

Whitepaper DOAC Dipstick

Wichtige Publikationen zum DOAC Dipstick und DOASENSE Reader

Uwe Spannagel, Remi Corlin, Frieder Loesel, Job Harenberg

Inhalt:

GRUNDLEGENDE PUBLIKATIONEN:

- I. Accuracy of a Rapid Diagnostic Test for the Presence of Direct Oral Factor Xa or Thrombin Inhibitors in Urine – A Multicenter Trial (Thromb Haemost, 2020)
- II. 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, 2021)
- III. Performance Characteristics of DOAC Dipstick in Determining Direct Oral Anticoagulants in Urine (Clin Appl Thromb Haemost, 2021)
- IV. Algorithm for Rapid Exclusion of Clinically Relevant Plasma Levels of Direct Oral Anticoagulants in Patients Using the DOAC Dipstick: An Expert Consensus Paper (Thromb Haemost, 2024)

VERÖFFENTLICHUNGEN ÜBER KLINISCHE ANWENDUNGEN:

- V. DOAC Dipstick testing can reliably exclude the presence of clinically relevant DOAC concentrations in circulation (Thromb Haemost, 2022)
- VI. Performance of a Qualitative Point-of-Care Strip Test to Detect DOAC Exposure at the Emergency Department: A Cohort-Type Cross-Sectional Diagnostic Accuracy Study (Thromb Haemost, 2022)
- VII. Assessment of Direct Oral Anticoagulant Status Using the DOASENSE Dipstick in Thrombolysis Eligible Patients With Stroke: Proof-of-Concept Study (Stroke, 2023)
- VIII. Evaluation of DOAC Dipstick Test for Detecting Direct Oral Anticoagulants in Urine Compared with a Clinically Relevant Plasma Threshold Concentration (Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2022)
- IX. Comparison of the DOAC Dipstick Test on Urine Samples With Chromogenic Substrate Methods on Plasma Samples in Outpatients Treated With Direct Oral Anticoagulants (Clin Appl Thromb Hemost, 2023)
- X. The DOAC (direct oral anticoagulant) Dipstick reliably excludes residual FXa inhibitors levels in the preoperative setting (Thromb Res, 2024)

RICHTLINIEN ETC.:

- XI. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 8.4.2021 über die neue Richtlinie zur Versorgung der hüftgelenknahen Femurfraktur (G-BA, 2021)
- XII. DOAC Dipstick for detecting direct oral anticoagulants (National Institute for Health and Care Excellence – NICE, 2021)
- XIII. 2021 Australasian Anesthesia Blue Book (ANZCA, 2021)
- XIV. Der DOASENSE-Test ist in den Anästhesie-Richtlinien in Estland aufgeführt (2022)
- XV. DOASENSE's DOAC Dipstick ist der empfohlene Point-Of-Care-Test für die Verschreibung von Andexanet alpha (Ondexxya) in der Toskana (Italien, 2023)
- XVI. DOAC Dipstick-Test in neue Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin aufgenommen (Eur J Anaesthesiol, 2024)
- XVII. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding: use of a urine dipstick (Eur J Anaesthesiol, 2024)
- XVIII. Recent guideline from the British Society of Haematology on the measurement of direct oral anticoagulants lists the DOASENSE point-of-care test (Br J Haematol., 2024)
- XIX. Urgent Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Critical and Life-Threatening Bleeding: A Multidisciplinary Expert Consensus (J Clin Med. 2024)
- XX. IVDR-Zertifizierung des DOASENSE DOAC Point-of-Care-Tests

Vorbemerkung & Zusammenfassung:

Die schnelle und sichere Erfassung der Direkten Oraln Antikoagulantien (DOAKs) mit einem Point-of-Care-Test (POCT) stellte bislang ein *unmet medical need* dar. DOASENSE hat sich mit der Entwicklung des *DOAC Dipstick* diesem Problem angenommen stellt damit eine willkommene und schnelle POCT-Methode in vielen Indikationen und Krankenhäusern zur Verfügung.

DOAKs werden überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden und können mit dem IVDR/CE-zertifizierten, kommerziell verfügbaren *DOAC Dipstick* und dem optionalen, ebenfalls IVDR-konformen optoelektronischen *DOASENSE Reader* innerhalb von nur 10 Minuten sehr zuverlässig diagnostiziert werden. 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.

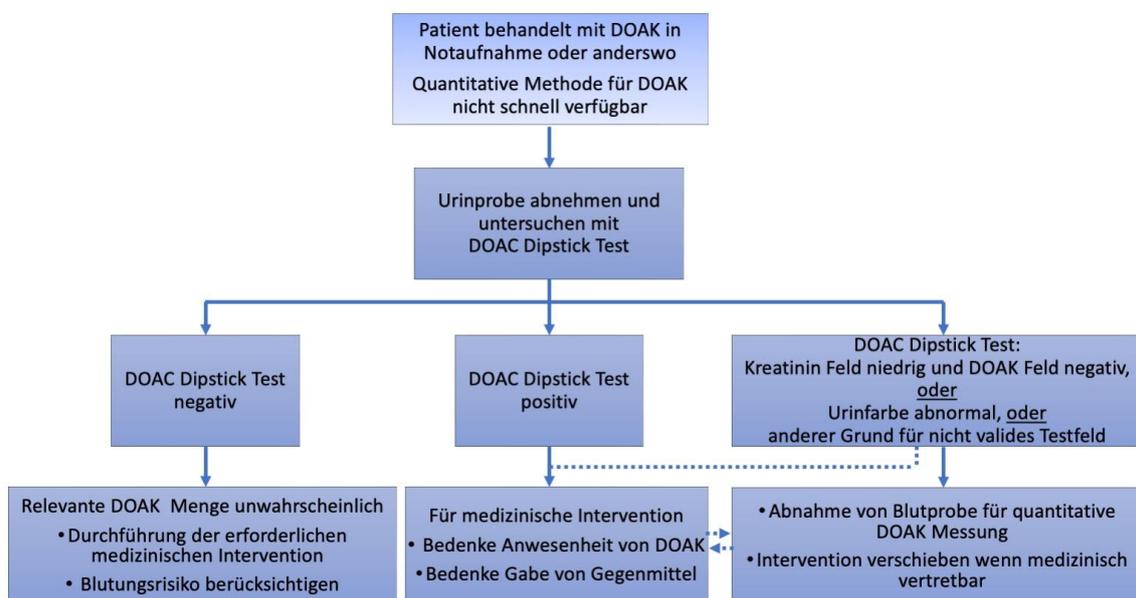
Die Publikationen aus mehreren Zentren zeigen nun einheitlich eine >95%ige Sensitivität und einen ebenso hohen negativ prädiktiven Wert bei einer Plasmakonzentration der DOAKs von ≥ 30 ng/mL. Dadurch ergibt sich eine hohe Sicherheit für Patienten und den behandelnden Arzt hinsichtlich der Fragestellung, ob ein DOAK im Plasma vorhanden ist – und falls ja, welcher Typ DOAK (zu weiterer Literatur siehe <https://doasense.de/resources.html>).

Für die klinische Entscheidung ist zu berücksichtigen, dass das Krankheitsbild des Patienten im Vordergrund steht und der *DOAC Dipstick*-Test als wichtige Entscheidungshilfe beitragen kann.

