

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre
Erkrankungen

**Point-of-Care-Testung der Blutgerinnung
bei Therapie mit Edoxaban**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sonnleitner, Matthias Johannes

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Poli

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Roder

Tag der Disputation: 21.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	XI
Abkürzungsverzeichnis.....	XII
1 Einleitung.....	1
1.1 Indikationen für orale Antikoagulation	1
1.1.1 Vorhofflimmern	1
1.1.2 Herzklappenersatz.....	1
1.1.3 Venöse Thromboembolien.....	2
1.2 Möglichkeiten der oralen Antikoagulation.....	3
1.2.1 Vitamin-K-Antagonisten	3
1.2.2 Direkte Orale Antikoagulantien	4
1.2.3 Vitamin-K-Antagonisten versus Direkte Orale Antikoagulantien	5
1.3 Notfälle unter oraler Antikoagulation	6
1.3.1 Notoperation	6
1.3.2 Blutung	6
1.3.3 Schlaganfall	7
1.4 Gerinnungsdiagnostik im Notfall.....	8
1.4.1 Behandlungsgrenzwerte	8
1.4.2 Gerinnungsdiagnostik unter Vitamin-K-Antagonisten	9
1.4.3 Gerinnungsdiagnostik unter Direkten Oralen Antikoagulantien	10
1.4.3.1 Labortests	10
1.4.3.2 Point-of-Care-Tests.....	10
1.4.4 Labortests versus Point-of-Care-Tests	11
1.5 Fragestellung	12

2	Material und Methoden	13
2.1	Studie und Ethikvotum	13
2.2	Verblindung	13
2.3	Patientenkollektiv	14
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.3.2	Erfasste Daten	14
2.4	Ablauf der Probenentnahmen	15
2.5	Gerinnungstests	16
2.6	Statistische Auswertung	17
3	Ergebnisse	20
3.1	Studienpopulation	20
3.2	Testergebnisse	23
3.3	Ergebnisse der Point-of-Care-Tests	25
3.3.1	Zeitlicher Verlauf der Point-of-Care-Test-Ergebnisse	25
3.3.2	Grafische Darstellung der diagnostischen Güte der Point-of-Care-Tests	27
3.3.3	Grafische Darstellung der Receiver Operating Characteristics	30
3.3.4	Diagnostische Genauigkeit der Point-of-Care-Tests beim Ausschluss therapierelevanter Schwellenwerte	32
3.3.5	Edoxaban-Konzentrationen bei unterschiedlichen Point-of-Care-Test-Grenzwerten	35
3.4	Ergebnisse der laborbasierten Anti-Xa-Aktivitätstests	37
3.4.1	Zeitlicher Verlauf der Ergebnisse der Anti-Xa-Aktivitätstests	37
3.4.2	Grafische Darstellung der diagnostischen Güte der Anti-Xa-Aktivitätstests	38
3.4.3	Grafische Darstellung der Receiver Operating Characteristics	40

3.4.4	Diagnostische Genauigkeit der Anti-Xa-Aktivitätstests beim Ausschluss therapierelevanter Schwellenwerte	41
3.4.5	Edoxaban-Konzentrationen bei unterschiedlichen Grenzwerten der Anti-Xa-Aktivitätstests	43
3.5	Ergebnisse der Standardgerinnungstests	44
3.5.1	Zeitlicher Verlauf der Ergebnisse der Standardgerinnungstests ...	44
3.5.2	Grafische Darstellung der diagnostischen Güte der Standardgerinnungstests	45
3.5.3	Grafische Darstellung der Receiver Operating Characteristics.....	47
3.5.4	Diagnostische Genauigkeit der Standardgerinnungstests beim Ausschluss therapierelevanter Schwellenwerte	48
3.5.5	Edoxaban-Konzentrationen bei unterschiedlichen Grenzwerten der Standardgerinnungstests	50
4	Diskussion	51
4.1	Point-of-Care-Tests	51
4.2	Anti-Xa-Aktivitätstests	54
4.3	Standardgerinnungstests	55
4.4	Stärken und Limitationen.....	56
4.5	Empfohlenes Vorgehen bei Notfällen unter Edoxaban.....	57
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis.....	61
7	Anhang	71
7.1	Anhang 1: Case Report Form	71
7.2	Anhang 2: Informationsblatt für Patientinnen/Patienten	78
7.3	Anhang 3: Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie.....	82

7.4	Anhang 4: Informationen und Einwilligungserklärung zur Verarbeitung von erhobenen Daten bei wissenschaftlichen Untersuchungen.....	84
8	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	86
9	Veröffentlichung	87
10	Danksagung	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkort der oralen Antikoagulantien in der Gerinnungskaskade (modifiziert nach Mekaj et al., 2015).....	4
Abbildung 2: Berechnung der statistischen Maßzahlen (Trevethan, 2017)	20
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und CoaguChek® XS Pro-INR-Wert (s. auch (Härtig et al., 2020)).....	25
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und Hemochron® Jr. Signature+-INR-Wert.....	25
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und Hemochron® Jr. Signature+-ACT+-Wert.....	26
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und Hemochron® Jr. Signature+-ACT-LR-Wert.....	26
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und Hemochron® Jr. Signature+-aPTT-Wert.....	26
Abbildung 8: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und CoaguChek® XS Pro-INR-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapielevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2 (s. auch (Härtig et al., 2020)).....	28
Abbildung 9: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-INR-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapielevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2	28
Abbildung 10: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-ACT+-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapielevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2	29
Abbildung 11: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-ACT-LR-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapielevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2	29
Abbildung 12: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-aPTT-Werten; Diagnostische Güte bei	

verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2	30
Abbildung 13: Receiver Operating Characteristics der POCT bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban (s. auch (Härtig et al., 2020))	31
Abbildung 14: Receiver Operating Characteristics der POCT bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban (s. auch (Härtig et al., 2020))	31
Abbildung 15: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des CoaguChek® XS Pro-INR-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban (s. auch (Härtig et al., 2020)).....	35
Abbildung 16: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-INR-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban.....	35
Abbildung 17: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-ACT+-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban.....	36
Abbildung 18: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-ACT-LR-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban.....	36
Abbildung 19: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-aPTT-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban.....	36
Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und den Ergebnissen der unkalibrierten AXA.....	37
Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und den Ergebnissen der kalibrierten AXA.....	37
Abbildung 22: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und den Werten der unkalibrierten AXA; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2 ..	38
Abbildung 23: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und den Werten der kalibrierten AXA; Diagnostische Güte bei verschiedenen	

Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Darstellung des gesamten Datenbereichs, Erläuterung s. 3.3.2	39
Abbildung 24: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und den Werten der kalibrierten AXA; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Auszug aus Datenbereich, Erläuterung s. 3.3.2.....	39
Abbildung 25: Receiver Operating Characteristics der AXA bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban.....	40
Abbildung 26: Receiver Operating Characteristics der AXA bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban.....	41
Abbildung 27: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung von unkalibrierten AXA je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban	43
Abbildung 28: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung von kalibrierten AXA je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban	43
Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und INR-Wert.....	44
Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und aPTT-Wert.....	44
Abbildung 31: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und INR-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2	45
Abbildung 32: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und aPTT-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2	46
Abbildung 33: Receiver Operating Characteristics der Standardgerinnungstests bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban.....	47
Abbildung 34: Receiver Operating Characteristics der Standardgerinnungstests bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban	47

Abbildung 35: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des INR -Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban.....	50
Abbildung 36: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des aPTT - Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban.....	50
Abbildung 37: Empfohlenes Vorgehen bei Notfällen unter Edoxaban (s. auch (Härtig et al., 2020))	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Obergrenzen der Normalwerte der verwendeten Tests (ULN)	19
Tabelle 2: Zusammenfassung der erfassten Screeningdaten (s. auch (Härtig et al., 2020))	21
Tabelle 3: Standardlaborparameter bestimmt zum Zeitpunkt der ersten Abnahme (s. auch (Härtig et al., 2020))	22
Tabelle 4: Anzahl an Proben mit Edoxaban-Konzentration über und unter dem Grenzwert (s. auch (Härtig et al., 2020))	24
Tabelle 5: Statistische Maßzahlen der POCT bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020)).....	33
Tabelle 6: Statistische Maßzahlen der POCT bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020)).....	34
Tabelle 7: Statistische Maßzahlen der AXA bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020)).....	42
Tabelle 8: Statistische Maßzahlen der AXA bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020)).....	42
Tabelle 9: Statistische Maßzahlen der Standardgerinnungstests bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020))	48
Tabelle 10: Statistische Maßzahlen der Standardgerinnungstests bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020))	49

Abkürzungsverzeichnis

ACT+	Activated Clotting Time +
ACT-LR	Activated Clotting Time – Low Range
ALT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area under the ROC-Curve
AXA	Anti-Xa-Aktivitätstest(s)
BMI	Body-Mass-Index
CC	CoaguChek® XS Pro
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C-reaktives Protein
DOAK	Direkte Orale Antikoagulantien
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HC	Hemochron® Jr. Signature+
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LQ	Likelihood-Quotient
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MP	Misprediction Percentage
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
POCT	Point-of-Care-Test(s)
PT	Prothrombinzeit
ROC	Receiver Operating Characteristics
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
UFH	Unfraktioniertes Heparin

ULN

Upper Limit of Normal

UPLC-MS/MS

Ultra Performance Liquid

Chromatography - Tandem Mass

Spectrometer

VKA

Vitamin-K-Antagonisten

1 Einleitung

1.1 Indikationen für orale Antikoagulation

Erkrankungen wie das Auftreten venöser Thromboembolien, Vorhofflimmern und der Zustand nach Herzklappenersatz sind die Hauptindikationen für eine orale Antikoagulation. (Altiok und Marx, 2018)

1.1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern stellt die häufigste therapierelevante Herzrhythmusstörung des Menschen dar und betrifft ca. drei Prozent der erwachsenen Bevölkerung. Die Prävalenz dieser Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu. Bei 80- bis 89-Jährigen liegt die Prävalenz bei 19,4 % und bei über 90-Jährigen sogar bei 22,9 %. (Björck et al., 2013, Go et al., 2001) Dabei sind unkoordinierte Flimmerbewegungen des Vorhofs und die dadurch entstehende Stase des Blutes, insbesondere im sogenannten linken Vorhofohr, einer der ursächlichen Pathomechanismen für die Bildung von Thromben (Kamel et al., 2016). Dies birgt die Gefahr von Embolien, wie z.B. ischämischen Schlaganfällen, sobald jene Thromben in den arteriellen Kreislauf abgeschwemmt werden. Um der Bildung von Thromben und konsekutiven Embolien vorzubeugen, sollte eine Behandlung mit Antikoagulantien erfolgen. (Hart et al., 2007, Danese et al., 2014)

1.1.2 Herzklappenersatz

In Ländern mit hohem Einkommen haben Schädigungen der Herzklappen aufgrund von rheumatischem Fieber in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen. Gleichzeitig nehmen durch ein Älterwerden der Gesellschaft degenerative Klappenveränderungen zu. (Coffey et al., 2016) Dadurch entstandene Insuffizienzen oder Stenosen stellen eine hämodynamische Belastung des Herzens dar. Bleiben diese Pathologien untherapiert, kann sich daraus nach Erschöpfung adaptiver Prozesse, wie der Hypertrophie des Myokards, letztendlich eine Herzinsuffizienz entwickeln. (Mann, 1991) Neben einer konservativ-medikamentösen Therapie besteht die Möglichkeit

offen chirurgisch oder interventionell über einen Herzkatheter Klappen zu reparieren oder zu ersetzen. Beim Ersatz einer Herzklappe finden je nach Indikation biologische oder mechanische Prothesen Verwendung. (Baumgartner et al., 2017) Da diese, wie alle in die Blutstrombahn eingebrachten Fremdkörper, thrombogenes Material darstellen, muss in beiden Fällen unterschiedlich lange eine orale Antikoagulation erfolgen (Dangas et al., 2016).

1.1.3 Venöse Thromboembolien

Venöse Thromboembolien stellen eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität dar (Kröger et al., 2014). Die jährliche Inzidenz pro 1.000 Einwohner liegt zwischen 0,75 und 2,69 und nimmt mit steigendem Alter zu. So liegt die Prävalenz auf 1000 Patienten betrachtet bei den unter 65-Jährigen bei 2,3, wohingegen sie in der Altersgruppe der über 65-Jährigen auf 13,8 ansteigt. (Raskob et al., 2014) Laut Rudolf Virchow führt die Trias aus Verlangsamung des Blutstroms, Veränderungen der Gefäßwand und einer veränderten Zusammensetzung des Blutes zu einer erhöhten Thromboseneigung (Chung und Lip, 2003). Ausgehend von diesen pathophysiologischen Überlegungen konnten Risikofaktoren für venöse Thromboembolien identifiziert werden, zu denen auszugsweise Immobilisation, große Operationen, eine Medikation mit oralen Kontrazeptiva, aktive Krebserkrankungen und zunehmendes Alter gehören. (Anderson und Spencer, 2003) Neben den möglichen lokalen Folgen einer Thrombose wie dem postthrombotischen Syndrom ist eine gefürchtete Komplikation die Verschleppung von Thrombusmaterial in zentralvenöse Kreislaufabschnitte und eine dadurch entstehende Lungenarterienembolie mit einhergehender kardialer Dekompensation bis hin zu plötzlichem Tod (Giordano et al., 2017). Um ein Wachstum des Thrombus sowie eine mögliche Embolisation zu verhindern, sollte je nach Genese der venösen Thromboembolie eine unterschiedlich lange orale Antikoagulation erfolgen (Wells et al., 2014).

1.2 Möglichkeiten der oralen Antikoagulation

1.2.1 Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten (VKA), wie Phenprocoumon oder Warfarin, sind bereits seit Jahrzehnten etablierte Medikamente zur oralen Antikoagulation (De Caterina et al., 2013). Aus dieser Wirkstoffgruppe wird in Deutschland Phenprocoumon am häufigsten verwendet (Le Heuzey et al., 2014). Diese Substanzen hemmen über die Interaktion mit dem Vitamin-K-Stoffwechsel die Synthese der funktionstüchtigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber (siehe Abbildung 1) (de Boer-van den Berg et al., 1986, Whitton et al., 1978). Da die Synthese gehemmt wird und somit die im Blut noch vorhandenen Faktoren gerinnungsaktiv sind, setzt die antikoagulatorische Wirkung der VKA erst verzögert ein (Weiss et al., 1987, Zivelin et al., 1993). Daher sollte bei Patienten, die eine unverzügliche Gerinnungshemmung benötigen, die Therapie anfangs mit beispielsweise Heparin begleitet werden. (De Caterina et al., 2013) Aufgrund von multiplen Medikamenteninteraktionen, dem Einfluss des mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin K (Holbrook et al., 2005) und eines möglichen Polymorphismus der Gene, die für die Verstoffwechslung und Wirkung dieser Medikamente zuständig sind (Aithal et al., 1999, D'Andrea et al., 2005, Stehle et al., 2008), gibt es starke Schwankungen in der Dosis-Wirkungsbeziehung intra- und interindividuell. Dies hat zur Folge, dass bei Therapie mit VKA die antikoagulatorische Wirkung regelmäßig überwacht werden muss, um Dosisanpassungen vorzunehmen. (De Caterina et al., 2013, Ansell et al., 2008) Ziel dabei ist es, zu niedrige oder zu hohe Konzentrationen zu verhindern und somit die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen oder Blutungen zu minimieren (Merli und Tzanis, 2009).

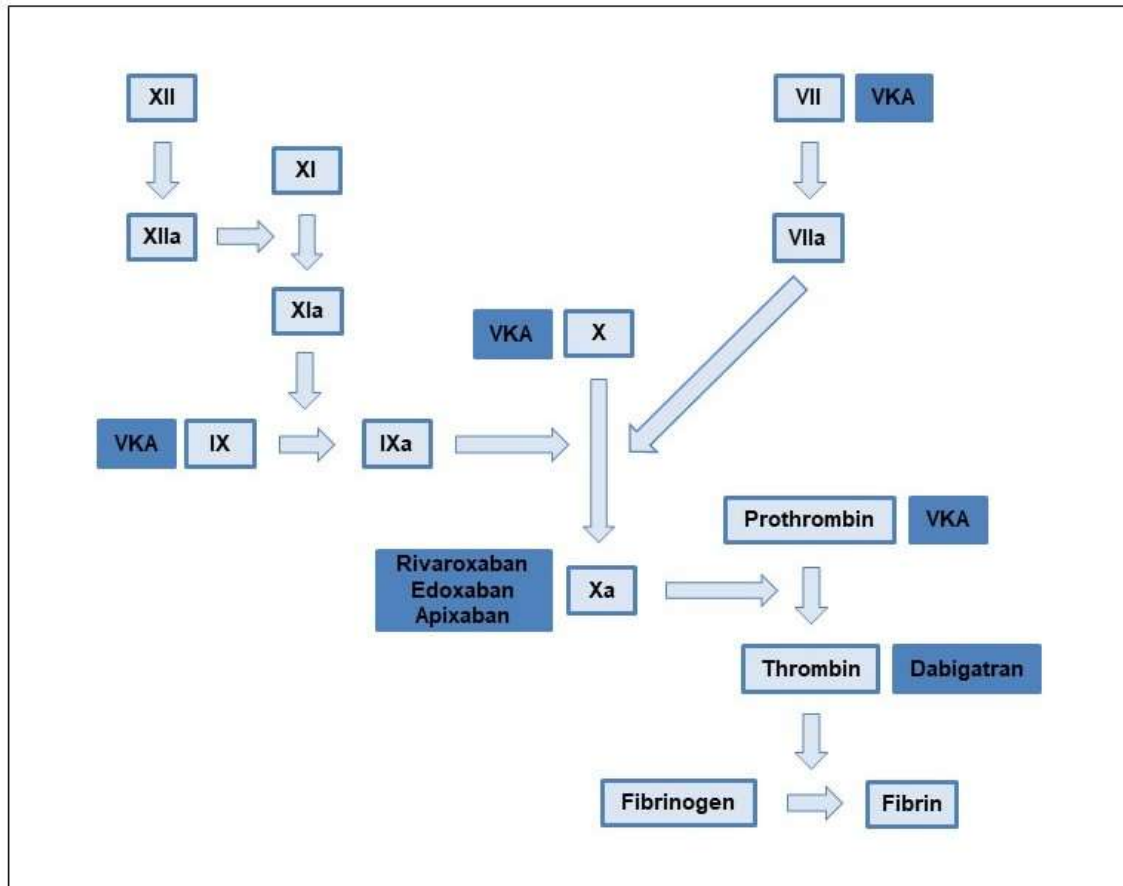


Abbildung 1: Wirkort der oralen Antikoagulantien in der Gerinnungskaskade (modifiziert nach Mekaj et al., 2015)

1.2.2 Direkte Orale Antikoagulantien

Vor wenigen Jahren wurde die Gruppe der oralen Antikoagulantien um mehrere Wirkstoffe erweitert. Dazu gehören der direkte Thrombininhibitor Dabigatran, sowie die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, welche als Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK) bezeichnet werden. (EMA, 2019d, EMA, 2019b, EMA, 2019e, EMA, 2019a, Barnes et al., 2015a) Diese hemmen nicht wie VKA die Synthese, sondern direkt die aktivierten Gerinnungsfaktoren und somit die Blutgerinnung. (siehe Abbildung 1) Der gerinnungshemmende Effekt setzt bereits nach ein bis vier Stunden ein, fällt aber aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeiten auch schnell wieder ab. Aufgrund starker Korrelation des Plasmaspiegels mit der antikoagulatorischen Wirkung und weniger Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten als VKA,

lässt sich der gerinnungshemmende Effekt sicher vorhersagen, was ein festes Dosisregime erlaubt und somit auch keiner routinemäßigen Gerinnungskontrollen bedarf. (Dempfle, 2014) Jedoch muss je nach Präparat die Standarddosis abhängig von Alter, Körpergewicht, Nierenfunktion, Begleitmedikation und Indikation reduziert werden. (Steffel et al., 2018, EMA, 2019d, EMA, 2019b, EMA, 2019e, EMA, 2019a)

1.2.3 Vitamin-K-Antagonisten versus Direkte Orale Antikoagulantien

In den letzten Jahren hat die Verschreibung von oralen Antikoagulantien allgemein zugenommen. Dabei konnte ein deutlicherer Zuwachs bei der Verwendung von DOAK verzeichnet werden. (Camm et al., 2017, Barnes et al., 2015b) Trotz zahlreicher und sich stetig erweiternder Indikationsgebiete für DOAK bleiben Erkrankungen wie valvuläres Vorhofflimmern, aggressive Thrombophilien, wie ein Antiphospholipidsyndrom, oder der Zustand nach Herzklappenersatz mit einem mechanischem Graft Domäne der VKA (EMA, 2019d, EMA, 2019b, EMA, 2019e, EMA, 2019a, Skeith, 2018). DOAK konnten in großen randomisierten kontrollierten Studien ihre Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin unter Beweis stellen, wobei gleichzeitig abhängig von Medikament und Dosierung weniger oder gleich viele Blutungen auftraten (Connolly et al., 2009, Giugliano et al., 2013, Granger et al., 2011, Patel et al., 2011). Dieses Effektivitäts- und Sicherheitsprofil konnte in einer rezenten Studie mit Daten aus dem klinischen Alltag belegt werden (z.B. (Ntaios et al., 2017)). DOAK weisen weiterhin eine Reihe von Vorteilen gegenüber VKA auf. Dazu gehören unter anderem das rasche An- und Abklingen der antikoagulatorischen Wirkung, weniger Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen, vorhersagbare pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften, sowie die fehlende Notwendigkeit einer routinemäßigen Therapieüberwachung. Als nachteilig kann man die höheren Kosten und die noch geringere Routine im Umgang mit diesen Medikamenten betrachten. Ebenso bestehen gewisse Probleme beim Monitoring in Notfallsituationen. DOAK werden, im Gegensatz zu VKA, je nach Präparat in unterschiedlichem Ausmaß renal eliminiert, was bei Auftreten einer Niereninsuffizienz die Gefahr der Akkumulation erhöht. (Mekaj

et al., 2015, Chan et al., 2016) Eine vergessene Einnahme unter der Therapie mit VKA geht mit einem geringeren thromboembolischen Risiko einher, verglichen mit DOAK. Aufgrund der längeren Halbwertszeiten der VKA bleibt eine Restwirkung der Antikoagulation länger bestehen. (Obamiro et al., 2016, Raparelli et al., 2017)

1.3 Notfälle unter oraler Antikoagulation

1.3.1 Notoperation

Bei notfallmäßigen Eingriffen unter oraler Antikoagulation müssen verschiedene Maßnahmen ergriffen werden, die dem antikoagulatorischen Effekt dieser Medikamente entgegenwirken. Diese sind abhängig von der Dringlichkeit des Eingriffs, sowie von Art und Ausmaß der Gerinnungshemmung. (Sachs, 2018) Aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften stellt bei Eingriffen unter DOAK, sofern möglich, Zuwarten eine Option dar, um die Gerinnung des Patienten zu normalisieren. Nach einer entsprechenden Einnahmepause (24 - 96 Stunden) ist abhängig von Nierenfunktion, Alter sowie Begleitmedikation mit einer Wiederherstellung der Gerinnungsfähigkeit zu rechnen. (Steffel et al., 2018, Levi et al., 2011) Treten Notfälle unter VKA auf, ist eine abwartende Haltung aufgrund ihrer längeren Halbwertszeiten nicht möglich. Bei sehr zeitkritischen Eingriffen, die der sofortigen chirurgischen Intervention bedürfen, können pharmakologische Maßnahmen ergriffen werden, um die Wirkung der Antikoagulantien aufzuheben und möglichen Blutungskomplikationen entgegenzuwirken. (siehe 1.3.2 Blutung) (Sachs, 2018, Nowak und Unterberg, 2018)

1.3.2 Blutung

Eine Therapie mit oralen Antikoagulantien weist im Allgemeinen, ungeachtet des Wirkstoffes, ein gewisses Blutungsrisiko auf (Eek et al., 2018). Am gefürchtetsten dabei sind intrakranielle Blutungen. (Piran und Schulman, 2019, Villines und Peacock, 2016) Je nach Wirkstoffgruppe stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, um die Blutgerinnung wiederherzustellen. Generell

sollte die Zufuhr des jeweiligen Medikaments unterbrochen werden. (Frontera et al., 2016) Zur Normalisierung der Gerinnung unter Therapie mit VKA können Vitamin K (DeZee et al., 2006), gefrorenes Frischplasma und Faktorenkonzentrate (Prothrombinkomplex bestehend aus den Faktoren II, VII, IX und X) verwendet werden (Sin et al., 2016, Yasaka et al., 2002, Frontera et al., 2016), wobei letztere dem Frischplasma überlegen sind (Steiner et al., 2016). Bei der Antikoagulation mit DOAK stellen Faktorenkonzentrate (Tornkvist et al., 2018) oder bei Auftreten der Blutung innerhalb von zwei Stunden nach letzter Einnahme auch die Verwendung von Aktivkohle (Wang et al., 2014) mögliche, aber suboptimale Therapieoptionen ohne sichere Wirkung dar (Majeed et al., 2017, Gerner et al., 2018). Wird Dabigatran verwendet, sollte idealerweise Idarucizumab, ein monoklonaler Antikörper, welcher mit hoher Affinität Dabigatran bindet und den antikoagulatorischen Effekt neutralisiert, appliziert werden (Frontera et al., 2016, EMA, 2018, Pollack et al., 2017). Für Blutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren eignet sich Andexanet alfa, um den Effekt dieser Wirkstoffe zu antagonisieren (Connolly et al., 2019). Aufgrund der einem normalen Faktor-Xa ähnlichen, jedoch gerinnungsunfähigen Struktur bindet es die im Blut vorhandenen Anti-Xa-Antikoagulantien und ermöglicht in kurzer Zeit wieder eine Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Durch den großen Nutzen in Blutungssituationen unter Faktor-Xa-Inhibitoren erhielt dieses Medikament vorläufig eine auflagengebundene Zulassung. Die Sicherheit dieses Wirkstoffes wird weiterhin überprüft. (Connolly et al., 2019, EMA, 2019c)

1.3.3 Schlaganfall

Als Schlaganfall bezeichnet man akut auftretende neurologische Defizite, deren Ursache eine Störung der zerebralen Durchblutung oder ein intrakranielles Blutungsgeschehen sein können. So unterscheidet man zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen. Bereits bei Verdacht auf einen Schlaganfall müssen schnellstmöglich diagnostische Schritte unternommen werden, um weitere therapeutische Maßnahmen planen zu können. (Hennerici und Kern, 2017) Alle zeitkritischen Bemühungen in Diagnostik und Therapie des ischämischen Schlaganfalls zielen darauf ab, die

Versorgung der Penumbra zu sichern und ihre Funktion wiederherzustellen. Dieses unterversorgte Gewebe, welches reversibel geschädigt, aber im Begriff ist unterzugehen, kann bei zeitnaher Wiederherstellung seiner Versorgung erhalten werden und seine Funktion wieder ausüben. (Ebinger et al., 2009) Dazu hat sich im Falle eines ischämischen Schlaganfalls eine intravenöse Lysebehandlung bewährt (Hacke et al., 2008, The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Nach radiologischem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung sollten weitere Kontraindikationen für eine Thrombolyse überprüft werden. Dazu gehört unter anderem die Therapie mit DOAK oder mit VKA. Eine Lysebehandlung darf bei Einnahme von DOAK nur begonnen werden, wenn die Plasmakonzentration – je nach Leitlinie – entweder < 30 ng/ml (Ahmed et al., 2019) oder < 50 ng/ml (Touzé et al., 2018) ist; bei VKA sollte der INR-Wert (International Normalized Ratio) des Patienten bei 1,7 oder darunter liegen. (Powers et al., 2018, Ringleb et al., 2016, Mazya et al., 2013, Xian et al., 2012) Eine Behandlung mit genannten Substanzen sollte so schnell wie möglich ausgeschlossen werden, da jede Verzögerung der Lysetherapie mit schlechterem Outcome einhergeht (Emberson et al., 2014, Saver, 2006).

1.4 Gerinnungsdiagnostik im Notfall

In Notfallsituationen ist deshalb eine schnelle und valide Aussage bezüglich der Gerinnungssituation des Patienten nötig. Nur mit dem Wissen, ob ein antikoagulatorischer Effekt besteht, können, wenn nötig, antagonistische oder thrombolytische Substanzen verabreicht sowie invasive Maßnahmen ergriffen werden. (Reiffel et al., 2016, Celenza und Skinner, 2011, Drouet et al., 2016)

1.4.1 Behandlungsgrenzwerte

Bei Verwendung von VKA stellen ein INR von 1,3 für neurochirurgische und ein INR von 1,5 für sonstige chirurgische Eingriffe die therapielevanten Schwellenwerte dar (Lapostolle et al., 2018, Sachs, 2018). Unter Therapie mit DOAK gilt laut mehrerer Autoren eine Konzentration unterhalb von 30 ng/ml als sicher für eine intravenöse Thrombolyse und invasive chirurgische

Maßnahmen. Ebenso sollte im Falle einer intrazerebralen Blutung bei Plasmaspiegeln oberhalb dieses Wertes eine Antagonisierung eingeleitet werden. (Ahmed et al., 2017, Drouet et al., 2016, Pernod et al., 2013) Entsprechend Touzé et al. kann bis zu einem Plasmaspiegel von 50 ng/ml lysiert werden (Touzé et al., 2018), und erst ab diesem Wert sollen antagonistische Substanzen bei Blutung verabreicht werden (Levy et al., 2016). In früheren Arbeiten wurden zum Teil höhere Plasmaspiegel vorgeschlagen (Steiner et al., 2013). Grenzwerte, die in prospektiven Studien ermittelt wurden, fehlen bis jetzt.

1.4.2 Gerinnungsdiagnostik unter Vitamin-K-Antagonisten

Die Prothrombinzeit (PT) wird durch die VKA-induzierte Reduktion der Gerinnungsfaktoren II, VII und X beeinflusst. Somit spiegelt sich der antikoagulatorische Effekt dieser Medikamente in einer Verlängerung dieses Testwerts wider. (De Caterina et al., 2013, Hirsh et al., 2001) Da die PT sehr stark von den verwendeten Geräten und Reagenzien abhängt, hat sich zum Monitoring der Therapie mit VKA die Berechnung des INR-Wertes etabliert (Poller, 1964, Tange et al., 2014, Woodhams et al., 1999). Dieser wird ausgehend von der PT des Patienten abgeleitet und ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zwischen verschiedenen Laboren (Hart et al., 2016, Hirsh und Poller, 1994). Point-of-Care-Tests (POCT) stellen eine mögliche Alternative zur herkömmlichen INR-Messung im Zentrallabor dar (Christensen und Larsen, 2012, Medical Advisory Secretariat, 2009, Kalçık et al., 2017), da sie in kürzerer Zeit und mit geringerem Aufwand den INR-Wert aus einer Blutprobe des Patienten bestimmen können (Barcellona et al., 2017). Besonders in Notfallsituationen kann sich dieser Zeitvorteil als günstig erweisen (Moffat und Lewis, 2017, Beynon et al., 2014, Beynon et al., 2015, Rizos et al., 2009).

