

Whitepaper DOAC Dipstick

Wichtige Studien zum DOAC Dipstick und DOASENSE Reader im Spiegel der internationalen Fachpresse

Uwe Spannagel, Frieder Loesel, Job Harenberg

Inhalt:

- I. Vorbemerkung
- II. Accuracy of a Rapid Diagnostic Test for the Presence of Direct Oral Factor Xa or Thrombin Inhibitors in Urine – A Multicenter Trial (Thromb Haemost)
- III. Detection of Direct Oral Anticoagulants in Patient Urine Samples by Prototype and Commercial Test Strips for DOACs – A Systematic Review and Meta-analysis (TH Open)
- IV. Performance Characteristics of DOAC Dipstick in Determining Direct Oral Anticoagulants in Urine (Clin Appl Thromb Hemost)
- V. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 8.4.2021 über die neue Richtlinie zur Versorgung der hüftgelenknahen Femurfraktur (G-BA)
- VI. DOAC Dipstick for detecting direct oral anticoagulants (National Institute for Health and Care Excellence – NICE)
- VII. 2021 Australasian Anesthesia Blue Book (ANZCA)
- VIII. Modern diagnostics in emergency medicine (Wien Klin Wochenschr)
- IX. DOAC Dipstick testing can reliably exclude the presence of clinically relevant DOAC concentrations in circulation (Thomb Haemost)

I. Vorbemerkung:

Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) wurden im Jahr 2008 in Deutschland in den Markt eingeführt. Das erste zugelassene Präparat war Dabigatran (Pradaxa®) als Thrombininhibitor, gefolgt von Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®). Zwischenzeitlich haben sie einen mehrheitlichen Marktanteil im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten und werden überwiegend zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, zur Primär- und Sekundärprophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien aber auch zur postoperative Thromboembolieprophylaxe bei großen orthopädischen Operationen eingesetzt.

In der Regel sind keine Gerinnungskontrollen bei der Gabe von DOAKs erforderlich. In bestimmten Situationen, wie z.B. Schlaganfall vor geplanter Lyse, vor großen chirurgischen Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko und anderen Indikationen kann dies dennoch erforderlich sein. Die üblichen Gerinnungsglobaltests sind hierzu nicht geeignet, quantitative Spezialtests können viele Laboratorien, insbesondere in kleineren Krankenhäusern, nicht durchführen. Zudem ist bei dringenden Eingriffen die Dauer bis das Ergebnis vorliegt – meist ca. 1 Stunde – viel zu lange.

Da DOAKs überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden (Abbildung 1), können diese nun mit dem seit einiger Zeit kommerziell verfügbaren *DOAC Dipstick* und dem optionalen optoelektronischen *DOASENSE Reader* innerhalb von nur 10 Minuten sehr zuverlässig diagnostiziert werden (Abbildung 2).

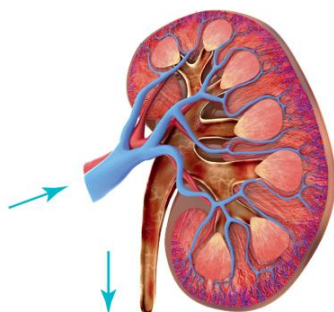


Abbildung 1 – Ausscheidung von DOACs über den Urin durch glomeruläre Filtration



Abbildung 2 – DOAC Dipsticks und der DOASENSE Reader

Im Folgenden fassen wir wichtige Studien zum *DOAC Dipstick* und dem *DOASENSE Reader* zusammen, die in der internationalen Fachpresse veröffentlicht wurden. Dabei geben wir jeweils auch Online-Links an, über welche auf die vollständigen Veröffentlichungen zugegriffen werden kann.

II. Accuracy of a Rapid Diagnostic Test for the Presence of Direct Oral Factor Xa or Thrombin Inhibitors in Urine — A Multicenter Trial

Job Harenberg, Jan Beyer-Westendorf, Mark Crowther, Jonathan Douxfils, Ismail Elalamy, Peter Verhamme, Rupert Bauersachs, Svetlana Hetjens, Christel Weiss

Thromb Haemost 2020;120:132–140.

