ml) Konzentrationen deutlich geringer; zudem neigten alle Assays dazu, die Konzentration systematisch um ca. 15-19 ng/ml zu überschätzen, insbesondere im oberen Konzentrationsbereich. Im unteren Konzentrationsbereich variierten die Ergebnissen zwischen den Laboren beträchtlich. Zum Ausschluss eines therapeutisch relevanten Wirkspiegels ist die Kalibrierung auch für niedrigere Konzentrationen erforderlich.

Ebner et al. 2017 [14] und Ebner et al. 2018 [15] führten eine diagnostische Genauigkeitsstudie durch, um die Sensitivität und Spezifität verschiedener Koagulations- und DOAK-Aktivitätstests im Vergleich zur Massenspektrometrie als Referenztest für die Feststellung einer für chirurgische Eingriffe unkritischen Wirkstoffkonzentration von <30 ng/ml für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bei einer neurologischen bzw. kardiologischen Krankenhauspopulation zu bestimmen. Im Einzelnen wurden PT (Quick), aPTT, chromogener Anti-Faktor Xa-Assay (Ergebnisse nur in Ebner et al. 2018 [15] berichtet), TT und dTT gemessen. Als akzeptabler Sicherheits-Grenzwert wurde eine Spezifität von >95% festgelegt (definiert als korrekt identifizierter Anteil der Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines Wirkspiegels >30 ng/ml *nicht* für einen chirurgischen Eingriff in Frage kommen). Für Dabigatran zeigte aPTT <25 s und TT <50 s eine Spezifität von >95%, außerdem können chromogene Anti-IIa direkte Thrombininhibitor Assays bzw. Ecarin-Clotting-Assays verwendet werden; für Rivaroxaban erfüllte ein Quick-Wert von >91% und ein kalibrierter chromogener Anti-Faktor Xa-Assay die Forderung. Für Apixaban konnte kein Koagulationstest eine ausreichend hohe Spezifität erreichen, aber ein kalibrierter chromogener Anti-Faktor Xa-Assay ist vorhanden, der die geforderte Spezifität erfüllt. Die Sensitivität war für alle Koagulationstests gering für die 95%-Schwelle. Edoxaban war aufgrund des Zulassungsstatus in Europa nicht Gegenstand der Studie.

Eine vergleichbare Fragestellung untersuchten Hartig et al. 2019 [23] für den Wirkstoff Dabigatran. Anhand von Blutproben von 50 neurologischen bzw. kardiologischen mit Dabigatran behandelten

Patienten wurden fünf verschiedene neuere kommerziell verfügbare dTT-Assays (direkte Thrombininhibitor-Assays, Ecarin-Clotting time Assay) getestet, die teilweise für niedrige aber klinisch relevante Wirkstoffspiegel kalibriert sind, im Vergleich zur Tandem-Massenspektrometrie. Die Auswertungen erfolgten getrennt für Plasmakonzentrationen von 0-100 ng/ml bzw. für 0-300 ng/ml. Eine Grenze von 30 ng/ml wurde als therapeutisch wirksam definiert, d.h. chirurgische Eingriffe bis zu dieser Konzentration gelten als sicher. Über die gesamte Konzentrationsspanne wiesen alle Assays eine gute lineare Korrelation auf (R^2 0,82 bis 0,95). Mit Ausnahme eines Tests (Hemoclot thrombin inhibitor assay, HTI, Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Frankreich) waren die Korrelationen für den Bereich 0-100 ng/ml ebenfalls ausreichend hoch ($R^2 >0,82$). Die diagnostische Genauigkeit war für alle Assays gemessen an der 30 ng/ml-Schwelle ausreichend hoch. Der HTI überschätzt die Dabigatrankonzentration im niedrigen Bereich und weist eine geringere diagnostische Genauigkeit auf im Vergleich zu den anderen getesteten Assays. Der in der Studie verwendete ECT ist allerdings kommerziell nicht verfügbar. Eine weitere Studie (Jaffer et al. 2017 [24]) bestätigt diese Ergebnisse für zwei ECA-Tests, wovon einer bereits Gegenstand der Hartig-Studie war.

Koagulationsassays

Sennesael et al. 2017 [30] untersuchten, ob ein Test basierend auf der dilute Russell's viper venom time (dRVVT) für die Detektion von DOAKs geeignet ist. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die entweder mit Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran oder mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt waren. Die Konzentration der Wirkstoffe wurde mittels Massenspektrometrie bestimmt. Die Korrelation der Plasmakonzentrationen der drei Wirkstoffe mit der dRVVT war hoch. Die Detektions- bzw. Nachweisgrenze lag für Dabigatran und Rivaroxaban im Bereich von Anti-Faktor-Xa- bzw. Anti-Faktor IIa-Assays, allerdings nicht für Apixaban. Eine dRVVT im Normalbereich schloss eine klinisch relevante Konzentration von Dabigatran und Rivaroxaban aus.

4.3.2 Methoden zur Bestimmung der Wirkstoffe im Urin

Harenberg et al. 2020 [22] untersuchten in einer nicht kontrollierten prospektiven multizentrischen Studie in ambulanten Zentren die diagnostische Genauigkeit der Detektion von DOAKs im Urin mittels eines Urin-Diagnostikstreifentests (*dipstick*). Auf dem Teststreifen sind in mehreren Feldern verschiedene Reagenzien angebracht, die spezifisch mit jeweils einem DOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) reagieren und die Präsenz differenziert nach Faktor IIa- oder Faktor Xa-Hemmern qualitativ durch Farbänderung anzeigen. Zusätzlich sind Felder für die Anzeige einer auffälligen Urinfarbe, die die korrekte Ablesbarkeit beeinträchtigen könnte, sowie ein Indikatorfeld für eine eingeschränkte Creatinin-Clearance auf dem Teststreifen angebracht (siehe Anhang). Die Nachweisgrenze im Urin wurde auf 30 ng/ml festgelegt, was einem mehrfachen der Plasmakonzentration entspricht; dies ist eine konservativ angesetzte Nachweisgrenze, da die Konzentration von DOAKs im Urin um ein Mehrfaches höher ist als im Blut aufgrund des kleineren Urinvolumens im Vergleich zum Blutvolumen und aufgrund der hohen Exkretionsrate. Das Ergebnis ist bei Raumtemperatur nach 10 Minuten ablesbar. Als Referenztest diente die LC-MS/MS. In die Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mit einem der vier genannten DOAKs behandelt wurden. Falsch-positive Befunde können resultieren, wenn der Wirkstoff im Blut unterdosiert ist und der Teststreifen dennoch positiv ausfällt. Entsprechend war der primäre Endpunkt der Studie der Anteil der richtig-positiven bzw. richtig negativen Befunde. Die Felder für Faktor-Xa-Inhibitoren dienten dabei als Kontrolle für den Faktor IIa-Hemmer und umgekehrt. Der Streifentest wurde vom Praxispersonal vor Ort vorgenommen, gleichzeitig wurden Duplikatproben tiefgefroren an das zentrale Labor für die Durchführung der