1.4.3 Gerinnungsdiagnostik unter Direkten Oralen Antikoagulantien

1.4.3.1 Labortests

Da DOAK zentrale Elemente der Gerinnungskaskade (i.e. entweder das Thrombin (Faktor IIa) oder den Faktor Xa, siehe Abbildung 1) hemmen, beeinflussen sie in unterschiedlichem Ausmaß auch die Standardgerinnungstests (globale Gerinnungstests) wie PT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Thrombinzeit (Hart et al., 2016). Diese Beeinträchtigung hängt unter anderem sehr stark von dem Medikament an sich, vom zeitlichen Abstand zwischen Probenentnahme und letzter DOAK-Einnahme sowie von der Sensitivität des im jeweiligen Labor verwendeten Testreagenz ab. Dabei muss bedacht werden, dass unter Beachtung eben genannter Limitationen und Bedingungen eher ein qualitativer Nachweis anstatt einer genauen quantitativen Messung möglich ist. (Hart et al., 2016, Douxfils et al., 2018, Eby, 2013, Testa et al., 2016) So schließt zum Beispiel eine normwertige Thrombinzeit unter Therapie mit Dabigatran eine relevante Konzentration des Medikaments aus (van Ryn et al., 2010). Um die Medikamentenspiegel quantitativ einordnen zu können, sind kalibrierte, chromogene Anti-Faktor-Xa-Tests für die Xa-Inhibitoren (Dale et al., 2016) und die kalibrierte verdünnte Thrombinzeit für Dabigatran (Douxfils et al., 2015) geeignet. Als Goldstandard zur exakten Konzentrationsbestimmung der DOAK im Plasma des Patienten gilt allerdings die im klinischen Alltag nicht verfügbare Massenspektrometrie (Douxfils und Gosselin, 2017).

1.4.3.2 Point-of-Care-Tests

In mehreren Arbeiten wurde gezeigt, dass (kommerziell verfügbare) globale Gerinnungs-POCT in unterschiedlichem Ausmaß durch DOAK beeinflusst werden, dabei jedoch gewisse Limitationen bestehen. Abhängig von verwendetem Test können bestimmte Aussagen zum Vorliegen von DOAK getroffen werden. Fontana et al. untersuchten dies für mehrere POCT-Systeme unter der Therapie mit Rivaroxaban. Dabei zeigten sich die Messwerte von einigen Tests bei Vorliegen von Spitzenspiegeln erhöht und konnten dabei mit

hoher Sensitivität das Vorliegen von Rivaroxaban nachweisen. Eine genaue Konzentrationsbestimmung konnte jedoch nicht erfolgen. (Fontana et al., 2017) Ebner et al. zeigten, dass mit Hilfe des Hemochron®-Signature-Messgerätes relevante Dabigatran- und Rivaroxaban-Konzentrationen ausgeschlossen werden können. Für Apixaban bestand keine Korrelation. (Ebner et al., 2017b) Ebenso erwies sich das CoaguChek® XS Pro-System als geeignet zum Ausschluss von relevanten Rivaroxaban-Konzentrationen im Blut des Patienten. Für Dabigatran und Apixaban war dies nicht möglich. (Ebner et al., 2015)

1.4.4 Labortests versus Point-of-Care-Tests

Bei Patienten, die mit VKA behandelt werden, konnten POCT ihre Zuverlässigkeit beim Monitoring des antikoagulatorischen Effekts unter Beweis stellen. Sie bieten verglichen mit Messungen im Zentrallabor einen deutlichen Zeitgewinn. (Green et al., 2008, Nusa et al., 2013, Rattanabannakit et al., 2011, Beynon et al., 2014) Walter et al. konnten zeigen, dass sich bei Verwendung von POCT, verglichen mit Messungen im Zentrallabor, die Zeit zwischen Krankenhausaufnahme und Therapieentscheidung bezüglich Lyse beinahe halbiert. Dies konnte auf den nicht mehr nötigen Transport ins Zentrallabor, die schnellere Analyse und die direktere Ergebnismitteilung zurückgeführt werden. (Walter et al., 2011) Ebenso beschreiben Rizos et al., dass bei Verwendung von POCT zur Bestimmung des INR-Wertes des Patienten die Zeit bis zur Einleitung der Thrombolyse um durchschnittlich 28 Minuten reduziert werden kann (Rizos et al., 2009). Für die Anwendung von POCT unter DOAK gibt es wie oben aufgeführt sehr unterschiedliche, jedoch zum Teil vielversprechende Ergebnisse, dass diese (eigentlich nicht für die Messung von DOAK gedachten) POCT zumindest qualitative Aussagen über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein relevanter DOAK-Plasmakonzentrationen ermöglichen.

1.5 Fragestellung

Es wurde gezeigt, dass in Notfällen eine schnelle und valide Aussage über den Gerinnungsstatus und somit auch über das mögliche Vorhandensein von oralen Antikoagulantien im Blut des Patienten benötigt wird. Für VKA und einige DOAK stellen POCT eine verlässliche und schnellere Alternative zu Messungen im Zentrallabor dar. So können die weit verbreiteten und im klinischen Alltag etablierten Point-of-Care-Geräte CoaguChek® XS Pro (CC) und Hemochron® Signature zum Ausschluss von relevanten Konzentrationen von Dabigatran und Rivaroxaban benutzt werden (Ebner et al., 2017b, Ebner et al., 2015). Für Edoxaban fehlten bis jetzt derartige Untersuchungen. Daraus ergibt sich die Fragestellung dieser Dissertation:

Eignen sich die Point-of-Care-Systeme CoaguChek® XS Pro und Hemochron® Jr. Signature+ (HC) zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss klinisch relevanter Edoxaban-Konzentrationen im Blut des Patienten?

Dies wurde unter folgenden Gesichtspunkten geprüft:

- Stärke der Korrelation zwischen den Ergebnissen erzielt mit den beiden genannten Point-of-Care-Messgeräten und der Edoxaban-Plasmakonzentration bestimmt durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (Ultra Performance Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometer, UPLC-MS/MS)
- Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der POCT zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss von klinisch relevanten Edoxaban-Plasmakonzentrationen anhand von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert, Likelihood-Quotient (LQ), einem Prozentsatz an falschen Vorhersagen (Misprediction Percentage, MP), Receiver Operating Characteristics (ROC) und der Fläche unter ROC-Kurven (Area under the ROC-Curve, AUROC)

Weitere Fragestellungen:

- Überprüfung der Stärke der Korrelation zwischen validierten Standardlabortests, wie kalibrierten und unkalibrierten Anti-Xa-Aktivitätstests (AXA), INR-Wert, aPTT, und der Edoxaban-Plasmakonzentration bestimmt durch UPLC-MS/MS sowie der Möglichkeit, relevante Edoxaban-Plasmakonzentrationen nachzuweisen beziehungsweise auszuschließen

2 Material und Methoden

2.1 Studie und Ethikvotum

Die Erhebung der Daten dieser Arbeit erfolgte prospektiv, nicht-randomisiert, verblindet im Rahmen der Observationsstudie SPOCT-NOAC I (Identifizier: NCT02825394) mit dem Titel „Spezifische Schnelltestung der Blutgerinnung bei Behandlung mit direkten oralen Antikoagulantien I“ im Zeitraum von Oktober 2016 bis Mai 2017 in der Abteilung für Neurologie und Schlaganfall und in der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Tübingen. Dieses Vorgehen am Menschen wurde von der Ethikkommission Tübingen geprüft und genehmigt (Protokollnummer: 270/2015BO1). Alle Abläufe der Studie erfolgten im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Im Rahmen dieser Arbeit werden nur die für diese auch relevanten Abläufe und Ziele der Studie dargestellt.

2.2 Verblindung

Die Blutentnahmen am Patientenbett und die Durchführung der POCT erfolgten durch einen für die Ergebnisse der zentrallaborbasierten Gerinnungstests und UPLC-MS/MS verblindeten Untersucher. Ebenso erfolgten die im Zentrallabor ausschließlich im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten Gerinnungsmessungen durch für die Ergebnisse der POCT und UPLC-MS/MS verblindeten Untersucher. Und auch die UPLC-MS/MS-Messungen wurden von Untersuchern durchgeführt, welche für die beiden anderen Tests (POCT und Zentrallabor) verblindet waren.

2.3 Patientenkollektiv

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die untersuchten Blutproben stammen von Patienten, bei denen studienunabhängig eine Antikoagulation mit Edoxaban neu begonnen wurde. Insgesamt wurden 20 Patienten eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein Patientenalter von mindestens 18 Jahren sowie das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung. Um eine Beeinflussung der Messungen durch andere Antikoagulantien zu verhindern, wurden Patienten, die in den letzten 14 Tagen vor möglicher Teilnahme eine Medikation mit VKA oder einem DOAK erhielten, ausgeschlossen. Bei Therapie vor Studienteilnahme mit unfraktioniertem Heparin in den letzten 12 Stunden, fraktioniertem Heparin in den letzten 24 Stunden, parenteralen Thrombininhibitoren in den letzten 72 Stunden oder mit Heparinoiden (zum Beispiel Fondaparinux) in den letzten 72 Stunden erfolgte ebenso der Ausschluss. Bei bekannter Koagulopathie oder auffälligen Laborparametern in der Routinegerinnungsdiagnostik, wie $INR > 1,2$, $Quick < 70 \%$ oder einer $aPTT > 40$ Sekunden, konnte ebenfalls kein Einschluss stattfinden. Eine Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) war erlaubt.

2.3.2 Erfasste Daten

Neben den Werten der durchgeführten Gerinnungs- und weiterer Labortests, oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Einwilligung des Patienten wurden auch Basisdaten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht etc.) und vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus etc.) des Patienten erfasst, woraus CHA_2DS_2 - $VASc$ - (Lip et al., 2010) und HAS-BLED-Score (Pisters et al., 2010) errechnet wurden. Weiterhin wurde der Grund für eine Antikoagulation mit Edoxaban sowie für eine eventuell vorgenommene Dosisreduktion dokumentiert (EMA, 2019b). Etwaige Vormedikationen mit TAH wurden ebenfalls vermerkt. Zur Anonymisierung erhielt jeder Patient eine konsekutive Studiennummer (1 bis 20), unter welcher alle Daten dokumentiert wurden.

2.4 Ablauf der Probenentnahmen

Bei oben genannten Patienten wurde nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung, nach Klärung etwaiger Fragen und nach ausreichender Bedenkzeit (24 Stunden) bezüglich der Teilnahme an der Studie, die Einwilligung, falls vorhanden, zusammen mit weiteren Screeningdaten auf entsprechenden Case Report Forms dokumentiert (siehe Anhang 1 bis 4). Die Originale dieser Unterlagen wurden mit den restlichen Studienunterlagen gemäß Bundesdatenschutzgesetz verwahrt, eine Kopie davon erhielt, wenn erwünscht, der Patient. Der Studienablauf sah es vor, dem Patienten zu definierten Zeitpunkten Blut abzunehmen. Dies konnte in den allermeisten Fällen über einen bestehenden periphervenösen Zugang erfolgen, welcher studienunabhängig bei fast allen Patienten im Rahmen der stationären Behandlung bereits vorhanden war. Falls dies nicht möglich war, erfolgte mit Einwilligung des Patienten eine periphervenöse Punktion und Platzierung eines Verweilkatheters für spätere Messungen. Die Abnahmen erfolgten zu sechs definierten Zeitpunkten, um einen möglichst breiten Bereich an Plasmakonzentrationen abzudecken: vor Verabreichung der ersten Dosis als Ausgangswert, nach 30 Minuten, nach einer Stunde, erneut nach zwei, acht und nach 24 Stunden vor Gabe der nächsten Dosis. Zu jedem dieser Messzeitpunkte wurden die beiden verwendeten Messgeräte, das CoaguChek® XS Pro und das Hemochron® Jr. Signature+, in der Nähe des Patienten platziert und zur Messung vorbereitet, das heißt eingeschaltet und mit Messkarten bestückt. Nach venöser Stauung wurde über einen periphervenösen Zugang mit Hilfe einer Spritze (Injekt®, B. Braun, Melsungen, Germany) Blut entnommen und jeweils ein Tropfen Vollblut auf die Probenfelder beider Messgeräte gegeben. Bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-Messgerätes wurden vier verschiedene Messkarten (siehe 2.5) benutzt, bei Verwendung des CoaguChek® XS Pro-Systems eine (siehe 2.5). Die Ergebnisse wurden sofort dokumentiert (siehe Anhang 1). Ebenso wurden drei Citratröhrchen (S-Monovette Citrate 9NC / 3ml, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) zu jedem Messzeitpunkt mit Blut befüllt. Eines der Citratröhrchen war für Untersuchungen im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen

vorgesehen. Die beiden anderen wurden bei 2500 Umdrehungen pro Minute für 15 Minuten zentrifugiert; im Anschluss wurde das Citratplasma in vier beschriftete Mikroreaktionsgefäße (Eppendorf Safe-Lock Tubes, Eppendorf Quality™, Germany) abpipettiert und in einem Gefrierschrank bei -80°C bis zur endgültigen Messung gelagert. Zum ersten Abnahmezeitpunkt wurden zusätzlich Standardlaborparameter bestimmt. Diese Messungen konnten in den meisten Fällen mit Routineblutentnahmen im Rahmen des stationären Aufenthalts des Patienten kombiniert werden.

2.5 Gerinnungstests

Am Patientenbett wurde eine Messung mit dem CoaguChek® XS Pro, ausgestattet mit einer INR-Testkarte (beides von Roche Diagnostics GmbH, Berlin, Deutschland), sowie vier Messungen mit dem Hemochron® Jr. Signature+ durchgeführt. Letzteres wurde nacheinander mit vier verschiedenen Testkarten bestückt: PT, aPTT, Activated Clotting Time – Low Range (ACT-LR), Activated Clotting Time + (ACT+) (Messgerät und alle vier Testkarten von International Technidyne Corporation, Edison, NJ, USA). Das Hemochron® Jr. Signature+-Messgerät kann mit Hilfe von Einmal-Küvetten, in denen alle für den jeweiligen Test nötigen Reagenzien beinhaltet sind, patientennah und in kurzer Zeit ein Ergebnis liefern. Nach Auftragen eines Tropfen Blutes auf das Testfeld wird dieser automatisch mit den Reagenzien vermischt. Mit Hilfe optischer Detektoren wird die Zeit bis zur Gerinnelbildung gemessen und das Ergebnis gemäß jeweiligem Test, beispielsweise als INR-Wert, angezeigt. (International Technidyne Corporation, 2004, Accriva Diagnostics, 2015b, Accriva Diagnostics, 2015c, Accriva Diagnostics, 2015a, Accriva Diagnostics, 2015d) Das CoaguChek® XS Pro-Messgerät ermöglicht es dem Untersucher in kurzer Zeit den INR-Wert des Patienten zu bestimmen. Nach Zugabe eines Tropfen Blutes auf das Testfeld des Einmalteststreifens lösen die darauf vorhandenen Reagenzien die Blutgerinnung in der Probe aus. Dies führt zur Generierung eines elektrochemischen Signals. Der zeitliche Abstand zwischen Zugabe der Probe und erstem Auftreten des Signals wird durch das Gerät anhand eines Algorithmus in einen INR-Wert umgerechnet. (Roche Diagnostics GmbH, 2016,

Roche Diagnostics GmbH, 2017) Die verwendeten Point-of-Care-Systeme samt Testkarten wurden während des Studienzeitraums in der Abteilung für Neurologie und Schlaganfall der Universitätsklinik Tübingen aufbewahrt. Bis zum Gebrauch wurden die Testkarten gemäß Herstellerinformation bei zwei bis acht Grad Celsius gelagert. Alle Gerinnungstests wurden gemäß Herstellerempfehlung durchgeführt. Zu jedem Messzeitpunkt wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen validierte Standardgerinnungstests wie INR-Wert, aPTT und die Anti-Xa-Aktivität bestimmt. Für die Messungen wurden folgende Reagenzien auf einem Sysmex CS-5100 benutzt (Messgerät und Reagenzien von Siemens Healthineers, Erlangen, Germany): für die INR-Messung Dade Innovin, für die aPTT-Messung Actin FS und für die kalibrierte Anti-Xa-Aktivität der Innovance Heparin Assay. Beim ersten Abnahmezeitpunkt wurden zusätzlich Standardlaborparameter im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bestimmt (siehe Tabelle 3). Die Bestimmung des Plasmaspiegels an Edoxaban aus den gefrorenen und gelagerten Plasmaproben mit Hilfe der UPLC-MS/MS wurde am Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin der Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum als Referenzmethode durchgeführt (Kuhn et al., 2018).

2.6 Statistische Auswertung

Es wurde ein Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet, um die Stärke der Korrelation zwischen DOAK-Plasmakonzentrationen, bestimmt mit UPLC-MS/MS, und POCT-Ergebnissen, Standardlabortests sowie AXA zu ermitteln. Gemäß Evans wurde die Stärke der Korrelation wie folgt beschrieben: < 0,2 sehr schwach, 0,20 – 0,39 schwach, 0,40 – 0,59 moderat, 0,6 – 0,79 stark, > 0,8 sehr stark (Evans, 1996). Weiterhin wurde die Sensitivität, die Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss von relevanten Edoxaban-Plasmakonzentrationen bestimmt. Als Spezifität wurde der Prozentsatz an der Gesamtheit der Proben definiert, die klinisch relevante Edoxaban-Konzentrationen enthielten und zu erhöhten Messwerten führten. Dabei galt ein Wert $\geq 95\%$ als ausreichend für den klinischen Gebrauch. Der Anteil an der Gesamtheit der Proben ohne

relevante Edoxaban-Konzentration, bei denen auch keine über einen gewissen Grenzwert hinausgehenden Messergebnisse korrekterweise erzielt wurden, wurde als Sensitivität bezeichnet. Als positiv prädiktiver Wert wurde der Prozentsatz an Proben, die weniger Edoxaban als den festgelegten Grenzwert enthielten, von allen Proben, die anhand niedriger Messwerte als keine klinisch relevante Menge Edoxaban enthaltend identifiziert wurden, bezeichnet. Dementsprechend wurde der negative prädiktive Wert als Anteil an Proben mit relevanten Konzentrationen an der Gesamtheit von allen Proben, die zu erhöhten Messwerten führten, festgelegt. (Trevethan, 2017) Der Likelihood-Quotient ($LQ = \text{Sensitivität} / (1 - \text{Spezifität})$) gibt an, um wie viel wahrscheinlicher ein niedriges Messergebnis bei einer Probe ohne relevante Edoxaban-Konzentration ist, verglichen mit einer Edoxaban Enthaltenden. Je höher der Wert, desto besser die Vorhersage des Tests. (Dujardin et al., 1994) Zudem wurde der Misprediction Percentage ($MP = 1 - \text{Spezifität}$) berechnet, welcher den Prozentsatz angibt, wie oft bei Messwerten unter dem festgesetzten Grenzwert trotzdem relevante Edoxaban-Konzentrationen im Blut des Patienten vorhanden waren (Hawes et al., 2013). (siehe Abbildung 2) Anhand von ROC-Berechnungen konnte der beste Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Grenzwerten der Gerinnungstests bestimmt werden. Dabei wurde als idealer testspezifischer Grenzwert jener festgelegt, welcher eine Spezifität $\geq 95\%$ ($MP < 5\%$) ergab, um möglichst falsch-positive Ergebnisse zu verhindern und eine maximale Sicherheit zu gewährleisten. Alle Berechnungen wurden auch mit der vom Hersteller empfohlenen Obergrenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal, ULN) durchgeführt (siehe Tabelle 1). Die AUROC erlaubte eine generelle Einschätzung der Testgenauigkeit und den Vergleich der verschiedenen Tests und Nachweisgrenzen für relevante Mengen Edoxaban untereinander (Akobeng, 2007). Eine Konzentration von 30 und 50 ng/ml Edoxaban wurde als Grenzwert für klinisch relevante Konzentrationen im Blut des Patienten festgelegt (siehe 1.4.1 Behandlungsgrenzwerte). Für diese beiden Werte erfolgten alle Berechnungen. Ein Großteil der statistischen Maßzahlen wurde mit 95 %-Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Berechnet wurden diese mit

Hilfe des kostenlosen Online-Programms VassarStats Clinical Calculator 1 (Lowry, 2019) gemäß der Methodik nach Newcombe (Newcombe, 1998). Mit Hilfe von SPSS Version 26 (IBM, Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, 2019, Microsoft Excel Version 1910) wurden die übrigen statistischen Berechnungen durchgeführt.

Tabelle 1: Obergrenzen der Normalwerte der verwendeten Tests (ULN)

Test	Obergrenze Normalwert
CC-INR (Roche Diagnostics GmbH, 2017)	1,1
HC-INR (Accriva Diagnostics, 2015d)	1,4
HC-ACT+ (Accriva Diagnostics, 2015b)	125 Sekunden
HC-ACT-LR (Accriva Diagnostics, 2015a)	149 Sekunden
HC-aPTT (Accriva Diagnostics, 2015c)	88 Sekunden
unkalibrierte AXA (Universitätsklinik Tübingen)	0,09 U/ml
kalibrierte AXA (s. 1.4.1)	30/50 ng/ml
INR (Universitätsklinik Tübingen)	1,2
aPTT (Universitätsklinik Tübingen)	37 Sekunden

		Edoxaban ausgeschlossen anhand Massenspektrometrie	
		Ja	Nein
POCT-Ergebnis unter Grenzwert	Ja	a	b
	Nein	c	d

Sensitivität	=	$a / (a + c)$
Spezifität	=	$d / (b + d)$
Positiver prädiktiver Wert	=	$a / (a + b)$
Negativer prädiktiver Wert	=	$d / (c + d)$
Likelihood-Quotient	=	$\text{Sensitivität} / (1 - \text{Spezifität})$
Misprediction Percentage	=	$1 - \text{Spezifität}$

Abbildung 2: Berechnung der statistischen Maßzahlen (Trevethan, 2017)

3 Ergebnisse

Teile der Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Härtig et al., 2020). Weitere Abschnitte sind zur Publikation vorbereitet.

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum zwischen Oktober 2016 und Mai 2017 wurden 20 Patienten, bei denen eine Antikoagulationstherapie mit Edoxaban zur Sekundärprävention eines ischämischen Schlaganfalls begonnen wurde, in unsere Untersuchung eingeschlossen. Eine Zusammenfassung der erfassten Screeningdaten und der zum Zeitpunkt der ersten Abnahme erhobenen Standardlaborparameter zeigen die Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2: Zusammenfassung der erfassten Screeningdaten (s. auch (Härtig et al., 2020))

Basisdaten	
Alter	66,2 ± 10,5 Jahre
Geschlecht, Frauen	8 (40%)
Körpergröße, cm	172,4 ± 11,6
Körpergewicht, kg	80,5 ± 20,1
BMI kg/m ²	27,0 ± 5,9
Kreatinin im Serum, mg/dL	1,0 ± 0,2
GFR (MDRD), ml/min/1,73m ²	73,8 ± 21,5
GFR (CKD-EPI), ml/min/1,73m ²	73,5 ± 18,6
GFR (Cockcroft-Gault), ml/min/1,73m ²	83,3 ± 26,0
Leberfunktionsstörung	0 (0%)
Vaskuläre Risikofaktoren	
Herzinsuffizienz	2 (10%)
Arterielle Hypertonie	16 (80%)
Hypercholesterinämie	7 (35%)
Diabetes mellitus	1 (5%)
Nikotinabusus	4 (20%)
KHK	7 (35%)
Z.n. Myokardinfarkt	5 (25%)
pAVK	0 (0%)
Z.n. Blutungen	1 (5%)
Labile INR	0 (0%)
Aktuell NSAR oder TAH	4 (20%)
Alkoholkonsum	0 (0%)
Vorausgegangener Schlaganfall	20 (100%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,5 ± 1,4
HAS-BLED	2,7 ± 0,9
Edoxaban-Dosierung	

30 mg	5 (25%)
60 mg	15 (75%)
Grund für Antikoagulation	
Vorhofflimmern	12 (60%)
Persistierendes Foramen ovale	4 (20%)
Persistierendes Foramen ovale mit Vorhofseptumaneurysma	2 (10%)
Embolischer Schlaganfall mit unbekannter Quelle	2 (10%)
Grund für Dosisreduktion	
Komedikation mit ASS / Clopidogrel	1 (5%)
Niedriges Körpergewicht	1 (5%)
Niedriges Körpergewicht und Niereninsuffizienz	1 (5%)
Niereninsuffizienz	2 (10%)
Komedikation mit TAH	
ASS	3 (15%)
Clopidogrel	1 (5%)

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung, nominale Variablen als absolute Zahlen mit Angabe der Prozentwerte in Klammern dargestellt.

Tabelle 3: Standardlaborparameter bestimmt zum Zeitpunkt der ersten Abnahme (s. auch (Härtig et al., 2020))

Laborwert, Einheit	Normwert	Mittelwert \pm Standardabweichung
Leukozyten , 1/ μ l	3800-10300	6920,00 \pm 2602,19
Erythrozyten , 1000000/ μ l	4,2-6,2	4,45 \pm 0,64
Hämatokrit , %	42-52	38,39 \pm 4,98
Hämoglobin , g/dl	14-18	13,39 \pm 1,72
Thrombozyten , 1000/ μ l	150-450	203,35 \pm 69,91
Quick , %	70-120	92,10 \pm 15,84
INR	0,9-1,2	1,06 \pm 0,08
aPTT , Sekunden	< 37	23,50 \pm 1,70

Fibrinogen nach Clauss , mg/dl	170-410	350,55 ± 91,73
D-Dimere , µg/ml FEU	0-0,5	1,15 ± 1,07
Anti-Xa-Aktivität , IE-aXa/ml	< 0,09	0,01 ± 0,04
Kreatinin , mg/dl	0,6-1,1	0,98 ± 0,22
GFR-MDRD , ml/min/1,73m ²	> 60	73,79 ± 21,47
GFR-CKD-EPI , ml/min/1,73m ²	> 90	73,20 ± 18,28
Gesamt-Eiweiß , g/dl	6,5-8,5	7,00 ± 0,66
Albumin , g/dl	3,0-5,0	3,68 ± 0,32
CRP , mg/dl	< 0,50	1,99 ± 2,44
Procalcitonin , ng/ml	< 0,1	0,09 ± 0,04
AST , U/l	< 50	25,40 ± 9,92
ALT , U/l	< 50	24,85 ± 18,38
GGT , U/l	< 60	30,05 ± 21,12

3.2 Testergebnisse

Jedem der 20 Patienten wurde zu 6 definierten Zeitpunkten, wie oben beschrieben, Blut entnommen und dieses untersucht. Daraus ergaben sich 120 Ergebnisse an Edoxaban-Plasmakonzentrationen bestimmt mit UPLC-MS/MS, 120 Ergebnisse der CoaguChek® XS Pro-INR-Messungen, 120 Hemochron® Jr. Signature+-INR-Ergebnisse, 117 Hemochron® Jr. Signature+-aPTT-Ergebnisse, 119 Hemochron® Jr. Signature+-ACT+-Ergebnisse und 117 Hemochron® Jr. Signature+-ACT-LR-Ergebnisse. Weiterhin erhielten wir 119 Werte der unkalibrierten und 104 Werte der kalibrierten AXA. Die Standardgerinnungstests INR und aPTT lieferten jeweils 119 Ergebnisse. Nur wenige der geplanten POCT konnten aufgrund technischer Probleme entweder beim Aufbringen eines Tropfen Blutes auf das Testfeld oder Gerätefehlfunktionen nicht durchgeführt werden. Die fehlenden Ergebnisse der Standardgerinnungstests und AXA lassen sich auf eine unzureichende Befüllung der Citratröhrchen zurückführen. Die Edoxaban-Konzentrationen, bestimmt mit UPLC-MS/MS, lagen zwischen 0 und 512,45 ng/ml. Keine der

Proben enthielt vor Verabreichung der ersten Dosis eine mithilfe UPLC-MS/MS nachweisbare Menge Edoxaban. Die Anzahl an Proben, deren Edoxaban-Konzentration über oder unter dem jeweiligen Grenzwert liegt, zeigt Tabelle 4. Die INR-Ergebnisse des CoaguChek® XS Pro-Geräts lagen im Bereich zwischen 0,9 und 2,3. Bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-Geräts lagen die Ergebnisse mit ACT-LR-Messkarten im Bereich zwischen 65 und 215 Sekunden, mit ACT+-Messkarten zwischen 78 und 310 Sekunden, mit aPTT-Messkarten zwischen 36 und 151 Sekunden und mit INR-Messkarten zwischen 0,7 und 8,3. Die Ergebnisse der unkalibrierten AXA lagen zwischen 0 und 1,91 IE/ml, die der kalibrierten zwischen 0,61 und 433,33 ng/ml. Die Standardgerinnungstests lieferten Ergebnisse zwischen 0,9 und 1,8 für den INR-Wert und zwischen 20 und 36 Sekunden für die aPTT.

Tabelle 4: Anzahl an Proben mit Edoxaban-Konzentration über und unter dem Grenzwert (s. auch (Härtig et al., 2020))

		Edoxaban-Konzentration über (>) und unter (\leq) dem jeweiligen Grenzwert	
		\leq	>
Grenzwerte für relevante Edoxaban-Konzentration	30 ng/ml	50 (42%)	70 (58%)
	50 ng/ml	57 (47,5%)	63 (52,5%)

3.3 Ergebnisse der Point-of-Care-Tests

3.3.1 Zeitlicher Verlauf der Point-of-Care-Test-Ergebnisse

Die Abbildungen 3 bis 7 zeigen in vergleichender Weise den zeitlichen Verlauf der Edoxaban-Plasmakonzentration, bestimmt durch UPLC-MS/MS, und den jeweiligen POCT-Ergebnissen. Jeder der sechs Messpunkte stellt den Mittelwert plus/minus einer Standardabweichung der zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten dar.