Der *DOAC Dipstick*-Test kann zum Beispiel bei folgenden Krankheitsbildern Entscheidungshilfen für Ärzte geben:

- Patienten mit schwerer Blutung:
 - Bei negativem Nachweis eines DOAK unterstützt das Ergebnis die klinisch indizierte Behandlung z.B. dahingehend, dass kein DOAK-Antidot erforderlich ist.
 - Bei positivem Nachweis eines DOAK unterstützt das Ergebnis die Gabe eines Antidots oder eine mechanische Intervention. Ein quantitativer Test kann die Entscheidung des Arztes absichern.
- Patienten mit Indikation für eine Intervention z.B. in der Traumachirurgie oder in der Neurologie:
 - Bei negativem Nachweis eines DOAK unterstützt das Ergebnis die Indikation für einen operativen Eingriff oder eine Therapie mit einem Fibrinolytikum.
 - Bei positivem Nachweis eines DOAK unterstützt das Ergebnis die Verschiebung einer Operation, eine mechanische Intervention bei Schlaganfall, oder die Gabe eines DOAK-Antidots. Ein zusätzlicher quantitativer Test kann die Entscheidung des Arztes absichern.

Diese Vorgehensweisen sind in folgendem Flussdiagramm schnell erfassbar dargestellt und wurden 2024 publiziert, siehe Abschnitt IV:



In Deutschland wird der *DOAC Dipstick*-Test inzwischen an über 300 Krankenhäusern genutzt und international in Australien, Brasilien, Estland, Frankreich, Italien, Litauen, Österreich, Portugal, Spanien, der Tschechischen Republik und einer steigenden Zahl weiterer Länder eingesetzt. Mehrere Publikationen von international anerkannten Anwendergruppen dokumentieren einheitliche Ergebnisse des *DOAC-Dipstick*-Tests und der DOASENSE POCT wurde in mehrere internationale Richtlinien aufgenommen, was die Sicherheit und Bedeutung des *DOAC Dipstick* für die Diagnostik der DOAKs in der Allgemeinmedizin, Notfallmedizin, Unfallchirurgie, Neurologie und Kardiologie weiter bestärkt.

I. 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 direkten oralen Faktor Xa Inhibitor (DXI) (n=451), bzw. einen direkten oralen Thrombin-Inhibitor (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 NPV = negativer (prädiktiver) Vorhersagewert PPV = 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	
NPV	0.961	0.939; 0.977	0.996	0.984; 0.999	
PPV	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 – 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>

II. 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.

Ergebnisse: 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 %.

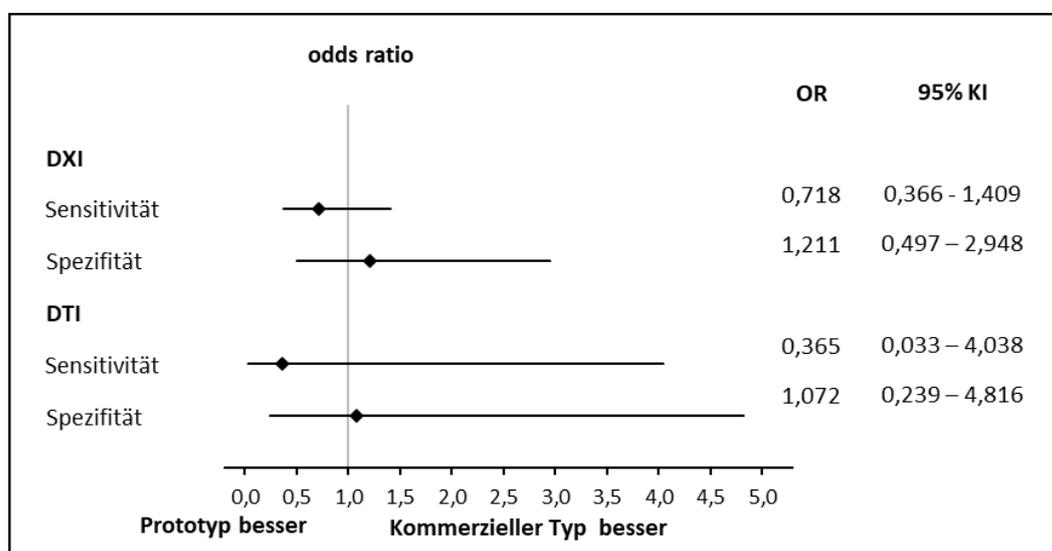


Abbildung – Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von DXIs und DTI, mit handelsüblichen *DOAC Dipstick* und Prototypen. Ein Odds Ratio (OR) von mehr als 1 weist darauf hin, dass die Sensitivität oder Spezifität für den kommerziellen *DOAC Dipstick* im Vergleich zum Prototyp besser ist.

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>

III. 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, doi: 10.1177/1076029621993550

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.

Ergebnisse: 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 bestätigte die Ergebnisse der 2020 publizierten 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 – 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“.

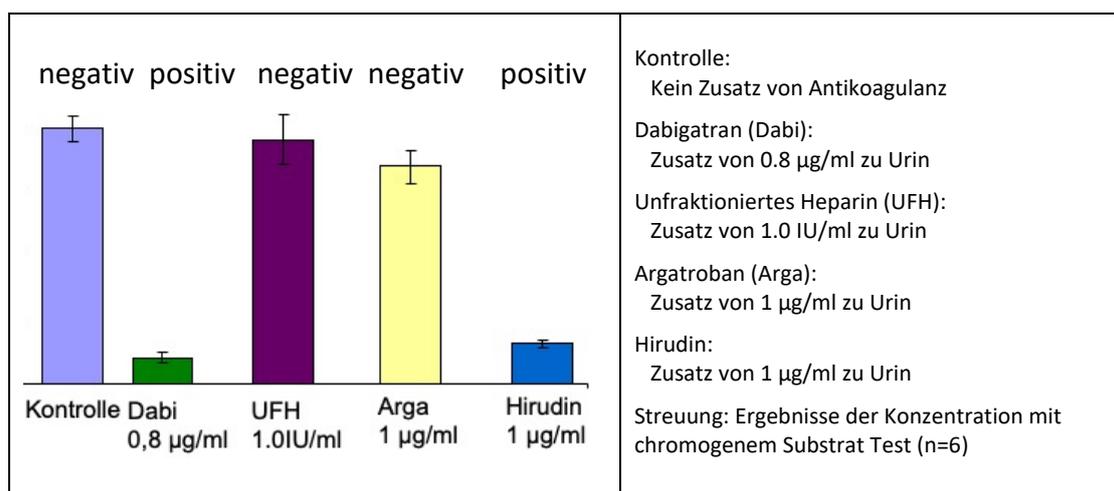


Abbildung – Einfluss von Zusatz Dabigatran, unfraktioniertem Heparin (UFH), Argatroban und Hirudin zu Urin von Gesunden auf Thrombin-Pad des *DOAC Dipstick* (n=6)

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

IV. Algorithm for Rapid Exclusion of Clinically Relevant Plasma Levels of Direct Oral Anticoagulants in Patients Using the DOAC Dipstick: An Expert Consensus Paper

Harenberg J, Gosselin RC, Cuker A, Becattini, Pabinger I, Poli S, Weitz JI, Ageno W, Bauersachs R, Ćelap I, Choi P, Douketis J, Douxfils J, Elalamy I, Fareed J, Falanga A, Favalor E, Gerotziakas GT, Herkner H, Hetjens S, Klamroth R, Heubner L, Langer F, Lip GYH, Mac Grory B, Margetić S, Merrelaar A, Pikta M, Renne T, Schwameis M, Schulman S, Strbian D, Tafur A, Violi F, Vassart J, Walenga J, Weiss C