Massenspektrometrie verschickt. Insgesamt wurden Daten von 880 Patientinnen und Patienten ausgewertet. Die Sensitivität für Faktor Xa-Hemmer lag bei 96,2%, für Faktor IIa-Hemmer bei 99,5%, die Spezifität bei 98,4 bzw. 99,1%. Klinisch sind vor allem falsch-negative Befunde relevant, da bspw. irrtümlich angenommen wird, dass die Patientinnen und Patienten kein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, falls eine dringliche Operation durchgeführt werden soll. Falls die Anamnese ergibt, dass die Patientinnen und Patienten mit negativem Befund ein DOAK einnehmen (sollten), dann müsste ein negatives Ergebnis ggf. überprüft werden (bspw. wurde der Wirkstoff erst unmittelbar vor der Entnahme der Urinprobe eingenommen).

Bei Dabigatran³ gab es zwei falsch-negative Ergebnisse, in beiden Fällen lag der Wirkspiegel außerhalb des therapeutisch wirksamen Bereichs (laut Fachinformation im Steady state bei ca. 117-275 ng/ml zu erwarten). Bei Apixaban (erwarteter Wirkspiegel laut Fachinformation je nach Indikation zwischen ca. 50 und 250 ng/ml) lagen 10 falsch negative Befunde vor, die allerdings mit zwei Ausnahmen einen Wirkspiegel im therapeutischen Bereich aufwiesen. Für Edoxaban lagen 4 falsch-negative Befunde vor, davon zwei im therapeutischen Bereich (erwarteter mittlerer Wirkspiegel laut EPAR ca. 28-217 ng/ml), Für Rivaroxaban gab es drei falsch-negative Befunde, die alle im therapeutischen Bereich lagen (erwarteter Wirkspiegel laut Fachinformation zwischen ca. 14 und 101 ng/ml). Das in der Studie getestete Produkt ist CE-zertifiziert und kommerziell erhältlich.

³ Details siehe Supplement, verfügbar unter <https://www.thieme-connect.de/media/10.1055-s-00035024/202001/supmat/10-1055-s-0039-1700545-s190491.pdf>

5 Diskussion

Für diese Stellungnahme konnten 4 Leitliniendokumente, 3 systematische Übersichtsarbeiten und 16 Primärstudien einbezogen werden.

5.1 Koagulationstests

Die Frage der Geeignetheit von Koagulationstests zur Bestimmung therapeutisch relevanter Wirkspiegel von DOAKs wird von mehreren Autorinnen/Autoren systematischer Übersichtsarbeiten⁴ thematisiert (Gosselin et al. 2018 [20], Cuker et al. 2014 [11], Cuker 2015 [10], Douxfils et al. 2018 [13]). Demnach können Koagulationstests für bestimmte Fragestellungen herangezogen werden, sind aber grundsätzlich nicht für eine Quantifizierung der Wirkstoffkonzentration geeignet.

Evidenzbasierte Leitlinienempfehlungen zur Anwendung von Koagulationstests konnten nicht identifiziert werden.

Die Thromboplastinzeit (PT) ist bei Dabigatran und Rivaroxaban verlängert und reagiert auf beide Wirkstoffe ähnlich sensitiv. Im Vergleich der Wirkstoffe reagiert die PT am sensitivsten auf Rivaroxaban, deutlich weniger sensitiv auf Edoxaban und noch weniger auf Apixaban. Es besteht eine hohe Variabilität in Abhängigkeit von den verwendeten Reagenzien, bspw. reicht die benötigte Konzentration von Rivaroxaban zur Verdoppelung der PT je nach Testkit von 66 bis 750 ng/ml. Daher werden laboreigene Dosis-Response-Studien mit Kalibrierung empfohlen. Die PT ist für Apixaban und Edoxaban (jedenfalls bezogen auf therapeutische Wirkspiegel) nicht geeignet.

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verhält sich wie die PT bei den Wirkstoffen Dabigatran und Rivaroxaban.

Normale PT- und aPTT-Werte schließen eine Dabigatran-Konzentration >50 ng/ml (bzw. oberhalb der therapeutischen Konzentration) aus, aber nicht die Anwesenheit von Dabigatran, Rivaroxaban oder Edoxaban. PT und aPTT sind zu wenig sensitiv und spezifisch, um DOAK-Konzentrationen zuverlässig zu messen.

Die INR soll nicht verwendet werden, da sie auf Vitamin-K-Antagonisten standardisiert ist.

Die Thrombinzeit (TT) reagiert sehr sensitiv mit einer Verlängerung auf Dabigatran (nicht aber die anderen DOAKs), d.h. wenn die TT normal ist, dann kann davon ausgegangen werden, dass Dabigatran wenn überhaupt nur in geringer Konzentration vorhanden ist. Umgekehrt kann aus einer erheblichen Verlängerung der TT aber nicht auf eine hohe Konzentration von Dabigatran geschlossen werden. Die TT ist nicht zur Quantifizierung von Dabigatran geeignet.

PT, aPTT und TT sind für die Quantifizierung von DOAKs nicht geeignet, auch wenn eine lineare Beziehung zwischen der jeweiligen Zeit und der Wirkstoffkonzentration in bestimmten Konzentrationsbereichen besteht. Douxfils 2018 [13] zufolge sind bei der Nutzung der Ergebnisse von Koagulationstests zur Schätzung der Plasmakonzentration der Wirkstoffe folgende Aspekte zu beachten:

⁴ Außerdem wurden zwei nicht systematische Übersichten firmeneigener Autoren identifiziert (1. **Amiral J, Dunois C, Amiral C, Seghatchian J.** Anti-Xa bioassays for the laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors in plasma, in selected patients. *Transfus Apher Sci* 2016;55(2):249-261. 2. **Amiral J, Dunois C, Amiral C, Seghatchian J.** An update on laboratory measurements of Dabigatran: smart specific and calibrated dedicated assays for measuring anti-IIa activity in plasma. *Transfus Apher Sci* 2016;54(3):428-437.), die die Entwicklung von Tests für die Bestimmung der Faktor IIa-, bzw. Faktor Xa-Aktivität beschreiben.