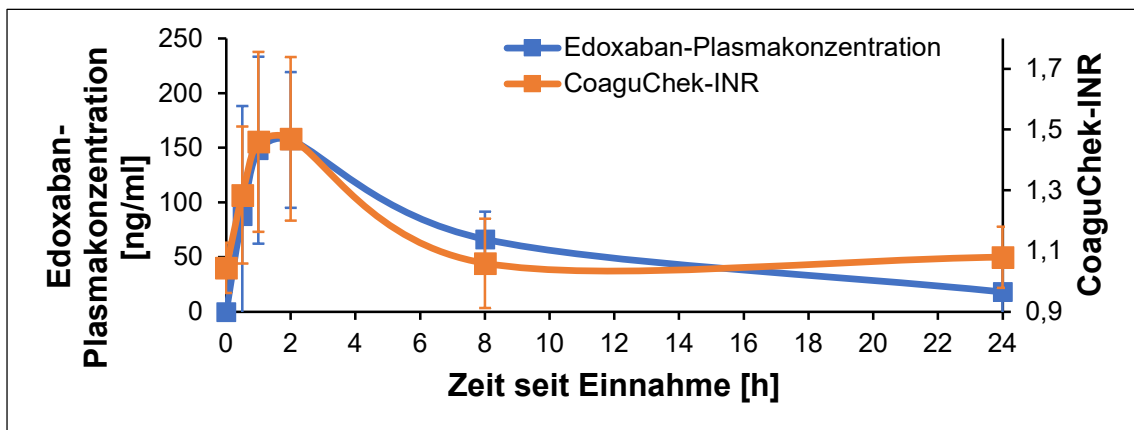


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und CoaguChek® XS Pro-INR-Wert (s. auch (Härtig et al., 2020))

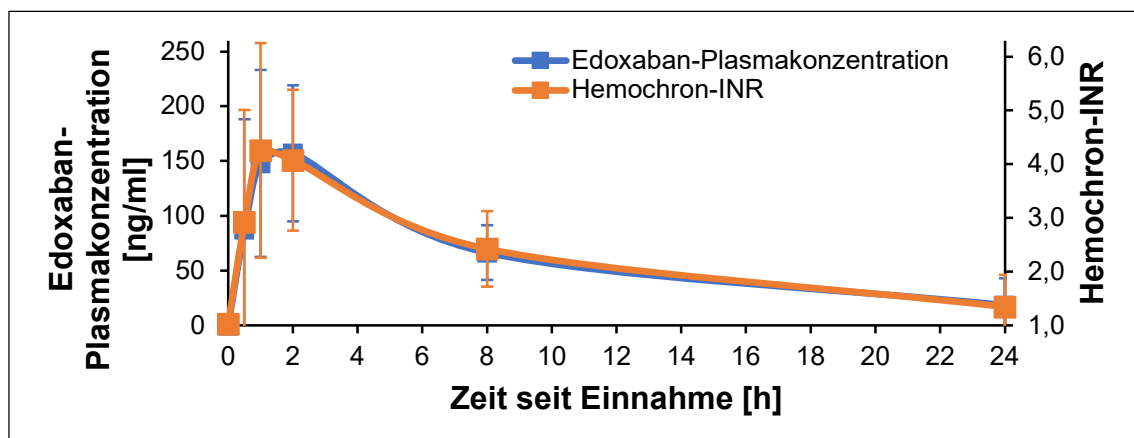


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und HemoChron® Jr. Signature+-INR-Wert

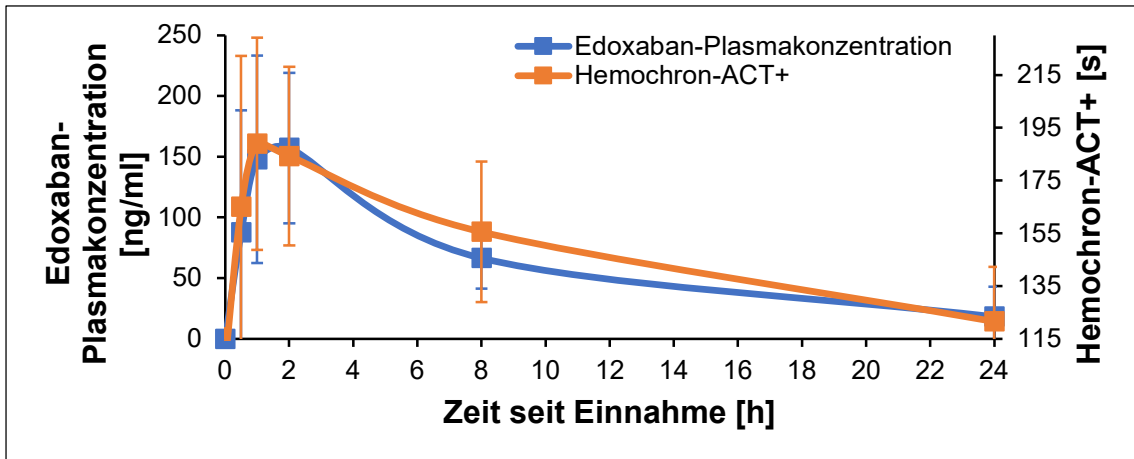


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und Hemochron® Jr. Signature+-ACT+-Wert

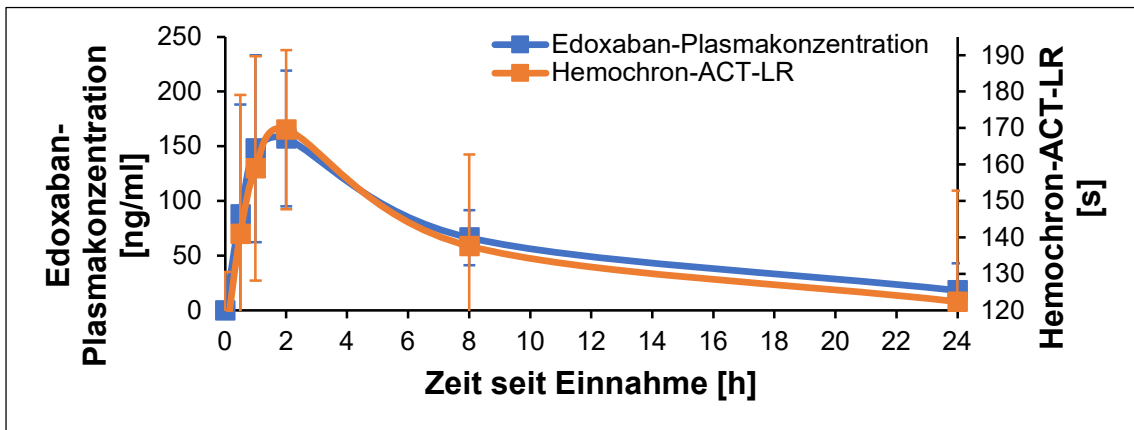


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und Hemochron® Jr. Signature+-ACT-LR-Wert

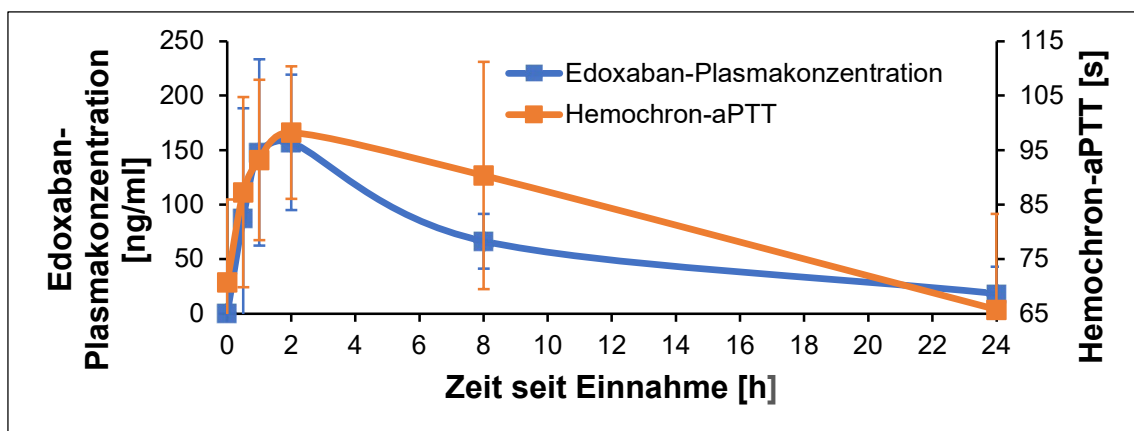


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und Hemochron® Jr. Signature+-aPTT-Wert

3.3.2 Grafische Darstellung der diagnostischen Güte der Point-of-Care-Tests

Die Edoxaban-Konzentrationen und die CoaguChek® XS Pro-Werte korrelierten bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,73$ ($p < 0,001$) stark miteinander. Ebenso zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Edoxaban-Konzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-Messwerten bei Verwendung von ACT-LR- ($r = 0,72$; $p < 0,001$), ACT+- ($r = 0,77$; $p < 0,001$), aPTT- ($r = 0,62$; $p < 0,001$) und eine sehr starke Korrelation bei Verwendung von INR-Messkarten ($r = 0,93$; $p < 0,001$). Die Abbildungen 8 bis 12 stellen die erfassten Korrelationen grafisch dar. Die grün hinterlegten Flächen markieren den Konzentrationsbereich ≤ 30 und ≤ 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban im Blut des Patienten. Der vertikale Strich markiert den jeweils spezifischen, von uns ermittelten Grenzwert, der eine Spezifität ≥ 95 % ermöglicht (siehe Tabellen 5 und 6) oder das ULN wie vom Hersteller des Tests angegeben (siehe Tabelle 1). Ausgefüllte grüne Rauten markieren Proben, deren Edoxaban-Konzentration, bestimmt durch UPLC-MS/MS, unter dem jeweiligen Grenzwert lagen und die mit Hilfe des POCT anhand des jeweiligen Grenzwertes als solche erkannt wurden (richtig positiv). Leere grüne Rauten stehen für Proben, deren Edoxaban-Konzentration über dem jeweiligen Grenzwert von 30 oder 50 ng/ml lag und die auch als solche erkannt wurden (richtig negativ). Rote Rauten stehen für Proben mit einer Edoxaban-Konzentration über 30 beziehungsweise 50 ng/ml, die aber nicht als solche erkannt wurden (falsch positiv). Blaue Rauten symbolisieren Proben mit einer Edoxaban-Konzentration unter dem Grenzwert von 30 beziehungsweise 50 ng/ml, jedoch einem POCT-Ergebnis über dem Grenzwert (falsch negativ).

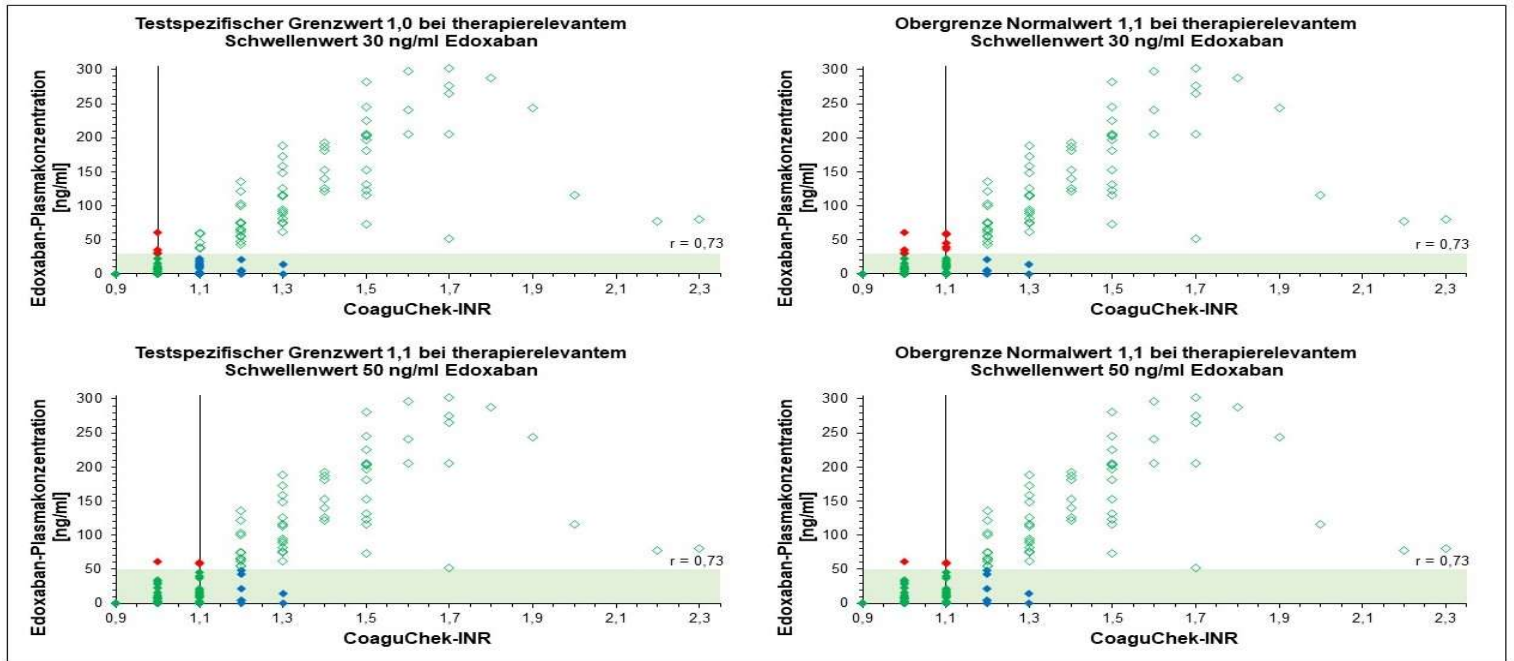


Abbildung 8: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und CoaguChek® XS Pro-INR-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2 (s. auch (Härtig et al., 2020))

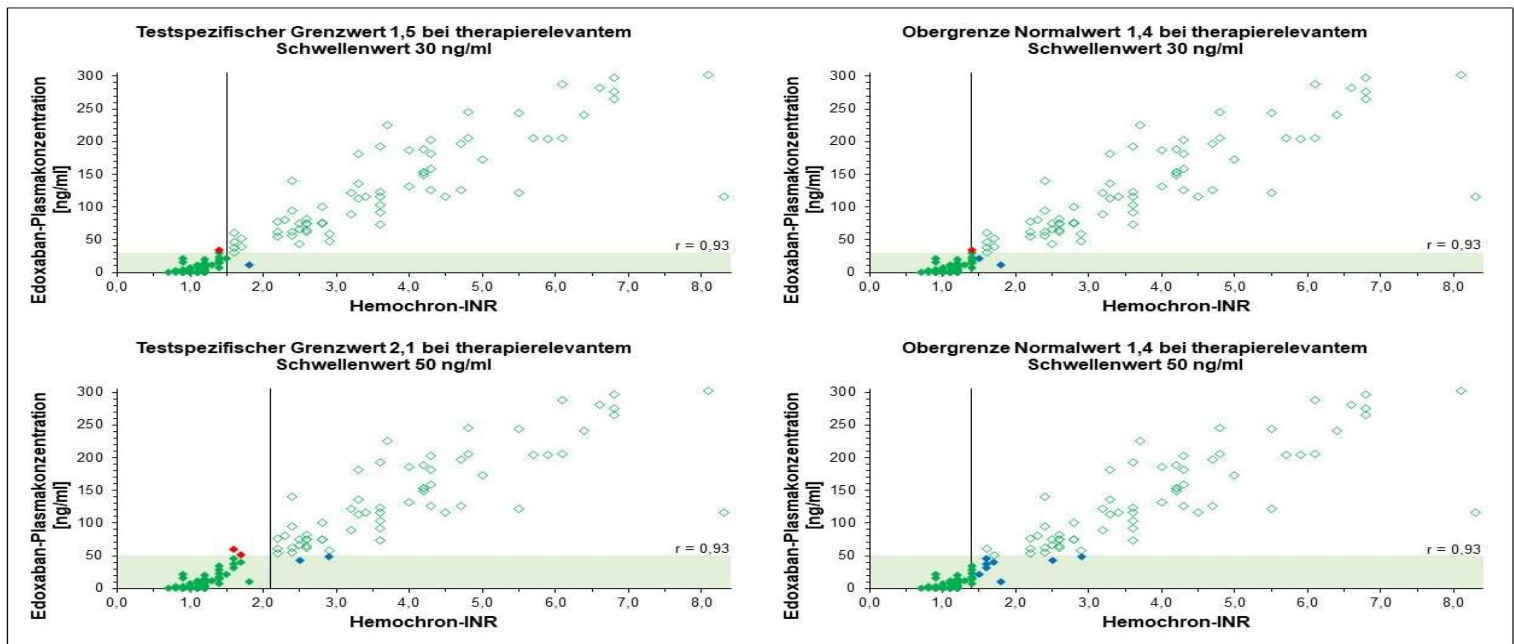


Abbildung 9: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-INR-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2

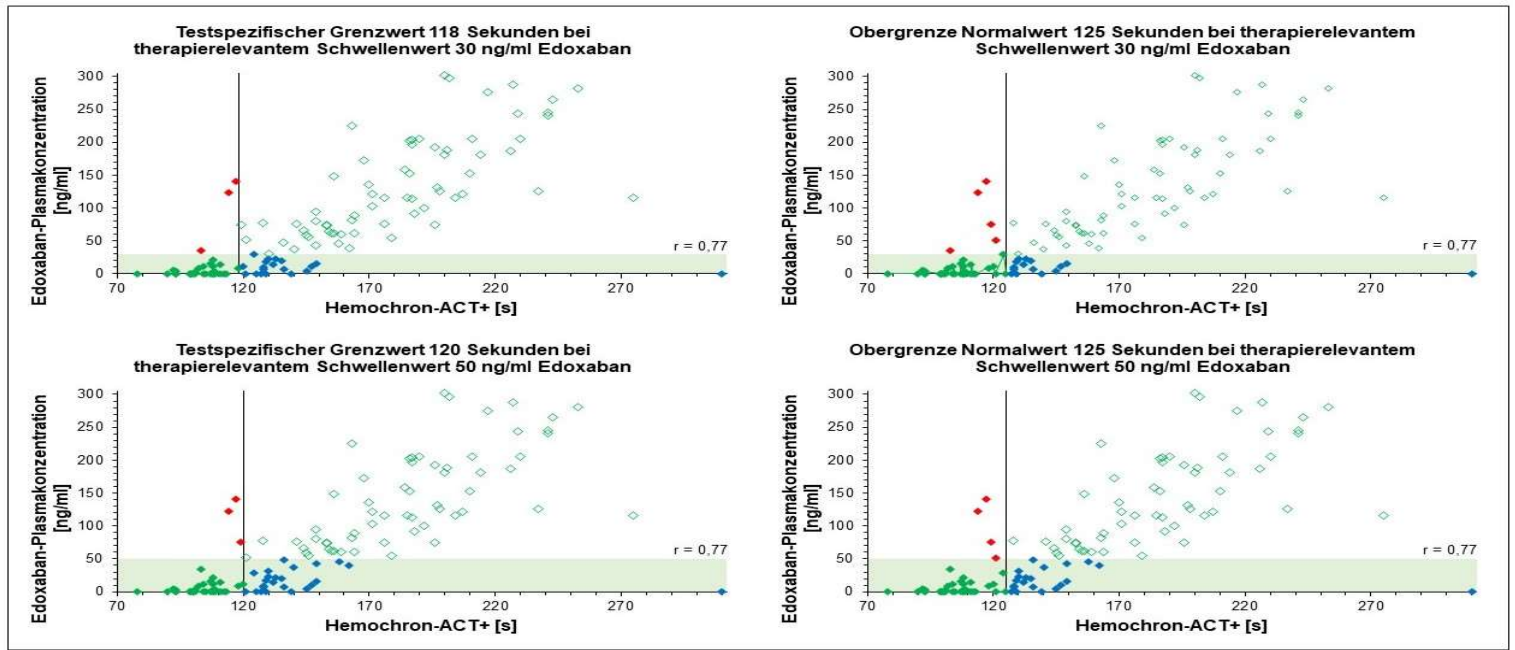


Abbildung 10: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-ACT+-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2

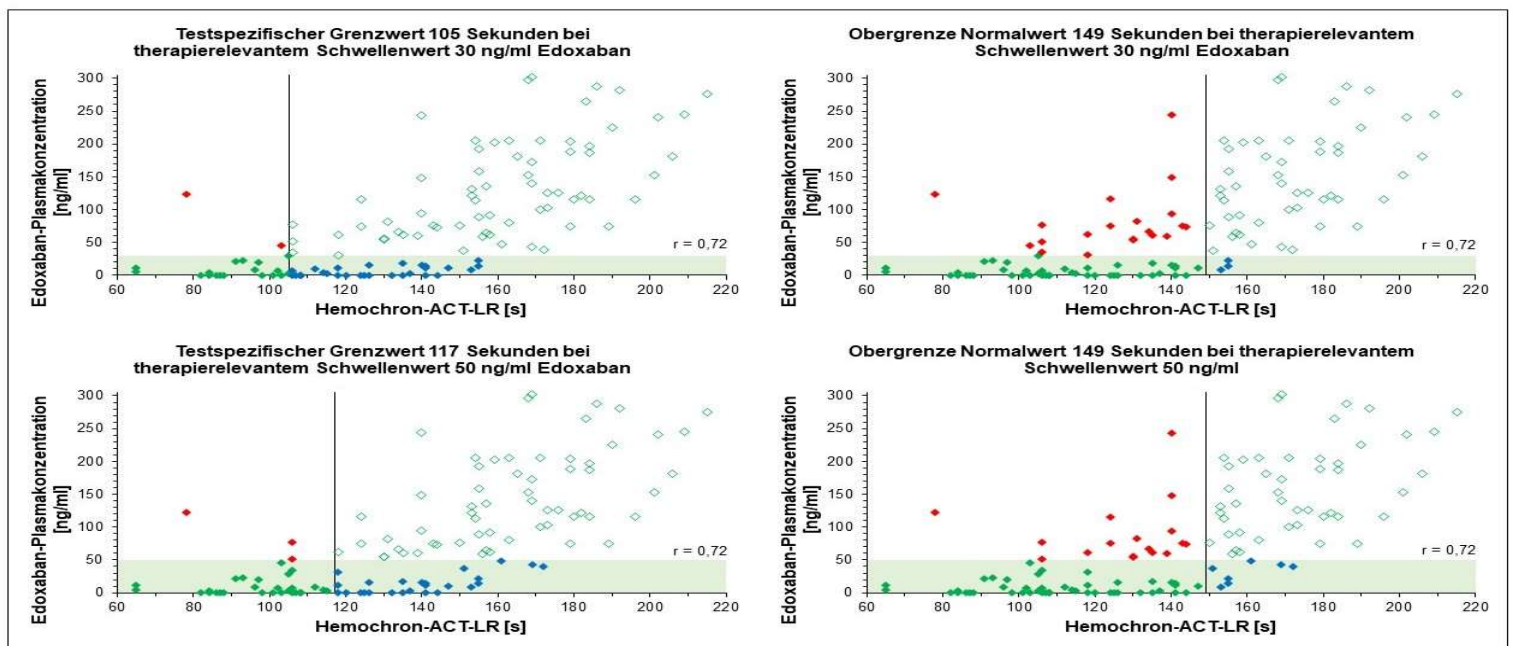


Abbildung 11: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-ACT-LR-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2

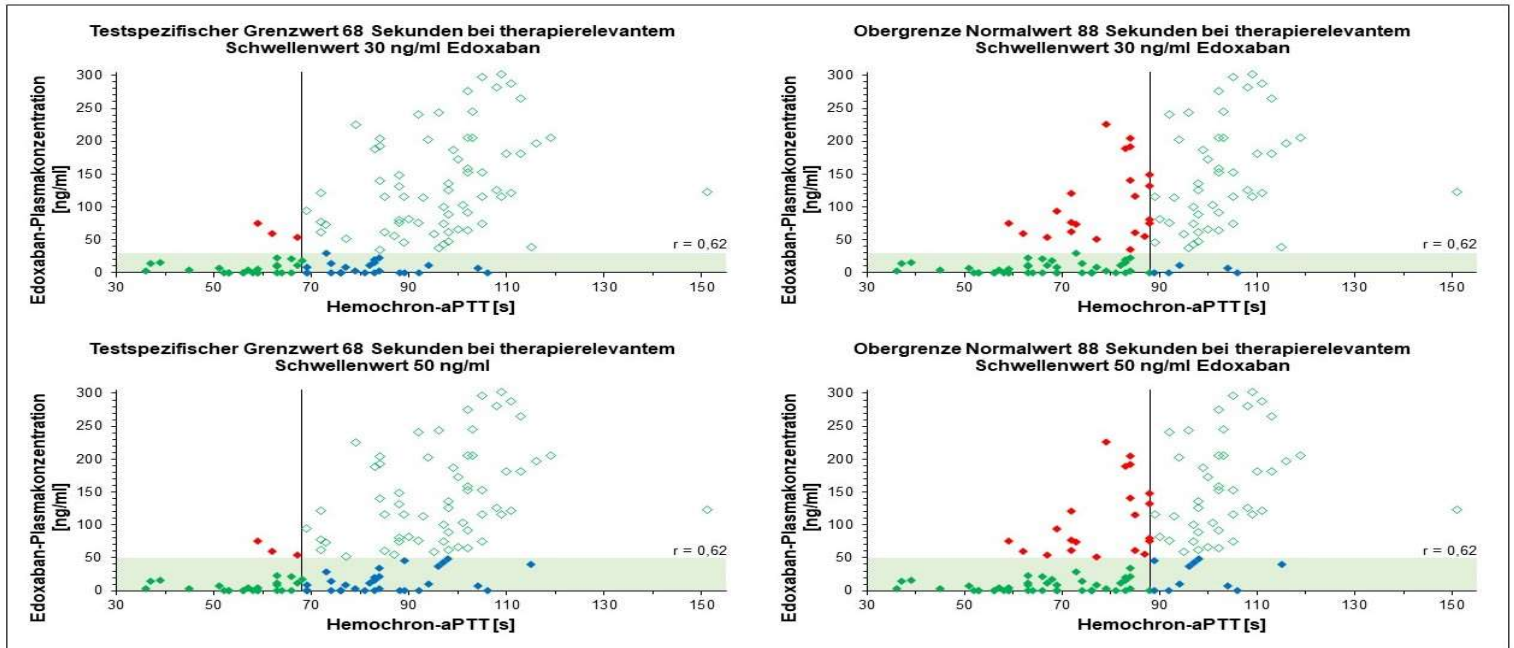


Abbildung 12: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und Hemochron® Jr. Signature+-aPTT-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2

3.3.3 Grafische Darstellung der Receiver Operating Characteristics

Die Abbildungen 13 und 14 zeigen in vergleichender Weise die von jedem einzelnen Test erreichte AUROC. In Abbildung 13 wurden 30 ng/ml und in Abbildung 14 wurden 50 ng/ml als Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban verwendet. Bei einem Schwellenwert von 30 ng/ml erreichte der CoaguChek® XS Pro-POCT bestückt mit INR-Messkarten eine AUROC von 0,923 (95 %-KI: 0,875-0,971). Unter Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-Messgeräts erzielte der INR-Test eine AUROC von 0,997 (95 %-KI: 0,992-1,000), der ACT+-Test 0,937 (95 %-KI: 0,887-0,986), der ACT-LR-Test 0,892 (95 %-KI: 0,836-0,948) und der aPTT-Test eine AUROC von 0,885 (95 %-KI: 0,823-0,948). (siehe Abbildung 13) Bei Verwendung von 50 ng/ml als Schwellenwert erzielte der CoaguChek® XS Pro-INR-Test eine AUROC von 0,956 (95 %-KI: 0,920-0,991). Der Hemochron® Jr. Signature+-POCT zeigte unter Verwendung von INR-Testkarten eine AUROC von 0,990 (95 %-KI: 0,976-1,000). Der ACT+-Test zeigte eine AUROC von 0,938 (95 %-KI: 0,891-0,984), der ACT-LR-Test 0,880 (95 %-KI: 0,819-0,941) und der aPTT-Test eine AUROC von 0,839 (95 %-KI: 0,766-0,912). (siehe Abbildung 14)

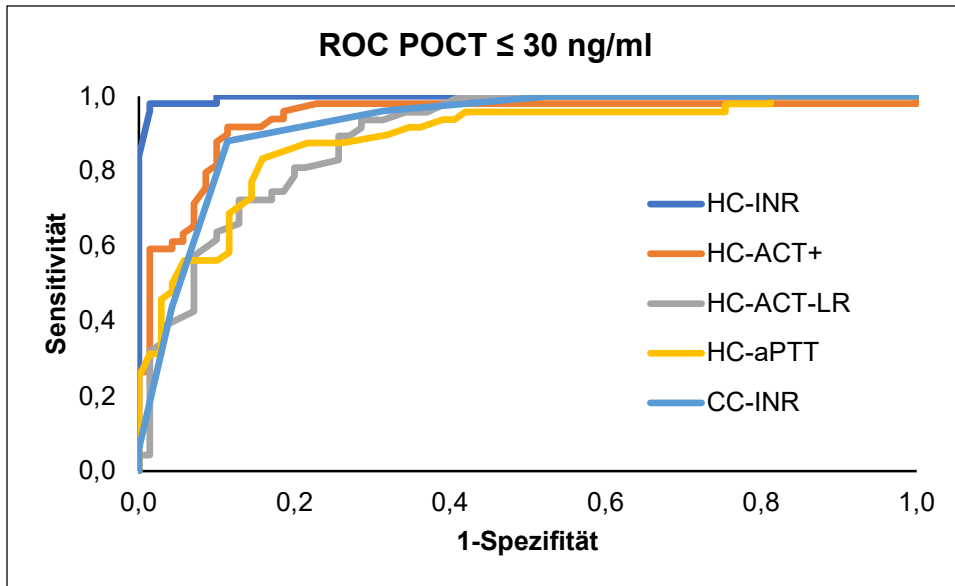


Abbildung 13: Receiver Operating Characteristics der POCT bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban (s. auch (Härtig et al., 2020))

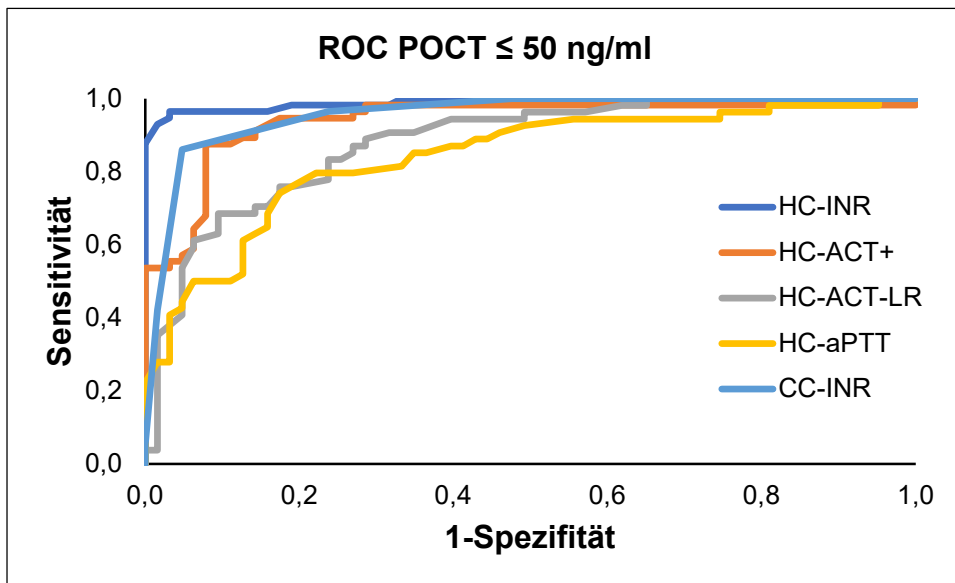


Abbildung 14: Receiver Operating Characteristics der POCT bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban (s. auch (Härtig et al., 2020))

3.3.4 Diagnostische Genauigkeit der Point-of-Care-Tests beim Ausschluss therapierelevanter Schwellenwerte

Die Tabellen 5 und 6 zeigen die ermittelten statistischen Maßzahlen samt 95 % - Konfidenzintervallen für die einzelnen POCT bei 30 und bei 50 ng/ml als therapierelevante Schwellenwerte für Edoxaban. Anhand von ROC-Berechnungen, die sowohl für jeden therapielevanten Schwellenwert als auch für jeden testspezifischen Grenzwert ein Datenpaar aus Sensitivität und Spezifität lieferten, konnte ein testspezifischer Grenzwert, der die Forderung nach einer Spezifität $\geq 95\%$ und dabei maximaler Sensitivität erfüllt, ermittelt werden. Die Berechnung der restlichen statistischen Maßzahlen erfolgte wie oben beschrieben (2.6 Statistische Auswertung). In der Zeile unter dem jeweiligen Test wurden dieselben Berechnungen mit der vom Hersteller empfohlenen ULN aufgeführt (siehe Tabelle 1). Bei Erreichen einer Spezifität $\geq 95\%$ ist die jeweilige Zeile grün, bei Nichterreichen rot hinterlegt.