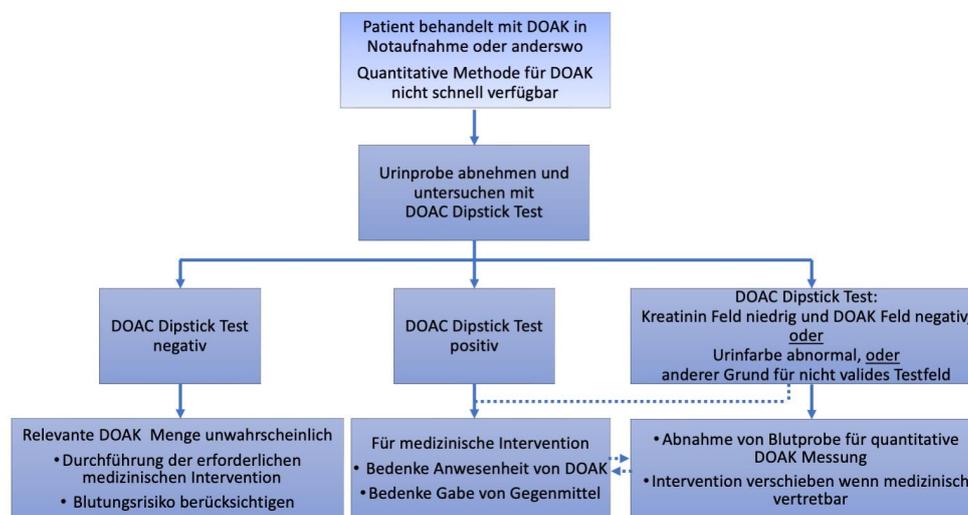
Thromb Haemost 2024 Mar 8. doi: 10.1055/a-2261-1811.

Nach der Publikation von fünf wissenschaftlichen Arbeiten aus verschiedenen Ländern mit der Fragestellung der Performance des *DOAC Dipstick* bei Patienten in der Kardiologie (Margetić, Örd), Neurologie (Margetić, Örd, Tan), der Notfallambulanz (Merrelaar), entschloss sich eine internationale Expertengruppe, die Studiendaten in einer speziellen Form der Meta-Analyse zusammenzufassen – einer gepoolten Analyse.

Die Sensitivität und der negative prädiktive Wert bei dem **Plasma-Grenzwert von ≥ 30 ng/mL** von DOAKs sind in der folgenden Tabelle rot eingekreist:

	Direct oral factor Xa inhibitors Mean (95% CI)	Direct oral thrombin inhibitor Mean (95% CI)
Sensitivity	97.8 (95.6 – 99.0)	98.3 (91.0 – 100)
NPV	86.6 (76.0 – 93.7)	99.6 (97.7 – 100)
PPV	87.2 (83.7 – 90.1)	73.4 (63.7 – 83.2)
Specificity	50.0 (40.2 – 59.0)	91.8 (87.7 – 94.9)

Aufgrund der Resultate der gepoolten Analyse erstellten die Autoren dieses Konsensus-Papers einen **einfach und praktikabel umzusetzenden Algorithmus für Therapieentscheidungen**:



Fazit:

- Dies ist die erste Metaanalyse zu dem Plasma-Grenzwert ≥ 30 ng/mL im Vergleich zu einer DOAK-POCT-Methode bei mehreren Indikationen.
- Die Ergebnisse wurden mit LC-MS/MS, chromogenen Testen im Plasma und dem *DOAC Dipstick* im Urin erfasst.
- Dieser Test eignet sich besonders in Situationen, wenn quantitative Tests für DOAKs nicht sofort und schnell verfügbar sind.

V. 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 Glojnarčić, Diana Delić Brkljačić, Pavao Mioč, Job Harenberg, Svetlana Hetjens, Christel Weiss

Thromb Haemost. 2022, 122:1542-1548.

Eine weitere wichtige Fragestellung ist, wie gut der *DOAC Dipstick im Urin* den kritischen Schwellenwert ≥ 30 ng/ml DOAK 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 – 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**

VI. Performance of a Qualitative Point-of-Care Strip Test to Detect DOAC Exposure at the Emergency Department: A Cohort-Type Cross-Sectional Diagnostic Accuracy Study

Anne E. Merrelaar, Magdalena S. Bögl, Nina Buchtele, Marieke Merrelaar, Harald Herkner, Christian Schoergenhofer, Job Harenberg, Jonathan Douxfils, Romain Siriez, Bernd Jilma, Alexander O. Spiel, Michael Schwameis

Thromb Haemost. 2022, 122:1723-1731.

Der Einsatz des *DOAC Dipstick* in der Notfallmedizin ist für Patienten von entscheidender Bedeutung, da die therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Frage der Einnahme eines DOAKs hier klinisch besonders schnell und sicher getroffen werden müssen.

Die Arbeitsgruppe von Merrelaar et al. aus Wien hat bei fast 300 Patienten in der Notaufnahme eines großen Klinikums den *DOAC Dipstick*-Test aus Urinproben mit der Plasmakonzentration von Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban und Dabigatran für Schwellenwerte von 30 ng/ml Plasma und anderen untersucht. Die Konzentrationen im Plasma wurden mit der Massenspektrometrie als Goldstandardmethode gemessen.

Die **Ergebnisse** zeigen eine hohe Sensitivität von >95% der DOAKs mit dem *DOAC Dipstick* bei dem Schwellenwert von ≥ 30 ng/ml im Plasma für alle DOAKs bei Patienten nach Einweisung in die Notaufnahme.

Die Autoren belegen die hohe Sensitivität, Spezifität, negativ und positiv prädiktiven Wert des Tests für FXa- und Thrombin-Inhibitoren damit auch für Patienten in der Notaufnahme. Sie stimmen grundsätzlich mit den Ergebnissen von Patienten aus Fachambulanzen (Harenberg et al. 2020) und aus neurologischen und kardiologischen Abteilungen überein (Margetic et al. 2022). Die Aussagen zur Spezifität und bis zu einem gewissen Grad auch für den negativ prädiktiven Wert und den positiv prädiktiven Wert des Faktor Xa-Pads sind durch die geringe Anzahl der auszuwertenden Faktor Xa-Pads der Patienten unter Behandlung mit Dabigatran (n=31) im Vergleich zu den oralen Faktor Xa-Inhibitoren (n=234) allerdings nur eingeschränkt verwertbar, auch in Bezug auf die entsprechenden Parameter aus vorangegangenen Studien.

Bei einem positiven Testergebnis des *DOAC Dipstick* schlagen die Autoren eine quantitative DOAK-Bestimmung im Blut vor, sofern die Möglichkeit für eine schnelle Bestimmung existiert.

Bei einem negativen Test können i.d.R. ohne weitere quantitative DOAK-Bestätigungstests Notfalloperationen und andere dringende interventionelle Eingriffe, wie z.B. eine Thrombolyse umgehend durchgeführt werden.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der *DOAC Dipstick*-Test eine besonders sichere Entscheidungshilfe für Ärzte in der Notfallmedizin darstellt und Entscheidungen bei einer Triage von Patienten unterstützt.

Fazit:

Diese Studie zeigt zum ersten Mal, dass der *DOAC Dipstick*-Test auch in der Notaufnahme eines großen Klinikums sicher und zuverlässig eingesetzt werden kann.