Nach mehreren Vorstudien mit Prototypen seit 2014 und nachdem regelmäßig reproduzierbare Ergebnisse zum Nachweis aller in Deutschland zugelassenen DOAKs mit dem *DOAC Dipstick* im Urin erzielt wurden, konnte im Jahr 2017 eine große klinische Studie aufgelegt werden. Diese Studie wurde in 18 Zentren in Deutschland durchgeführt. Hierbei handelte es sich um Facharztpraxen wie auch um Kliniken mit großer Studienerfahrung. Von 914 eingeschlossenen Patienten konnten 880 ausgewertet werden. Jeweils etwa die Hälfte der Patienten erhielt einen DXI (n=451), bzw. einen DTI (n=429)

Von allen Patienten die DOAKs einnahmen wurde Urin auf das Vorhandensein von DOAKs mit dem *DOAC Dipstick* bestimmt. Zudem wurde eine weitere Urinprobe in einem zentralen Labor mittels Massenspektroskopie auf DOAKs hin untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate an richtig positiven und richtig negativen Ergebnissen der visuellen Ablesung des *DOAC Dipstick* im Vergleich zu den Ergebnissen die mittels Massenspektroskopie aus den Urinproben der Patienten ermittelt wurden. Zudem wurden die Schwankungen zwischen den Zentren analysiert, um etwaige Zentrumsffekte zu erkennen (= Kappa).

Die Ergebnisse stellten sich wie nachfolgend beschrieben dar. Der entscheidende richtig negative Vorhersagewert betrug für DXI 96,1 % und für DTI 99,6 %. Ein Kappa von 94,5 % bzw. 98,7 % bedeutet, daß alle Zentren die Bestimmung gleich gut durchführten.

	Factor Xa inhibitor pad		Thrombin inhibitor pad		
	Mittelwert	95% KI	Mittelwert	95% KI	
Sensitivität	0.962	0.941; 0.978	0.995	0.983; 0.999	KI = Konfidenzintervall NPW = negativer (prädiktiver) Vorhersagewert PPW = positiver (prädiktiver) Vorhersagewert Kappa = Maß der Übereinstimmung
Spezifität	0.984	0.967; 0.993	0.991	0.978; 0.998	
Genauigkeit	0.973	0.960; 0.982	0.993	0.985; 0.998	
NPW	0.961	0.939; 0.977	0.996	0.984; 0.999	
PPW	0.984	0.968; 0.994	0.991	0.976; 0.998	
Kappa	0.945	0.924; 0.967	0.987	0.976; 0.997	

Tabelle 1 – Wichtige Ergebnisse der Multicenter-Studie

Fazit:

Damit ist der *DOAC Dipstick* sehr gut geeignet, gerinnungswirksame DOAK-Konzentrationen innerhalb von 10 Minuten auszuschließen und negativ getestete Patienten einer sofortigen Lyse oder Operation zukommen zu lassen.

- Einfache und schnelle Point-of Care Diagnostik von DOAKs erstmals möglich
- Sehr hohe Sensitivität und Spezifität des *DOAC Dipstick*-Tests
- Kein Labor erforderlich

Online-Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700545>

III. Detection of Direct Oral Anticoagulants in Patient Urine Samples by Prototype and Commercial Test Strips for DOACs – A Systematic Review and Meta-analysis

Andrea Martini, Job Harenberg, Rupert Bauersachs, Jan Beyer-Westendorf, Mark Crowther, Jonathan Douxfils, Ismail Elalamy, Christel Weiss, Svetlana Hetjens

TH Open 2021;5:e438–e448.

In dieser Metaanalyse wurde untersucht, inwieweit die Ergebnisse der Vorstudien mit Prototypen des *DOAC Dipstick* zur Point-of-Care Diagnostik von DOAKs im Urin übereinstimmen und die Erkenntnisse der vorgenannten Multicenter-Studie bestätigen.

Es wurden drei weitere Studien mit insgesamt 658 Patienten unter DXI und 586 Patienten unter DTI identifiziert, die mit dem Prototyp des *DOAC Dipstick* untersucht und ausgewertet wurden. Somit standen für die Metaanalyse die Ergebnisse von insgesamt 1.109 Patienten unter DXI und 1.015 Patienten unter DTI zur Verfügung.

Die gepoolte Analyse der Studien mit den Ergebnissen der Prototypen und der kommerziell erhältlichen *DOAC Dipsticks* betrug für Sensitivität und Spezifität für DXI 96,8 bzw. 97,9 % und für DTI 99,3 bzw. 99,3 %.