Tabelle 5: Statistische Maßzahlen der POCT bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020))

POCT-Grenzwert	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	MP [%]	LQ [%]	PPV [%]	NPV [%]
CC-INR ≤ 1,0	95,7 (87,2–98,9)	44,0 (30,3–58,7)	4,3	10,3 (3,3–32,4)	88,0 (67,7–96,8)	70,5 (60,2–79,2)
CC-INR ≤ 1,1 ULN	88,6 (78,2–94,6)	88,0 (75,0–95,0)	11,4	7,7 (4,0–14,9)	84,6 (71,4–92,7)	91,2 (81,1–96,4)
HC-INR ≤ 1,5	98,6 (91,2–99,9)	98,0 (88,0–99,9)	1,4	68,6 (9,8–480,4)	98,0 (88,0–99,9)	98,6 (91,2–99,9)
HC-INR ≤ 1,4 ULN	98,6 (91,2–99,9)	96,0 (85,1–99,3)	1,4	67,2 (9,6–470,8)	98,0 (87,8–99,9)	97,2 (89,3–99,5)
HC-ACT+ ≤ 118 s	95,7 (87,2–98,9)	61,2 (46,2–74,5)	4,3	14,3 (4,6–44,2)	90,9 (74,5–97,6)	77,9 (67,4–85,9)
HC-ACT+ ≤ 125 s ULN	92,9 (83,4–97,3)	69,4 (54,4–81,3)	7,1	9,7 (4,1–23,1)	87,2 (71,8–95,2)	81,3 (70,6–88,8)
HC-ACT-LR ≤ 105 s	97,1 (89,1–99,5)	38,3 (24,9–53,6)	2,9	13,4 (3,3–55,1)	90,0 (66,9–98,2)	70,1 (59,8–78,8)
HC-ACT-LR ≤ 149 s ULN	71,4 (59,2–81,3)	93,6 (81,4–98,3)	28,6	3,3 (2,2–4,8)	68,8 (55,8–79,4)	94,3 (83,4–98,5)
HC-aPTT ≤ 68 s	95,7 (87,0–98,9)	50,0 (35,4–64,6)	4,3	11,5 (3,7–36,0)	88,9 (69,7–97,1)	73,3 (62,8–81,9)
HC-aPTT ≤ 88 s ULN	68,1 (55,7–78,5)	89,6 (76,6–96,1)	31,9	2,8 (2,0–4,0)	66,2 (53,3–77,1)	90,4 (78,2–96,4)

Tabelle 6: Statistische Maßzahlen der POCT bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020))

POCT-Grenzwert	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	MP [%]	LQ [%]	PPV [%]	NPV [%]
CC-INR \leq 1,1	95,2 (85,8–98,8)	86,0 (73,7-93,3)	4,8	18,1 (6,0–54,7)	94,2 (83,1-98,5)	88,2 (77,6-94,4)
CC-INR \leq 1,1 ULN	95,2 (85,5-98,8)	86,0 (73,7-93,3)	4,8	18,1 (6,0-54,7)	94,2 (83,1-98,5)	88,2 (77,6-94,4)
HC-INR \leq 2,1	96,8 (88,0-99,4)	96,5 (86,8-99,4)	3,2	30,4 (7,8-119,0)	96,5 (86,8-99,4)	96,8 (88,0-99,4)
HC-INR \leq 1,4 ULN	100,0 (92,8-1,0)	86,0 (73,7-93,3)	0,0	-	100,0 (90,9-1,0)	88,7 (78,5-94,7)
HC-ACT+ \leq 120 s	95,2 (85,8-98,8)	57,1 (43,2-70,0)	4,8	12,0 (3,9-37,1)	91,4 (75,8-97,8)	71,4 (60,4-80,5)
HC-ACT+ \leq 125 s ULN	93,7 (83,7-97,9)	62,5 (48,5-74,8)	6,3	9,8 (3,7-26,0)	89,7 (74,8-96,7)	73,8 (62,5-82,7)
HC-ACT-LR \leq 117 s	95,2 (85,8-98,8)	53,7 (39,7-67,2)	4,8	11,3 (3,6-35,0)	90,6 (73,8-97,5)	70,6 (59,6-79,7)
HC-ACT-LR \leq 149 s ULN	73,0 (60,1-83,1)	87,0 (74,5-94,2)	27,0	3,2 (2,1-4,9)	73,4 (60,7-83,3)	86,8 (74,0-94,1)
HC-aPTT \leq 68 s	95,2 (85,8-98,8)	44,4 (31,2-58,5)	4,8	9,3 (3,0-29,3)	88,9 (69,7-97,1)	66,7 (55,9-76,0)
HC-aPTT \leq 88 s ULN	66,7 (53,6-77,7)	81,5 (68,1-90,3)	33,3	2,4 (1,7-3,5)	67,7 (54,8-78,5)	80,8 (67,0-89,9)

3.3.5 Edoxaban-Konzentrationen bei unterschiedlichen Point-of-Care-Test-Grenzwerten

Die Abbildungen 15 bis 19 zeigen die prozentuale Verteilung an Proben mit einer Edoxaban-Konzentration ≤ 30 ng/ml, > 30 und ≤ 50 ng/ml sowie > 50 ng/ml gemäß der Legende. Grafik A zeigt jeweils mehrere Säulenpaare mit den Edoxaban-Konzentrationen bei den beiden therapierelevanten Schwellenwerten 30 und 50 ng/ml unter Verwendung des jeweiligen testspezifischen Grenzwertes sowie die Verteilung darüber. Das mit ULN gekennzeichnete Säulenpaar zeigt die Aufteilung bei Verwendung der Obergrenze des Normalwertes und ebenso darüber. In Grafik B sind bei jeweils aufsteigenden Grenzwerten der einzelnen Tests die prozentualen Distributionen dargestellt.

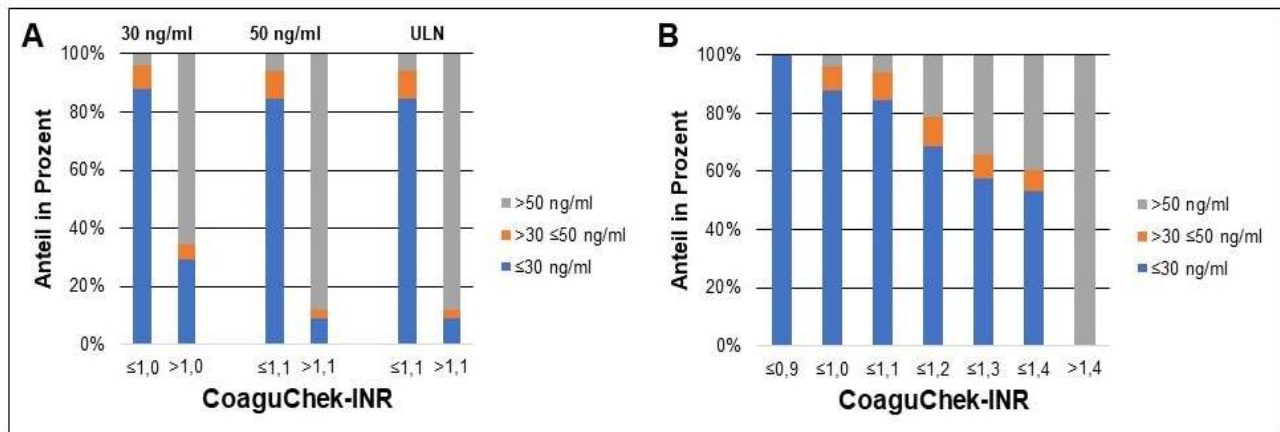


Abbildung 15: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des CoaguChek® XS Pro-INR-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban (s. auch (Härtig et al., 2020))

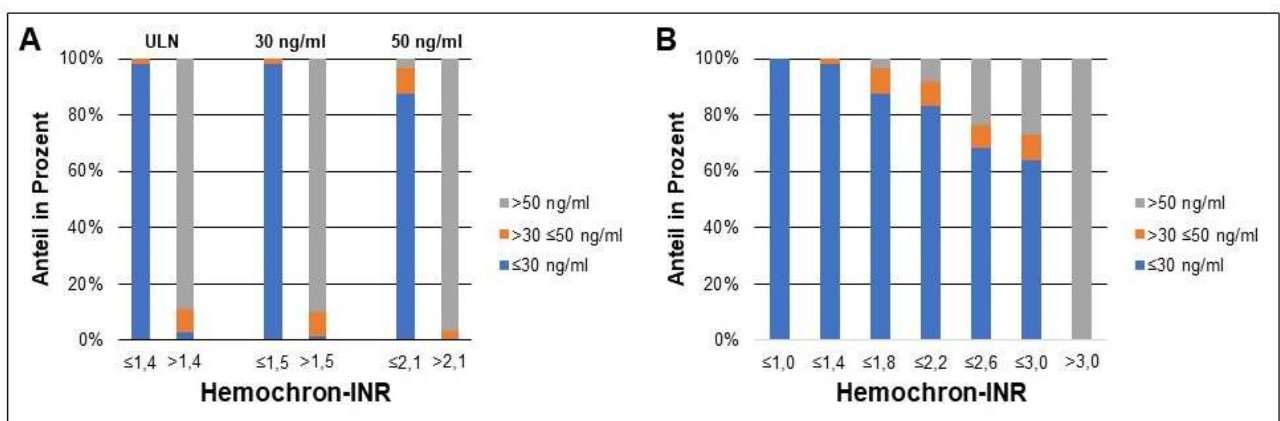


Abbildung 16: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des HemoChron® Jr. Signature+-INR-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban

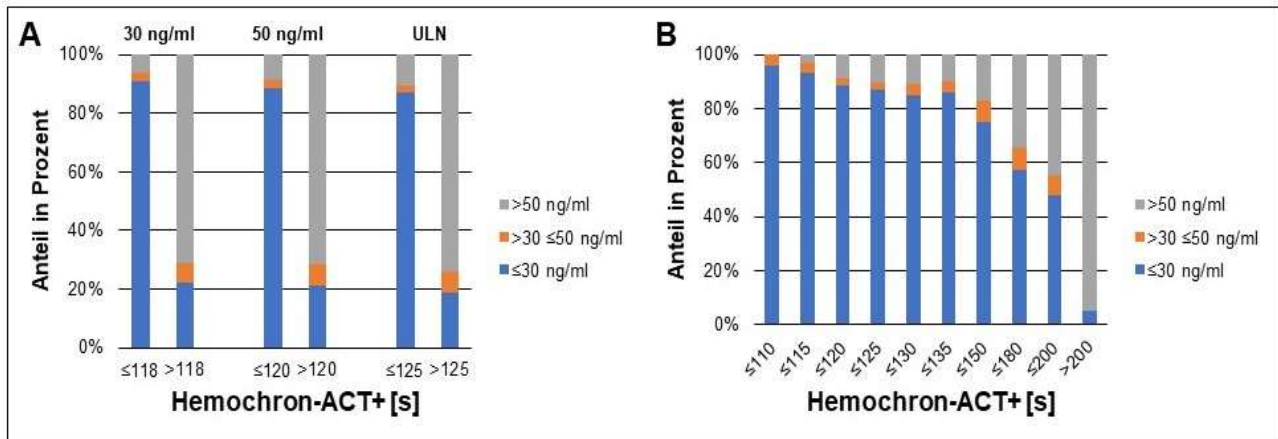


Abbildung 17: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-ACT+-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban

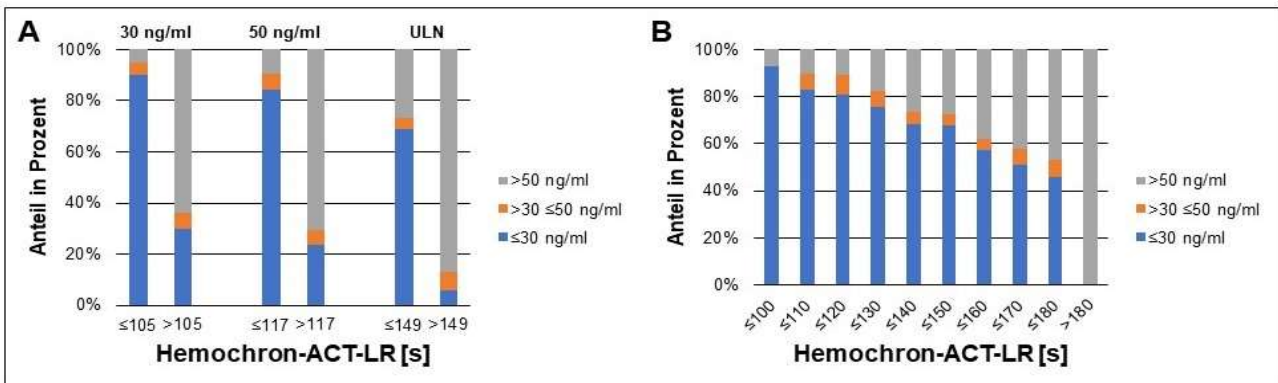


Abbildung 18: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-ACT-LR-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban

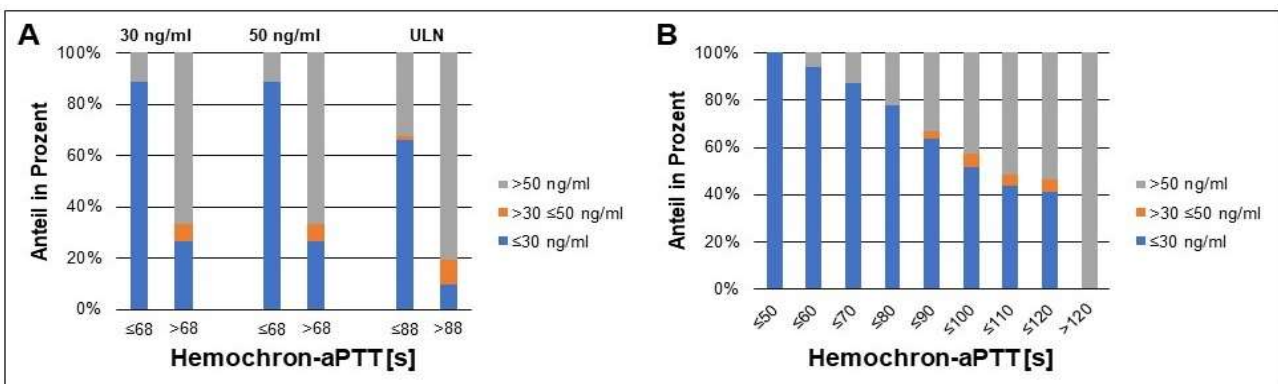


Abbildung 19: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-aPTT-Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban

3.4 Ergebnisse der laborbasierten Anti-Xa-Aktivitätstests

3.4.1 Zeitlicher Verlauf der Ergebnisse der Anti-Xa-Aktivitätstests

Die Abbildungen 20 und 21 zeigen in vergleichender Weise den zeitlichen Verlauf der Edoxaban-Plasmakonzentration, bestimmt durch UPLC-MS/MS, und den jeweiligen Ergebnissen der kalibrierten und unkalibrierten AXA. Jeder der sechs Messpunkte stellt den Mittelwert plus/minus einer Standardabweichung der zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten dar.

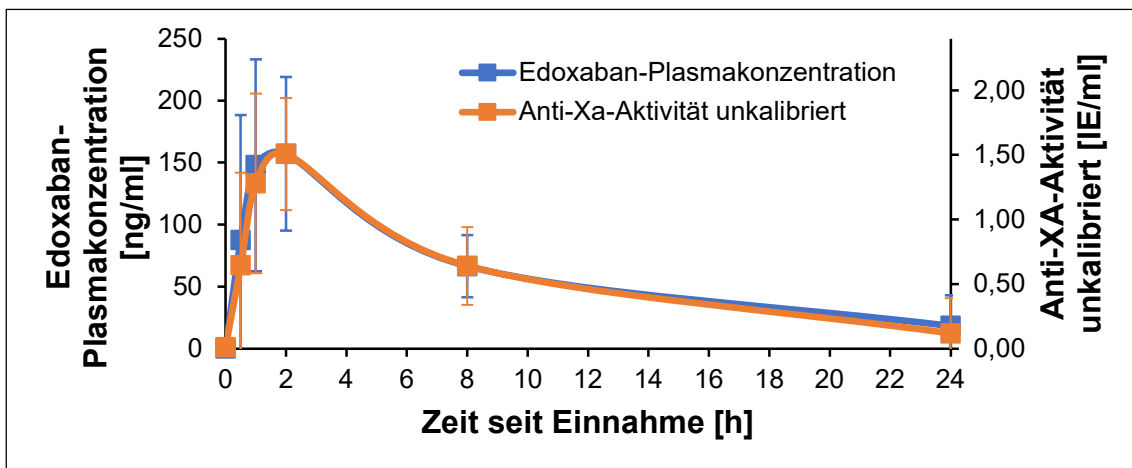


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und den Ergebnissen der unkalibrierten AXA

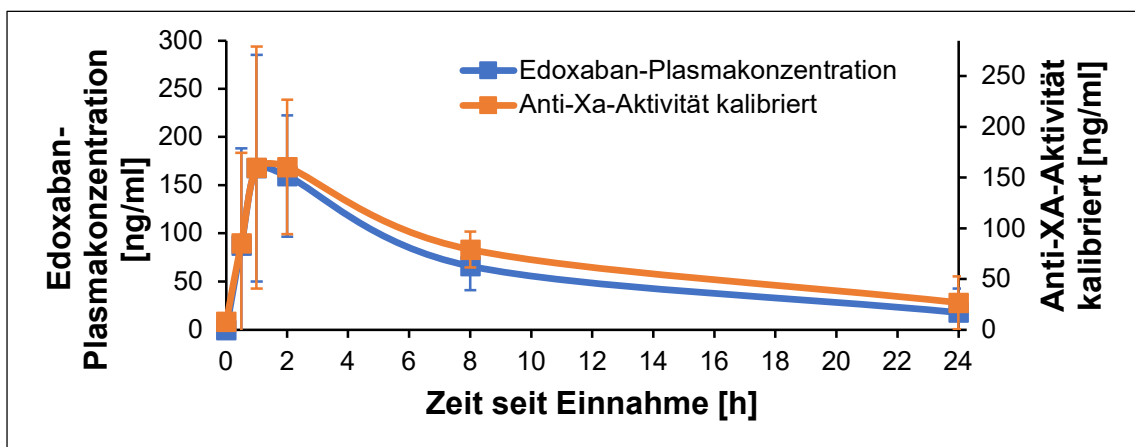


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und den Ergebnissen der kalibrierten AXA

3.4.2 Grafische Darstellung der diagnostischen Güte der Anti-Xa-Aktivitätstests

Die Edoxaban-Konzentrationen und die Ergebnisse der unkalibrierten und kalibrierten AXA korrelierten sehr stark miteinander, bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,95$ ($p < 0,001$) für die unkalibrierten und $r = 0,98$ ($p < 0,001$) für die kalibrierten Tests. Die Abbildungen 22 bis 24 verdeutlichen die berechneten Korrelationen. Als Testgrenzwerte wurden für die kalibrierten AXA die therapierelevanten Schwellenwerte von 30 und 50 ng/ml sowie von uns festgelegte testspezifische Grenzwerte verwendet (siehe Tabellen 7 und 8). Für die unkalibrierten AXA verwendeten wir ULN (siehe Tabelle 1) und ebenso testspezifische Grenzwerte (siehe Tabellen 7 und 8). Weitere Erläuterungen der Abbildungen 22 bis 24 siehe 3.3.2.

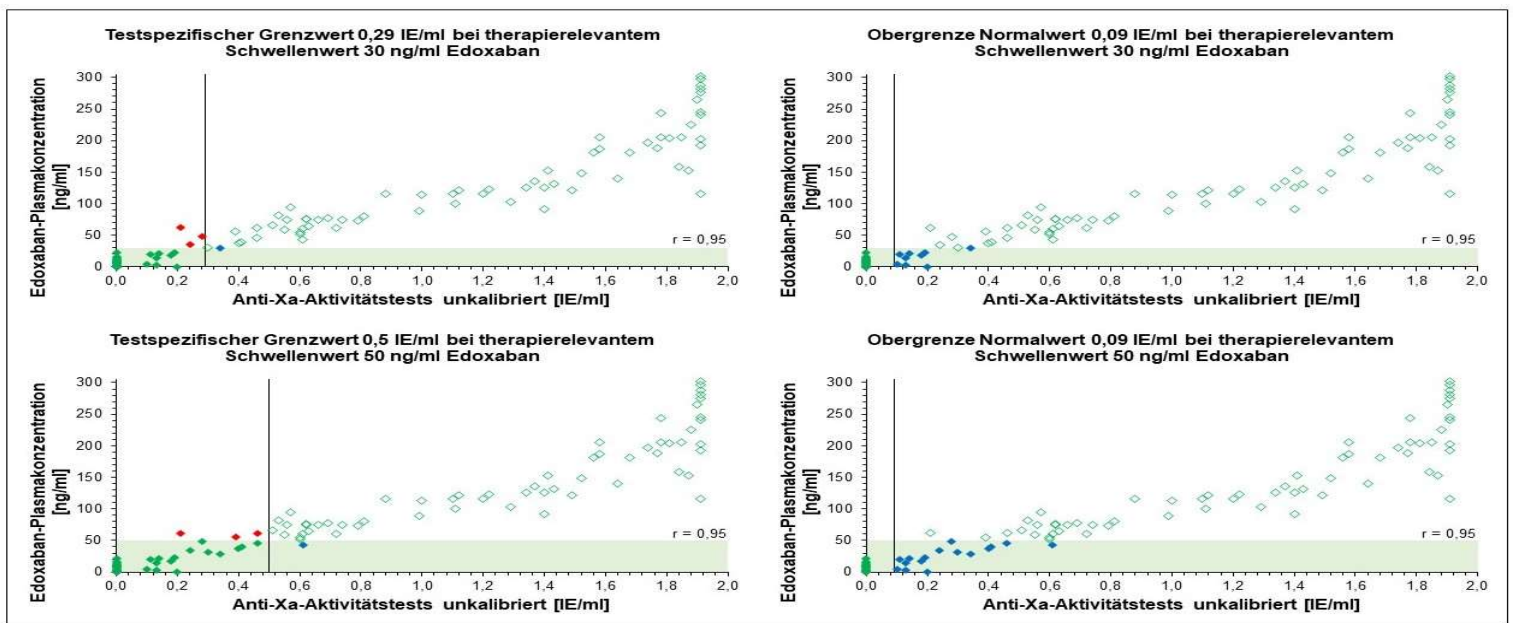


Abbildung 22: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und den Werten der unkalibrierten AXA; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2

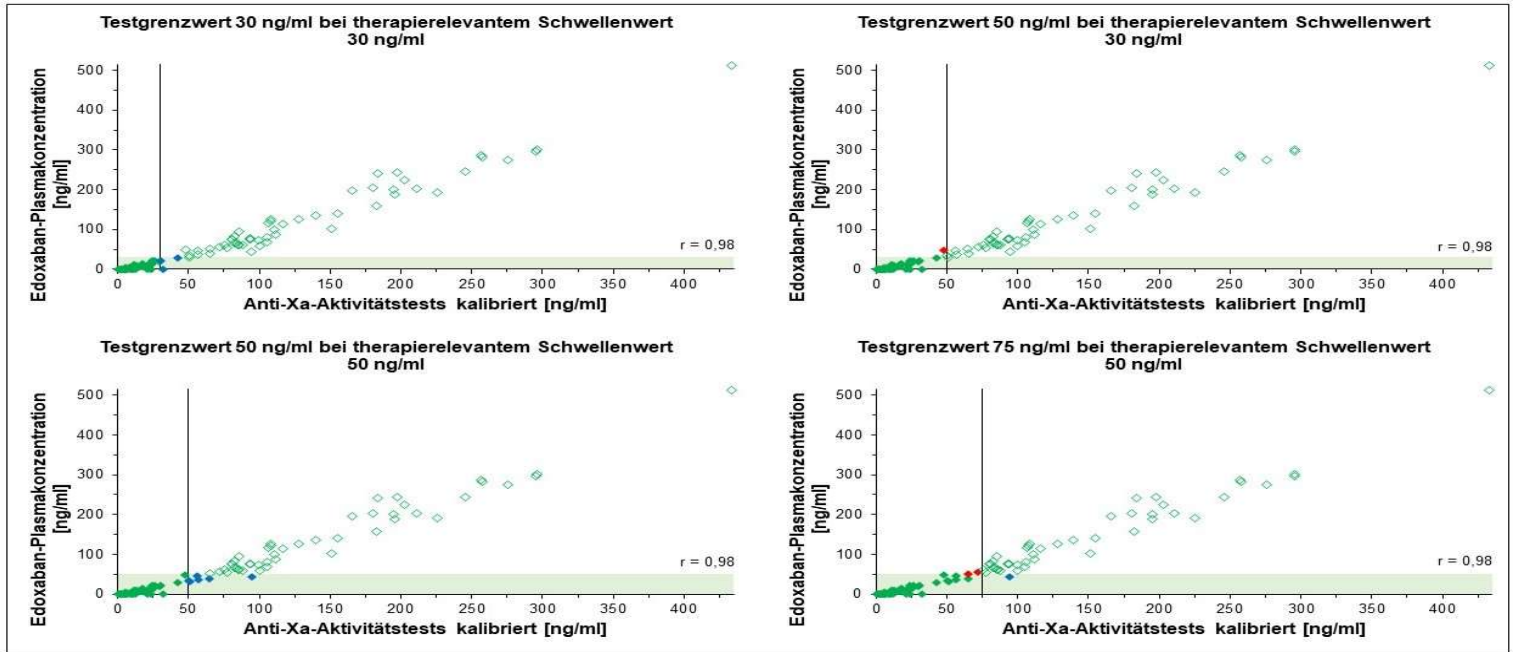


Abbildung 23: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und den Werten der kalibrierten AXA; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Darstellung des gesamten Datenbereichs, Erläuterung s. 3.3.2

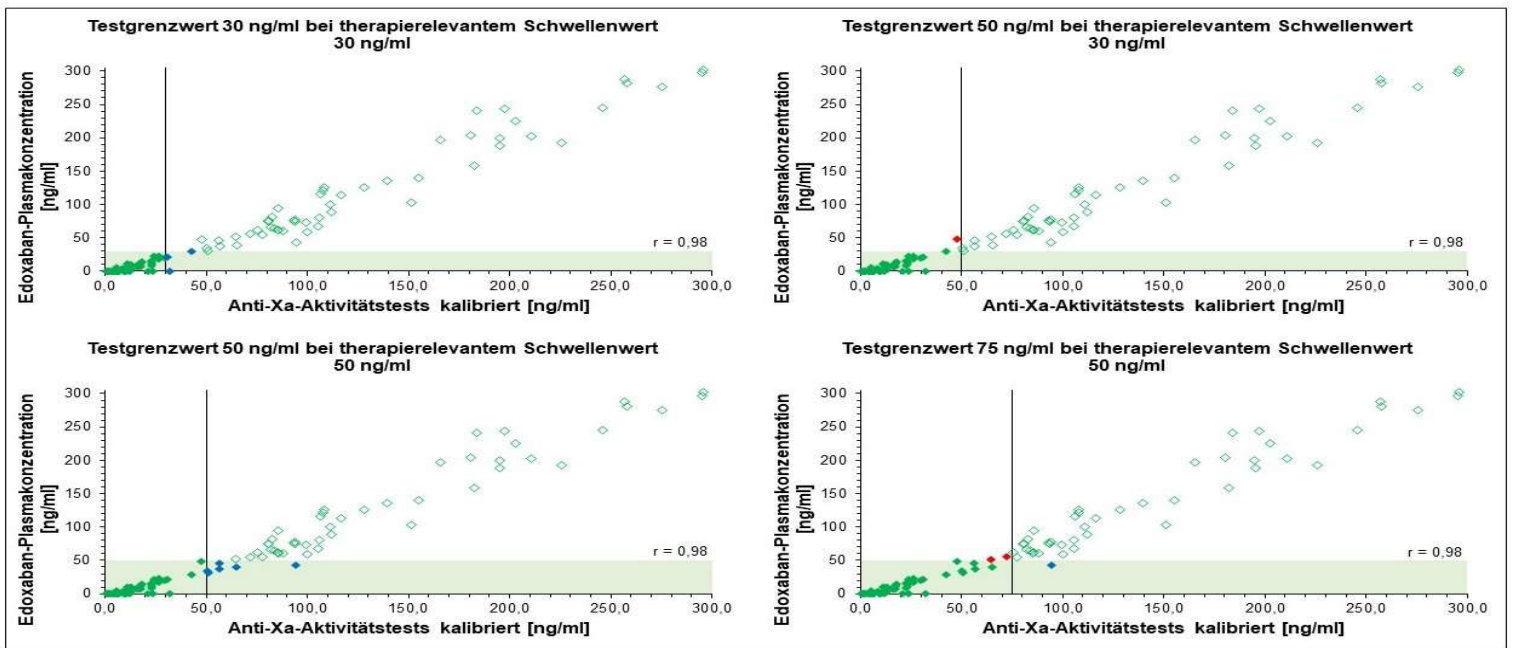


Abbildung 24: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und den Werten der kalibrierten AXA; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Auszug aus Datenbereich, Erläuterung s. 3.3.2

3.4.3 Grafische Darstellung der Receiver Operating Characteristics

Unter Verwendung von 30 ng/ml als therapierelevanten Schwellenwert für Edoxaban zeigte der unkalibrierte AXA eine AUROC von 0,999 (95 %-KI:0,996-1,000), bei Verwendung von 50 ng/ml 0,994 (95 %-KI:0,986-1,000). Der kalibrierte AXA erreichte bei 30 ng/ml eine AUROC von 1,000 (95 %-KI: 1,000-1,000) und bei 50 ng/ml eine AUROC von 0,994 (95 %-KI: 0,981-1,000). Diese Werte sind in den Abbildungen 25 und 26 grafisch dargestellt.