- Mögliche Spanne der Plasmakonzentration der einzelnen Wirkstoffe,
- Einnahmezeitpunkt der letzten Dosis,
- verwendete Testreagenzien,
- weitere Erkrankungen, die die Koagulation beeinflussen könnten.

5.2 Detektion von DOAKs im Urin

Es konnte ein CE-zertifiziertes Testverfahren für den Nachweis bzw. Ausschluss von DOAKs mittels eines Urinteststreifens identifiziert werden. Der Test soll eine Aussage darüber ermöglichen, ob ein therapeutisch relevanter Wirkspiegel differenziert nach Faktor IIa- oder Faktor Xa-Hemmern im Blut vorliegt. Zudem zeigen separate Felder an, ob die Creatinin-Clearance ausreicht und ob die Urinfarbe unauffällig ist, um das Testergebnis interpretieren zu können. Die Testgenauigkeit in der Studie war hoch (Sensitivität und Spezifität jeweils >95%). Die Testgenauigkeit für Dabigatran war etwas höher als die der Faktor Xa-Hemmer. Damit ist der Test grundsätzlich als Vor-Ort-Test in Notfallsituationen geeignet. Allerdings ergab der Test auch in einigen Fällen falsch-negative Befunde, d.h. trotz negativem Testergebnis lag ein therapeutisch relevanter Wirkspiegel vor, sowie falsch-positive Befunde, d.h. bei positivem Ergebnis lag dennoch kein therapeutischer Wirkspiegel vor. Unklar ist, ob es sich um Ablesefehler oder um fehlerhafte Testergebnisse handelte. Falls die Anamnese ergibt, dass die Patientinnen und Patienten mit negativem Befund ein DOAK einnehmen (sollten), dann müsste demzufolge das Ergebnis überprüft werden. Umgekehrt besteht die Gefahr, dass bei einem falsch-positiven Ergebnis ein notwendiger Eingriff verzögert wird. Jedenfalls ist der klinische Kontext bei der Interpretation des Testergebnisses zu berücksichtigen.

5.3 Quantitative Bestimmung

Der größte Teil der eingeschlossenen Publikationen untersucht quantitative Bestimmungsmethoden von DOAKs im Blut.

Die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration ist u.a. relevant für Situationen, in denen unklar ist, ob ausreichende Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden (bspw. nach bariatrischer Chirurgie) oder die Clearance unklar ist (bspw. bei akutem Nierenversagen).

Für die quantitative Bestimmung von DOAK-Konzentrationen im Blut gilt die Massenspektrometrie (*liquid chromatography/tandem mass spectrometry, LC-MS/MS*) als Goldstandard und wird bspw. zur Bestimmung der Pharmakokinetik im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Wirkstoffkonzentrationen zwischen ca. 5 und 500 ng/ml können präzise bestimmt werden, was für die Bestimmung von Minimal- und Maximalkonzentration für die meisten Patientinnen und Patienten ausreicht. Die Durchführung einer Massenspektrometrie für alle relevanten DOAKs simultan kann sinnvoll sein, wenn in einer Notfallsituation unklar ist, welchen Wirkstoff die Patientin/der Patient eingenommen hat. Einige Studien (Baldelli et al. 2016 [4], Lagoutte-Renosi et al. 2018 [26], Zhang et al. 2020 [33], Wiesen et al. 2017 [32], Lindahl et al. 2018 [27]) stellen eigens entwickelte Massenspektrometrie-Varianten vor, die auch in der klinischen Routine eingesetzt werden können. Einige der Methoden können simultan alle vier relevanten DOAKs quantifizieren. Dies setzt allerdings entsprechend ausgestattete Labore und qualifiziertes Personal voraus.

Weitere Studien untersuchen den Einsatz verschiedener Chromatographiemethoden zur simultanen Bestimmung der Konzentrationen von DOAKs im Blut (Boehr & Haen 2017 [5], Gouveia

et al. 2020 [21]). Auch diese Methoden weisen eine hohe Präzision auf und können in der klinischen Routine eingesetzt werden, Laborausstattung und qualifiziertes Personal vorausgesetzt.

Die meisten Studien untersuchten Assays zur Messung der Faktor IIa- (Ebner et al. 2017 [14], Ebner et al. 2018 [15], Hartig et al. 2019 [23], Jaffer et al. 2017 [24]) und / oder Faktor Xa-Aktivität (Cini et al. 2020 [9], Ebner et al. 2017 [14], Ebner et al. 2018 [15], Studt et al. 2017 [31]). Diese Assays basieren auf der einer linearen Beziehung zwischen dem Wirkspiegel von DOAKs und ihrer gerinnungshemmenden Aktivität im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich (zur Funktionsweise siehe Anhang). Die Korrelation zwischen Wirkspiegel und Aktivität nimmt in den Bereichen sehr niedriger (subtherapeutischer) bzw. sehr hoher (Überdosierung) Konzentration ab und führt zu systematischen Verzerrungen. Daher ist insbesondere für die Fragestellung, ob ein ausreichend niedriger Wirkspiegel vorhanden ist, der bspw. einen sicheren chirurgischen Eingriff ermöglicht, darauf zu achten, dass die Testkits für niedrige Wirkspiegel kalibriert sind. Einige Hersteller bieten bereits solche Testkits an (siehe Anhang).

Die Ergebnisse der Primärstudien bzw. systematischen Übersichten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Quantifizierung von Dabigatran:

- Ecarin Clotting-Zeit (ECT): es besteht eine lineare Beziehung zwischen Ecarin clotting-Zeit und der Dabigatran-Konzentration über einen weiten Plasmaspiegelbereich von ca. 50 bis ca. 500 ng/ml. Aufgrund fehlender Standardisierung bzw. fehlender Testkits ist der ECT für Dabigatran derzeit allerdings nicht zu empfehlen.
- Chromogener Ecarin Clotting Assay (ECA): es sind kommerzielle Testkits vorhanden die eine gute Korrelation mit der Massenspektrometrie zeigen für einen Konzentrationsbereich von 15-150 ng/ml.
- Dilute Thrombin Time (dTT): es handelt sich ebenfalls um einen Test, für den kommerzielle Kits verfügbar sind. Es besteht eine lineare Korrelation zwischen der dTT und der Dabigatran-Konzentration im Bereich von ca. 50-500 ng/ml.