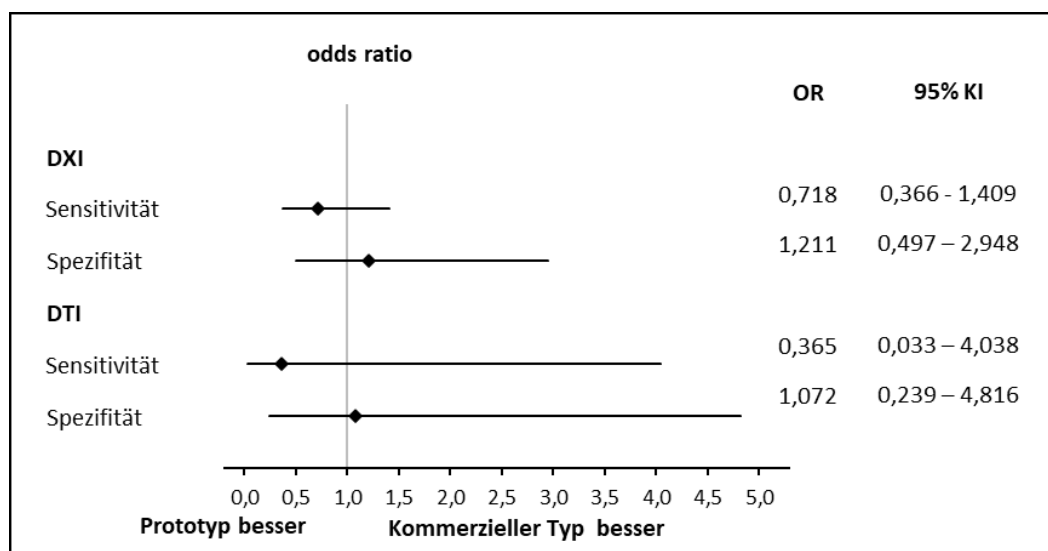


Abbildung 3 – Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von DXIs und DTI, mit handelsüblichen *DOAC Dipstick* und Prototypen. Odds Ratios (OR) von mehr als 1 weisen darauf hin, dass die Sensitivität oder Spezifität für den kommerziellen *DOAC Dipstick* im Vergleich zum Prototyp höher ist und umgekehrt.

Fazit:

- Die ursprünglich noch nicht kommerziell hergestellten *DOAC Dipsticks* wiesen bereits dieselbe hohe Qualität und Zuverlässigkeit zur DOAK-Point-of-Care Diagnostik auf, wie die jetzt vertriebenen CE-zertifizierten kommerziellen Chargen.
- Damit wurden die Untersuchungen des *DOAC Dipstick* zur POC Diagnostik auf eine noch breitere Basis gestellt.

Online-Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732437>

IV. Performance Characteristics of DOAC Dipstick in Determining Direct Oral Anticoagulants in Urine

Job Harenberg, Andrea Martini, Shanshan Du, Sandra Krämer, Christel Weiss, Svetlana Hetjens

Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec;27

Laborbasierte Gerinnungstests für Heparine (UFH und NMH), Fondaparinux, Vitamin-K Antagonisten (VKA) wie auch für direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) haben sich im Klinik- bzw. Laboralltag breit etabliert, sind sehr spezifisch und von unterschiedlichen Personen reproduzierbar. Relativ unbekannt war bislang, wie spezifisch der *DOAC Dipstick* im Hinblick auf andere Antikoagulantien als DOAKs ist. Ebenso, wie und ob sich die Ergebnisse bei der Interpretation des *DOAC Dipstick* von verschiedenen Personen unterscheiden.

In dieser Studie mit 108 Patienten konnte gezeigt werden, daß es keine Interaktion mit UFH, NMH, Fondaparinux oder VKA und dem *DOAC Dipstick* gab. Abnorme Urinfärbung, die das Ergebnis des *DOAC Dipstick* verfälschen könnte, wurde zuverlässig erfaßt, sodaß diese Dipsticks nicht zur Auswertung kamen. Die zudem untersuchte Interobservervariabilität war sehr niedrig. Dies bestätigt die Ergebnisse der 2020 publizierte Multicenterstudie mit 900 Patienten.