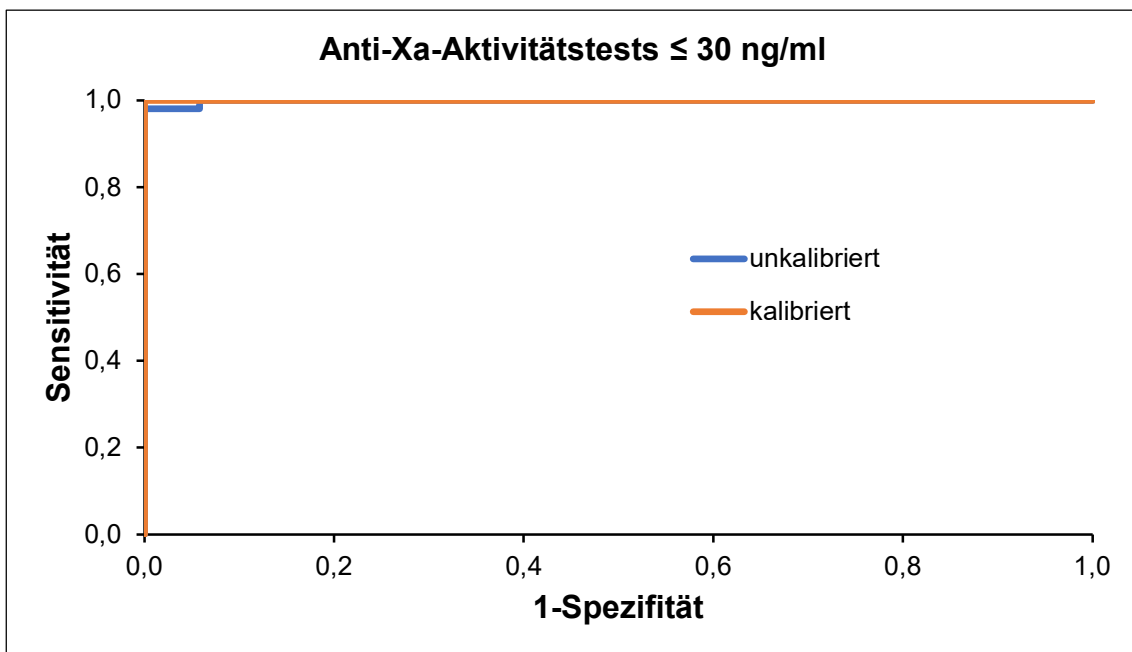


Abbildung 25: Receiver Operating Characteristics der AXA bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban

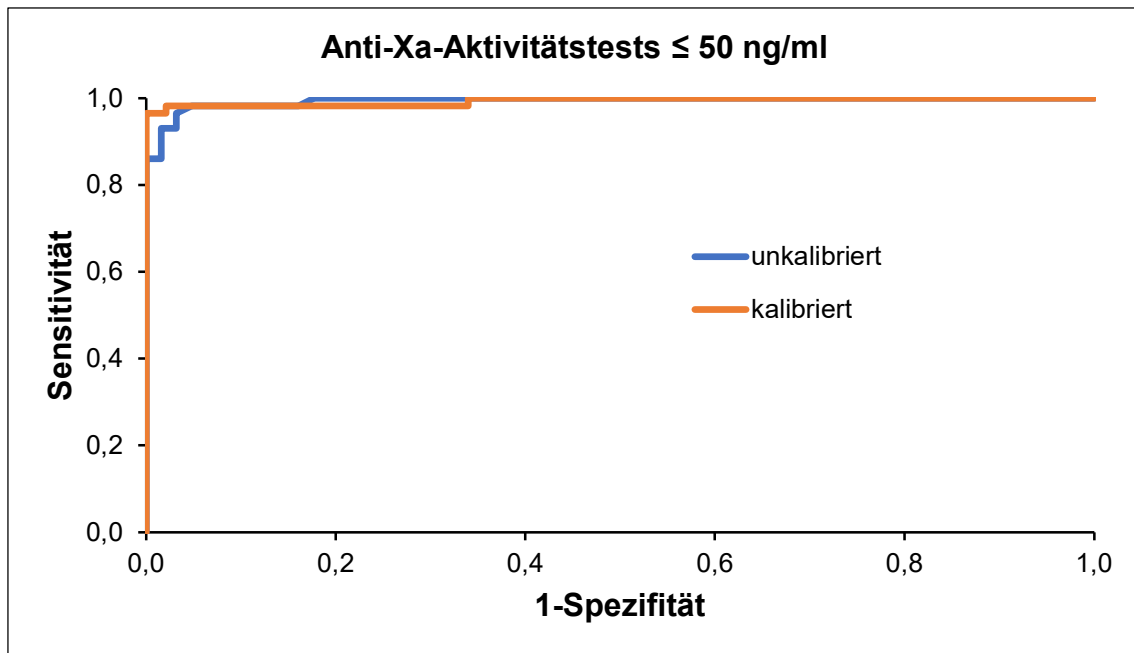


Abbildung 26: Receiver Operating Characteristics der AXA bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban

3.4.4 Diagnostische Genauigkeit der Anti-Xa-Aktivitätstests beim Ausschluss therapierelevanter Schwellenwerte

Anhand von ROC-Berechnungen, die sowohl für jeden therapierelevanten Schwellenwert als auch für jeden testspezifischen Grenzwert ein Datenpaar aus Sensitivität und Spezifität lieferten, konnten für die kalibrierten und unkalibrierten AXA testspezifische Grenzwerte, die die Forderung nach einer Spezifität $\geq 95\%$ und dabei maximaler Sensitivität erfüllen, ermittelt werden. Die Berechnung der restlichen statistischen Maßzahlen erfolgte wie oben beschrieben (2.6 Statistische Auswertung). Alle Berechnungen wurden auch mit der im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen etablierten ULN durchgeführt (siehe Tabelle 1). Die Tabellen 7 und 8 zeigen ebendiese statistischen Maßzahlen samt 95% - Konfidenzintervallen jeweils für 30 und 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban. Bei Erreichen einer Spezifität $\geq 95\%$ ist die jeweilige Zeile grün, bei Nichterreichen rot hinterlegt.

Tabelle 7: Statistische Maßzahlen der AXA bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020))

AXA-Grenzwert	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	MP [%]	LQ [%]	PPV [%]	NPV [%]
unkalibriert ≤ 0,29 IE/ml	95,7 (87,0-98,9)	98,0 (88,0-99,9)	4,3	22,5 (7,4-68,2)	94,2 (83,0-98,5)	98,5 (90,9-99,9)
unkalibriert ≤ 0,09 IE/ml ULN	100,0 (93,4-100,0)	82,0 (68,1-91,0)	0,0	-	100,0 (89,3-100,0)	88,5 (78,7-94,3)
unkalibriert ≤ 0,18 IE/ml 2 x ULN	100,0 (93,4-100,0)	94,0 (82,5-98,4)	0,0	-	100,0 (90,6-100,0)	95,8 (87,5-98,9)
unkalibriert ≤ 0,3 IE/ml	94,2 (85,1-98,1)	98,0 (88,0-99,9)	5,8	16,9 (6,5-43,8)	92,5 (80,9-97,6)	98,5 (90,7-99,9)
kalibriert ≤ 30 ng/ml	100,0 (91,7-100,0)	94,0 (82,5-98,4)	0,0	-	100,0 (90,6-100,0)	94,7 (84,5-98,6)
kalibriert ≤ 50 ng/ml	98,1 (88,8-99,9)	100,0 (91,1-100,0)	1,9	54,0 (7,7-376,4)	98,0 (88,2-99,9)	100,0 (91,6-100,0)

Tabelle 8: Statistische Maßzahlen der AXA bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020))

AXA-Grenzwert	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	MP [%]	LQ [%]	PPV [%]	NPV [%]
unkalibriert ≤ 0,5 IE/ml	95,2 (85,6-98,7)	98,2 (89,4-99,9)	4,8	20,3 (6,7-61,3)	94,9 (84,9-98,7)	98,3 (89,9-99,9)
unkalibriert ≤ 0,09 IE/ml ULN	100,0 (92,7-100,0)	71,9 (58,3-82,6)	0,0	-	100,0 (89,3-100,0)	79,5 (68,5-87,5)
unkalibriert ≤ 0,18 IE/ml 2 x ULN	100,0 (92,7-100,0)	82,5 (69,6-90,8)	0,0	-	100,0 (90,6-100,0)	86,1 (75,5-92,8)
unkalibriert ≤ 0,3 IE/ml	98,4 (90,2-99,9)	91,2 (80,0-96,7)	1,6	56,6 (8,1-395,9)	98,1 (88,6-99,9)	92,4 (82,5-97,2)
kalibriert ≤ 50 ng/ml	100,0 (90,6-100,0)	89,5 (77,8-95,6)	0,0	-	100,0 (91,3-100,0)	88,7 (76,3-95,3)
kalibriert ≤ 75 ng/ml	95,7 (84,3-99,3)	98,2 (89,4-99,9)	4,3	23,1 (5,9-89,6)	96,6 (87,0-99,4)	97,8 (87,0-99,9)

3.4.5 Edoxaban-Konzentrationen bei unterschiedlichen Grenzwerten der Anti-Xa-Aktivitätstests

Die Abbildungen 27 und 28 zeigen die prozentuale Verteilung an Proben mit einer Edoxaban-Konzentration ≤ 30 ng/ml, > 30 und ≤ 50 ng/ml sowie > 50 ng/ml gemäß der Legende. Grafik A zeigt mehrere Säulenpaare mit jeweils den Edoxaban-Konzentrationen, bei den beiden therapielevanten Schwellenwerten 30 und 50 ng/ml unter Verwendung des jeweiligen testspezifischen Grenzwertes sowie die Verteilung darüber. Das mit ULN gekennzeichnete Säulenpaar zeigt die Aufteilung bei Verwendung der Obergrenze des Normalwertes und ebenso darüber. In Grafik B sind bei jeweils aufsteigenden Grenzwerten der einzelnen Tests die prozentualen Distributionen dargestellt.

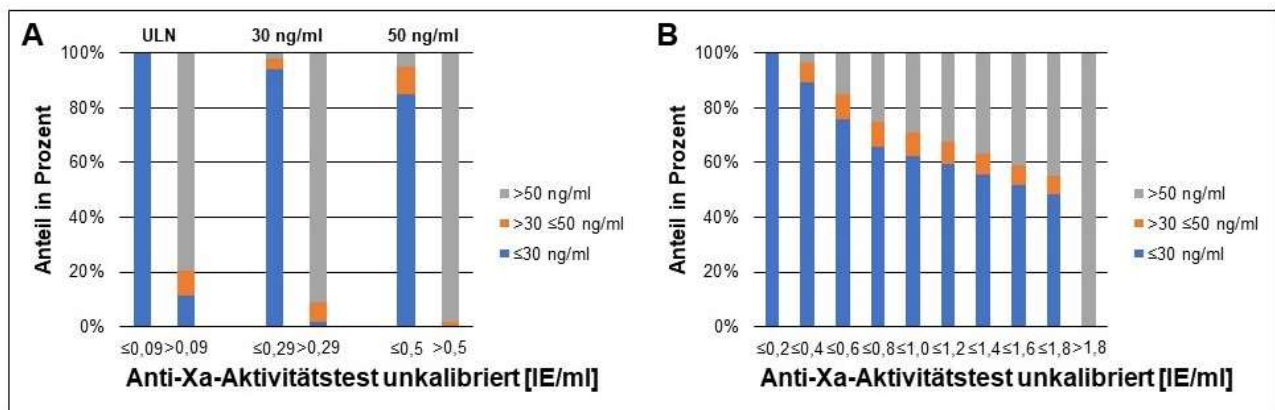


Abbildung 27: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung von unkalibrierten AXA je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban

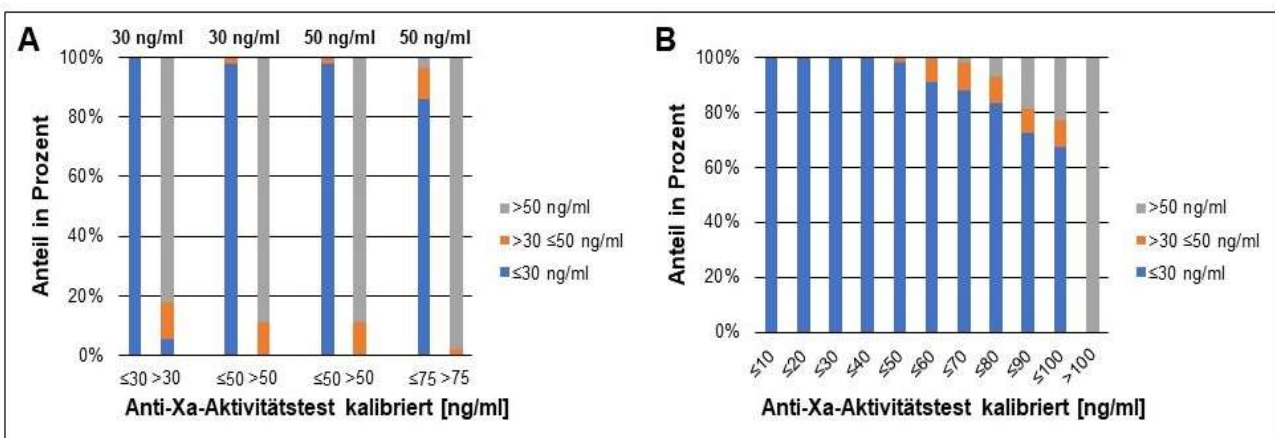


Abbildung 28: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung von kalibrierten AXA je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban

3.5 Ergebnisse der Standardgerinnungstests

3.5.1 Zeitlicher Verlauf der Ergebnisse der Standardgerinnungstests

Die Abbildungen 29 und 30 zeigen in vergleichender Weise den zeitlichen Verlauf der Edoxaban-Plasmakonzentration, bestimmt durch UPLC-MS/MS, und den jeweiligen Ergebnissen der Standardgerinnungstests INR und aPTT. Jeder der sechs Messpunkte stellt den Mittelwert plus/minus einer Standardabweichung der zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten dar.

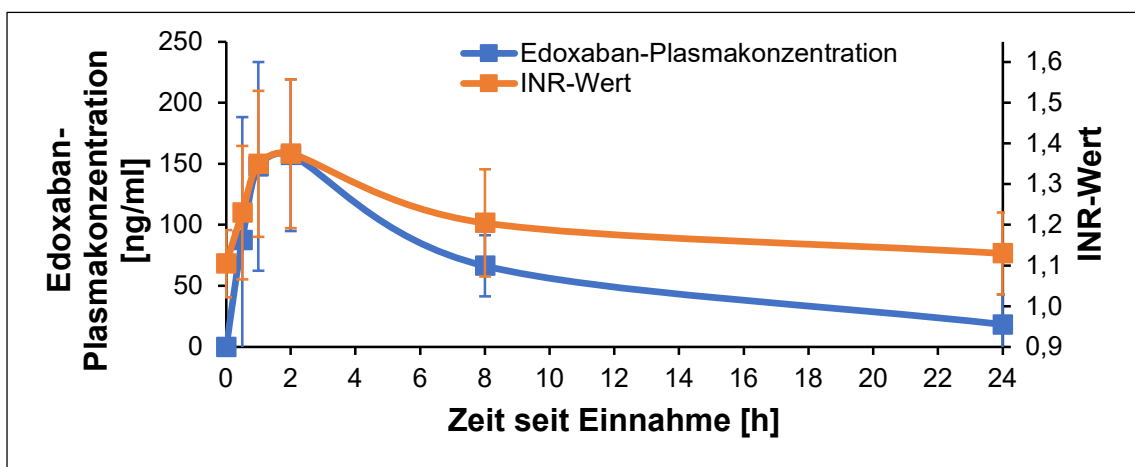


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und INR-Wert

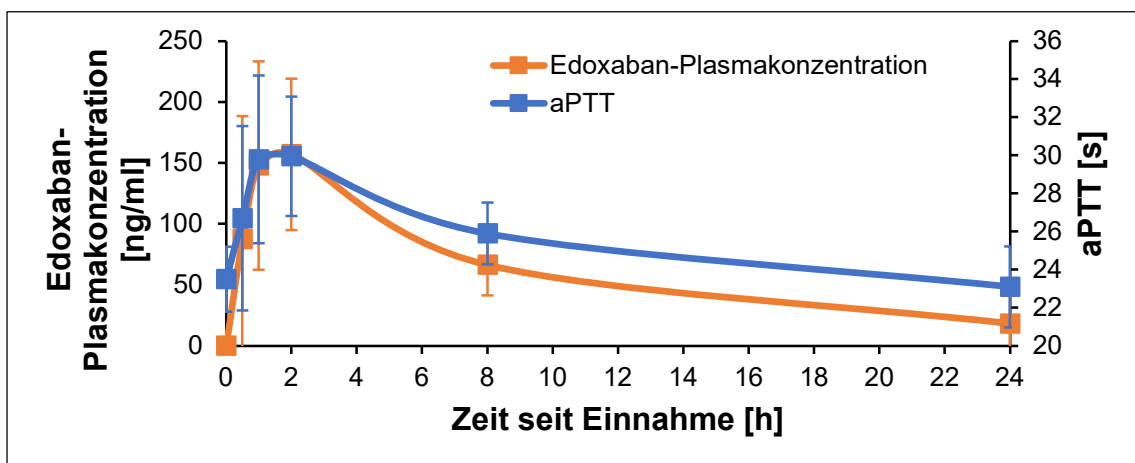


Abbildung 30: Zeitlicher Verlauf von Edoxaban-Plasmakonzentration und aPTT-Wert

3.5.2 Grafische Darstellung der diagnostischen Güte der Standardgerinnungstests

Die Edoxaban-Konzentrationen und die Ergebnisse der Standardgerinnungstests korrelierten stark bis sehr stark miteinander, bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,76$ ($p < 0,001$) für die INR-Werte und $r = 0,88$ ($p < 0,001$) für die aPTT-Ergebnisse. Die Abbildungen 31 und 32 verdeutlichen die berechneten Korrelationen. Weitere Erläuterungen hierzu finden sich bei Punkt 3.3.2.

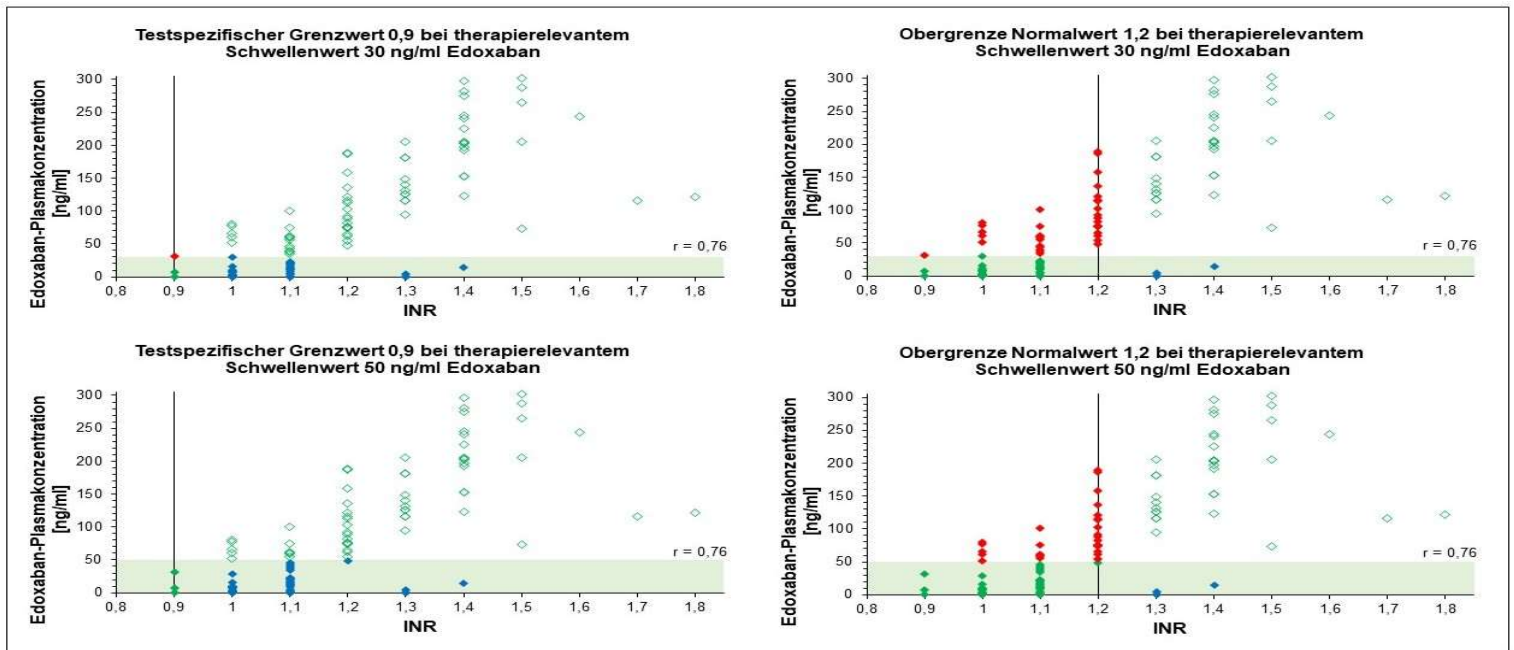


Abbildung 31: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und INR-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2

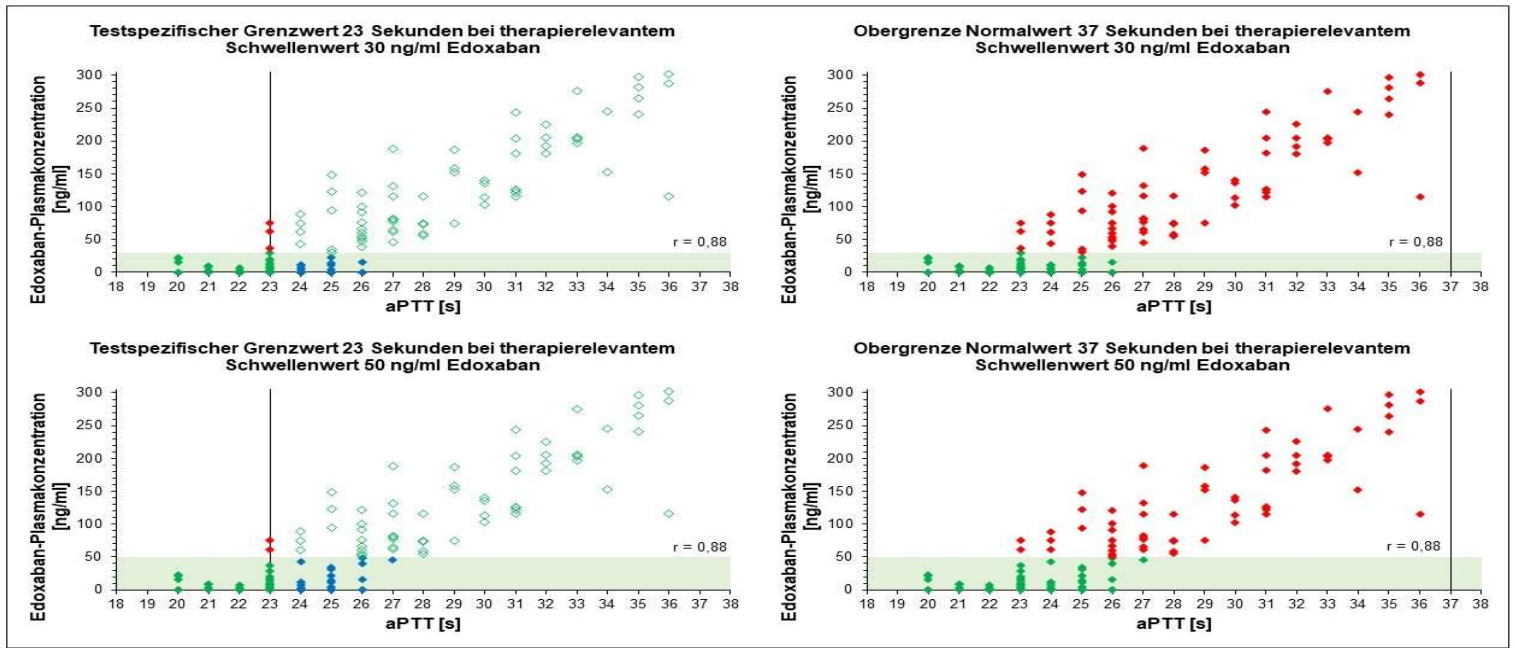


Abbildung 32: Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und aPTT-Werten; Diagnostische Güte bei verschiedenen Grenzwerten und therapierelevanten Schwellenwerten, Erläuterung s. 3.3.2

3.5.3 Grafische Darstellung der Receiver Operating Characteristics

Bei einem Wert von 30 ng/ml als Grenze für relevante Mengen Edoxaban erreichte der INR-Test eine AUROC von 0,852 (95 %-KI:0,782-0,923), bei 50 ng/ml 0,875 (95 %-KI:0,809-0,941). Der aPTT-Test zeigte bei 30 beziehungsweise 50 ng/ml eine AUROC von 0,943 (95 %-KI:0,905-0,980) und 0,944 (95 %-KI:0,906-0,982). (siehe Abbildungen 33 und 34)

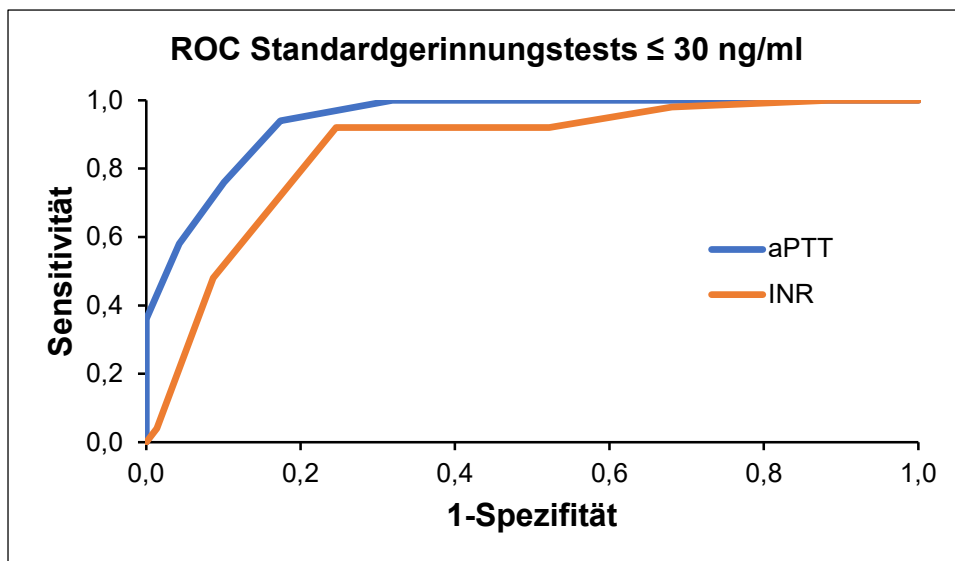


Abbildung 33: Receiver Operating Characteristics der Standardgerinnungstests bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban

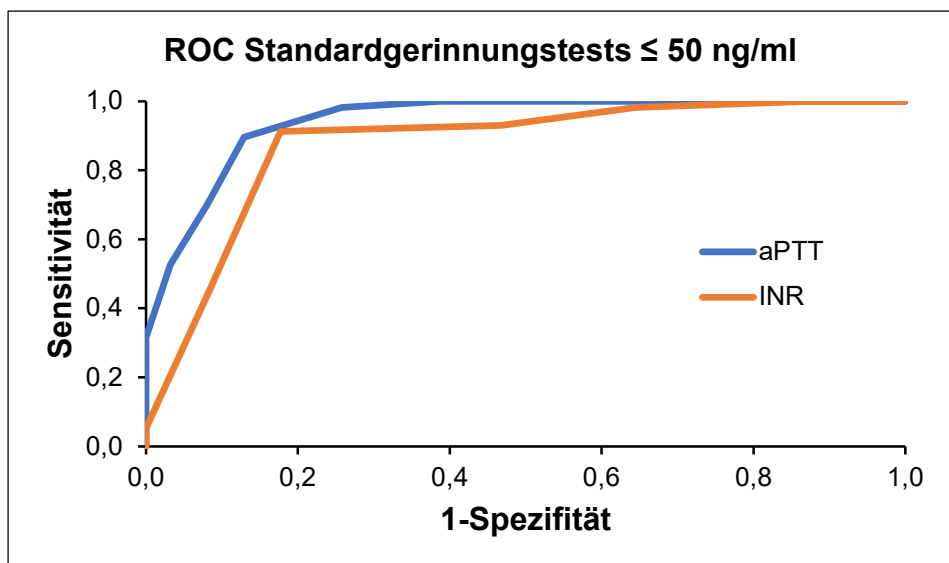


Abbildung 34: Receiver Operating Characteristics der Standardgerinnungstests bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban

3.5.4 Diagnostische Genauigkeit der Standardgerinnungstests beim Ausschluss therapierelevanter Schwellenwerte

Für die Standardgerinnungstests INR und aPTT konnten mit Hilfe von ROC-Berechnungen, die sowohl für jeden therapierelevanten Schwellenwert als auch für jeden testspezifischen Grenzwert ein Datenpaar aus Sensitivität und Spezifität lieferten, testspezifische Grenzwerte, die die Forderung nach einer Spezifität $\geq 95\%$ und dabei maximaler Sensitivität erfüllen, ermittelt werden. Die Berechnung der restlichen statistischen Maßzahlen erfolgte wie oben beschrieben (2.6 Statistische Auswertung). Alle Berechnungen wurden auch mit dem im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen etablierten ULN durchgeführt (siehe Tabelle 1). In den Tabellen 9 und 10 sind die statistischen Maßzahlen der beiden Tests für 30 und 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban aufgeführt. Bei Erreichen einer Spezifität $\geq 95\%$ ist die jeweilige Zeile grün, bei Nichterreichen rot hinterlegt.