Quantifizierung von Faktor Xa-Hemmern:

- Chromogene Anti-Xa Assays: es besteht eine gute Korrelation mit der Massenspektrometrie, so dass kalibrierte Assays verwendet werden können, allerdings können Konzentrationen für Rivaroxaban und Apixaban unter 30 ng/ml (bis 50 ng/ml) nicht sicher nachgewiesen werden, es sei denn, der Test ist für niedrige Konzentrationen kalibriert. Wird keine Anti-Xa-Aktivität nachgewiesen, dann kann davon ausgegangen werden, dass keine therapeutisch wirksamen Dosen von Rivaroxaban und Apixaban vorhanden sind. Es besteht bei vielen Testkits die Gefahr, dass gleichzeitig vorhandenes Heparin die Ergebnisse verfälscht (etwa in Folge einer Medikamentenumstellung).

Für die Wirkstoffe Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran liegen schließlich Ergebnisse einer Studie zu einem Test vor, der auf der dilute Russell's viper venom time (dRVVT) basiert (Sennesael et al. 2017 [30]). Der Test ist geeignet, eine klinisch relevante Konzentration von Dabigatran und Rivaroxaban auszuschließen, sofern die dRVVT im Normalbereich liegt.

Schließlich findet sich noch eine Publikation über ein in Entwicklung befindliches Vor-Ort-Testverfahren zur Bestimmung der DOAK-Aktivität im Blut (Ansell et al. 2019 [3]). Allerdings wurde das Gerät bisher nur im Tierversuch getestet, eine Validierung beim Menschen steht noch aus. Das Gerät soll alle gängigen DOAKs hinsichtlich ihrer Aktivität im Vollblut messen können. Die Koagulation wird mittels Spektrometrie durch Absorption von Licht durch Fibrin im infrarotnahen



Bereich gemessen. Das Ergebnis liegt nach wenigen Minuten vor, ist allerdings nicht spezifisch für einen bestimmten Wirkstoff.

6 Fazit

Die orientierende Recherche zeigt, dass es eine Reihe von Testverfahren gibt (Tabelle 3), mit denen DOAKs in Notfallsituationen detektiert bzw. quantifiziert werden können. Welches Testverfahren zum Einsatz kommt, sollte in Abhängigkeit von der jeweiligen Laborausstattung bzw. den Testmöglichkeiten sowie der Verfügbarkeit von qualifiziertem Personal festgelegt werden. Referenzmethoden sind die Massenspektrometrie bzw. die Chromatographie mit anderen Detektoren, die mehrere Wirkstoffe simultan quantifizieren können.

*Tabelle 3: Matrix möglicher geeigneter Testverfahren zur Feststellung des Vorhandenseins bzw. zum Ausschluss relevanter Wirkspiegel**

Wirkstoff	Testverfahren
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • TT: normaler Wert schließt relevanten Wirkstoffspiegel aus • dTT und ECA: Korrelation mit Wirkspiegel am besten, für Quantifizierung geeignet • dRVVT: normaler Wert schließt relevanten Wirkstoffspiegel aus • Urin-Diagnostikstreifentest: indiziert Vorhandensein therapeutisch relevanter Wirkspiegel, negatives Ergebnis ggf. überprüfen falls inkongruent mit Anamnese bzw. klinischer Situation
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> • Kalibrierter chromogener Anti-Xa Assay: Korrelation mit Wirkspiegel am besten, für Quantifizierung geeignet • PT: nur manche Assays weisen eine ausreichende Korrelation auf; verlängerte PT weist auf relevante Wirkspiegel hin, eine normale PT schließt diese aber nicht aus; laboreigene Dosis-Response-Studien mit Kalibrierung empfohlen • dRVVT: normaler Wert schließt relevanten Wirkstoffspiegel aus • Urin-Diagnostikstreifentest: indiziert Vorhandensein therapeutisch relevanter Wirkspiegel, negatives Ergebnis ggf. überprüfen falls inkongruent mit Anamnese bzw. klinischer Situation
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> • Kalibrierter chromogener Anti-Xa Assay: Korrelation mit Wirkspiegel am besten, für Quantifizierung geeignet • Urin-Diagnostikstreifentest: indiziert Vorhandensein therapeutisch relevanter Wirkspiegel, negatives Ergebnis ggf. überprüfen falls inkongruent mit Anamnese bzw. klinischer Situation
Edoxaban	<ul style="list-style-type: none"> • Kalibrierter chromogener Anti-Xa Assay: Korrelation mit Wirkspiegel am besten, für Quantifizierung geeignet • PT: nur manche Assays weisen eine ausreichende Korrelation auf; verlängerte PT weist auf relevante Wirkspiegel hin, eine normale PT schließt diese aber nicht aus; Variabilität zwischen Assays, daher laboreigene Dosis-Response-Studien mit Kalibrierung empfohlen • Urin-Diagnostikstreifentest: indiziert Vorhandensein therapeutisch relevanter Wirkspiegel, negatives Ergebnis ggf. überprüfen falls inkongruent mit Anamnese bzw. klinischer Situation

*in Anlehnung an Cuker 2014 [11] und 2015 [10], Samuelson 2017 [29]