Stick- Ergebnis Pad	Stick 1	Ergebnis	Stick 2	Ergebnis	Stick 3	Ergebnis
Thrombin Hemmer		negativ		positiv		nicht auswertbar
Faktor Xa Hemmer		positiv		negativ		nicht auswertbar
Urinfarbe		normal		normal		abnormal
Kreatinin		normal		normal		nicht auswertbar

Abbildung 4 – Digitale Fotos von Teststreifen nach Inkubation mit Urinen von Patienten. Stick 1: Patient bei Behandlung mit Rivaroxaban, Stick 2: Patient bei Behandlung mit Dabigatran, Stick 3: Patient unter Therapie mit Rivaroxaban und dunkel verfärbtem Urin, Pad Urinfarbe „abnormal“ und Farben der anderen Pads dadurch „nicht auswertbar“.

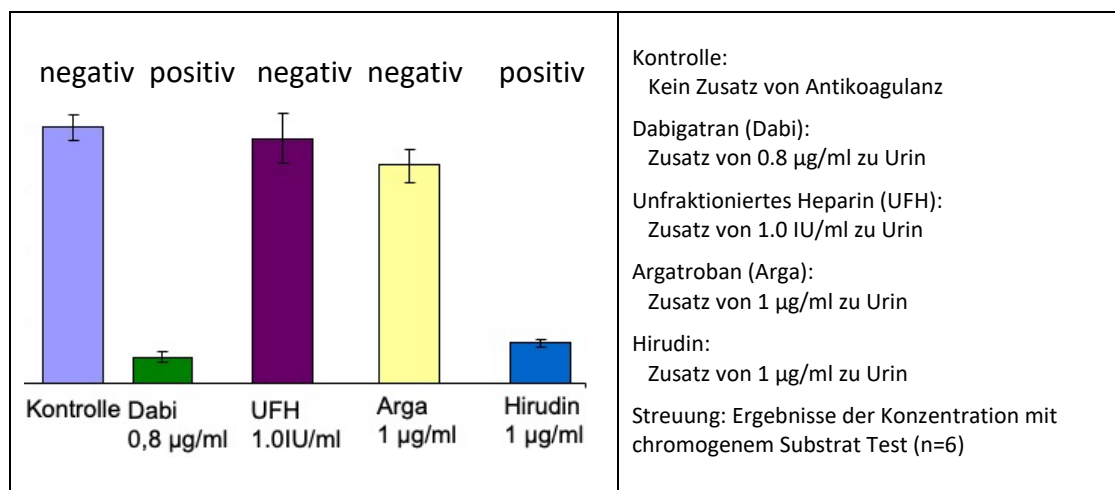


Abbildung 5 – Einfluss von Zusatz Dabigatran, unfraktioniertem Heparin (UFH), Argatroban und Hirudin zu Urin von Gesunden auf Thrombin-Pad des DOAC Dipstick (n=6)

Fazit:

- Der *DOAC Dipstick* reagiert hochspezifisch mit DOAKs und nicht mit anderen relevanten Antikoagulantien, mit denen Patienten behandelt sein könnten
- Verschiedene Untersucher kommen zur selben Interpretation des *DOAC Dipstick*-Tests

V. Richtungsweisender Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 8. April 2021 über die neue Richtlinie zur Versorgung der hüftgelenknahen Femurfraktur und speziell zum Umgang mit gerinnungshemmender Medikation

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist das höchste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen. Er bestimmt in Form von Richtlinien, welche medizinischen Leistungen die Versicherten beanspruchen können. Darüber hinaus beschließt der G-BA Maßnahmen der Qualitätssicherung für Praxen und Krankenhäuser.

In diesem Beschluss präzisierte der G-BA die SOP zum Umgang mit gerinnungshemmender Medikation – vor allem hinsichtlich der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK). Es muss eine „frühestmögliche Erhebung bezüglich gerinnungsrelevanter Medikamente“ vorgenommen werden. Liegt bei Patientinnen und Patienten, die einen Gerinnungshemmer einnehmen, keine verlässliche Angabe zum letzten Einnahmezeitpunkt vor, sollen Kliniken eine zusätzliche Einschätzung des Gerinnungsstatus mit „geeigneten Testverfahren“ durchführen – auch für DOAKs.