Tabelle 9: Statistische Maßzahlen der Standardgerinnungstests bei 30 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020))

Test-Grenzwert	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	MP [%]	LQ [%]	PPV [%]	NPV [%]
INR $\leq 0,9$	98,6 (91,1-99,9)	0,04 (0,7-14,9)	1,4	2,8 (0,3-29,6)	66,7 (12,5-98,2)	58,6 (49,1-67,6)
INR $\leq 1,2$ ULN	47,8 (35,8-60,1)	92,0 (79,9-97,4)	52,2	1,8 (1,4-2,2)	56,1 (44,7-66,9)	89,2 (73,6-96,5)
aPTT ≤ 23 s	95,7 (87,0-98,9)	58,0 (43,3-71,5)	4,3	13,3 (4,3-41,4)	90,6 (73,8-97,5)	75,9 (65,3-84,1)
aPTT ≤ 37 s ULN	0,0 (0,0-6,6)	100,0 (91,1-100,0)	100,0	1,0 (1,0-1,0)	42,0 (33,1-51,4)	-

Tabelle 10: Statistische Maßzahlen der Standardgerinnungstests bei 50 ng/ml als Grenzwert für relevante Mengen Edoxaban; 95 %-Konfidenzintervalle in runden Klammern (s. auch (Härtig et al., 2020))

Test-Grenzwert	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	MP [%]	LQ [%]	PPV [%]	NPV [%]
INR \leq 0,9	100,0 (92,7-100,0)	5,3 (1,4-15,5)	0,0	-	100,0 (31,0-100,0)	53,4 (44,0-62,7)
INR \leq 1,2 ULN	53,2 (40,2-65,8)	93,0 (82,2-97,7)	46,8	2,0 (1,5-2,6)	64,6 (53,2-74,7)	89,2 (73,6-96,5)
aPTT \leq 23 s	96,8 (87,8-99,4)	52,6 (39,1-65,8)	3,2	16,3 (4,1-65,2)	93,8 (77,8-98,9)	69,0 (58,0-78,2)
aPTT \leq 37 s ULN	0,0 (0,0-7,3)	100,0 (92,1-100,0)	100,0	1,0 (1,0-1,0)	47,9 (38,7-57,2)	-

3.5.5 Edoxaban-Konzentrationen bei unterschiedlichen Grenzwerten der Standardgerinnungstests

Die Abbildungen 35 und 36 zeigen die prozentuale Verteilung an Proben mit einer Edoxaban-Konzentration ≤ 30 ng/ml, > 30 und ≤ 50 ng/ml sowie > 50 ng/ml gemäß der Legende. Grafik A zeigt mehrere Säulenpaare mit jeweils den Edoxaban-Konzentrationen bei den beiden therapierelevanten Schwellenwerten 30 und 50 ng/ml unter Verwendung des jeweiligen testspezifischen Grenzwertes sowie die Verteilung darüber. Das mit ULN gekennzeichnete Säulenpaar zeigt die Aufteilung bei Verwendung der Obergrenze des Normalwertes und ebenso darüber. In Grafik B sind bei jeweils aufsteigenden Grenzwerten der einzelnen Tests die prozentualen Distributionen dargestellt.

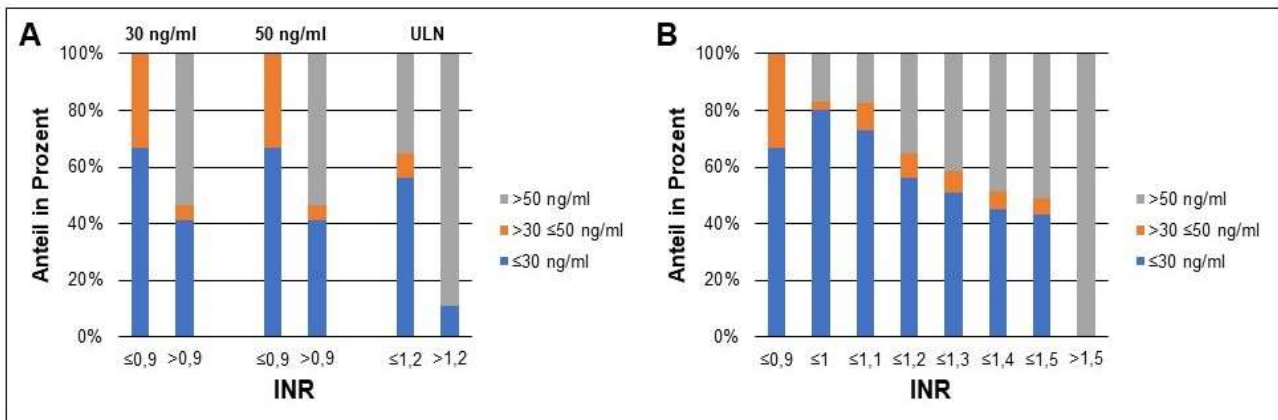


Abbildung 35: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des INR - Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban

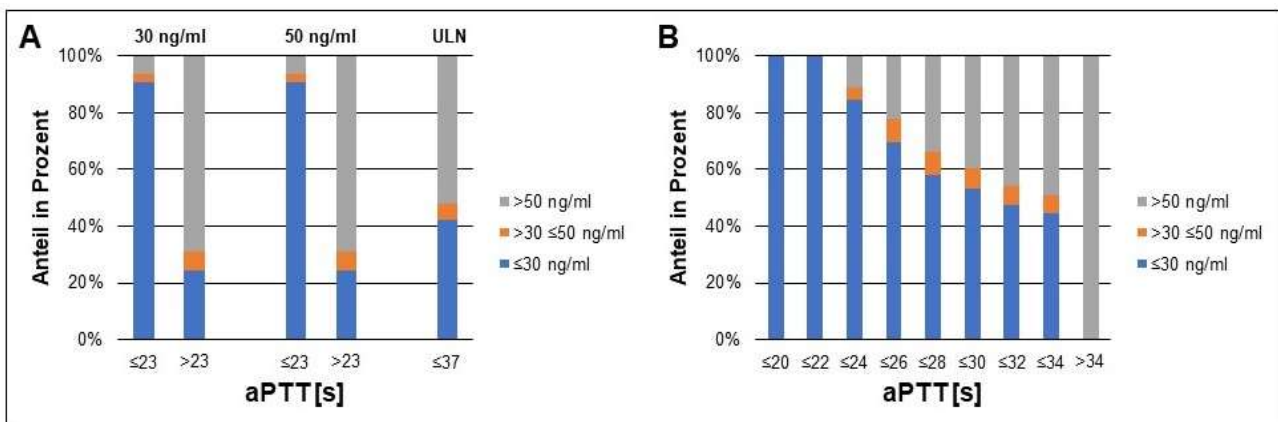


Abbildung 36: Anteil an Proben mit unterschiedlicher Edoxaban-Konzentration bei Verwendung des aPTT - Tests je nach Testgrenzwert und Schwellenwert für relevante Mengen Edoxaban

4 Diskussion

Hauptziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob die beiden Point-of-care-Testgeräte CoaguChek® XS Pro und Hemochron® Jr. Signature+ zum sicheren Ausschluss beziehungsweise Nachweis von relevanten Plasmakonzentrationen Edoxaban im Bereich der heute in Leitlinien empfohlenen therapeutischen Schwellenwerte für die Thrombolyse, zur Antagonisierung und für Notfalloperationen - also 30 und 50 ng/ml - geeignet sind. Weiterhin wurde geprüft, inwiefern mit Hilfe von laborgebundenen kalibrierten und unkalibrierten AXA und Standardgerinnungstests wie INR und aPTT eine solche Aussage getroffen werden kann. Da alle genannten Eingriffe im Falle von neu auftretenden oder nicht unterbrochenen Blutungen potentiell tödliche Konsequenzen haben können, erachteten wir eine Spezifität $\geq 95\%$ bei der Erkennung von Patienten mit Edoxaban-Konzentrationen oberhalb der beiden therapielevanten Schwellenwerte von 30 und 50 ng/ml als sicher. Zur exakten Konzentrationsbestimmung und als Referenz für die untersuchten Tests wurde der Goldstandard zur Messung von DOAK-Plasmakonzentrationen, die UPLC-MS/MS, verwendet.

Wir konnten zeigen, dass unter Verwendung von sehr konservativen und testspezifischen Grenzwerten alle oben erwähnten Gerinnungstests zum sicheren Ausschluss von Edoxaban benutzt werden können. Je weniger der jeweilige POCT oder laborgebundene Gerinnungstest allerdings auf Edoxaban reagierte, desto geringer fiel auch die Sensitivität aus, d.h. es wurden mehr Proben fälschlicherweise bewertet, als beinhalteten sie Plasmakonzentrationen oberhalb der therapielevanten Schwellenwerte.

4.1 Point-of-Care-Tests

POCT stellen zuverlässige und in der klinischen Routine etablierte Messverfahren beim Monitoring von VKA dar. Sie bieten einen erheblichen Zeitvorteil verglichen mit Bestimmungen im Zentrallabor. Gerade in Notfallsituationen kann sich dieser Zeitgewinn als nützlich erweisen. (Green et al., 2008, Rizos et al., 2009, Rattanabannakit et al., 2011, Walter et al., 2011,

Nusa et al., 2013, Beynon et al., 2014) Bei Verwendung mit DOAK zeigten sich jedoch unterschiedliche Ergebnisse. In mehreren Studien, die Rivaroxaban und POCT untersuchten, ließ sich je nach Test nur bei Vorliegen von Spitzenspiegeln ein Effekt nachweisen, in niedrigen Konzentrationsbereichen, die auch die aktuell gültigen therapierelevanten Schwellen abbilden, hingegen nicht. (Al-Aieshy et al., 2016, Fontana et al., 2017, Francart et al., 2014) Als Ursache dafür kann die Verwendung der Obergrenzen der Normwerte als Testgrenzwert gesehen werden. In Arbeiten von Ebner et al. wurde jedoch gezeigt, dass mit den eigentlich nicht für die Messung von DOAK gedachten POCT-Messgeräten CoaguChek® XS Pro und Hemochron® Signature und den entsprechenden globalen Gerinnungstestkarten (INR bzw. INR, ACT-LR, ACT+ oder aPTT) unter Verwendung von testspezifischen Grenzwerten relevante Mengen an Rivaroxaban und Dabigatran, das heißt > 30 ng/ml, ausgeschlossen werden können (Ebner et al., 2015, Ebner et al., 2017b). Wir zielten ebenso darauf ab, diese beiden POCT als Screening-Tests zu verwenden und somit Aussagen über die An- oder Abwesenheit von Edoxaban, dem neuesten und zuvor noch nicht mit einem POCT untersuchten DOAK, zu machen. Es zeigte sich eine starke bis sehr starke Korrelation aller POCT-Ergebnisse mit Edoxaban-Plasmakonzentrationen, allen voran mit der HC-INR. Die Auswertung der ROC ergab, dass unter Verwendung von testspezifischen Grenzwerten mit allen POCT der qualitative Ausschluss von Edoxaban mit einer Spezifität $\geq 95\%$ erfolgen kann (siehe Tabellen 5 und 6). Damit konnten wir die Ergebnisse von Ebner et al., die mit den gleichen Messgeräten den Ausschluss von Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban geprüft hatten, nun auch für Edoxaban bestätigen (Ebner et al., 2015, Ebner et al., 2017b).

Die von uns generierten testspezifischen Grenzwerte hatten zum einen eine Spezifität $\geq 95\%$ und zum anderen eine dabei möglichst große Sensitivität zum Ziel. Diese hohe Spezifität sollte falsch positive Ergebnisse verhindern. Im klinischen Zusammenhang würden diese falsch positiven Ergebnisse im Falle einer Thrombolysebehandlung oder Notoperation fälschlicherweise davon ausgehen, es liege keine relevante Menge Edoxaban vor, und den Patienten

dadurch einem erheblichen Blutungsrisiko aussetzen. Dementsprechend würde bei einer Blutung ein Antidot zurückgehalten werden.

Die geforderte Spezifität $\geq 95\%$ geht je nach Test mit einer Sensitivität teilweise unter 50% einher und somit vermehrt falsch negativen Ergebnissen. Dies bedeutet im klinischen Setting, dass Patienten ohne relevante Antikoagulation mit Edoxaban fälschlicherweise nicht als solche erkannt werden und somit eine etwaige Lysebehandlung oder Notoperation zurückgehalten werden oder verspätet zum Einsatz kommen würde. Im Falle einer Blutung würde dies die unnötige Anwendung eines Antidots (Prothrombinkomplex oder Andexanet alfa) bedingen und damit potentiell thrombotische Nebenwirkungen (Dentali et al., 2011, Connolly et al., 2019). Wenn jedoch gar nicht gemessen werden würde, würde nach aktuellen Leitlinien gar kein Patient thrombolysiert oder operiert werden bzw. (im Falle von Blutungen) würden alle (!) Patienten mit einem Antidot behandelt werden müssen.

Unsere vorgeschlagenen Testgrenzwerte unterscheiden sich zum Teil deutlich von den Obergrenzen der Normalwerte. Bei einem Testergebnis unterhalb der vom Hersteller vorgegebenen Normobergrenze erreichten die meisten POCT nicht die geforderte Spezifität $\geq 95\%$ und würden Blutproben, die mehr als 30 oder 50 ng/ml enthalten, nicht als solche erkennen (falsch positiv). Einzige Ausnahme hiervon war der Hemochron® Jr. Signature+-INR-Test bei 30 und 50 ng/ml als Schwellenwert. Nur bei diesem globalen Gerinnungs-POCT lag unser testspezifischer Grenzwert oberhalb der vom Hersteller noch als normal angegebenen Obergrenze des Normalwertes, was bei diesem Test nicht nur eine Spezifität deutlich über 95% , sondern auch eine Sensitivität von sehr hohen $> 95\%$ zur Folge hat, eine Sensitivität, die im Bereich der laborgebundenen AXA-Messungen (siehe 4.2) liegt. Bei Betrachtung aller statistischen Maßzahlen ist der Hemochron® Jr. Signature+-INR-Test von den untersuchten POCT am besten geeignet, relevante Mengen Edoxaban sicher auszuschließen (siehe Tabellen 5 und 6).

Als Goldstandard zur exakten Konzentrationsbestimmung und somit als Referenz für alle untersuchten Tests verwendeten wir

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie. Aufgrund hoher technischer und personeller Anforderungen sowie langer Durchlaufzeit bis zum Erhalt eines Ergebnisses stellt dieses Verfahren keine Option im Notfall dar. (Douxflis et al., 2016, Kuhn et al., 2018)

4.2 Anti-Xa-Aktivitätstests

Kalibrierte AXA stellen die empfohlene Methode für den quantitativen Nachweis von Edoxaban dar (Steffel et al., 2018, Douxflis und Gosselin, 2017). Wir untersuchten jedoch weniger die exakte Konzentrationsbestimmung an Edoxaban als vielmehr die Möglichkeit, mit diesen Tests relevante Mengen sicher auszuschließen. Dies konnte mit den von uns erhobenen Daten bestätigt werden. Es zeigte sich eine sehr starke Korrelation mit den massenspektrometrisch bestimmten Edoxaban-Plasmakonzentrationen. Der zeitliche Verlauf der kalibrierten AXA-Werte bildete über alle Messzeitpunkte hin die Edoxaban-Konzentration sehr gut ab. Die Ergebnisse dieses Tests werden in ng/ml ausgegeben, was den Eindruck einer vergleichbaren Genauigkeit wie massenspektrometrisch bestimmte Angaben macht. Bei Verwendung der therapierelevanten Schwellenwerte von 30 und 50 ng/ml als Testgrenzwerte erreichte der kalibrierte AXA eine Spezifität von jeweils 100 %, jedoch eine Sensitivität von lediglich 94,0 und 89,5 %. Um bei geforderter Spezifität ≥ 95 % die Sensitivität zu erhöhen und somit falsch negative Ergebnisse zu minimieren, empfehlen wir bei Schwellenwerten von 30 und 50 ng/ml die Verwendung von 50 und 75 ng/ml als Testgrenzwert. (siehe Tabellen 7 und 8). Dies zeigt eindrücklich, dass die Angabe der Ergebnisse in ng/ml eine nicht diagnostische Genauigkeit suggeriert, die in Wirklichkeit gar nicht erreicht wird; dennoch wichen die falsch negativen Testergebnisse nicht allzu weit von den massenspektrometrisch gemessenen Edoxaban-Plasmakonzentrationen ab.

Wie in der Literatur beschrieben eignen sich auch die unkalibrierten bzw. für niedermolekulare Heparine kalibrierten AXA für den qualitativen Nachweis von Edoxaban (Gosselin et al., 2016, Douxflis et al., 2018). Dennoch sollten aufgrund unterschiedlicher Sensitivität gegenüber Faktor-Xa-Inhibitoren testspezifische Grenzwerte für jeden einzelnen Faktor-Xa-Inhibitor festgelegt

werden (Sabor et al., 2017). Wie zu erwarten korrelierte auch der von uns untersuchte unkalibrierte AXA sehr stark mit Edoxaban-Plasmakonzentrationen. Der zeitliche Verlauf stimmte ebenso sehr gut überein. Wie in ähnlichen Arbeiten haben wir für die unkalibrierten AXA die Verwendung der Obergrenze des Normalwertes (siehe Tabelle 1), den zweifachen Wert davon und 0,3 IE/ml als Testgrenzwert geprüft, um das Vorhandensein von Edoxaban auszuschließen (Ebner et al., 2018). Bis auf 0,3 IE/ml als Testgrenzwert bei einem Schwellenwert von 30 ng/ml konnten wir für alle vorgeschlagenen Obergrenzen bei beiden Schwellenwerten von 30 und 50 ng/ml jeweils eine sehr hohe Spezifität $\geq 95\%$ feststellen. Um jedoch falsch negative Ergebnisse zu verhindern und die Sensitivität des Tests zu erhöhen, schlagen wir testspezifische Grenzwerte bei unkalibrierten AXA von 0,29 und 0,5 IE/ml bei 30 und 50 ng/ml als Obergrenze für relevante Mengen Edoxaban vor. (siehe Tabellen 7 und 8)

4.3 Standardgerinnungstests

Die Auswirkung von Edoxaban auf die Standardgerinnungstests INR und aPTT ist sehr stark von der Sensitivität der verwendeten Reagenzien und Testverfahren abhängig. Von der generellen Annahme, ein Testergebnis unterhalb der Obergrenze des Normalwertes schließe eine relevante Antikoagulation mit Edoxaban aus, wird abgeraten. (Cuker, 2016, Cuker und Husseinzadeh, 2015) Daher wird empfohlen, sich der Sensitivität der im jeweiligen Labor verwendeten Reagenzien bewusst zu sein, um valide Aussagen machen zu können (Douxflis et al., 2018). Wir konnten eine starke bis sehr starke Korrelation zwischen Edoxaban-Plasmakonzentrationen und den INR- sowie aPTT-Ergebnissen mit unseren Reagenzien (Dade Innovin, Actin FS, beide Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) verzeichnen. Die durchgeführten ROC-Analysen zeigten, wie bereits von Ebner et al. beschrieben, dass die Obergrenzen der Normalwerte als Testgrenzwert (siehe Tabelle 1) auch mit den jetzt verwendeten Reagenzien nicht die geforderte Spezifität $\geq 95\%$ erreichen (Ebner et al., 2017a). Bei Verwendung von testspezifischen Grenzwerten jedoch, d.h. einer INR von 0,9 und einer aPTT

von 23 Sekunden, kann für beide therapielevanten Schwellenwerte dennoch der sichere Ausschluss von Edoxaban erfolgen. Dies ging aber wiederum mit einer schlechten Sensitivität, zum Teil unter 50 %, einher. (siehe Tabellen 9 und 10)

4.4 Stärken und Limitationen

Unsere Studie weist einige Stärken auf, wird jedoch durch gewisse Limitationen beschränkt. Trotz hoher Anzahl vorhandener und gemessener (~120) Proben, stammten diese von nur 20 Patienten. Um einen möglichst großen Bereich an unterschiedlichen Edoxaban-Konzentrationen abzudecken, haben wir jedem Patienten zu sechs Zeitpunkten Blut entnommen. Läge jedoch bei einem dieser Patienten eine unentdeckte Störung der Gerinnung oder sonstige individuelle Veränderungen, die unsere Messungen beeinflussen könnten, vor, so würde dies aufgrund sequentieller Messungen bei dem gleichen Patienten deutlich mehr ins Gewicht fallen, als eine einzelne Messung pro Individuum. Die ermittelten Zusammenhänge sollten daher in weiteren Studien mit einer größeren Studienpopulation bestätigt werden.

Weiterhin sind die von uns verwendeten Behandlungsgrenzwerte von 30 und 50 ng/ml zwar in Leitlinien (Ahmed et al., 2019, Touzé et al., 2018, Levy et al., 2016) empfohlen, diese basieren aber lediglich auf retrospektiven Analysen von Blutungskomplikationen im Rahmen der Thrombolyse (Touzé et al., 2018) oder Operationen (Pernod et al., 2013) oder entsprechen gängiger Expertenmeinung (Ahmed et al., 2019, Steiner et al., 2017). Prospektiv erfasste Daten zur Sicherheit dieser therapielevanten Schwellenwerte fehlen bis jetzt. (siehe 1.4.1 Behandlungsgrenzwerte)

Als Vorteil unserer Studie kann die Verwendung von Blutproben von realen Patienten betrachtet werden. Da unsere Studienpopulation – also Patienten nach Schlaganfall und mit entsprechenden kardiovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren – fast die wirkliche Zielgruppe (Schlaganfallpatienten im Notfall) dieser Messungen darstellt, bildet es die untersuchten Zusammenhänge mit Blutproben aus dem klinischen Alltag

deutlicher ab, als die reine Verwendung von mit Edoxaban versetzten Blutproben gesunder Individuen.

Wir untersuchten lediglich Patienten, die erstmalig Edoxaban erhielten. Somit konnten wir den niedrigen Konzentrationsbereich nahe der therapierelevanten Schwellenwerte von 30 und 50 ng/ml gut abbilden.

Die Verwendung der untersuchten POCT Hemochron® Jr. Signature+ und CoaguChek® XS Pro soll vor allem in Notfallsituationen eine Zeitersparnis bieten. Wir untersuchten die oben dargestellten Gegebenheiten aus Gründen der Studiendurchführbarkeit und des Umfangs unserer Untersuchung jedoch in Ruhe im stationären Setting. Daher sollte die Kontrolle der erhobenen Ergebnisse auch im Notfall erfolgen.

Ebenso sind die ermittelten testspezifischen Grenzwerte retrospektiv festgelegt worden. Diese sollten nun ebenso in einer prospektiven Untersuchung geprüft werden.

Unsere Untersuchungen wurden nur mit venösen Blutproben durchgeführt. Inwieweit die erfassten Zusammenhänge auch auf kapillares Blut zutreffen, kann deshalb nicht beurteilt werden. Da aber in Notfallsituationen die Versorgung des Patienten mit einem periphervenösen Katheter eine etablierte Standardmaßnahme darstellt, kann in der Regel auf venöses Probenmaterial zurückgegriffen werden.

4.5 Empfohlenes Vorgehen bei Notfällen unter Edoxaban

Wir empfehlen bei klinischen Fragestellungen, die auf den sicheren Ausschluss von Edoxaban angewiesen sind, wie vor einer Thrombolyse oder Notoperation, nach Erhalt von POCT-Ergebnissen unterhalb der testspezifischen Grenzwerte die Therapie zu beginnen. So sollte auch bei Auftreten von Blutungen kein Antidot verabreicht werden. Bei Verwendung des Hemochron® Jr. Signature+-Messgerätes sollte aufgrund der höchsten Sensitivität idealerweise die INR-Testkarte den anderen (ACT-LR, ACT+ oder aPTT) vorgezogen werden. Bei

Verwendung des CoaguChek® XS Pro bleibt nur der Einsatz der einzigen untersuchten Testkarte für INR.

In Situationen, die des Nachweises von Edoxaban bedürfen, wie Blutungen mit etwaiger Antidotgabe, in denen POCT-Ergebnisse über den festgelegten Grenzwerten vorliegen, sollte sofort das Antidot verabreicht werden. Ein Warten (~45 Minuten) auf das Ergebnis eines laborgebundenen Gerinnungstests (AXA) sollte in dieser lebensbedrohlichen Situation unbedingt vermieden werden. Dennoch kann eine laborgebundene Gerinnungstestung parallel erfolgen, um den Therapieerfolg besser einschätzen zu können. Die Verabreichung von Andexanet alfa sollte dem Prothrombinkomplex vorgezogen werden (Ahmed et al., 2019), da dieses Medikament, soweit nach aktueller Studienlage beurteilbar, wirksamer ist und ein vertretbares thrombotisches Risiko birgt. Die Prüfung der Sicherheit dieses Medikaments ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. (Siegal et al., 2015, Connolly et al., 2019) Ist dieses spezifische Antidot nicht vorhanden, sollte – trotz unklarer klinischer Wirksamkeit (Majeed et al., 2017, Gerner et al., 2018) - Prothrombinkomplex mit 50 IE/kg Körpergewicht gegeben werden (Ahmed et al., 2019). Abbildung 37 veranschaulicht die von uns empfohlene Vorgehensweise bei Notfällen unter der Therapie mit Edoxaban.

So kann je nach Fragestellung beim Ausschluss von Edoxaban die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse bei Verwendung von POCT genutzt werden. Beim Nachweis bieten AXA eine höhere diagnostische Sicherheit, jedoch verbunden mit einem gewissen Zeitverlust. Bei Standardgerinnungstests, für die eine Vielzahl an verschiedenen Reagenzien erhältlich ist, muss der behandelnde Arzt die Sensitivität derselben kennen. Nur mit diesem Wissen ist eine zuverlässige Aussage möglich. Da POCT krankenhausunabhängig dieselben Reagenzien und Messmethoden verwenden, können test- und medikamentenspezifische Grenzwerte etabliert werden, die weltweit Gültigkeit haben.

Bei allen Tests ist zu beachten, dass Edoxaban-Spitzenpiegel erst ein bis zwei Stunden nach Einnahme vorliegen. Dies sollte stets in die Interpretation eines Testergebnisses miteinfließen. (EMA, 2019b, Douxfils et al., 2018)

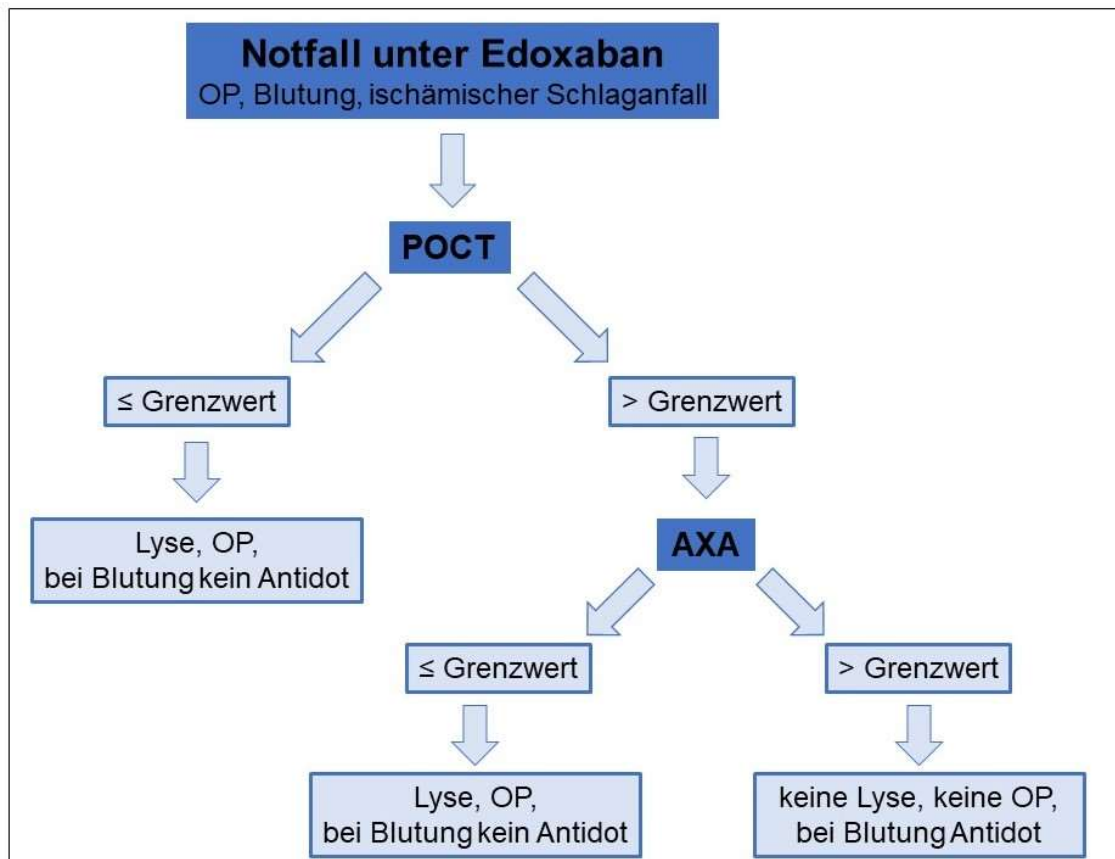


Abbildung 37: Empfohlenes Vorgehen bei Notfällen unter Edoxaban (s. auch (Härtig et al., 2020))

5 Zusammenfassung

Aufgrund der zunehmenden Verwendung von DOAK werden in Zukunft auch vermehrt Notfallsituationen entstehen, in denen eine schnelle und zuverlässige Aussage über das Vorhandensein von Edoxaban im Blut des Patienten nötig sein wird. POCT stellen für VKA eine etablierte und zeitsparende Alternative zu Messungen im Zentrallabor dar. Da es für DOAK bis jetzt keine spezifischen POCT gibt, wurde von uns geprüft, ob mit dem für VKA entwickelten CoaguChek® XS Pro und Hemochron® Jr. Signature+ klinisch relevante Plasmakonzentrationen von Edoxaban nachgewiesen bzw. ausgeschlossen

werden können. Weiterhin wurde untersucht, inwieweit die laborgebundene Testung der kalibrierten und unkalibrierten AXA sowie die laborgebundene globale Gerinnungstestung mittels INR und aPTT dazu geeignet sind. Wir definierten eine Spezifität $\geq 95\%$ als ausreichend sicher für den Ausschluss von Edoxaban. Alle statistischen Maßzahlen wurden für die beiden heutzutage in Leitlinien empfohlenen therapielevanten Schwellenwerte von 30 und 50 ng/ml Edoxaban berechnet. Zur exakten Konzentrationsbestimmung und als Referenz für die Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der untersuchten Tests verwendeten wir UPLC-MS/MS. Es wurde 20 Patienten, bei denen eine Antikoagulationstherapie mit Edoxaban neu begonnen wurde, zu sechs definierten Zeitpunkten, nämlich vor Verabreichung der ersten Dosis, nach 30 min, 1h, 2h, 8h und nach 24h Blut entnommen und mit jedem der Tests untersucht. Ausschlusskriterium war eine bestehende Antikoagulation. Die durchgeführten ROC-Analysen zeigten, dass unter Verwendung von testspezifischen Grenzwerten alle untersuchten Tests relevante Mengen Edoxaban mit der geforderten Spezifität von 95 % ausschließen können; mit der vom Hersteller angegebenen Normobergrenze war dies nur in einem Fall (mit der Hemochron® Jr. Signature+-INR-POCT) möglich. POCT und laborgebundene globale Gerinnungstests weisen sehr unterschiedliche und zum Teil auch nur eine geringe Sensitivität auf. Am besten für den Nachweis/Ausschluss von Edoxaban-Plasmakonzentrationen $>/\leq 30$ und $>/\leq 50$ ng/ml eignete sich der Hemochron® Jr. Signature+-INR-POCT. Dieser POCT erreichte bei einer Spezifität $> 95\%$ auch eine Sensitivität über 95 % und glich in seiner diagnostischen Wertigkeit den Testergebnissen der laborgebundenen AXA. Da POCT im Gegensatz zu laborgebundenen Gerinnungstests weltweit die gleichen Reagenzien und Messmethoden verwenden, können somit international gültige testspezifische Grenzwerte für den Ausschluss von Edoxaban etabliert werden.