Referenzen

1. **Amiral J, Dunois C, Amiral C, Seghatchian J.** Anti-Xa bioassays for the laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors in plasma, in selected patients. *Transfus Apher Sci* 2016;55(2):249-261.
2. **Amiral J, Dunois C, Amiral C, Seghatchian J.** An update on laboratory measurements of Dabigatran: smart specific and calibrated dedicated assays for measuring anti-IIa activity in plasma. *Transfus Apher Sci* 2016;54(3):428-437.
3. **Ansell J, Zappe S, Jiang X, Chen L, Steiner S, Laulich B, et al.** A Novel Whole Blood Point-of-Care Coagulometer to Measure the Effect of Direct Oral Anticoagulants and Heparins. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(3):259-263.
4. **Baldelli S, Cattaneo D, Pignatelli P, Perrone V, Pastori D, Radice S, et al.** Validation of an LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in human plasma. *Bioanalysis* 2016;8(4):275-283.
5. **Boehr S, Haen E.** Development of an UHPLC-UV-method for quantification of direct oral anticoagulants: Apixaban, rivaroxaban, dabigatran, and its prodrug dabigatran etexilate in human serum. *Ther Drug Monit* 2017;39(1):66-76.
6. **Bounameaux H, Camm AJ.** Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2014;74(11):1209-1231.
7. **Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE.** Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet* 2019;58(10):1265-1279.
8. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Anticoagulant use pre- and post-hip fracture and other emergency orthopedic surgery: a review of guidelines [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2015. [Zugriff: 25.03.2020]. (Rapid Response Reports). URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/mar-2015/RC0641%20Dalteparin%20for%20Hip%20Fracture%20Surgery%20Final.pdf>.
9. **Cini M, Legnani C, Padrini R, Cosmi B, Dellanoce C, De Rosa G, et al.** DOAC plasma levels measured by chromogenic anti-Xa assays and HPLC-UV in apixaban- and rivaroxaban-treated patients from the START-Register. *Int J Lab Hematol* 2020;42(2):214-222.
10. **Cuker A, Husseinzadeh H.** Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(3):288-294.
11. **Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA.** Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(11):1128-1139.
12. **Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DUG).** Schenkelhalsfraktur des Erwachsenen [online]. AWMF-Registernummer 012-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 23.03.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-001l_S2e_Schenkelhalsfraktur_2015-10_01.pdf.

13. **Douxflis J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, et al.** Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16(2):209-219.
14. **Ebner M, Birschmann I, Peter A, Hartig F, Spencer C, Kuhn J, et al.** Emergency coagulation assessment during treatment with direct oral anticoagulants: limitations and solutions. *Stroke* 2017;48(9):2457-2463.
15. **Ebner M, Birschmann I, Peter A, Hartig F, Spencer C, Kuhn J, et al.** Limitations of specific coagulation tests for direct oral anticoagulants: a critical analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7(19):e009807.
16. **European Medicines Agency (EMA).** Eliquis: European public assessment report EMEA/H/C/002148 [online]. 20.06.2011. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 18.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eliquis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
17. **European Medicines Agency (EMA).** Lixiana: European public assessment report EMEA/H/C/002629/0000 [online]. 03.07.2015. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 18.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lixiana-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. **European Medicines Agency (EMA).** Pradaxa: European public assessment report EMEA/H/C/829 [online]. 23.04.2008. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 18.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pradaxa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
19. **European Medicines Agency (EMA).** Xarelto: European public assessment report EMEA/H/C/000944 [online]. 10.11.2008. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 18.05.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xarelto-epar-public-assessment-report_en.pdf.
20. **Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, et al.** International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018;118(3):437-450.
21. **Gouveia F, Bicker J, Santos J, Rocha M, Alves G, Falcao A, et al.** Development, validation and application of a new HPLC-DAD method for simultaneous quantification of apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2020;181:113109.
22. **Harenberg J, Beyer-Westendorf J, Crowther M, Douxfils J, Elalamy I, Verhamme P, et al.** Accuracy of a rapid diagnostic test for the presence of Direct Oral Factor Xa or thrombin inhibitors in urine - multicenter Trial. *Thromb Haemost* 2020;120(1):132-140.
23. **Hartig F, Poli S, Ebner M, Birschmann I, Kuhn J, Ziemann U, et al.** Monitoring of low dabigatran concentrations: diagnostic performance at clinically relevant decision thresholds. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49(3):457-467.
24. **Jaffer IH, Chan N, Roberts R, Fredenburgh JC, Eikelboom JW, Weitz JI.** Comparison of the ecarin chromogenic assay and diluted thrombin time for quantification of dabigatran concentrations. *J Thromb Haemost* 2017;15(12):2377-2387.

25. **Kuhn J, Gripp T, Flieder T, Hammerschmidt A, Hendig D, Faust I, et al.** Measurement of apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in human plasma using automated online solid-phase extraction combined with ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison with coagulation assays. *Clin Chim Acta* 2018;486:347-356.
26. **Lagoutte-Renosi J, Le Poupon J, Girard A, Montange D, Davani S.** A simple and fast HPLC-MS/MS method for simultaneous determination of direct oral anticoagulants apixaban, dabigatran, rivaroxaban in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2018;1100-1101:43-49.
27. **Lindahl S, Dyrkorn R, Spigset O, Hegstad S.** Quantification of Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in human serum by UHPLC-MS/MS-method development, validation, and application. *Ther Drug Monit* 2018;40(3):369-376.
28. **Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M.** Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(1):1-16.
29. **Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA.** Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review. *Chest* 2017;151(1):127-138.
30. **Sennesael AL, Exner T, Chatelain B, Lessire S, Larock AS, Vancraeynest C, et al.** An optimized dRVVT-based assay to estimate the intensity of anticoagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2017;157:29-37.
31. **Studt JD, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis LM, Fontana P, Korte W, et al.** Accuracy and consistency of anti-Xa activity measurement for determination of rivaroxaban plasma levels. *J Thromb Haemost* 2017;15(8):1576-1583.
32. **Wiesen MHJ, Blaich C, Streichert T, Michels G, Muller C.** Paramagnetic micro-particles as a tool for rapid quantification of apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in human plasma by UHPLC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(9):1349-1359.
33. **Zhang M, Moore GA, Chin PK.** Simultaneous determination of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2020.