In den **tragenden Gründen** zum G-BA-Beschluss heißt es in einer Quintessenz: „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“ und „Die Testgenauigkeit in der Studie war hoch (Sensitivität und Spezifität jeweils >95%). ... Damit ist der Test grundsätzlich als Vor-Ort-Test in Notfallsituationen geeignet“.

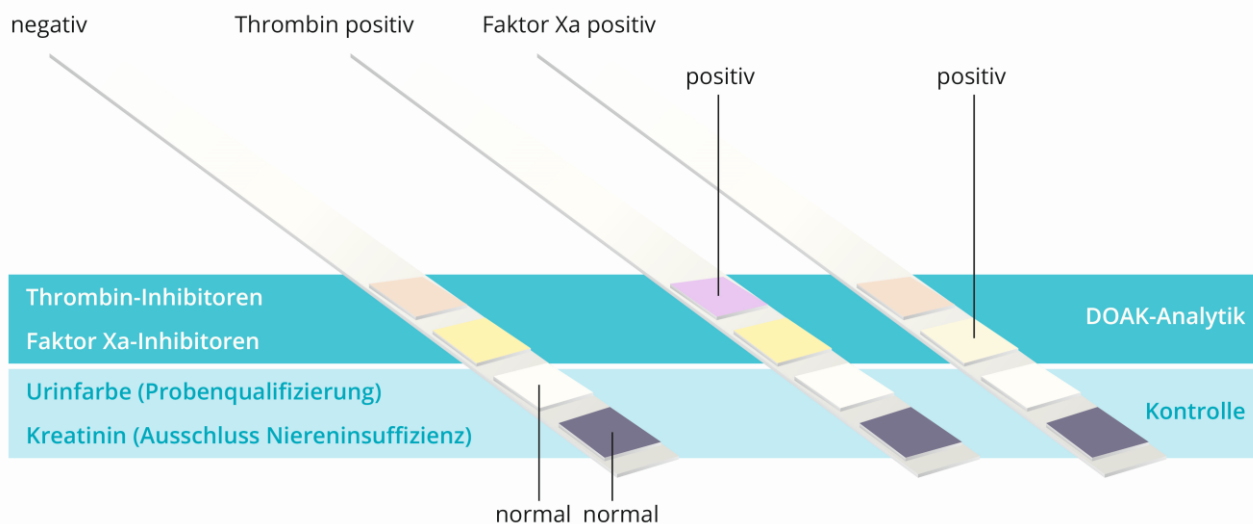


Abbildung 6 – Funktionsprinzip des DOAC Dipstick-Teststreifens

Fazit:

Der GB-A verlangt zwingend eine frühestmögliche Gerinnungsdiagnostik auch bei DOAK Einnahme und benennt den *DOAC Dipstick*.

Selbst wenn die Medikamentenanamnese vermeintlich zuverlässig vorliegt, so ist aus Studien bekannt, dass bis zu einem Drittel der Patienten schon nach einem Jahr DOAKs nicht, oder nicht mehr regelmäßig einnehmen. Mit dem *DOAC Dipstick* können diese Patienten zuverlässig identifiziert, sie schneller einer Operation zugeführt und damit Morbidität und Mortalität gesenkt werden.

- Zuverlässige Gerinnungsdiagnostik zur Beurteilung des frühestmöglichen Operationszeitpunktes zwingend erforderlich
- *DOAC Dipstick* als einziger Point-of-Care-Test mit sehr hoher Zuverlässigkeit vom GB-A benannt.

Online-Link zur Publikation: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4655/>

VI. DOAC Dipstick for detecting direct oral anticoagulants

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) des UK NHS
Medtech innovation briefing [MIB248], Februar 2021

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ist eine Einrichtung des Department of Health (DH) in Großbritannien. Es dient dem englischen als auch dem walisischen National Health Service (NHS). Es veröffentlicht Richtlinien in verschiedenen Bereichen, z. B. zur Verwendung neuer Verfahren innerhalb des NHS. Die Bewertung erfolgt dabei in erster Linie auf Auswertungen der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit.