6 Literaturverzeichnis

- ACCRIVA DIAGNOSTICS. 2015a. *Aktivierte Gerinnungszeit im niedrigen Bereich (ACT-LR), Packungsbeilage* [Online]. URL: http://www.accriva.com/uploads/literature/fb5936weu_01.pdf [Zugriff 12.12.2019].
- ACCRIVA DIAGNOSTICS. 2015b. *Aktivierte Gerinnungszeit Plus (ACT+), Packungsbeilage* [Online]. URL: http://www.accriva.com/uploads/literature/fb5935weu_01.pdf [Zugriff 12.12.2019].
- ACCRIVA DIAGNOSTICS. 2015c. *Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT), Packungsbeilage* [Online]. URL: http://www.accriva.com/uploads/literature/fb5931weu_02.pdf [Zugriff 12.12.2019].
- ACCRIVA DIAGNOSTICS. 2015d. *Prothrombinzeit (PT), Packungsbeilage* [Online]. URL: http://www.accriva.com/uploads/literature/fb5933weu_01.pdf [Zugriff 12.12.2019].
- AHMED, N., AUDEBERT, H., TURC, G., CORDONNIER, C., CHRISTENSEN, H., SACCO, S., SANDSET, E. C., NTAIOS, G., CHARIDIMOU, A., TONI, D., PRISTIPINO, C., KÖHRMANN, M., KURAMATSU, J. B., THOMALLA, G., MIKULIK, R., FORD, G. A., MARTÍ-FÀBREGAS, J., FISCHER, U., THOREN, M., LUNDSTRÖM, E., RINKEL, G. J., VAN DER WORP, H. B., MATUSEVICIUS, M., TSIVGOULIS, G., MILIONIS, H., RUBIERA, M., HART, R., MOREIRA, T., LANTZ, M., SJÖSTRAND, C., ANDERSEN, G., SCHELLINGER, P., KOSTULAS, K., SUNNERHAGEN, K. S., KESELMAN, B., KOROMPOKI, E., PURRUCKER, J., KHATRI, P., WHITELEY, W., BERGE, E., MAZYA, M., DIPPEL, D. W., MUSTANOJA, S., RASMUSSEN, M., SÖDERQVIST, Å. K., ESCUDERO-MARTÍNEZ, I. & STEINER, T. 2019. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *European stroke journal*, 4, 307-317.
- AHMED, N., STEINER, T., CASO, V. & WAHLGREN, N. 2017. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 13–15 November 2016. *European Stroke Journal*, 2, 95-102.
- AITHAL, G. P., DAY, C. P., KESTEVEN, P. J. L. & DALY, A. K. 1999. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *The Lancet*, 353, 717-719.
- AKOBENG, A. K. 2007. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatrica*, 96, 644-647.
- AL-AIESHY, F., MALMSTRÖM, R. E., ANTOVIC, J., POHANKA, A., RÖNQUIST-NII, Y., BERNDTSSON, M., AL-KHALILI, F. & SKEPPHOLM, M. 2016. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72, 671-679.
- ALTIOK, E. & MARX, N. 2018. Orale Antikoagulation. *Dtsch Arztebl International*, 115, 776-83.
- ANDERSON, F. A. & SPENCER, F. A. 2003. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*, 107, I-9-I-16.
- ANSELL, J., HIRSH, J., HYLEK, E., JACOBSON, A., CROWTHER, M. & PALARETI, G. 2008. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 160S-198S.
- BARCELLONA, D., FENU, L. & MARONGIU, F. 2017. Point-of-care testing INR: an overview. *Clin Chem Lab Med*, 55, 800-805.
- BARNES, G. D., AGENO, W., ANSELL, J., KAATZ, S. & ANTICOAGULATION, T. S. O. T. C. O. 2015a. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13, 1154-1156.

- BARNES, G. D., LUCAS, E., ALEXANDER, G. C. & GOLDBERGER, Z. D. 2015b. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *The American Journal of Medicine*, 128, 1300-1305.e2.
- BAUMGARTNER, H., FALK, V., BAX, J. J., DE BONIS, M., HAMM, C., HOLM, P. J., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., LANSAC, E., RODRIGUEZ MUÑOZ, D., ROSENHEK, R., SJÖGREN, J., TORNOS MAS, P., VAHANIAN, A., WALTHER, T., WENDLER, O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & GROUP, E. S. D. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38, 2739-2791.
- BEYNON, C., ERK, A. G., POTZY, A., MOHR, S. & POPP, E. 2015. Point of care coagulometry in prehospital emergency care: an observational study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 23, 58.
- BEYNON, C., JAKOBS, M., RIZOS, T., UNTERBERG, A. W. & SAKOWITZ, O. W. 2014. Rapid bedside coagulometry prior to urgent neurosurgical procedures in anticoagulated patients. *British Journal of Neurosurgery*, 28, 29-33.
- BJÖRCK, S., PALASZEWSKI, B., FRIBERG, L. & BERGFELDT, L. 2013. Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited. *Stroke*, 44, 3103-3108.
- CAMM, A. J., ACCETTA, G., AMBROSIO, G., ATAR, D., BASSAND, J.-P., BERGE, E., COOLS, F., FITZMAURICE, D. A., GOLDHABER, S. Z., GOTO, S., HAAS, S., KAYANI, G., KORETSUNE, Y., MANTOVANI, L. G., MISSELWITZ, F., OH, S., TURPIE, A. G. G., VERHEUGT, F. W. A. & KAKKAR, A. K. 2017. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*, 103, 307-314.
- CELENZA, A. & SKINNER, K. 2011. Comparison of emergency department point-of-care international normalised ratio (INR) testing with laboratory-based testing. *Emergency Medicine Journal*, 28, 136-140.
- CHAN, N. C., EIKELBOOM, J. W. & WEITZ, J. I. 2016. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis. *Circulation Research*, 118, 1409-1424.
- CHRISTENSEN, T. D. & LARSEN, T. B. 2012. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10, 251-260.
- CHUNG, I. & LIP, G. Y. H. 2003. Virchow's Triad Revisited: Blood Constituents. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 33, 449-454.
- COFFEY, S., CAIRNS, B. J. & IUNG, B. 2016. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*, 102, 75-85.
- CONNOLLY, S. J., CROWTHER, M., EIKELBOOM, J. W., GIBSON, C. M., CURNUTTE, J. T., LAWRENCE, J. H., YUE, P., BRONSON, M. D., LU, G., CONLEY, P. B., VERHAMME, P., SCHMIDT, J., MIDDELDORP, S., COHEN, A. T., BEYER-WESTENDORF, J., ALBALADEJO, P., LOPEZ-SENDON, J., DEMCHUK, A. M., PALLIN, D. J., CONCHA, M., GOODMAN, S., LEEDS, J., SOUZA, S., SIEGAL, D. M., ZOTOVA, E., MEEKS, B., AHMAD, S., NAKAMYA, J. & MILLING, T. J. 2019. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 380, 1326-1335.
- CONNOLLY, S. J., EZEKOWITZ, M. D., YUSUF, S., EIKELBOOM, J., OLDGREN, J., PAREKH, A., POGUE, J., REILLY, P. A., THEMELES, E., VARRONE, J., WANG, S., ALINGS, M., XAVIER, D., ZHU, J., DIAZ, R., LEWIS, B. S., DARIUS, H., DIENER, H.-C., JOYNER, C. D. & WALLENTIN, L. 2009. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361, 1139-1151.
- CUKER, A. 2016. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41, 241-247.
- CUKER, A. & HUSSEINZADEH, H. 2015. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 39, 288-294.

- D'ANDREA, G., D'AMBROSIO, R. L., DI PERNA, P., CHETTA, M., SANTACROCE, R., BRANCACCIO, V., GRANDONE, E. & MARGAGLIONE, M. 2005. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*, 105, 645-649.
- DALE, B. J., CHAN, N. C. & EIKELBOOM, J. W. 2016. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *British Journal of Haematology*, 172, 315-336.
- DANESE, E., MONTAGNANA, M., CERVELLIN, G. & LIPPI, G. 2014. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Annals of Medicine*, 46, 364-371.
- DANGAS, G. D., WEITZ, J. I., GIUSTINO, G., MAKKAR, R. & MEHRAN, R. 2016. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 68, 2670-2689.
- DE BOER-VAN DEN BERG, M. A. G., THIJSSSEN, H. H. W. & VERMEER, C. 1986. The in vivo effects of acenocoumarol, phenprocoumon and warfarin on vitamin K epoxide reductase and vitamin K-dependent carboxylase in various tissues of the rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 884, 150-157.
- DE CATERINA, R., HUSTED, S., WALLENTIN, L., ANDREOTTI, F., ARNESEN, H., BACHMANN, F., BAIGENT, C., HUBER, K., JESPERSEN, J., KRISTENSEN, S. D., LIP, G. Y. H., MORAIS, J., RASMUSSEN, L. H., SIEGBAHN, A., VERHEUGT, F. W. A. & WEITZ, J. I. 2013. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thromb Haemost*, 110, 1087-1107.
- DEMPFLE, C.-E. 2014. Direct Oral Anticoagulants—Pharmacology, Drug Interactions, and Side Effects. *Seminars in Hematology*, 51, 89-97.
- DENTALI, F., MARCHESI, C., PIERFRANCESCHI, M. G., CROWTHER, M., GARCIA, D., HYLEK, E., WITT, D. M., CLARK, N. P., SQUIZZATO, A., IMBERTI, D. & AGENO, W. 2011. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*, 106, 429-438.
- DEZEE, J. K., SHIMEALL, T. W., DOUGLAS, K., SHUMWAY, M. N. & O'MALLEY, P. 2006. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): A meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 166, 391-7.
- DOUXFILS, J., AGENO, W., SAMAMA, C.-M., LESSIRE, S., TEN CATE, H., VERHAMME, P., DOGNÉ, J.-M. & MULLIER, F. 2018. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16, 209-219.
- DOUXFILS, J. & GOSSELIN, R. C. 2017. Laboratory Assessment of Direct Oral Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*, 43, 277-290.
- DOUXFILS, J., LESSIRE, S., DINCQ, A.-S., HJEMDAHL, P., RÖNQUIST-NII, Y., POHANKA, A., GOURDIN, M., CHATELAIN, B., DOGNÉ, J.-M. & MULLIER, F. 2015. Estimation of dabigatran plasma concentrations in the perioperative setting. *Thromb Haemost*, 113, 862-869.
- DOUXFILS, J., POCHET, L., LESSIRE, S., VANCRAEYNST, C., DOGNÉ, J.-M. & MULLIER, F. 2016. Mass spectrometry in the therapeutic drug monitoring of direct oral anticoagulants. Useful or useless? *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 84, 41-50.
- DROUET, L., BAL DIT SOLLIER, C., STEINER, T. & PURRUCKER, J. 2016. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: When is it appropriate and which methods should be used? *International Journal of Stroke*, 11, 748-758.
- DUJARDIN, B., VAN DEN ENDE, J., VAN GOMPEL, A., UNGER, J.-P. & VAN DER STUYFT, P. 1994. Likelihood ratios: A real improvement for clinical decision making? *European Journal of Epidemiology*, 10, 29-36.

- EBINGER, M., DE SILVA, D. A., CHRISTENSEN, S., PARSONS, M. W., MARKUS, R., DONNAN, G. A. & DAVIS, S. M. 2009. Imaging the penumbra – strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16, 178-187.
- EBNER, M., BIRSCHMANN, I., PETER, A., HÄRTIG, F., SPENCER, C., KUHN, J., BLUMENSTOCK, G., ZUERN, C. S., ZIEMANN, U. & POLI, S. 2017a. Emergency Coagulation Assessment During Treatment With Direct Oral Anticoagulants. *Stroke*, 48, 2457-2463.
- EBNER, M., BIRSCHMANN, I., PETER, A., HÄRTIG, F., SPENCER, C., KUHN, J., RUPP, A., BLUMENSTOCK, G., ZUERN, C. S., ZIEMANN, U. & POLI, S. 2018. Limitations of Specific Coagulation Tests for Direct Oral Anticoagulants: A Critical Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 7, e009807.
- EBNER, M., BIRSCHMANN, I., PETER, A., SPENCER, C., HARTIG, F., KUHN, J., BLUMENSTOCK, G., ZUERN, C. S., ZIEMANN, U. & POLI, S. 2017b. Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care*, 21, 32.
- EBNER, M., PETER, A., SPENCER, C., HARTIG, F., BIRSCHMANN, I., KUHN, J., WOLF, M., WINTER, N., RUSSO, F., ZUERN, C. S., BLUMENSTOCK, G., ZIEMANN, U. & POLI, S. 2015. Point-of-Care Testing of Coagulation in Patients Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke*, 46, 2741-7.
- EBY, C. 2013. Novel anticoagulants and laboratory testing. *International Journal of Laboratory Hematology*, 35, 262-268.
- EK, A., STRØM, B., BAKKEHØI, G. & STENBERG-NILSEN, H. 2018. Anticoagulant-associated adverse drug reactions in 2013-15. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række*, 138.
- EMA, E. M. A. 2018. *Praxbind : EPAR - Product Information* [Online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_en.pdf [Zugriff 02.09.2019].
- EMA, E. M. A. 2019a. *Eliquis : EPAR - Product Information* [Online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf [Zugriff 30.08.2019].
- EMA, E. M. A. 2019b. *Lixiana : EPAR - Product Information* [Online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf [Zugriff 30.08.2019].
- EMA, E. M. A. 2019c. *Ondexxya : EPAR - Product Information* [Online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf [Zugriff 02.09.2019].
- EMA, E. M. A. 2019d. *Pradaxa : EPAR - Product Information* [Online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf [Zugriff 30.08.2019].
- EMA, E. M. A. 2019e. *Xarelto : EPAR - Product Information* [Online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf [Zugriff 30.08.2019].
- EMBERSON, J., LEES, K. R., LYDEN, P., BLACKWELL, L., ALBERS, G., BLUHMKI, E., BROTT, T., COHEN, G., DAVIS, S., DONNAN, G., GROTTA, J., HOWARD, G., KASTE, M., KOGA, M., VON KUMMER, R., LANSBERG, M., LINDLEY, R. I., MURRAY, G., OLIVOT, J. M., PARSONS, M., TILLEY, B., TONI, D., TOYODA, K., WAHLGREN, N., WARDLAW, J., WHITELEY, W., DEL ZOPPO, G. J., BAIGENT, C., SANDERCOCK, P. & HACKE, W. 2014. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, 384, 1929-1935.

- EVANS, J. D. 1996. *Straightforward statistics for the behavioral sciences*, Belmont, CA, US, Thomson Brooks/Cole Publishing Co.
- FONTANA, P., ALBERIO, L., ANGELILLO-SCHERRER, A., ASMIS, L. M., KORTE, W., MENDEZ, A., SCHMID, P., STRICKER, H., STUDDT, J.-D., TSAKIRIS, D. A., WUILLEMIN, W. A. & NAGLER, M. 2017. Impact of rivaroxaban on point-of-care assays. *Thrombosis Research*, 153, 65-70.
- FRANCART, S. J., HAWES, E. M., DEAL, A. M., ADCOCK, D. M., GOSSELIN, R., JEANNERET, C., FRIEDMAN, K. D. & MOLL, S. 2014. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. *Thromb Haemost*, 111, 1133-1140.
- FRONTERA, J. A., LEWIN III, J. J., RABINSTEIN, A. A., AISIKU, I. P., ALEXANDROV, A. W., COOK, A. M., DEL ZOPPO, G. J., KUMAR, M. A., PEERSCHKE, E. I. B., STIEFEL, M. F., TEITELBAUM, J. S., WARTENBERG, K. E. & ZERFOSS, C. L. 2016. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 24, 6-46.
- GERNER, S. T., KURAMATSU, J. B., SEMBILL, J. A., SPRÜGEL, M. I., ENDRES, M., HAEUSLER, K. G., VAJKOCZY, P., RINGLEB, P. A., PURRUCKER, J., RIZOS, T., ERBGUTH, F., SCHELLINGER, P. D., FINK, G. R., STETEFELD, H., SCHNEIDER, H., NEUGEBAUER, H., RÖTHER, J., CLAßEN, J., MICHALSKI, D., DÖRFLER, A., SCHWAB, S., HUTTNER, H. B. & INVESTIGATORS, F. T. R. I. 2018. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Annals of Neurology*, 83, 186-196.
- GIORDANO, N. J., JANSSON, P. S., YOUNG, M. N., HAGAN, K. A. & KABRHEL, C. 2017. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 20, 135-140.
- GIUGLIANO, R. P., RUFF, C. T., BRAUNWALD, E., MURPHY, S. A., WIVIOTT, S. D., HALPERIN, J. L., WALDO, A. L., EZEKOWITZ, M. D., WEITZ, J. I., ŠPINAR, J., RUZYLLLO, W., RUDA, M., KORETSUNE, Y., BETCHER, J., SHI, M., GRIP, L. T., PATEL, S. P., PATEL, I., HANYOK, J. J., MERCURI, M. & ANTMAN, E. M. 2013. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369, 2093-2104.
- GO, A. S., HYLEK, E. M., PHILLIPS, K. A., CHANG, Y., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2001. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285, 2370-2375.
- GOSSELIN, R., GRANT, R. P. & ADCOCK, D. M. 2016. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38, 505-513.
- GRANGER, C. B., ALEXANDER, J. H., MCMURRAY, J. J. V., LOPES, R. D., HYLEK, E. M., HANNA, M., AL-KHALIDI, H. R., ANSELL, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BAHIT, M. C., DIAZ, R., EASTON, J. D., EZEKOWITZ, J. A., FLAKER, G., GARCIA, D., GERALDES, M., GERSH, B. J., GOLITSYN, S., GOTO, S., HERMOSILLO, A. G., HOHNLOSER, S. H., HOROWITZ, J., MOHAN, P., JANSKY, P., LEWIS, B. S., LOPEZ-SENDON, J. L., PAIS, P., PARKHOMENKO, A., VERHEUGT, F. W. A., ZHU, J. & WALLENTIN, L. 2011. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365, 981-992.
- GREEN, T. L., MANSOOR, A., NEWCOMMON, N., STEPHENSON, C., STEWART, E. & HILL, M. D. 2008. Reliability of point-of-care testing of INR in acute stroke. *Can J Neurol Sci*, 35, 348-51.
- HACKE, W., KASTE, M., BLUHMKI, E., BROZMAN, M., DÁVALOS, A., GUIDETTI, D., LARRUE, V., LEES, K. R., MEDEGHRI, Z., MACHNIG, T., SCHNEIDER, D., VON KUMMER, R., WAHLGREN, N. & TONI, D. 2008. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 359, 1317-1329.

- HART, C., SPANNAGL, M. & HEIMERL, S. 2016. Gerinnungsmonitoring der neuen, nicht Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulanzen. *Interventionelle Radiologie Scan*, 04, 53-68.
- HART, R. G., PEARCE, L. A. & AGUILAR, M. I. 2007. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 146, 857-867.
- HÄRTIG, F., BIRSCHMANN, I., PETER, A., HÖRBER, S., EBNER, M., SONNLEITNER, M., SPENCER, C., BOMBACH, P., STEFANO, M.-I., KUHN, J., MENGEL, A., ZIEMANN, U. & POLI, S. 2020. Point-of-care testing of coagulation in patients treated with edoxaban. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50, 632-639.
- HAWES, E. M., DEAL, A. M., FUNK-ADCOCK, D., GOSSELIN, R., JEANNERET, C., COOK, A. M., TAYLOR, J. M., WHINNA, H. C., WINKLER, A. M. & MOLL, S. 2013. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11, 1493-1502.
- HENNERICI, M. G. & KERN, R. 2017. *S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen* [Online]. URL: <https://dgn.org/leitlinien/030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017/> [Zugriff 02.12.2020].
- HIRSH, J., DALEN, J. E., ANDERSON, D. R., POLLER, L., BUSSEY, H., ANSELL, J. & DEYKIN, D. 2001. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest*, 119, 8S-21S.
- HIRSH, J. & POLLER, L. 1994. The International Normalized Ratio: A Guide to Understanding and Correcting Its Problems. *JAMA Internal Medicine*, 154, 282-288.
- HOLBROOK, A. M., PEREIRA, J. A., LABIRIS, R., MCDONALD, H., DOUKETIS, J. D., CROWTHER, M. & WELLS, P. S. 2005. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *JAMA Internal Medicine*, 165, 1095-1106.
- INTERNATIONAL TECHNIDYNE CORPORATION. 2004. *HEMOCHRON® Jr. Signature+ Whole Blood Microcoagulation System Benutzerhandbuch* [Online]. URL: http://www.accriva.com/uploads/literature/hj7042_0705.pdf [Zugriff 11.09.2019].
- KALÇIK, M., YESIN, M., GÜRSOY, M. O., GÜNDÜZ, S., KARAKOYUN, S., ASTARCIÖĞLU, M. A., BAYAM, E., CERŞIT, S. & ÖZKAN, M. 2017. Comparison of the INR Values Measured by CoaguChek XS Coagulometer and Conventional Laboratory Methods in Patients on VKA Therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 23, 187-194.
- KAMEL, H., OKIN, P. M., ELKIND, M. S. V. & IADECOLA, C. 2016. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. *Stroke*, 47, 895-900.
- KRÖGER, K., MOERCHEL, C., BUS, C. & SERBAN, M. 2014. Venous thromboembolism in Germany: results of the GermAn VTE registry (GATE-registry). *International Journal of Clinical Practice*, 68, 1467-1472.
- KUHN, J., GRIPP, T., FLIEDER, T., HAMMERSCHMIDT, A., HENDIG, D., FAUST, I., KNABBE, C. & BIRSCHMANN, I. 2018. 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. *Clinica Chimica Acta*, 486, 347-356.
- LAPOSTOLLE, F., SIGURET, V., MARTIN, A. C., PAILLERET, C., VIGUE, B., ZERBIB, Y. & TAZAROURTE, K. 2018. Vitamin K antagonists and emergencies. *Eur J Emerg Med*, 25, 378-386.
- LE HEUZEY, J.-Y., AMMENTORP, B., DARIUS, H., DE CATERINA, R., SCHILLING, R. J., SCHMITT, J., ZAMORANO, J. L. & KIRCHHOF, P. 2014. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. *Thromb Haemost*, 112, 833-841.

- LEVI, M., EERENBERG, E. & KAMPHUISEN, P. W. 2011. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 1705-1712.
- LEVY, J. H., AGENO, W., CHAN, N. C., CROWTHER, M., VERHAMME, P., WEITZ, J. I. & ANTICOAGULATION, T. S. O. C. O. 2016. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14, 623-627.
- LIP, G. Y. H., NIEUWLAAT, R., PISTERS, R., LANE, D. A. & CRIJNS, H. J. G. M. 2010. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, 137, 263-272.
- LOWRY, R. 2019. *VassarStats Clinical Calculator 1* [Online]. URL: <http://vassarstats.net/clin1.html> [Zugriff 23.09.2019].
- MAJEED, A., ÅGREN, A., HOLMSTRÖM, M., BRUZELIUS, M., CHAIRETI, R., ODEBERG, J., HEMPEL, E.-L., MAGNUSSON, M., FRISK, T. & SCHULMAN, S. 2017. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*, 130, 1706-1712.
- MANN, D. L. 1991. Pathophysiology of valvular heart disease: basic mechanisms. *Current Opinion in Cardiology*, 6, 191-196.
- MAZYA, M. V., LEES, K. R., MARKUS, R., ROINE, R. O., SEET, R. C. S., WAHLGREN, N., AHMED, N. & INVESTIGATORS, S. I. O. T. I. S. 2013. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Annals of Neurology*, 74, 266-274.
- MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT 2009. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 9, 1-114.
- MEKAJ, Y. H., MEKAJ, A. Y., DUCI, S. B. & MIFTARI, E. I. 2015. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 967-977.
- MERLI, G. J. & TZANIS, G. 2009. Warfarin: what are the clinical implications of an out-of-range-therapeutic international normalized ratio? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 27, 293-299.
- MOFFAT, K. A. & LEWIS, C. W. 2017. Laboratory Monitoring of Oral Vitamin K Anticoagulation. *Semin Thromb Hemost*, 43, 245-252.
- NEWCORBE, R. G. 1998. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med*, 17, 857-72.
- NOWAK, H. & UNTERBERG, M. 2018. Orale Antikoagulanzen: Management von elektiven und Notfalleingriffen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 53, 543-550.
- NTAIOS, G., PAPAVALASILEIOU, V., MAKARITSIS, K., VEMMOS, K., MICHEL, P. & LIP, G. Y. H. 2017. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Stroke*, 48, 2494-2503.
- NUSA, D., HARVEY, I., ALMANSOURI, A. Y., WRIGHT, S., NEEMAN, T., AHMAD, O., HUGHES, A. R. & LUECK, C. J. 2013. Assessment of point-of-care measurement of international normalised ratio using the CoaguChek XS Plus system in the setting of acute ischaemic stroke. *Internal Medicine Journal*, 43, 1205-1209.
- OBAMIRO, K. O., CHALMERS, L. & BEREZNICKI, L. R. E. 2016. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 16, 349-363.

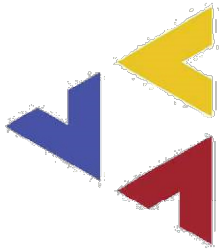
- PATEL, M. R., MAHAFFEY, K. W., GARG, J., PAN, G., SINGER, D. E., HACKE, W., BREITHARDT, G., HALPERIN, J. L., HANKEY, G. J., PICCINI, J. P., BECKER, R. C., NESSEL, C. C., PAOLINI, J. F., BERKOWITZ, S. D., FOX, K. A. A. & CALIFF, R. M. 2011. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365, 883-891.
- PERNOD, G., ALBALADEJO, P., GODIER, A., SAMAMA, C. M., SUSEN, S., GRUEL, Y., BLAIS, N., FONTANA, P., COHEN, A., LLAU, J. V., ROSENCHER, N., SCHVED, J.-F., DE MAISTRE, E., SAMAMA, M. M., MISMETTI, P. & SIÉ, P. 2013. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 106, 382-393.
- PIRAN, S. & SCHULMAN, S. 2019. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*, 133, 425-435.
- PISTERS, R., LANE, D. A., NIEUWLAAT, R., DE VOS, C. B., CRIJNS, H. J. G. M. & LIP, G. Y. H. 2010. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *CHEST*, 138, 1093-1100.
- POLLACK, C. V., REILLY, P. A., VAN RYN, J., EIKELBOOM, J. W., GLUND, S., BERNSTEIN, R. A., DUBIEL, R., HUISMAN, M. V., HYLEK, E. M., KAM, C.-W., KAMPHUISEN, P. W., KREUZER, J., LEVY, J. H., ROYLE, G., SELLKE, F. W., STANGIER, J., STEINER, T., VERHAMME, P., WANG, B., YOUNG, L. & WEITZ, J. I. 2017. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*, 377, 431-441.
- POLLER, L. 1964. The Effect of the Use of Different Tissue Extracts on One-Stage Prothrombin Times. *Acta Haematologica*, 32, 292-298.
- POWERS, W. J., RABINSTEIN, A. A., ACKERSON, T., ADEOYE, O. M., BAMBAKIDIS, N. C., BECKER, K., BILLER, J., BROWN, M., DEMAERSCHALK, B. M., HOH, B., JAUCH, E. C., KIDWELL, C. S., LESLIE-MAZWI, T. M., OVBIAGELE, B., SCOTT, P. A., SHETH, K. N., SOUTHERLAND, A. M., SUMMERS, D. V. & TIRSCHWELL, D. L. 2018. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49, e46-e99.
- RAPARELLI, V., PROIETTI, M., CANGEMI, R., LIP, G. Y. H., LANE, D. A. & BASILI, S. 2017. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*, 117, 209-218.
- RASKOB, G. E., ANGCHAIKUSIRI, P., BLANCO, A. N., BULLER, H., GALLUS, A., HUNT, B. J., HYLEK, E. M., KAKKAR, A., KONSTANTINIDES, S. V., MCCUMBER, M., OZAKI, Y., WENDELBOE, A. & WEITZ, J. I. 2014. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. *Thrombosis Research*, 134, 931-938.
- RATTANABANNAKIT, C., NILANONT, Y., KOMOLTRI, C., PRAYOONWIWAT, N. & POUNGVARIN, N. 2011. Accuracy and clinical utility of a portable coagulometer in an emergency setting. *J Med Assoc Thai*, 94 Suppl 1, S89-93.
- REIFFEL, J. A., WEITZ, J. I., REILLY, P., KAMINSKAS, E., SARICH, T., SAGER, P. & SELTZER, J. 2016. NOAC monitoring, reversal agents, and post-approval safety and effectiveness evaluation: A cardiac safety research consortium think tank. *American Heart Journal*, 177, 74-86.
- RINGLEB, P. A., HAMANN, G. F., RÖTHER, J., JANSEN, O., GRODEN, C. & VELTKAMP, R. 2016. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie. *Akt Neurol*, 43, 82-91.
- RIZOS, T., HERWEH, C., JENETZKY, E., LICHY, C., RINGLEB, P. A., HACKE, W. & VELTKAMP, R. 2009. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke*, 40, 3547-51.