Anhang

Recherchestrategie

Medline (PubMed) am 16.03.2020

#	Suchfrage
1	Antithrombins[mh]
2	Dabigatran[mh]
3	Rivaroxaban[mh]
4	Edoxaban[Supplementary Concept]
5	Apixaban[Supplementary Concept]
6	Betrixaban[Supplementary Concept]
7	Xarelto*[tiab] OR Eliquis*[tiab] OR Bevyxxa*[tiab] OR Lixiana*[tiab] OR Xarelto*[tiab] OR Pradaxa*[tiab]
8	Dabigatran*[tiab] OR Edoxaban*[tiab] OR Apixaban*[tiab] OR Betrixaban*[tiab] OR Rivaroxaban*[tiab]
9	(direct oral anti-coagula*[tiab] OR new oral anti-coagula*[tiab] OR direct oral anticoagula*[tiab] OR new oral anticoagula*[tiab])
10	(doac*[tiab] OR noac*[tiab] OR xaban*[tiab])
11	Factor Xa Inhibitor*[tiab]
12	Antithrombins[tiab]
13	Thrombin Inhibitor*[tiab] AND (direct[tiab] OR oral[tiab] OR new[tiab])
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	Blood Coagulation Tests[mh]
16	Factor Xa/analysis[mh]
17	Thrombin/analysis[mh]
18	Enzyme Assays[mh]
19	Biological Assay[mh]
20	assay*[ti] OR bioassay*[ti] OR (laborator*[ti] AND (assessment*[ti] OR test*[ti] OR measurement*[ti]))
21	(Chromogenic[tiab] OR coagula*[tiab] OR ecarin[tiab] OR "thrombin neutralisation"[tiab]) AND (assay[tiab] OR assays[tiab] OR bioassay*[tiab] OR test[tiab] OR tests[tiab] OR testing*[tiab])
22	("Anti factor IIa"[tiab] OR "anti factor Xa"[tiab] OR "anti IIa"[tiab] OR "anti Xa"[tiab] OR FXa[tiab] OR FIIa[tiab]) AND (Chromogenic[tiab] OR assay[tiab] OR assays[tiab] OR bioassay*[tiab])
23	Blood Chemical Analysis/methods[mh]
24	Chromatography, Liquid/methods[mh]
25	"Liquid chromatography"[tiab] OR HPLC*[tiab]
26	"thromboplastin time"[tiab] OR "thrombin time"[tiab] OR "clotting test"[tiab]
27	Dipstick[tiab] OR teststrip*[tiab] OR ((urin*[tiab]) AND (assay*[tiab] OR bioassay*[tiab] OR test[tiab] OR tests[tiab] OR testing*[tiab]))
28	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
29	#14 AND #28
30	(#29) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
31	(#30) AND ("2010/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) Sort by: PublicationDate

Leitlinien-Suche Medline (PubMed) am 17.03.2020

#	Suchfrage
1	Antithrombins[mh]
2	Dabigatran[mh]
3	Rivaroxaban[mh]
4	Edoxaban[Supplementary Concept]
5	Apixaban[Supplementary Concept]
6	Betrixaban[Supplementary Concept]



#	Suchfrage
7	Xarelto*[tiab] OR Elixia*[tiab] OR Bevyxxa*[tiab] OR Lixiana*[tiab] OR Xarelto*[tiab] OR Pradaxa*[tiab]
8	Dabigatran*[tiab] OR Edoxaban*[tiab] OR Apixaban*[tiab] OR Betrixaban*[tiab] OR Rivaroxaban*[tiab]
9	direct oral anti-coagula*[tiab] OR new oral anti-coagula*[tiab] OR direct oral anticoagula*[tiab] OR new oral anticoagula*[tiab]
10	(doac*[tiab] OR noac*[tiab] OR xaban*[tiab])
11	Factor Xa Inhibitor*[tiab]
12	Antithrombins[tiab]
13	Thrombin Inhibitor*[tiab] AND (direct[tiab] OR oral[tiab] OR new[tiab])
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	Blood Coagulation Tests[mh]
16	Factor Xa/analysis[mh]
17	Thrombin/analysis[mh]
18	Enzyme Assays[mh]
19	Biological Assay[mh]
20	assay*[ti] OR bioassay*[ti] OR (laborator*[ti] AND (assessment*[ti] OR test*[ti] OR measurement*[ti]))
21	(Chromogenic[tiab] OR coagula*[tiab] OR ecarin[tiab] OR "thrombin neutralisation"[tiab]) AND (assay[tiab] OR assays[tiab] OR bioassay*[tiab] OR test[tiab] OR tests[tiab] OR testing*[tiab])
22	("Anti factor IIa"[tiab] OR "anti factor Xa"[tiab] OR "anti IIa"[tiab] OR "anti Xa"[tiab] OR FXa[tiab] OR FIIa[tiab]) AND (Chromogenic[tiab] OR assay[tiab] OR assays[tiab] OR bioassay*[tiab])
23	Blood Chemical Analysis/methods[mh]
24	Chromatography, Liquid/methods[mh]
25	"Liquid chromatography"[tiab] OR HPLC*[tiab]
26	"thromboplastin time"[tiab] OR "thrombin time"[tiab] OR "clotting test"[tiab]
27	Dipstick[tiab] OR teststrip*[tiab] OR ((urin*[tiab]) AND (assay*[tiab] OR bioassay*[tiab] OR test[tiab] OR tests[tiab] OR testing*[tiab]))
28	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
29	#14 AND #28
30	(#29) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
31	(#30) AND ("2010/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
32	(Blood Coagulation[mh] OR blood coagula*[tiab])
33	fractures, bone[mh:noexp]
34	femoral fractures[mh:noexp]
35	femoral neck fractures[mh]
36	femur head/injuries[mh] AND hip fractures[mh]
37	(femoral[tiab] OR femur[tiab] OR subtrochanteric[tiab]) AND (fracture*[tiab] OR break[tiab])
38	fracture fixation[mh]
39	fracture*[ti] AND (fixation[ti] OR treatment*[ti] OR reduction[ti])
40	orthopedic procedures[mh:noexp]
41	(orthopedic[ti] OR orthopaedic[ti]) AND (surgery[ti] OR surgical[ti] OR procedure*[ti])
42	arthroplasty, replacement[mh]
43	(arthroplast*[tiab] OR (joint*[tiab] AND (replace*[tiab] OR prosthesis[tiab]))) AND (femoral[tiab] OR femur[tiab] OR subtrochanteric[tiab] OR hip[tiab])
44	#29 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43
45	#44 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
46	(#45) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

SOP „Umgang mit gerinnungshemmender Medikation“

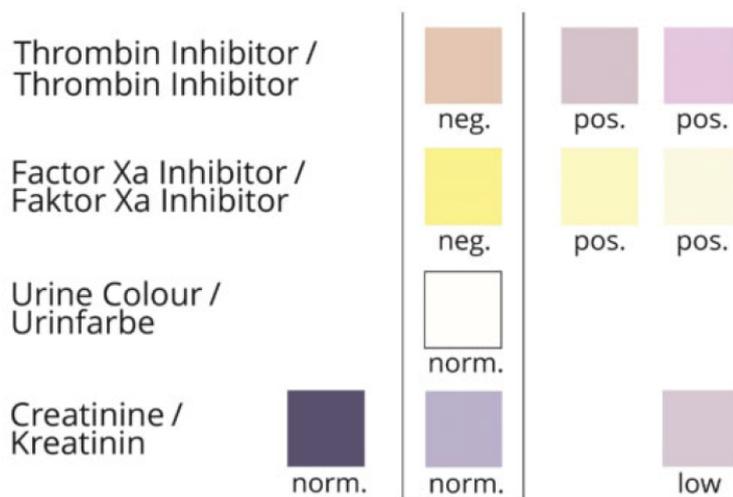
gemäß Nummer 2.4 der Anlage 2 der Richtlinie zur Versorgung der hüftgelenknahen Femurfraktur