Die Experten des NICE stimmen darin überein, dass es sich bei der *DOAC Dipstick*-Technologie um ein neuartiges Konzept zum Nachweis direkter oraler Antikoagulantien (DOAKs) handelt. Die Experten wiesen darauf hin, dass die Technologie im Vergleich zur Standardversorgung innovativ sei, da sie keine Blutabnahme oder Laboranalysen erfordere. Zudem ist die DOAK-Diagnostik mit *DOAC Dipstick* deutlich schneller und einfacher durchzuführen, als die üblichen Laborteste, die zudem nicht überall verfügbar sind. Der *DOAC Dipstick* könnte eines Tages die übliche DOAK-Diagnostik ersetzen. Konkurrierende Technologien seien dem NHS nicht bekannt.

Die Technologie könnte ressourcenschonend sein, wenn sie zu früheren klinischen Entscheidungen führt, das klinische Outcome für die Patienten verbessern und die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzen. Die Kosten des Tests sind mit etwa £ 15 pro Dipstick günstig im Vergleich zu £ 34 für Standardgerinnungsuntersuchungen im Labor.

Fazit:

Das NICE ist in seiner positiven Beurteilung des *DOAC Dipstick* auf Augenhöhe mit dem GB-A in Deutschland. Der *DOAC Dipstick* könnte eines Tages die Standardlabordiagnostik für DOAKs in Großbritannien ersetzen.

- **Nicht invasiver, innovativer Aspekt des *DOAC Dipstick* in der DOAC POC-Diagnostik**
- **Sehr gute Studienlage mit > 1.000 Patienten.**
- **Dem Goldstandard der Massenspektroskopie nicht unterlegen.**

Online-Link zur Publikation: <https://www.nice.org.uk/advice/mib248>

VII. 2021 Australasian Anesthesia Blue Book

Nach der Markteinführung des *DOAC Dipstick* und des optoelektronischen DOASENSE Readers zur POC-Diagnostik von DOAKs in Deutschland im Jahr 2019 schreitet die Markteinführung in anderen europäischen und außereuropäischen Ländern, wie z.B. in Australien weiter voran.

2021 wurde der *DOAC Dipstick* im renommierten Australasian Anesthesia Blue Book im Kapitel "*Dose monitoring of DOACs*" aufgenommen. Darin wurde beschrieben, daß die Urinuntersuchung mit dem *DOAC Dipstick* verschiedene Vorteile gegenüber einer Blutentnahme bzw. DOAK Plasmauntersuchung hat und wahrscheinlich das beste POC-Diagnostikum im Notfall ist, da das Ergebnis innerhalb von nur 10 Minuten vorliegt. Ist das Ergebnis positiv und sollten weitere Laboruntersuchungen erforderlich sein, kann gezielt im Hinblick auf den mit dem Dipstick identifizierten DOAK-Typ untersucht werden.

Bei negativem *DOAC Dipstick* können chirurgische Interventionen, ohne weitere quantitative DOAK-Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Ebenso ist eine rückenmarksnahe Anästhesie durchführbar. Dies ist möglich, da eine hohe Korrelation zwischen den Urin- und parallel gemessenen Plasmaspiegeln existiert.

Fazit:

- **Der *DOAC Dipstick* findet bereits in mehreren außereuropäischen Ländern Anwendung und wird von verschiedenen Fachgesellschaften empfohlen.**

Online-Link zur Publikation:

[https://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/australasian-anaesthesia-\(the-blue-book\)/blue-book-2021.pdf](https://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/australasian-anaesthesia-(the-blue-book)/blue-book-2021.pdf)

VIII. Modern diagnostics in emergency medicine

Niederdöckl J, Buchtele N, Schwameis M, Domanovits H

Wien Klin Wochenschr 133, 249–266 (2021).

In Österreich wurde von der Arbeitsgruppe dieser Autoren eine Studie mit ca. 300 Patienten in der Notaufnahme der Universitätsklinik für Innere Medizin mit dem *DOAC Dipstick* in Wien mit Erfolg durchgeführt.

Der zunehmende Gebrauch von Point-of-Care-Tests in der Notfallmedizin führte zu einer Reduktion von zeitlichen Verzögerungen bei der Patientenbehandlung und kann das medizinische Outcome des Patienten verbessern.

Die guten Erfahrungen im Rahmen der Studie veranlaßten die Autoren den *DOAC Dipstick* in der Übersichtsarbeit „*Modern diagnostics in emergency medicine*“ mit aufzunehmen.

Der *DOAC Dipstick* erlaubt einen schnellen und akkuraten Nachweis bzw. den Ausschluß von DOAKs nach nur 10 Minuten aus dem Urin des Patienten.