- **Alle DOAKs wurden mit dem *DOAC Dipstick* bei einem Schwellenwert von 30 ng/ml Plasma zuverlässig erkannt.**
- **Dies bedeutet, dass ein negatives oder ein positives Ergebnis des *DOAC Dipstick* klinische Therapieoptionen in der Notfallversorgung wesentlich unterstützen kann.**
- **Durch den DOASENSE POCT kann die Patientenversorgung auch in der Notfallmedizin beschleunigt werden.**

VII. Assessment of Direct Oral Anticoagulant Status Using the DOASENSE Dipstick in Thrombolysis Eligible Patients with Stroke: Proof-of-Concept Study

Peter Shuangyue Tan, Peter SW Park, Ross Cody, Tanya Frost, Bailey McNamara, Marija Borosak, Philip MC Choi
Stroke. 2023;54: e142-e144.

In der renommierten Fachzeitschrift „STROKE“ wurde aktuell die erste Vergleichsstudie zwischen einem quantitativen DOAK-Test und dem POC-Test, dem *DOAC Dipstick* bei Schlaganfallpatienten publiziert.

I.d.R. kann eine Thrombolyse bei Kenntnis und in Abhängigkeit vom DOAK-Plasmaspiegel sicher durchgeführt werden. Viele Kliniken verfügen jedoch nicht über die Möglichkeit quantitative Test durchzuführen. Zudem sind die Schwellenwerte der Plasmakonzentrationen für die Durchführung einer intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, oder für die Verabreichung eines DOAK-Antidots immer noch in der Diskussion.

Die Autoren führten eine prospektive, zweiarmige Beobachtungsstudie an einem großen Schlaganfallzentrum in Australien durch.

Im Akutarm wurden Patienten rekrutiert, die auf DOAKs eingestellt waren, bei denen der letzte Einnahmezeitpunkt aber unklar war und die für eine thrombolytische Therapie in Frage kamen (n=17; Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran). Während der Eingangsuntersuchung wurden DOAK-Plasmaspiegel bestimmt und *DOAC Dipstick*-Tests durchgeführt. Im subakuten Arm wurden stationäre Patienten mit ischämischem Schlaganfall rekrutiert, die erstmalig DOAKs zur Sekundärprävention einnahmen (n=24), wobei der DOAK-Plasmaspiegel 4 bis 6 Stunden nach der Ersteinnahme bestimmt wurde, um die Übereinstimmung der Ergebnisse zu ermitteln. Die DOAK-Spiegel (mit Schwellenwert >30 ng/ml) wurden mit chromogenen Substrattests und dem *DOAC Dipstick*-Test gemäß Herstellerangaben bestimmt.

Ergebnisse

- Mediane Zeit bis zum Ergebnis für den DOAK-Plasmaspiegel im Vergleich zum *DOAC Dipstick*-Test: **52 Minuten** (Interquartilsbereich, 38-67) für den **Labortest**; vs. **20 Minuten** (Interquartilsbereich, 17-24) für den ***DOAC Dipstick***, einschließlich der Zeit für die Uringewinnung.
- 95% (16/17) bzw. 92% (22/24) Übereinstimmung zwischen den *DOAC Dipstick*-Ergebnissen und DOAK-Plasmaspiegeln (Schwellenwert >30 ng/ml) für alle DOAKs in der akuten und subakuten Behandlungsgruppe.
- Keine falsch-negative Ergebnisse in der Akutgruppe.
- Zwei falsch negative Ergebnisse mit Plasmaspiegeln von 56 und 58 ng/ml in der subakuten Behandlungsgruppe: ein Apixaban-Fall, bei dem verdünnter Urin aus einem Katheterbeutel gewonnen wurde, und ein Dabigatran-Fall bei einer älteren Dame mit Inkontinenz.
- Bei 10 Patienten, die keine DOAK erhielten, war sowohl der *DOAC Dipstick* als auch die Plasmakonzentration negativ.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ihre Studie vorläufige Belege für die Verwendung des *DOAC Dipstick*-Tests zur Identifizierung von Patienten für eine sofortige Thrombolyse liefert, die andernfalls (allein auf Basis ihrer klinischen Vorgeschichte) davon ausgeschlossen worden wären.

Fazit:

Dies ist die erste Studie über den Einsatz des *DOAC Dipstick*-Tests in einem Schlaganfallzentrum.

- **Die schnelle Bestimmung des DOAK-Status kann die gezielte Verabreichung von Antidots verbessern und eine Verzögerung der Thrombolyse minimieren.**
- **Die Daten liefern vorläufige Belege für die Verwendung von *DOAC Dipstick*-Teststreifen zur Identifizierung von Patienten die für eine umgehende Thrombolyse geeignet sind, welche ansonsten aufgrund der Anamnese davon ausgeschlossen worden wären.**

VIII. Evaluation of DOAC Dipstick Test for Detecting Direct Oral Anticoagulants in Urine Compared with a Clinically Relevant Plasma Threshold Concentration

Lenna Örd, Toomas Marandi, Marit Märk, Leonid Raidjuk, Jelena Kostjuk, Valdas Banys, Karit Krause, Marika Pikta

Clin Appl Thromb Hemost, 2022, Volume 28: 1-8. doi: 10.1177/10760296221084307.

Ziel dieser Studie war es, die möglichen Einsatzmöglichkeiten und Grenzen des *DOAC Dipstick* zu evaluieren und die visuelle Analyse mit der des *DOASENSE Readers* zu vergleichen.

Von 23 Patienten, die gesichert DOAKs einnahmen, wurden Plasma- und Urinproben entnommen. Mittels chromogenen Substrattests wurden die DOAK-Konzentrationen im Plasma und Urin – und im Urin auch mit dem *DOAC Dipstick* – bestimmt. Die Plasmakonzentrationen wurden bei einem Schwellenwert von ≥ 30 ng/ml dichotomisiert. Zusätzlich wurden die Patientenproben mit Proben einer Kontrollgruppe verglichen, die keine Antikoagulanzen einnahmen (n=10), sowie zusätzlich mit *DOASENSE*-Kontrollurinen.

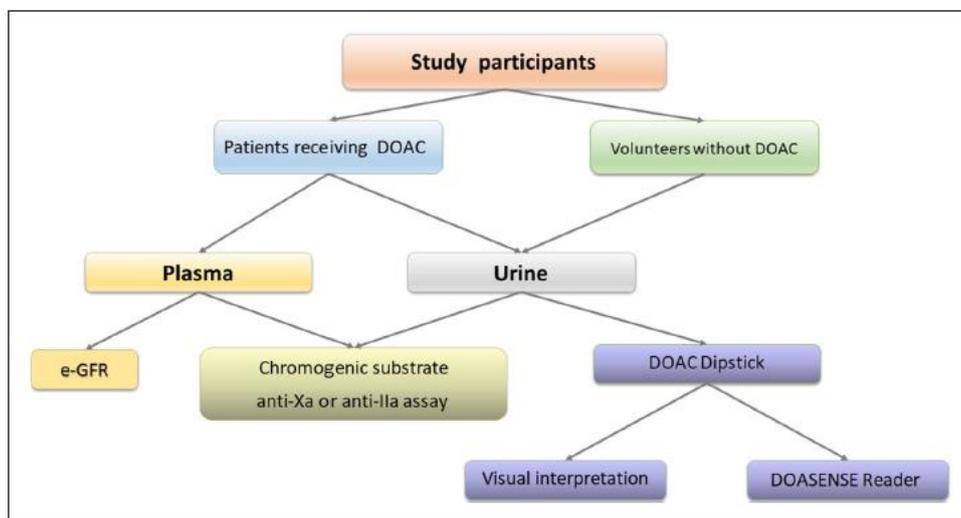


Abbildung – Studiendesign

Ergebnisse: Bei 21/23 Patientenproben waren die *DOAC Dipstick*-Tests im Urin positiv bei einer DOAK-Plasmakonzentration ≥ 30 ng/ml und bei 2/23 Proben negativ bei einer DOAK-Konzentration im Plasma < 30 ng/mL. Die interindividuelle Übereinstimmung zwischen drei Beobachtern lag bei der visuellen Analyse der Patientenurinproben bei über 90% und bei der Analyse der Patientenurine mittels des *DOASENSE Readers* bei 100%. Ebenso bei der Kontrollgruppe ohne DOAKs, wie auch bei den Kontrollurinen.