- ROCHE DIAGNOSTICS GMBH. 2016. *CoaguChek® XS Pro Operator's Manual* [Online]. URL: <https://diagnostics.roche.com/content/dam/diagnostics/us/en/resource-center/CoaguChek-XS-Pro-User-Manual.pdf> [Zugriff 11.09.2019].
- ROCHE DIAGNOSTICS GMBH. 2017. *CoaguChek XS PT Test Strip, Package Insert* [Online]. URL: <https://diagnostics.roche.com/us/en/resource-center-pages/coaguchek-xs-package-insert-2016-05967694001.html> [Zugriff 12.12.2019].
- SABOR, L., RAPHAËL, M., DOGNÉ, J.-M., MULLIER, F. & DOUXFILS, J. 2017. Heparin-calibrated chromogenic anti-Xa assays are not suitable to assess the presence of significant direct factor Xa inhibitors levels. *Thrombosis Research*, 156, 36-38.
- SACHS, U. 2018. Perioperative management of trauma patients on oral anti-coagulants. *OUP*, 7, 140-144.
- SAVER, J. L. 2006. Time Is Brain—Quantified. *Stroke*, 37, 263-266.
- SIEGAL, D. M., CURNUTTE, J. T., CONNOLLY, S. J., LU, G., CONLEY, P. B., WIENS, B. L., MATHUR, V. S., CASTILLO, J., BRONSON, M. D., LEEDS, J. M., MAR, F. A., GOLD, A. & CROWTHER, M. A. 2015. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *New England Journal of Medicine*, 373, 2413-2424.
- SIN, J. H., BERGER, K. & LESCH, C. A. 2016. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *Journal of Critical Care*, 36, 166-172.
- SKEITH, L. 2018. Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias. *Blood*, 132, 2219-2229.
- STEFFEL, J., VERHAMME, P., POTPARA, T. S., ALBALADEJO, P., ANTZ, M., DESTEGHE, L., HAEUSLER, K. G., OLDGREN, J., REINECKE, H., ROLDAN-SCHILLING, V., ROWELL, N., SINNAEVE, P., COLLINS, R., CAMM, A. J. & HEIDBÜCHEL, H. 2018. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 39, 1330-1393.
- STEHLE, S., KIRCHHEINER, J., LAZAR, A. & FUHR, U. 2008. Pharmacogenetics of Oral Anticoagulants. *Clinical Pharmacokinetics*, 47, 565-594.
- STEINER, T., BÖHM, M., DICHGANS, M., DIENER, H.-C., ELL, C., ENDRES, M., EPPLE, C., GROND, M., LAUFS, U., NICKENIG, G., RIESS, H., RÖTHER, J., SCHELLINGER, P. D., SPANNAGL, M. & VELTKAMP, R. 2013. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clinical Research in Cardiology*, 102, 399-412.
- STEINER, T., POLI, S., GRIEBE, M., HÜSING, J., HAJDA, J., FREIBERGER, A., BENDSZUS, M., BÖSEL, J., CHRISTENSEN, H., DOHMEN, C., HENNERICI, M., KOLLMER, J., STETEFELD, H., WARTENBERG, K. E., WEIMAR, C., HACKE, W. & VELTKAMP, R. 2016. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *The Lancet Neurology*, 15, 566-573.
- STEINER, T., WEITZ, J. I. & VELTKAMP, R. 2017. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke*, 48, 1432-1437.
- TANGE, J. I., GRILL, D., KOCH, C. D., YBAEZ, R. J., KREKELBERG, B. J., FYLLING, K. A., WIESE, C. R., BAUMANN, N. A., BLOCK, D. R., KARON, B. S., CHEN, D. & PRUTHI, R. K. 2014. Local Verification and Assignment of Mean Normal Prothrombin Time and International Sensitivity Index Values across Various Instruments: Recent Experience and Outcome from North America. *Semin Thromb Hemost*, 40, 115-120.
- TESTA, S., LEGNANI, C., TRIPODI, A., PAOLETTI, O., PENGO, V., ABBATE, R., BASSI, L., CARRARO, P., CINI, M., PANICCIA, R., POLI, D. & PALARETI, G. 2016. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral

- anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14, 2194-2201.
- THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP 1995. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 333, 1581-1588.
- TORNKVIST, M., SMITH, J. G. & LABAF, A. 2018. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thrombosis Research*, 162, 22-31.
- TOUZÉ, E., GRUEL, Y., GOUIN-THIBAUT, I., DE MAISTRE, E., SUSEN, S., SIE, P. & DEREX, L. 2018. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *European Journal of Neurology*, 25, 747-e52.
- TREVETHAN, R. 2017. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Frontiers in public health*, 5, 307-307.
- VAN RYN, J., STANGIER, J., HAERTTER, S., LIESENFELD, K.-H., WIENEN, W., FEURING, M. & CLEMENS, A. 2010. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 103, 1116-1127.
- VILLINES, T. C. & PEACOCK, W. F. 2016. Safety of Direct Oral Anticoagulants: Insights from Postmarketing Studies. *The American Journal of Medicine*, 129, S41-S46.
- WALTER, S., KOSTOPOULOS, P., HAASS, A., LESMEISTER, M., GRASU, M., GRUNWALD, I., KELLER, I., HELWIG, S., BECKER, C., GEISEL, J., BERTSCH, T., KAFFINE, S., LEINGARTNER, A., PAPANAGIOTOU, P., ROTH, C., LIU, Y., REITH, W. & FASSBENDER, K. 2011. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol*, 69, 581-586.
- WANG, X., MONDAL, S., WANG, J., TIRUCHERAI, G., ZHANG, D., BOYD, R. A. & FROST, C. 2014. Effect of Activated Charcoal on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Subjects. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 14, 147-154.
- WEISS, P., SOFF, G. A., HALKIN, H. & SELIGSOHN, U. 1987. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. *Thrombosis Research*, 45, 783-790.
- WELLS, P. S., FORGIE, M. A. & RODGER, M. A. 2014. Treatment of Venous Thromboembolism. *JAMA*, 311, 717-728.
- WHITLON, D. S., SADOWSKI, J. A. & SUTTIE, J. W. 1978. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry*, 17, 1371-1377.
- WOODHAMS, B. J., KLEIN, N., HARZ, D., ROSE, M. & RUIZ, J. A. 1999. A study of the variability seen in the international normalized ratio obtained using different sensitivity thromboplastin reagents on different instrument types. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 10, 423-428.
- XIAN, Y., LIANG, L., SMITH, E. E., SCHWAMM, L. H., REEVES, M. J., OLSON, D. M., HERNANDEZ, A. F., FONAROW, G. C. & PETERSON, E. D. 2012. Risks of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Warfarin and Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA*, 307, 2600-2608.
- YASAKA, M., SAKATA, T., MINEMATSU, K. & NARITOMI, H. 2002. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thrombosis Research*, 108, 25-30.
- ZIVELIN, A., RAO, L. & RAPAPORT, S. I. 1993. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. *The Journal of clinical investigation*, 92, 2131-2140.

7 Anhang

7.1 Anhang 1: Case Report Form



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Neurologische Klinik
Abteilung für Neurologie mit
Schwerpunkt neurovaskuläre
Erkrankungen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Ulf Ziemann

Studienleiter und
Stellv. Ärztlicher Direktor:
Dr. Sven Poli, MSc
Telefon: 07071 29-80417 / -85556

Case Report Form – Seite 1/6 Screening I (Ein- und Ausschlusskriterien)

Patientennummer: _ _ _ _ _

<u>Einschlusskriterien:</u>	Ja	Nein
Geplante (<i>SPOCT-NOAC Ia</i>) bzw. bereits initiierte (<i>SPOCT-NOAC Ib</i>) Therapie mit Apixaban, Dabigatran oder Rivaroxaban		
Patientenalter ≥ 18 Jahre		
Schriftliche Einwilligung des Patienten liegt vor		

<u>Ausschlusskriterien:</u>	Ja	Nein
Einnahme von Vitamin K– Antagonisten ≤ 14 d vor Studieneinschluss		
Behandlung mit unfraktioniertem Heparin ≤ 12 h vor Studieneinschluss		
Behandlung mit fraktioniertem Heparin ≤ 24 h vor Studieneinschluss		
Behandlung mit Heparinoiden (z.B. Fondaparinux) ≤ 72 h vor Studieneinschluss		
Bekannte Koagulopathie		
Behandlung mit direkten Thrombininhibitoren ≤ 72 h vor Studienteilnahme (Ausnahme: Dabigatran im Rahmen von <i>SPOCT-NOAC Ib</i>)		
Spontan auffällige Routinegerinnungsparameter vor Studieneinschluss (INR > 1.2 bzw. Quick $< 70\%$ oder aPTT > 40 sec) (Ausnahme: bei Gabe von NOAK im Rahmen von <i>SPOCT-NOAC Ib</i>)		

Einschluss kann erfolgen **Einschluss kann NICHT erfolgen**

.....
Ort, Datum

.....
Name der/des Prüferin/Prüfers
(Blockschrift)

.....
Unterschrift der/des
Prüferin/Prüfers

Case Report Form - Seite 2/6

Screening II (Basisdaten/vaskuläre Risikofaktoren)

Patientennummer: _ _ _ _ _

<u>Basisdaten:</u>		<u>CHA₂DS₂-VASc:</u>	<u>HAS-BLED:</u>
Alter	_____	1 Punkt (65-74) 2 Punkte (≥75)	1 Punkt (>65)
Geschlecht	<input type="checkbox"/> ♂ <input type="checkbox"/> ♀	1 Punkt (♀)	
Körpergröße	_____ cm		
Körpergewicht	_____ kg		
Kreatinin i.S.	_____ mg/dL		1 Punkt (>2,3mg/dL)
GFR (MDRD)	_____ mL/min		
GFR (CDK-EPI)	_____ mL/min		
GFR (Cockcroft-Gault)	_____ mL/min		
Leberfunktionsstörung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		1 Punkt für GGT/GOT/ GPT >3x Norm oder Bilirubin >2x Norm)
<u>Vaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Herzinsuffizienz	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	1 Punkt	
Arterielle Hypertonie	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	1 Punkt	1 Punkt (>160mmHg)
Hypercholesterinämie	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
Diabetes mellitus	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	1 Punkt	
Nikotinabusus	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
KHK	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	1 Punkt	
Z.n. MI	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
pAVK	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		
Z.n. Blutungen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		1 Punkt
Labile INR	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		1 Punkt
Aktuell NSAR oder TAH	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		1 Punkt
Alkoholkonsum	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		1 Punkt
		+2 für Stroke/TIA	+1 für Stroke/TIA
	Summe:	_____	_____

Case Report Form – Seite 3/6 Screening III (geplante NOAK-Therapie)

Patientennummer: _ _ _ _

Geplante NOAC-Therapie:

- | | | |
|------------------------|---------------------------------|-----------|
| Apixaban (Eliquis®) | <input type="checkbox"/> 2,5 mg | BD |
| | <input type="checkbox"/> 5 mg | BD |
| | <input type="checkbox"/> 10 mg | BD |
| Dabigatran (Pradaxa®) | <input type="checkbox"/> 110 mg | BD |
| | <input type="checkbox"/> 150 mg | BD |
| Edoxaban (Lixiana®) | <input type="checkbox"/> 60 mg | OD |
| | <input type="checkbox"/> 30 mg | OD |
| Rivaroxaban (Xarelto®) | <input type="checkbox"/> 15 mg | OD |
| | <input type="checkbox"/> 20 mg | OD |
| | <input type="checkbox"/> 15 mg | BD |

ggf. Grund für Dosisreduktion: _____

Grund für Antikoagulation:

- VHF
- PFO (± ASA)
- Sinus-VT
- Bein-VT
- Dissektion
- ESUS
- anderer: _____

Case Report Form – Seite 4/6
Screening IV (Vormedikation)

Patientennummer: _ _ _ _

Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern / Antikoagulanzen:

<u>TAH:</u>	Dosierung	letzte Einnahme
ASS	___ mg ___ x/d	__ . __ . 201__ __ : __ Uhr
Clopidogrel	___ mg ___ x/d	__ . __ . 201__ __ : __ Uhr
ASS + Dipyridamol	___ mg ___ x/d	__ . __ . 201__ __ : __ Uhr
andere: _____	___ mg ___ x/d	__ . __ . 201__ __ : __ Uhr

Antikoagulanz:

Phenprocoumon (Marcumar)	___ mg ___ x/d	__ . __ . 201__ __ : __ Uhr
Unfraktioniertes Heparin	___ IE ___ x/d	__ . __ . 201__ __ : __ Uhr
Enoxaparin (z.B. Clexane®)	___ mg ___ x/d	__ . __ . 201__ __ : __ Uhr
andere: _____	___ mg ___ x/d	__ . __ . 201__ __ : __ Uhr

für *SPOCT-NOAC Ib*:

kontinuierliche Einnahme
von:

_____ ___ mg ___ x/d seit __ . __ . 201__ __ : __ Uhr

letzte Einnahme: ___ mg am __ . __ . 201__ __ : __ Uhr

Case Report Form – Seite 5/6 – Messprotokoll-ENOX

Patientennummer: _____

1. Blutentnahme	Proben- Nummer	POCT- Vollblut	POCT- Citrat-Blut	POCT- Citrat-Plasma	Anti-Xa- Aktivität
____, ____ . 201 ____		ENOX:	ENOX:	ENOX:	[IU/mL]
____ : ____ h		ENOX:	ENOX:	ENOX:	
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	[ng/mL]
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	

(Erste) Medikamenteneinnahme: _____, 201 ____ um ____ : ____ Uhr

2. Blutentnahme	Proben- Nummer	POCT- Vollblut	POCT- Citrat-Blut	POCT- Citrat-Plasma	Anti-Xa- Aktivität
____, ____ . 201 ____		ENOX:	ENOX:	ENOX:	[IU/mL]
____ : ____ h		ENOX:	ENOX:	ENOX:	
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	[ng/mL]
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	

3. Blutentnahme	Proben- Nummer	POCT- Vollblut	POCT- Citrat-Blut	POCT- Citrat-Plasma	Anti-Xa- Aktivität
____, ____ . 201 ____		ENOX:	ENOX:	ENOX:	[IU/mL]
____ : ____ h		ENOX:	ENOX:	ENOX:	
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	[ng/mL]
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	

4. Blutentnahme	Proben- Nummer	POCT- Vollblut	POCT- Citrat-Blut	POCT- Citrat-Plasma	Anti-Xa- Aktivität
____, ____ . 201 ____		ENOX:	ENOX:	ENOX:	[IU/mL]
____ : ____ h		ENOX:	ENOX:	ENOX:	
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	[ng/mL]
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	

5. Blutentnahme	Proben- Nummer	POCT- Vollblut	POCT- Citrat-Blut	POCT- Citrat-Plasma	Anti-Xa- Aktivität
____, ____ . 201 ____		ENOX:	ENOX:	ENOX:	[IU/mL]
____ : ____ h		ENOX:	ENOX:	ENOX:	
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	[ng/mL]
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	

6. Blutentnahme	Proben- Nummer	POCT- Vollblut	POCT- Citrat-Blut	POCT- Citrat-Plasma	Anti-Xa- Aktivität
____, ____ . 201 ____		ENOX:	ENOX:	ENOX:	[IU/mL]
____ : ____ h		ENOX:	ENOX:	ENOX:	
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	[ng/mL]
		ENOX-LR:	ENOX-LR:	ENOX-LR:	

.....
Ort, Datum

.....
Name der/des Prüferin/Prüferes (Blockschrift)

.....
Unterschrift der/des Prüferin/Prüferes

Zusatz-Messprotokoll CoaguChek®/HemoChron®

Patientennummer: _____

1. Blutentnahme	Proben- Nummer	HemoChron		CoaguChek-INR
____, ____ . 201__				
____ : ____ h		PT _____ s INR: _____ PI _____	ACT+ _____	
		APTT _____ s - PI _____	ACT-LR _____	

(Erste) Medikamenteneinnahme: _____, ____ . 201__ um ____ : ____ h

2. Blutentnahme	Proben- Nummer	HemoChron		CoaguChek-INR
____, ____ . 201__				
____ : ____ h		PT _____ s INR: _____ PI _____	ACT+ _____	
		APTT _____ s - PI _____	ACT-LR _____	

3. Blutentnahme	Proben- Nummer	HemoChron		CoaguChek-INR
____, ____ . 201__				
____ : ____ h		PT _____ s INR: _____ PI _____	ACT+ _____	
		APTT _____ s - PI _____	ACT-LR _____	

4. Blutentnahme	Proben- Nummer	HemoChron		CoaguChek-INR
____, ____ . 201__				
____ : ____ h		PT _____ s INR: _____ PI _____	ACT+ _____	
		APTT _____ s - PI _____	ACT-LR _____	

5. Blutentnahme	Proben- Nummer	HemoChron		CoaguChek-INR
____, ____ . 201__				
____ : ____ h		PT _____ s INR: _____ PI _____	ACT+ _____	
		APTT _____ s - PI _____	ACT-LR _____	

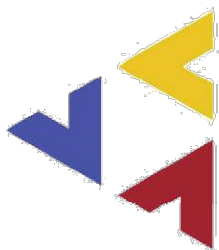
6. Blutentnahme	Proben- Nummer	HemoChron		CoaguChek-INR
____, ____ . 201__				
____ : ____ h		PT _____ s INR: _____ PI _____	ACT+ _____	
		APTT _____ s - PI _____	ACT-LR _____	

.....
Ort, Datum

.....
Name der/des Prüferin/Prüferes (Blockschrift)

.....
Unterschrift der/des Prüferin/Prüferes

7.2 Anhang 2: Informationsblatt für Patientinnen/Patienten



Informationsblatt für Patientinnen/Patienten (v1.2)

Clinical-Trial-Nr.: NCT02825394

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen unserer Studie mit dem Titel **„Spezifische Schnelltestung der Blutgerinnung bei Behandlung mit direkten oralen Antikoagulanzen I“** (englisch: „Specific Point-of-Care Testing of Coagulation in Patients Treated with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants I (SPOCT-DOAC I)“) möchten wir insgesamt 120 PatientInnen untersuchen, bei denen **studienunabhängig** eine blutgerinnungshemmende Behandlung mit Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®), Edoxaban (Lixiana®) oder Rivaroxaban (Xarelto®) begonnen wird bereits besteht.

Teil Ia (insgesamt 80 Patienten, 20 pro Medikament) = Bei Ihnen wird (**studienunabhängig**) die Behandlung mit Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®), Edoxaban (Lixiana®) oder Rivaroxaban (Xarelto®) erst begonnen.

Teil Ib (insgesamt 80 Patienten, 20 pro Medikament) = Sie werden bereits (**studienunabhängig**) mit Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®), Edoxaban (Lixiana®) oder Rivaroxaban (Xarelto®) behandelt.

Ziel unserer Studie ist es, herauszufinden, ob sich das Cascade Abrazo®-Messgerät zur Messung der Blutgerinnung bei PatientInnen, die mit einem dieser Medikamente behandelt werden, eignet. Dieses Messgerät kann bereits aus einem Tropfen Blut innerhalb weniger Sekunden die Blutgerinnung messen.

(ankreuzen falls zutreffend) Nur für Patienten, die mit Edoxaban (Lixiana®) behandelt werden oder Dabigatran-Patienten aus Teil Ib: Zusätzlich möchten wir bei Ihnen Messungen mit zwei bereits kommerziell verfügbaren Gerinnungs-Schnelltestgeräten, dem CoaguChek® und dem Hemochron® durchführen. Für diese beiden Zusatzmessungen müssen insgesamt lediglich 3ml mehr Blut abgenommen werden.

Es gibt immer wieder Notfallsituationen, in denen eine möglichst rasche Beurteilung der Blutgerinnung unter Umständen lebensrettend sein kann. Dies ist zum Beispiel bei schweren Blutungen oder akuten Schlaganfällen der Fall. Die Tests, die derzeit verwendet werden, um die Blutgerinnung bei Einnahme von Dabigatran, Apixaban,

Edoxaban oder Rivaroxaban zu beurteilen, benötigen mindestens eine halbe Stunde bis ein Ergebnis verfügbar ist.

Um festzustellen, ob das Cascade Abrazo®-Messgerät für die Verwendung bei Einnahme von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban geeignet ist, möchten wir **Ihnen** (**Name:** _____) im Rahmen der Studie – also zusätzlich zu den Routineblutentnahmen – über einen Tag verteilt sechs Mal Blut abnehmen. Dies ist wichtig, da die im Blut gelöste Menge von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban im Tagesverlauf schwankt. Wir haben folgende Zeitpunkte für die Blutabnahmen gewählt:

- (1) Teil Ia: vor Einnahme der ersten Tablette des Medikaments
 Teil Ib: vor Einnahme einer Tablette des Medikaments
- (2) 30 Minuten nach Einnahme,
- (3) 60 Minuten nach Einnahme,
- (4) 2 Stunden nach Einnahme,
- (5) 8 Stunden nach Einnahme und
- (6) unmittelbar vor Einnahme der nächsten Tablette. Letzteres kann je nach Medikament und Dosierung nach 12 oder 24 Stunde sein.

Bei den Blutentnahmen werden jeweils drei kleine Blutröhrchen (à 3 mL) für die Messung der Blutgerinnung im Labor sowie ein zusätzlicher Tropfen Blut zur Messung mit dem Cascade Abrazo®-Messgerät abgenommen. Insgesamt wird während der gesamten Studie **51.4 mL Blut** (oder bei allen Edoxaban-Patienten oder Dabigatran-Patienten aus Teil Ib **maximal 54.4 mL Blut**) abgenommen, das entspricht ca. einer Espressotasse. **Nebenwirkungen sind angesichts der sehr geringen Blutmenge nicht zu befürchten.**

Pro Blutentnahme werden ca. 5 Minuten benötigt. Zusammengenommen werden die für die Studie notwendigen Blutentnahmen also ca. 30 Minuten dauern. Alle Blutentnahmen finden während Ihres Krankenhausaufenthalts statt. Auf keinen Fall wird sich Ihr Krankenhausaufenthalt verlängern.

Wir möchten diese Blutentnahmen für Sie so wenig belastend wie möglich gestalten. Wenn möglich werden wir die für die Studien notwendigen Blutentnahme mit den Routineblutabnahmen, die unabhängig von der Studie durchgeführt werden, verbinden. Dies wird wahrscheinlich bei 1 bis 2 von den 6 Blutentnahmen möglich sein. Es besteht bei Ihnen sehr wahrscheinlich die Möglichkeit Blut über einen Verweilkatheter, der sich bereits in einer Vene oder Arterie befindet, zu entnehmen. Wenn das der Fall ist, muss für die Blutentnahme keine Venenpunktion mit einer Nadel durchgeführt werden (kein „Stechen“).

Sollte es dennoch notwendig sein eine Venenpunktion durchzuführen, **bestehen die gleichen Risiken wie bei jeder anderen Blutabnahme**, die mit einer Nadel durchgeführt wird. Es kann dabei zu einem Bluterguss kommen, der manchmal schmerzhaft sein kann. In sehr seltenen Fällen kann es zu einer Blutgerinnselbildung in der Vene, einer Venenentzündung, einer Blutung oder einer Infektion kommen oder eine in der Nähe verlaufende Schlagader oder Nerv verletzt werden.

Die Teilnahme an der Studie ist **freiwillig und beeinflusst Ihre Behandlung nicht**. Das

heißt auch, dass ihre Entscheidung für eine Studienteilnahme nichts damit zu tun hat, ob und welches blutverdünnende Medikament von den behandelnden Ärzten verschrieben wird. **Es ergibt sich aus der Studienteilnahme also für Sie kein Nachteil.**

Wenn Sie an der Studie teilnehmen, werden die Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen, sowie andere medizinisch wichtige Daten zu Ihrer Person (Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Vorerkrankungen, Vormedikation sowie die Ergebnisse der vor Einschluss in die Studie durchgeführten Routineblutuntersuchung) gespeichert. Alle Daten werden pseudonymisiert, d.h. durch eine mehrstellige, Ihrer Person zu diesem Zweck zugeteilten, Patientenummer gekennzeichnet. Dies bedeutet, dass die erhobenen Daten später nur anhand einer Patientenliste Ihrer Person zugeordnet werden können. Diese Liste wird getrennt von den Studienunterlagen in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt. Nur der Studienleiter, die Studienärzte und der Ärztliche Direktor der Abteilung können die Liste einsehen und die Daten vergleichen. Qualitätsüberprüfungen (Audits) durchführenden Personen muss auf Nachfrage und unter Einhaltung des Bundesdatenschutzgesetzes ebenfalls Einsicht in Ihre Patientendaten gewährt werden. Bei der Auswertung und Veröffentlichung werden ausschließlich verschlüsselte Daten verwendet.

Auch die Zustimmung zur Datensammlung sowie deren Auswertung und Veröffentlichung ist vollkommen freiwillig. **Sie können die Teilnahme an der Studie, sowie deren Datenerfassung jederzeit, auch nachdem Sie bereits zugestimmt haben, ohne Begründung und Nachteile für die weitere Behandlung wieder ablehnen.**

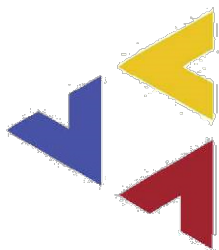
Auch die entnommenen Blutproben werden pseudonymisiert gekennzeichnet, d.h. durch eine mehrstellige, Ihrer Person zu diesem Zweck zugeteilten, Patientenummer, und im Zentrallabor der Klinik bis zum Abschluss der Studie, maximal aber für 2 Jahre, gelagert.

Für die exakte Bestimmung der Blutspiegel von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban muss eine Probe pro Messzeitpunkt (also 6 Proben pro Patient) in ein Speziallabor des Instituts für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin an der Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum versandt werden. Die Proben werden ebenfalls pseudonymisiert gekennzeichnet, dann verschickt, analysiert und nach Abschluss der Messungen vor Ort vernichtet. Eine Lagerung der Proben findet in dem externen Labor nicht statt. Außer den pseudonymisierten Patienten- und Probennummern werden keine weiteren Daten an das externe Labor übermittelt.

Alle erhobenen Daten werden am Studienzentrum in Tübingen zusammengeführt und ausschließlich auf Klinik-internen Rechnern gespeichert, wo sie nur durch Mitarbeiter der Studie einzusehen sind. Die Daten werden bis nach Auswertung maximal über einen Zeitraum von 10 Jahren verwahrt und danach vernichtet, **ein vorheriger Rückruf Ihrer Einwilligung ist jederzeit möglich.**

Wenn Sie mit der Datensammlung und -Verwahrung, sowie deren Auswertung und Veröffentlichung in der oben beschriebenen Form einverstanden sind, unterschreiben Sie bitte das Informationsblatt an der dafür vorgesehenen Stelle. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind.

7.3 Anhang 3: Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Neurologische Klinik
Abteilung für Neurologie mit
Schwerpunkt neurovaskuläre
Erkrankungen
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Ulf Ziemann

Studienleiter und
Stellv. Ärztlicher Direktor:
Dr. Sven Poli, MSc
Telefon: 07071 29-80417 / -85556

Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie (v1.2)

Patientin / Patient:

Frau / Herr

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Hiermit erkläre ich das Einverständnis zu meiner Teilnahme an der Studie mit dem Titel **„Spezifische Schnelltestung der Blutgerinnung bei Behandlung mit direkten oralen Antikoagulanzen I“** einschließlich der Blutentnahmen, Datensammlung und -verwahrung sowie der -veröffentlichung in der im Informationsblatt für Patientinnen/Patienten beschriebenen Form.

Teil Ia = Bei Ihnen wird (**studienunabhängig**) die Behandlung mit Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®), Edoxaban (Lixiana®) oder Rivaroxaban (Xarelto®) erst begonnen.

Teil Ib = Sie werden bereits (**studienunabhängig**) mit Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®), Edoxaban (Lixiana®) oder Rivaroxaban (Xarelto®) behandelt.

Ich habe zur Kenntnis genommen, dass ich mein Einverständnis **jederzeit, formlos ohne Nachteile für meine weitere Behandlung widerrufen kann**. Alle Fragen zur Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. **Eine Kopie des Informationsblattes habe ich erhalten.**

.....
Ort, Datum

.....
Name der Patientin/des Patienten
(BLOCKSCHRIFT)

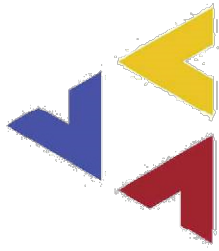
.....
Unterschrift der Patientin/des Patienten

.....
Ort, Datum

.....
Name der/des aufklärenden
Prüfärztin/Prüfarztes (BLOCKSCHRIFT)

.....
Unterschrift der/des aufklärenden
Prüfärztin/Prüfarztes

7.4 Anhang 4: Informationen und Einwilligungserklärung zur Verarbeitung von erhobenen Daten bei wissenschaftlichen Untersuchungen



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Neurologische Klinik

Abteilung für Neurologie mit
Schwerpunkt neurovaskuläre
Erkrankungen

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Ulf Ziemann

Studienleiter und
Stellv. Ärztlicher Direktor:
Dr. Sven Poli, MSc

Telefon: 07071 29-80417 / -85556

Informationen und Einwilligungserklärung zur Verarbeitung von erhobenen Daten bei wissenschaftlichen Untersuchungen (v1.2)

Informationen zum Datenschutz

Die im Rahmen der wissenschaftlichen Studie „**Spezifische Schnelltestung der Blutgerinnung bei Behandlung mit direkten oralen Antikoagulanzen**“ erhobenen Patientendaten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form verarbeitet, d.h. erhoben, gespeichert, übermittelt, genutzt oder gelöscht. Für Patienten bedeutet das, dass die Aufzeichnung der im Rahmen dieser wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten zunächst in den Krankenunterlagen erfolgt, in welche der Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden dann in verschlüsselter Form, d.h. pseudonymisiert, nur mit einer sinnfreien Kodierziffer versehen, in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen. Die Zuordnung dieser pseudonymisierten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Liste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter, den Studienärzten und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Qualitätsüberprüfungen (Audits) durchführenden Personen muss auf Nachfrage und unter Einhaltung des Bundesdatenschutzgesetzes ebenfalls Einsicht in Ihre Patientendaten gewährt werden. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen aufbewahrt. **Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.**

Einwilligungserklärung zur Verarbeitung der erhobenen Daten

Ich erkläre mich der Verarbeitung der im Rahmen der Studie „Spezifische Schnelltestung der Blutgerinnung bei Behandlung mit direkten oralen Antikoagulanzen“ erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. **Ich kann jeder Zeit meine Daten beim Studienleiter einsehen.**

.....
Ort, Datum

.....
Name der Patientin/des Patienten
(BLOCKSCHRIFT)

.....
Unterschrift der Patientin/des Patienten

.....
Ort, Datum

.....
Name der/des aufklärenden
Prüfärztin/Prüfarztes (BLOCKSCHRIFT)

.....
Unterschrift der/des aufklärenden
Prüfärztin/Prüfarztes

8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen (ärztlicher Direktor Professor Dr. Ulf Ziemann) unter der Betreuung von Privatdozent Dr. Sven Poli durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Privatdozent Dr. Sven Poli und Florian Härtig.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Privatdozent Dr. Sven Poli und Florian Härtig durch mich und in Zusammenarbeit mit weiteren Mitgliedern der Studiengruppe durchgeführt (Monique Dehnert, Lilija Martin, Charlotte Weyland, Paula Bombach).

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anleitung von Privatdozent Dr. Sven Poli durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Privatdozent Dr. Sven Poli verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

03.12.2020

Matthias Sonnleitner

9 Veröffentlichung

Die hier dargestellte Dissertationsschrift bzw. die dieser zugrundeliegenden durch mich geleistete Arbeit ist auch Basis für die oben erwähnte Publikation (Härtig et al. 2020) gewesen. Entsprechend sind Teile der Ergebnisse sowohl in meiner Dissertationsschrift als auch der Publikation präsentiert. Die Abbildungen 3, 8, 13, 14, 15, 37 und die Tabellen 2 - 10 sind inhaltlich und grafisch identisch bzw. ähnlich.

Bei ebendieser Veröffentlichung war ich an der Datenerhebung, der statistischen Auswertung der Daten und der kritischen Durchsicht und Korrektur des Manuskripts beteiligt.

Härtig, Florian; Birschmann, Ingvild; Peter, Andreas; Hörber, Sebastian; Ebner, Matthias; **Sonnleitner, Matthias**; Spencer, Charlotte; Bombach, Paula; Stefanou, Maria-loanna; Kuhn, Joachim; Mengel, Annerose; Ziemann, Ulf; Poli, Sven (2020): Point-of-care testing of coagulation in patients treated with edoxaban. In: Journal of thrombosis and thrombolysis, 50. Jg. (3), S. 632-639; doi.org/10.1007/s11239-020-02143-2

10 Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. Sven Poli, und dem ärztlichen Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Herrn Professor Dr. Ulf Ziemann, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, vorliegende Dissertationsschrift anzufertigen, danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Florian Härtig für die Einarbeitung in den Ablauf der Datenerhebung.

Herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre stetige Hilfe bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Rebecca für die bedingungslose Unterstützung bei all meinen Vorhaben.