Diese SOP umfassen Regelungen zu folgenden Punkten:

1. Frühestmögliche Erhebung der Blutungs- und Thrombosevorgeschichte sowie bezüglich gerinnungsrelevanter Medikamente und dem Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme, sowie Regelungen für Patienten, bei denen keine Angabe zum Zeitpunkt der letzten Einnahme der neuen/ direkten oralen Antikoagulantien (NOAK/ DOAK/) vorliegt.
2. Regelungen zur Bestimmung und Durchführung des Gerinnungsstatus mit zeitlichen Vorgaben für die Regelversorgung tagsüber, für die Nacht sowie für den Not-, Wochenend- und Feiertagsdienst.
3. Stratifizierung des Thromboembolierisikos zur Entscheidung über ein (prä- und/oder postoperatives) Bridging bzw. Switching nach Algorithmus.
4. Regelungen zum Umgang mit Patienten mit erhöhter Blutungstendenz auf Grund von Erkrankungen des Gerinnungssystems (z.B. Hämophiliepatienten, Patienten mit von Willebrand-Syndrom).
5. Regelungen für die Indikationsstellung von regionalen Anästhesieverfahren (Nervenblockaden, spinale und peridurale Anästhesieverfahren) unter Berücksichtigung der antikoagulativen Therapie.
6. Regelungen zum Umgang mit in der Routineversorgung eingesetzten antikoagulativen Wirkstoffen sowohl zur Thromboseprophylaxe als auch bei bereits zuvor antikoagulierten Patienten - unter Beachtung der Indikationen und möglichen Kontraindikationen.
7. Regelungen (mit Dosierungsalgorithmen) für Patienten mit Niereninsuffizienz sind für gerinnungshemmende Medikamente wirkstoffspezifisch festgelegt.
8. Regelungen zu prä- und postoperativem Umgang mit Antikoagulantien.

Farbkodierung für den Urinteststreifen (Hardenberg et al. 2020)

Point-of-Care Test for DOACs in Urine Hardenberg et al.



Supplementary Fig. S1 Visual analysis of thrombin inhibitor and factor Xa inhibitor pad colors of the direct oral anticoagulant (DOAC) Dipstick 10 minutes after incubation in patient urine samples using the DOAC Dipstick tube label as a comparative reference (ref. ⁷).

(Quelle: <https://www.thieme-connect.de/media/10.1055-s-00035024/202001/supmat/10-1055-s-0039-1700545-s190491.pdf>)



Übersicht über die in den Publikationen verwendeten kommerziell verfügbaren Tests

Testverfahren	Produktbeispiele	Anmerkungen	Quellen
Chromatographie in Verbindung mit Tandem-Massenspektrometrie	In der Regel laboreigene Lösungen die in Verbindung mit standardisierten Reagenzien und Kalibrierung für jeden Wirkstoff sowie einer Qualitätskontrolle für den Routinebetrieb entwickelt werden	Exakte Bestimmung der Wirkstoffkonzentration über den gesamten Konzentrationsbereich im Blut durch Bestimmung der Masse, <u>simultan</u> für alle relevanten DOAKs möglich Referenzstandard Nicht überall verfügbar, erfordert spezielle Kenntnisse und Ausrüstung, zeitaufwändig Nur bedingt für Notfallsituationen geeignet	Baldelli et al. 2016 [4], Kuhn et al. 2018 [25], Lagoutte-Renosi et al. 2018 [26], Zhang et al. 2020 [33], Wiesen et al. 2017 [32], Lindahl et al. 2018 [27]
Chromatographie mit unterschiedlichen Detektoren	In der Regel laboreigene Lösungen die in Verbindung mit standardisierten Reagenzien und Kalibrierung für jeden Wirkstoff sowie einer Qualitätskontrolle für den Routinebetrieb entwickelt werden	Weniger aufwändig als Massenspektrometrie Wirkstoffbestimmung weniger exakt	Boehr & Haen 2017 [5], Gouveia et al. 2020 [21]
Anti-Faktor-Xa- bzw. Anti-Faktor IIa-Assays	Anti-Faktor Xa-Assays: AntiXa-STA, STA-Liquid Anti-Xa (Stago Diagnostics); AntiXa-TC, Technochrom anti-Xa (Technoclone); AntiXa-WE, HemosIL Liquid Anti-Xa (Werfen); BerHep-SI, Berichrom Heparin (Siemens); DiXal-HY, Biophen DiXal (Hyphen BioMed); InnHep-SI, Innovance Heparin (Siemens); LRT-HY, Biophen Heparin LRT (Hyphen BioMed); Chromogenix COAMATIC Heparin AXA (Instrumentation Laboratory) Anti-Faktor IIa-Assays (inclusive dTT): Hemoclot direct thrombin inhibitor assay (HTI); chromogenic anti-IIa Biophen direct thrombin inhibitor assay (BDTI) (jeweils Hyphen BioMed); Ecarin Clotting Assay (Stago); chromogenic INNOVANCE direct thrombin inhibitor assay (DTI; Siemens); STA-ecarin chromogenic assay-II (STA-ECA-II, Stago)	Über Korrelation wird von der Aktivität der Gerinnungsfaktoren auf die Wirkstoffkonzentration geschlossen Viele Testkits weichen von der tatsächlichen Wirkstoffkonzentration im Niedrig- oder im Hochkonzentrationsbereich ab Am ehesten geeignet für die Feststellung, ob ein therapeutisch relevanter Wirkspiegel vorliegt bzw. unter einer für chirurgische Eingriffe relevanten kritischen Schwelle liegt; dafür sollten Testkits verwendet werden, die für niedrige Konzentrationen kalibriert sind	Cini et al. 2020 [9], Studt et al. 2017 [31], Ebner et al. 2017 [14], Ebner et al. 2018 [15], Hartig et al. 2019 [23], Jaffer et al. 2017 [24]
Koagulationsassays	dRVVT: DRVV-DOAC, Haematex Research (Hornsby) in Verbindung mit STA-R	Qualitativer Test: wenn die Messung im Normbereich liegt, kann eine wirksame Konzentration von Rivaroxaban	Sennesael et al. 2017 [30]