Der *DOAC Dipstick* weist DOAKs im Urin ab einer Plasmaschwelle von ≥ 30 ng/ml sehr zuverlässig nach. Alle Messmethoden, aus dem Urin mit dem *DOAC Dipstick* oder dem *DOASENSE Reader* bzw. alternativ aus dem Plasma, wiesen eine sehr hohe Übereinstimmung auf. Die Messungen mit Urin und Plasma der Kontrollgruppe ohne DOAKs und den Kontrollurinen bestätigten das Ergebnis.

Fazit:

- Der *DOAC Dipstick* ist entweder mit rein visueller Ablesung oder aber mittels Reader sehr zuverlässig in der Lage, DOAK-Konzentrationen die über bzw. unter der kritischen Schwelle von 30ng/ml liegen, schnell und zuverlässig nachzuweisen bzw. auszuschließen.
- Bei negativem *DOAC Dipstick*-Test kann der Patient i.d.R. sofort einer Intervention, wie Lyse oder Operation zugeführt werden. Bei positivem Test kann er je nach Dringlichkeit nach einiger Zeit wiederholt bzw. sofern verfügbar, ein quantitativer Test angeschlossen werden.

IX. Comparison of the DOAC Dipstick Test on Urine Samples With Chromogenic Substrate Methods on Plasma Samples in Outpatients Treated With Direct Oral Anticoagulants

Loula Papageorgiou, Svetlana Hetjens, Jawed Fareed, Sanny Auge, Laetitia Tredler, Job Harenberg, Christel Weiss, Ismail Elalamy, Grigorios T. Gerotziapas

Clin Appl Thromb Hemost, 2023, Vol 29: 1-7. DOI: 10.1177/10760296231179684.

In dieser Veröffentlichung konzentrieren sich die Autoren auf ein weiteres wichtiges Thema der DOAK-Therapie und den Nutzen des *DOAC Dipstick*: **Adhärenz**

Hintergrund ist, dass es sich bei *DOAC Dipstick* um einen einfach anzuwendenden, nichtinvasiven Test handelt, der sich zur Beurteilung der Therapietreue bei ambulanten Patienten mit DOAK eignet. Im wirklichen Leben liegt die Adhärenz bei der DOAK-Therapie Berichten zufolge nur bei 70 % und nimmt im Laufe der Jahre und mit zunehmendem Alter ab.

Die Autoren wollten zeigen, dass die Anwendung des *DOAC Dipstick* in einem spezialisierten Zentrum ausreichend sein kann, um die Therapietreue zu verbessern.

Methoden: Die prospektive, nicht-interventionelle Studie wurde in einer spezialisierten Hämostaseologie-Ambulanz in Paris an 120 Patienten durchgeführt, die mit Apixaban (n=43) und Rivaroxaban (n=77) behandelt wurden. Ermittelt wurden die mit dem *DOAC Dipstick* gemessenen Ergebnisse im Vergleich mit einer DOAK-Plasmakonzentration bei einem Schwellenwert von ≥ 30 ng/ml. Indikationen für eine DOAK-Therapie waren Vorhofflimmern und die Rezidivprophylaxe venöser Thrombosen oder Lungenembolien, insbesondere bei Patienten mit krebserkrankter Thrombose.

Ergebnisse: Bei einem Schwellenwert von ≥ 30 ng/ml Plasma wurden bei 102/105 Patienten richtig positive Ergebnisse mit dem *DOAC Dipstick* und bei nur 3/105 Patienten falsch negative Ergebnisse erzielt. Bei 10 Patienten mit positivem Dipstick Ergebnis lagen die Plasmakonzentrationen von Apixaban und Rivaroxaban zwischen 20 und 30 ng/ml. Dies zeigt die hohe Sensitivität des *DOAC Dipstick*, und dass ein negatives Ergebnis des *DOAC Dipstick* wirklich klinisch relevante niedrige und hohe Werte von Plasmakonzentrationen von Apixaban und Rivaroxaban erfasst.

Die Sensitivität und der positiv prädiktive Wert (PPV) des *DOAC Dipstick* war hoch: 97,1 % (95 % Konfidenzintervall: 91,9–99,4) bzw. 89,5 % (82,3–94,4).

Bei der Interpretation der Teststreifen herrschte zwischen zwei unabhängigen Beobachtern völlige Übereinstimmung.

Fazit:

Diese Studie zeigt zum ersten Mal:

- **Der *DOAC-Dipstick* hat sich als wertvolles, empfindliches und genaues Instrument zur patientenfreundlichen Bewertung der Therapietreue bei DOAKs erwiesen, welches von Allgemeinmedizinerinnen auf der Ebene der medizinischen Grundversorgung eingesetzt werden kann.**
- **Die Ergebnisse belegen eine hervorragende Leistung bei einer klinisch relevanten Plasmakonzentration von ≥ 30 ng/ml.**
- **Die wiederholte Anwendung des *DOAC Dipstick* POCT kann die Adhärenz gegenüber der DOAK-Therapie verbessern.**

X. The DOAC (direct oral anticoagulant) Dipstick reliably excludes residual FXa inhibitors levels in the preoperative setting

Julie Vassart, Alfonso Tafur, Marisa Durante, Anne-Yseult Boucher, Laure Morimont, Jeanine M. Walenga, Job Harenberg, Jonathan Douxfils

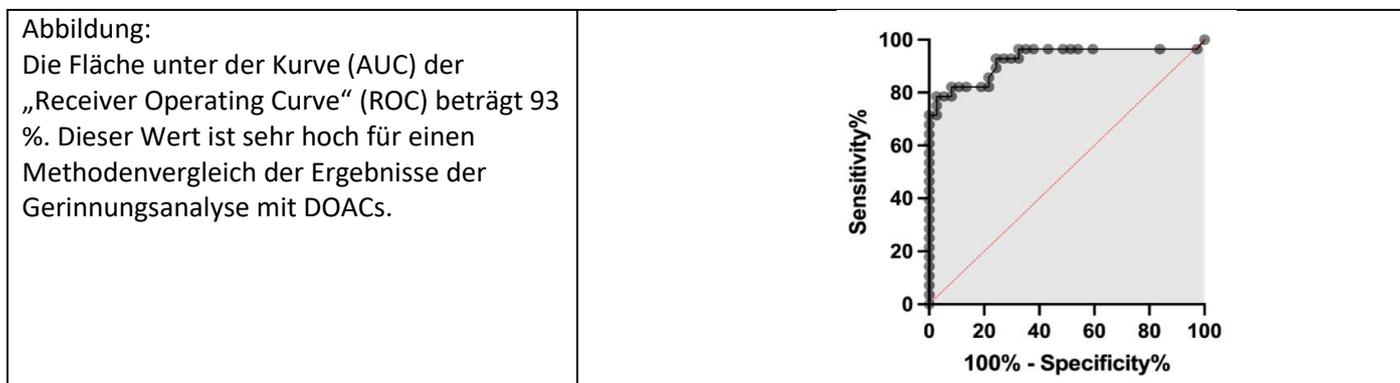
Thromb Res 2024 Jul;239:109023. doi: 10.1016/j.thromres.2024.04.029.