Schwere Traumata, Blutungskomplikationen und unverzüglich erforderliche operative Eingriffe erfordern die umgehende Diagnostik auf das Vorhandensein von Antikoagulantien.

Fazit:

- Der urinbasierte *DOAC Dipstick* kann sich somit zu einem wertvollen, schnell verfügbaren Hilfsmittel bei der Diagnostik von DOAKs in der klinischen Praxis, wie auch in der Notfallmedizin entwickeln.

Online-Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01657-2>



IX. DOAC Dipstick testing can reliably exclude the presence of clinically relevant DOAC concentrations in circulation

Sandra Margetić, Ivana Čelap, Arijana Lovrenčić Huzjan, Marijana Bosnar Puretić, Sandra Šupraha Goreta, Anesa Čajević Glojnarić, Diana Delić Brkljačić, Pavao Mioč, Job Harenberg, Svetlana Hetjens, Christel Weiss

Thromb Haemost. 2022 Jan 27

Eine weitere wichtige Fragestellung ist, wie gut der *DOAC Dipstick im Urin* den kritischen Schwellenwert ≥ 30 ng/ml und < 30 ng/ml der DOAKs im Plasma erkennt. Diesen Zusammenhang zu bestimmen gelang einer Arbeitsgruppe aus Zagreb / Kroatien in einer klinischen Studie: Der DOAK-Wert von 30 ng/ml im Plasma wird von der Fachwelt als Grenzwert anerkannt, unter dem keine signifikante gerinnungshemmende Wirkung mehr zu erwarten ist und daher operative Eingriffe, eine Lysetherapie oder eine PDA durchgeführt werden können.

Dies ist die erste Studie in der Urinspiegel von DOAKs mit zeitgleich bestimmten Spiegeln im Plasma verglichen bzw. korreliert wurden. Insgesamt wurden Proben von 128 Patienten untersucht, die mit Apixaban (n=31), Rivaroxaban (n=53) oder Dabigatran (n=44) behandelt wurden. Das Hauptzielkriterium war zu zeigen, daß mit dem *DOAC Dipstick* klinisch relevante DOAK-Konzentrationen von ≥ 30 ng/ml im Plasma ausgeschlossen werden können (negativer Vorhersagewert; NPV).

Im Ergebnis zeigte sich, daß alle DOAK Plasmakonzentrationen ab einem Wert von 30 ng/ml mit dem *DOAC Dipstick* als richtig positiv erkannt wurden. Unabhängig davon, ob es sich um einen direkten oralen FXa (DXI) oder Thrombininhibitor (DTI) handelte. Damit betragen der negative Vorhersagewert (NPV) und die Sensitivität 100%.

Vergleich INR mit DOAK Konzentration im Plasma und DOAC Dipstick im Urin			
	INR (VKA)	DOAK Konzentration	Dipstick
Operation / Lyse / PDA in der Regel durchführbar	$< 1,7$	< 30 ng/ml Plasma	negativ

Tabelle 2 – Kritische Schwellenwerte der Blutgerinnungshemmung durch Vitamin K-Antagonisten und DOAKs unter denen in der Regel ein operativer Eingriff durchgeführt werden kann.

Neben der visuellen Ablesung des *DOAC Dipstick*, wurde dieser zusätzlich mit dem optoelektronischen DOASENSE Reader ausgelesen. Hier betrug die Übereinstimmung zwischen visueller und elektronischer Bestimmung ebenfalls 100%.

Fazit:

Mit dieser Studie konnte erstmals nachgewiesen werden, daß negative Ergebnisse mit dem *DOAC Dipstick* aus Urinproben – sowohl visuell wie auch mittels des Readers ausgelesen – nie über dem klinisch relevanten Schwellenwert von 30 ng/ml im Plasma lagen. Insofern sind operative Eingriffe, Lysebehandlungen und PDAs i.d.R. ohne weitere quantitative Laboruntersuchungen möglich.

- **Negativer Vorhersagewert (NPV) und Sensitivität des *DOAC Dipstick* 100% im Vergleich zur quantitativen DOAK-Messung**
- **Kritischer DOAK Schwellenwert von 30ng/ml Plasma wird zuverlässig mit dem *DOAC Dipstick* ermittelt**