Testverfahren	Produktbeispiele	Anmerkungen	Quellen
	Evolution® Koagulometer (Diagnostics Stago)	oder Dabigatran ausgeschlossen werden Unklar, ob die Ergebnisse auf andere Koagulometer übertragbar sind Nicht für Apixaban geeignet Keine Daten für Edoxaban verfügbar	
Urin-Diagnostik- streifentests	DOAC Dipstick (Doasense)	Qualitativer Point-of-care-Test Ausschluss therapeutisch relevanter Wirkspiegel für alle relevanten DOAKs möglich	Harenberg et al. 2020 [22]

Funktionsweise der Bestimmung der Aktivität von Faktor IIa und Faktor Xa

Bei der Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität gibt man in einer ersten Stufe eine konstante Menge Faktor Xa zum Blutplasma der Patientinnen und Patienten. Dieser Faktor Xa wird dann von den im Blutplasma befindlichen DOAKs gehemmt. Je nachdem wie hoch die Wirkstoffkonzentration im Plasma ist, bleibt mehr oder weniger (ungehemmter) Faktor Xa übrig. Wie viel Faktor Xa vorhanden ist, misst man in der zweiten Stufe, indem man einen Stoff zusetzt, von dem Faktor Xa einen Farbstoff (chromatographisch) abspalten kann. Je mehr Farbstoff entsteht, desto mehr Faktor Xa ist noch vorhanden, d.h. die Farbtintensität ist umgekehrt proportional zur Wirkstoffkonzentration (chromogene Assays).

Die Bestimmung von direkten Faktor-IIa-Hemmern geschieht analog, allerdings durch die Zugabe von Thrombin (Faktor IIa) zum Plasma. Alternativ kann als Zusatz auch Ecarin (ein Schlangenzym) verwendet werden, das Prothrombin zu Meizothrombin spaltet, welches wiederum Fibrinogen aktiviert. Faktor-IIa-Inhibitoren hemmen diesen Prozess durch Hemmung des Thrombins, so dass sich nach Einleitung der Gerinnung durch Meizothrombin die Gerinnungszeit entsprechend der Wirkstoffkonzentration verlängert. Für die Messung der verdünnten Thrombinzeit (dilute thrombin time) wird das Plasma verdünnt und eine standardisierte Menge α -Thrombin zugesetzt und anschließend die Zeit bis zur Gerinnung gemessen, die direkt von der Konzentration des DOAK abhängt.

Fachberatung Medizin der G-BA-Geschäftsstelle
Stand 08.10.2020

Ergänzende Erläuterung zur Stn. „Orientierende Recherche zu Testverfahren zum quantitativen und qualitativen Nachweis von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) im Hinblick auf dringliche und Notfallsituationen“ vom 10.6.2020

Bei den DOAKs muss grundsätzlich zwischen Faktor Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) und Faktor IIa-Hemmern (Dabigatran) unterschieden werden. Da dies zwei unterschiedliche Wirkstoffgruppen sind, die an verschiedenen Stellen der Gerinnungskaskade ansetzen, sind auch unterschiedliche Testverfahren zu berücksichtigen. Die Testverfahren wiederum unterscheiden sich qualitative und quantitative Verfahren.

Qualitative Verfahren messen, ob eine therapeutisch wirksame Konzentration eines Gerinnungshemmers im Blut vorhanden ist (bspw. Thrombinzeit). Bei diesen Testverfahren bedeutet eine normale Zeit, dass therapeutisch wirksame Konzentrationen praktisch ausgeschlossen sind. Es kann aber nicht auf die Höhe der Wirkstoffkonzentration im Blut geschlossen werden, und auch nicht unterschieden werden, um welches DOAK es sich ggf. handelt. Tab. 3 (S. 28) ist bspw. zu entnehmen, dass eine normale Thrombinzeit (TT) eine therapeutisch wirksame Konzentration von Dabigatran ausschließt. Dies gilt aber nicht für die Faktor Xa-Hemmer. Für diese kann bspw. ein entsprechend kalibrierter chromogener Anti-Xa-Assay verwendet werden. Dieser Test ist darauf ausgerichtet, zu messen, ob eine Anti-Faktor-Xa-Aktivität besteht. Wird diese nicht nachgewiesen, dann ist ebenfalls eine therapeutisch wirksame Konzentration ausgeschlossen. Diese Testverfahren sind sehr zuverlässig, da jeweils von einer linearen Korrelation der Plasmawirkstoffspiegel und der Faktor IIa- bzw. Faktor Xa-Aktivität ausgegangen wird und daher aus dem Testergebnis auf eine (nicht) vorhandene klinisch relevante Faktoraktivität geschlossen werden kann. Für alle vier gängigen DOAKs ist auch ein Urin-Dipstick-Test mit Farbkodierung vorhanden, der mit sehr hoher Zuverlässigkeit anzeigt, ob relevante Wirkstoffkonzentrationen im Urin vorhanden sind.

Quantitative Verfahren messen die Wirkstoffkonzentration im Blut. Hierfür gibt es unterschiedliche Verfahren, die entweder die Konzentration direkt messen (Massenspektrometrie) oder indirekt, wie die sog. Ecarin-Clotting-Zeit (Dabigatran) oder die bereits erwähnten chromogenen Anti-Xa-Assays (hier wird die lineare Korrelation der Faktoraktivität mit der Wirkstoffkonzentration zur Quantifizierung verwendet).

Welcher Test in der klinischen Situation zur Anwendung kommt, hängt von der jeweiligen Ausstattung und krankenhausinternen Abläufen ab. Es sind sowohl für die qualitative wie auch für die quantitative Bestimmung kommerziell verfügbare Testkits vorhanden, die es Kliniken, die entsprechende Notfälle behandeln, ermöglichen, einen Algorithmus zu entwickeln, anhand dessen die Frage schnell geklärt werden kann, ob bei Patienten mit Operationsnotwendigkeit ein Gerinnungsstatus besteht, der eine Operation verhindert.