Die Bedeutung der schnellen Bestimmung direkter oraler Antikoagulantien (DOAKs) mit dem *DOAC Dipstick* wird in dieser Publikation vor geplantem Knie- oder Hüftgelenkersatz beschrieben. Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose oder Vorhofflimmern und einer Antikoagulation mit Apixaban (n=37) und Rivaroxaban (n=16) wurden präoperativ in die Studie eingeschlossen.

Methoden: Bei den Patienten wurden *DOAC Dipstick* in Urin und die Konzentration der DOAKs im Plasma mit der Massenspektrometrie verglichen.

Ergebnisse: Sensitivität, Spezifität, negativ (NPV) und positiv prädiktiver Wert (PPV) von *DOAC Dipstick* finden sich in der Tabelle bei verschiedenen Grenzwerten der DOAKs im Plasma.

<p>Tabelle: Die Sensitivität und der NPV betragen 100 % bei den Grenzwerten von 30 und 50 ng/ml. Sensitivität und PPV sind mit 54% bis 83% niedriger.</p> <p>MW=Mittelwert, PPV/NPV=positiver/negativer prädiktiver Wert</p>	Grenzwert	≥20 ng/mL MW	≥30 ng/mL MW	≥50 ng/mL MW
	Sensitivität, %	94	100	100
	Spezifität, %	83	71	64
	PPV, %	70	60	54
	NPV, %	97	100	100



- Zusammenfassung:**
- Dies ist die erste Publikation zu Ergebnissen des Plasma-Grenzwertes von DOAKs bei >30ng/mL mit DOAC POCT in der operativen Medizin verglichen mit der Konzentrationsmessung durch Massenspektrometrie.
 - Der hohe NPV ist in der präoperativen Phase bedeutsam für eine sofortige chirurgische Intervention oder deren Verschiebung.
 - Sensitivität und NPV von *DOAC Dipstick* sind bei 30 ng/mL Plasma in der präoperativen Medizin gleich hoch wie bei nicht-operativen Erkrankungen

XI. 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**“.

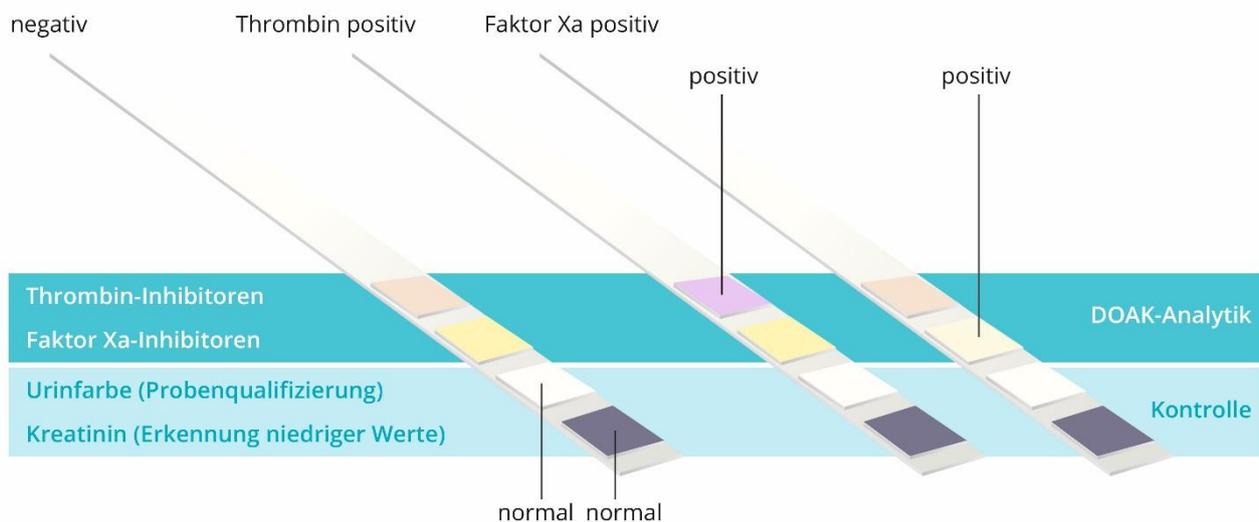


Abbildung – Funktionsprinzip des DOAC Dipstick-Teststreifens

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.

XII. 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 Antikoagulanzen (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 DOAK 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>

XIII. 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 (siehe "Blue Book 2021"-Link auf dieser Webseite): [https://www.anzca.edu.au/safety-and-advocacy/advocacy/college-publications/australasian-anaesthesia-\(the-blue-book\)](https://www.anzca.edu.au/safety-and-advocacy/advocacy/college-publications/australasian-anaesthesia-(the-blue-book))

XIV. Der DOASENSE-Test ist in den Anästhesie-Leitlinien in Estland aufgeführt

Im Jahr 2022 aktualisierte die Estnische Gesellschaft für Anästhesisten ihre Leitlinien für den Umgang mit antithrombotischen Arzneimitteln bei geplanten Operationen und Notfällen.

Von Interesse und besonderer Relevanz ist Tabelle 10 auf Seite 14 des neuen Dokuments, in der aufgeführt ist, dass der *DOAC Dipstick*-Test von DOASENSE das Vorhandensein von Dabigatran (Anti-Thrombin) oder Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (Anti-Faktor Xa) ausschließen oder bei der Entscheidung über die Verabreichung eines Antidots helfen kann.

Fazit:

Dies ist ein weiteres Beispiel für die steigende Akzeptanz und Annahme des DOASENSE-Tests in der Notfall- und elektiven Chirurgie:

- als Alternative zu quantitativen Labortests für den Ausschluss von DOAKs
- als qualitativer Test, der die Verabreichung des entsprechenden Antidots (Praxbind® und Ondexxa®) unterstützen kann

Online-Link zur Publikation:

<https://anest.ee/ravijuhised/> dann klicke auf: [Uus! Antitrombootilised ravimid plaanilises ja erakorralises kirurgias](#) oder hier: https://doasense.de/files/2023-11_EST-Guideline.pdf

XV. DOASENSE's DOAC Dipstick ist der empfohlene Point-Of-Care-Test für die Verschreibung von Andexanet alpha (Ondexxa®) in der Toskana (Italien)

Im August 2023 hat die oberste Gesundheitsbehörde der Toskana (Italien) ein neues Verfahren für die Verschreibung von ONDEXXYA® erlassen, das allen beteiligten Berufsgruppen empfohlen wird. Darin wird die Verwendung des *DOAC Dipstick* von DOASENSE verbindlich vorgeschrieben und in drei verschiedenen Dokumenten eine detaillierte Anleitung dazu gegeben:

Ein Schreiben wurde an alle regionalen Notaufnahmen versandt, in dem es heißt, dass "bei der Entscheidungsfindung für die Verschreibung des Medikaments ONDEXXYA die Verwendung des folgenden Tests angezeigt ist: Teststreifen für DOACs - DOASENSE Dipstick Ref 001". Weiter heißt es in dem Schreiben: "Wir empfehlen den betreffenden Unternehmen und Organisationen, das oben genannte Diagnostikum zusammen mit dem spezifischen Lesegerät in allen Notfalleinrichtungen der Region zur Verfügung zu stellen."

Zur Unterstützung der Verschreibung von ONDEXXYA wurde ein Bestellformular für Kliniker entworfen. Im Abschnitt "DOSAGE NAO" (Dosierung von DOAKs) werden zwei Optionen für den Test aufgeführt, d. h. Plasmaspiegel >30ng/ml oder Urin (POCT) positiv.

Schließlich wurden detaillierte Leitlinien für die Indikationen zur Verwendung von Andexanet Alfa erstellt. Auf Seite 8 findet sich ein Algorithmus zur Unterstützung der Verschreibung des Arzneimittels, der dieselben beiden Alternativen für den Test aufzeigt: Plasmaspiegel ≥ 30 ng/ml oder Urin (POCT) positiv.

Online-Link: https://doasense.de/files/2023-11_IT-Recommendation.pdf

XVI. DOAC Dipstick-Test in neue Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin aufgenommen

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

Grottke, Oliver; Afshari, Arash; Ahmed, Aamer; Arnaoutoglou, Eleni; Bolliger, Daniel; Fenger-Eriksen, Christian; von Heymann, Christian

Eur J Anaesthesiol 2024, 41:327-350

Das European Journal of Anaesthesiology¹ hat eine neue "Klinische Richtlinie zur Umkehrung direkter oraler Antikoagulantien bei Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen" veröffentlicht.

Dies ist die erste internationale Richtlinie, die den DOASENSE-Test für DOACs enthält, und stellt eine deutliche Anerkennung der klinischen Anwendergemeinschaft für die wichtige klinische Lücke dar, die der *DOAC Dipstick*-Test füllen kann, wenn kein quantitativer DOAC-spezifischer Test rechtzeitig zur Verfügung steht. In der Veröffentlichung heißt es:

- **"Beim Fehlen von spezifischen Gerinnungstests kann ein DOAC-Teststreifen vorgeschlagen werden, um das Vorhandensein von DOACs nachzuweisen. (Stufe 2C)"**
- **"Schließlich kann ein Urin-Teststreifen verwendet werden, um DOAC in Notfallsituationen und vor dringenden Operationen innerhalb weniger Minuten nachzuweisen. Studien mit insgesamt mehr als 1000 Patienten und eine Metaanalyse haben gezeigt, dass Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit und Vorhersagewerte sowie die Übereinstimmung zwischen der Bestimmung von DOAC-Spiegeln im Urin unter Verwendung der DOAC Dipsticks nicht schlechter oder besser im Vergleich zur Massenspektroskopie waren."**

Interessant ist auch, dass die Richtlinie "unspezifisches viskoelastisches Gerinnungsmonitoring für einen zuverlässigen Nachweis von DOAC-Spiegeln" ausschließt. Sie befürwortet auch Ecarin/Russell-Viperngift-Tests. Allerdings hat Haemonetics die Einstellung der Vermarktung des *ClotPro*-Geräts (Empfehlung Stufe „2C“) angekündigt.

Online-Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001968>

SIEHE AUCH:

XVII: Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding: use of a urine dipstick

Job Harenberg, Florian Langer, Jürgen Koscielny

Eur J Anaesthesiol 2024; 41:713-4

In diesem Leserbrief an die Herausgeber des European Journal of Anaesthesiology geben die Autoren ein Update zu *DOAC Dipstick* mit den neuen Daten entsprechend der Publikation in Absatz IV, die folgende Schlüsse zulassen:

- Die neuen Daten zu *DOAC Dipstick* zeigen Evidenz entsprechend Stufe 1B, da dazu randomisierte, kontrollierte klinische Studien vorliegen, sowie Stufe 2A aus Beobachtungsstudien zum Cut-off-Wert von 30 ng/ml Plasma;
- Entsprechend sollte *DOAC Dipstick* eine Evidenz mindestens der Stufe 2A zuzuweisen sein.

Fazit:

- Dies ist die erste internationale Leitlinie, die den *DOAC Dipstick*-Test von DOASENSE zur Bestimmung des Vorhandenseins von DOACs in Blutungsnotfällen einbezieht, wenn quantitative Tests nicht oder nicht rechtzeitig verfügbar sind.
- Die Leitlinie und die neuen Publikationen würdigen die Qualität des *DOAC Dipstick*-Tests und der entsprechenden klinischen Studien.

Online-Link zur Publikation: DOI: [10.1097/EJA.0000000000002021](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002021)

XVIII: Recent guideline from the British Society of Haematology on the measurement of direct oral anticoagulants lists the DOASENSE point-of-care test

Baker P, Platton S, Arachchillage DJ, Kitchen S, Patel J, Riat R, Gomez K.

Br J Haematol. 2024 Oct;205(4):1302-1318.

Online-Link zur Publikation: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.19729>

UND

XIX: Urgent Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Critical and Life-Threatening Bleeding: A Multidisciplinary Expert Consensus

Rodrigues A, Gonçalves LR, Gregório T, Baldaia C, Santo GC, Gouveia J.

J Clin Med. 2024 Nov 14;13(22):6842. doi: 10.3390/jcm13226842.

Online-Link zur Publikation: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/22/6842>

Fazit:

- In den Empfehlungen der British Society of Haematology und eines portugiesischen Expertenconsenses heißt es, dass das Vorhandensein von Faktor Xa und Thrombin-DOAKs entsprechend einem Blutspiegel von < 30 ng/ml zuverlässig durch den *DOAC Dipstick* ausgeschlossen werden kann.
- Es werden immer mehr Leitfäden, Richtlinien und Empfehlungen veröffentlicht, in denen der *DOAC Dipstick* als alternative, zuverlässige Methode zum Ausschluss klinisch relevanter Plasmaspiegel von DOAKs erwähnt wird, insbesondere in der Notfallmedizin oder wenn quantitative Labormethoden nicht ohne weiteres verfügbar sind.

XX: IVDR-Zertifizierung des DOASENSE DOAK-Point-of-Care-Tests

Anfang 2025 hat die Benannte Stelle DEKRA für den *DOAC Dipstick* IVDR-Zertifikate ausgestellt, die bestätigen, dass der Test den europäischen Anforderungen der IVDR (EU) 2017/746-Verordnung entspricht (Klasse C). Der optionale *DOASENSE Reader* ist seit 2022 IVDR-konform (Gerät der Klasse A).

EU Certificate

for the assessment of the technical documentation

according to Regulation on In-vitro Diagnostic Medical Devices (EU) 2017/746 Annex IX Chapter II

As a Notified Body of the European Union, DEKRA Certification GmbH certifies, that the manufacturer **DOASENSE GmbH**

Single Registration Number (SRN): **DE-MF-000015367**
Waldhofer Straße 102, 68123 Heidelberg, Germany

that the technical documentation of the product(s) described in the annex complies with the provisions of the Regulation on In-Vitro Diagnostic Medical Devices (EU) 2017/746. The certificate is based on the results of the assessment of the technical documentation according to the Regulation on In-Vitro Diagnostic Medical Devices (EU) 2017/746 Annex IX Chapter II, which are recorded in the report referred to in the annex.

Product: **DOAC Dipstick**

EU Certificate no.: **51551-71-A0-00** Certificate valid from: **2025-02-21**
Certificate valid to: **2030-02-20**

Digitally signed by Andrea Schmidt
Date: 2025.02.21 14:00:43+0100

DEKRA Certification GmbH, Stuttgart, 2025-02-21
Notified Body ID number: 0124

DEKRA Certification GmbH • Handwerkerstraße 15 • D-70565 Stuttgart • www.dekra-certification.de/mesbzprodukte Page 1 of 2

Annex to the EU Certificate no. 51551-71-A0-00

This certificate covers the following device:

Class C, Near patient testing	
Basic UDI-DI: 426055266DipstickH3	Intended Purpose:
Device Name: DOAC Dipstick	The diagnostic test strip DOAC Dipstick is intended for qualitative detection of the absence or presence of direct oral anticoagulants (DOACs: Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, and Rivaroxaban) in human urine by visual identification of colours. The DOAC Dipstick is an in vitro diagnostic test and can be used at the Point of Care (POCT / Near Patient Test) or in the laboratory. The DOAC Dipstick is intended for professional use only.
Model: 0001	
Type: W01010802 Clinical Chemistry, Rapid Test & Point of Care	
Conformity assessment procedure: Annex IX, Chapter II Section 4, and 5.1, and Chapter III	

Change to previous certificate: n.a.

Remark: For the placing on the market of the product(s) referred to above, an additional EU certificate for the assessment of the quality management system in accordance with Annex IX, Chapter I + III is required.

DEKRA Certification GmbH • Handwerkerstraße 15 • D-70565 Stuttgart • www.dekra-certification.de/mesbzprodukte Page 2 of 2

EU Certificate

for the assessment of the quality management system

according to Regulation on In-vitro Diagnostic Medical Devices (EU) 2017/746 Annex IX Chapter I+III

As a Notified Body of the European Union, DEKRA Certification GmbH certifies, that the manufacturer **DOASENSE GmbH**

Single Registration Number (SRN): **DE-MF-000015367**
Waldhofer Straße 102, 68123 Heidelberg, Germany

applies a quality management system according to Annex IX Chapter I+III of the regulation on in-vitro diagnostic medical devices (EU) 2017/746 for the devices listed in the annex. This certificate is based on the assessments listed in No51551-00 and is only valid in conjunction with the successful completion of the annual surveillance audits.

EU Certificate no.: **51551-70-00-00** Certificate valid from: **2025-02-21**
Certificate valid to: **2028-04-04**

Digitally signed by Andrea Schmidt
Date: 2025.02.21 14:00:43+0100

DEKRA Certification GmbH, Stuttgart, 2025-02-21
Notified Body ID: 0124

DEKRA Certification GmbH • Handwerkerstraße 15 • D-70565 Stuttgart • www.dekra-certification.de/mesbzprodukte Page 1 of 2

Annex to the EU Certificate no. 51551-70-00-00

Following device/device categories are included in this certificate:

Class C near-patient test devices
DOAC Dipstick

Intended Purpose:
The diagnostic test strip DOAC Dipstick is intended for qualitative detection of the absence or presence of direct oral anticoagulants (DOACs: Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, and Rivaroxaban) in human urine by visual identification of colours. The DOAC Dipstick is an in vitro diagnostic test and can be used at the Point of Care (POCT / Near Patient Test) or in the laboratory. The DOAC Dipstick is intended for professional use only.

Basic-UDI-DI: 426055266DipstickH3

- Level 1: Class C for near-patient testing
- Level 2: IVR005 Devices intended to be used for monitoring of levels of medicinal products, substances or biological components
- Level 3: W01010802 Clinical Chemistry, Rapid Test + Point-of-Care-Test
- Level 4: 426055266DipstickH3
- Level 5: IVP 3002 In vitro diagnostic devices which require knowledge regarding biochemistry

Change to previous certificate: n.a.

DEKRA Certification GmbH • Handwerkerstraße 15 • D-70565 Stuttgart • www.dekra-certification.de/mesbzprodukte Page 2 of 2

ANHANG:

Weitere Zitate von *DOAC Dipstick* in der internationalen Literatur

Walenga JM

Can We Improve on the Rapid Assessment of Clinically Relevant Levels of Direct Acting Oral Anticoagulants (DOAC)?
Clin Appl Thromb Hemost. 2022 Jan-Dec;28:10760296221096422. doi: 10.1177/10760296221096422.

Lippi G, Favaloro EJ

Pearls and Pitfalls in the Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Semin Thromb Hemost. 2024 Nov;50(8):1114-1122.

Qiao J, Tran MH

Challenges to Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants.

Clin Appl Thromb Hemost. 2024 Jan-Dec;30:10760296241241524. doi: 10.1177/10760296241241524.

Baker P, Platton S, Arachchillage DJ, Kitchen S, Patel J, Riat R, Gomez K; BSH Committee

Measurement of heparin, direct oral anti-coagulants and other non-coumarin anti-coagulants and their effects on haemostasis assays: A British Society for Haematology Guideline.

Br J Haematol. 2024 Oct;205(4):1302-1318.

De Simone B, Chouillard E, Podda M, Pararas N, de Carvalho Duarte G, Fugazzola P, Birindelli A, Coccolini F, Polistena A, Sibilla MG, Kruger V, Fraga GP, Montori G, Russo E, Pintar T, Ansaloni L, Avenia N, Di Saverio S, Leppäniemi A, Lauretta A, Sartelli M, Puzziello A, Carcoforo P, Agnoletti V, Bissoni L, Isik A, Kluger Y, Moore EE, Romeo OM, Abu-Zidan FM, Beka SG, Weber DG, Tan ECTH, Paolillo C, Cui Y, Kim F, Picetti E, Di Carlo I, Toro A, Sganga G, Sganga F, Testini M, Di Meo G, Kirkpatrick AW, Marzi I, deAngelis N, Kelly MD, Wani I, Sakakushev B, Bala M, Bonavina L, Galante JM, Shelat VG, Cobianchi L, Mas FD, Pikoulis M, Damaskos D, Coimbra R, Dhesis J, Hoffman MR, Stahel PF, Maier RV, Litvin A, Latifi R, Biffi WL, Catena F

The 2023 WSES guidelines on the management of trauma in elderly and frail patients.

World J Emerg Surg. 2024 May 31;19(1):18. doi: 10.1186/s13017-024-00537-8.

Schulman S, Bhagirath V, Chan N, Germini F, Ikesaka R, Iorio A, Mithoowani S, Weitz JI, Gross PL

Prothrombin complex concentrate for emergency surgery in patients on oral Xa-inhibitors.

J Thromb Haemost. 2024 Oct;22(10):2761-2766.

Weber C, Rigby A, Lip GYH

Thrombosis and Haemostasis 2024 Editors' Choice Papers.

Thromb Haemost. 2025 Jan;125(1):85-91.

Tripodi A, Marchetti M, Scalabrino E

Direct oral anticoagulants measurement: when is it necessary?

Blood Transfus. 2025 Jan;23(1):55-58.

Callaly E, Tjahyadi J, Yin V, Holland B, Dewey H, Borosak M, Choi PMC

Results of rapid plasma direct oral anticoagulant levels greatly expand stroke thrombolysis eligibility: evidence from real-world implementation.

Intern Med J. 2025 Apr;55(4):664-668.

Ten Cate H

The wonders of anticoagulation.

Front Cardiovasc Med. 2025 Jan 13;11:1517109. doi: 10.3389/fcvm.2024.1517109.

Menichelli D, Pannunzio A, Baldacci E, Cammisotto V, Castellani V, Mormile R, Palumbo IM, Chistolini A, Violi F, Harenberg J, Pastori D, Pignatelli P

Plasma Concentrations of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Different Degrees of Obesity.

Clin Pharmacokinet. 2025 Mar;64(3):453-462.

Mithoowani S, Tan CW, Siegal DM

Measuring Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Levels: Applications, Limitations, and Future Directions.

Int J Lab Hematol. 2025 Apr 22. doi: 10.1111/ijlh.14483.

Kumar, Mandeep, Oprea, Adriana D

Perioperative Anticoagulation: Considerations Impacting Outcomes.

International Anesthesiology Clinics 2025, 63(2):44-53.