

Diagnostisk tillförlitlighet till NOAK-teststickor

Maria Stålhammar, Jan Holst, Karin Sonnby, Alexandra Metsini,
Anne Hagberg, Marika Svalstedt, Ulrica Elfgren,
Felix Andler och Brynjar Fure

Följande personer har bidragit till HTA-rapporten:

Litteratursökning: Anne Hagberg och Marika Svalstedt

Ekonomi/hälsoekonomi: Alexandra Metsini

Relevansgranskning: Maria Stålhammar

Risk för bias-bedömning/snedvridning av resultatet i de inkluderade studierna:

Jan Holst, Brynjar Fure, Maria Stålhammar och Karin Sonnby

GRADE: Brynjar Fure, Maria Stålhammar och Karin Sonnby

Text och layout: Maria Stålhammar

Korrekturläsning: Ulrica Elfgren

Intern granskning: Brynjar Fure och Karin Sonnby

Sakkunniga: Felix Andler och Jan Holst

Metodstöd: Jan Holst

Jävsdeklaration: Samtliga personer som bidragit till sammanfattningen
rapporterar avsaknad av jäv i förhållande till innehållet.

Denna rapport är baserad på markerade moment:

- ✓ Metodbeskrivning
- ✓ PICO
- ✓ Uttömmande litteratursökning
- ✓ Flödesschema
- ✓ Urval relevans
- ✓ Kvalitetsgranskning
- ✓ Tabelldata
- ✓ Sammanvägning av resultat
 - Narrativ syntes
- ✓ Evidensgradering enligt GRADE
- ✓ Sammanfattning
- ✓ Ekonomi/Hälsoekonomi
- ✓ Organisation
- ✓ Etik
- Pågående studier
- ✓ Exkluderade artiklar
- ✓ Expertgrupp deltar
- ✓ Intern granskning
- Extern granskning
- Kunskapsluckor identifierade
- ✓ Jävsdeklaration inhämtad från projektdeltagarna

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	5
Introduktion	5
Syfte.....	7
Metod.....	7
Inklusionskriterier	7
Exklusionskriterier.....	8
Litteratursökning.....	8
Relevansgranskning.....	8
Kvalitetsgranskning	8
Resultat	10
Utfallsmått.....	10
Risk för bias/snedvridning av resultatet i de inkluderade studierna.....	10
GRADE.....	11
Patientsäkerhetsrisker.....	13
Ekonomi/hälsoekonomi	14
Organisation	14
Etiska överväganden.....	15
Diskussion.....	15
Begränsningar hos NOAK-teststickor.....	16
Konklusion.....	16
Referenser.....	17
Bilaga 1. Sökhistorik Medline, Embase.....	18
Bilaga 2. Kompletterande sökhistorik Medline, Embase.....	19
Bilaga 3. Exklusionslista över 19 referenser från Medline och Embase.....	23
Bilaga 4. Exklusionslista över 16 referenser från Medline och Embase.....	25

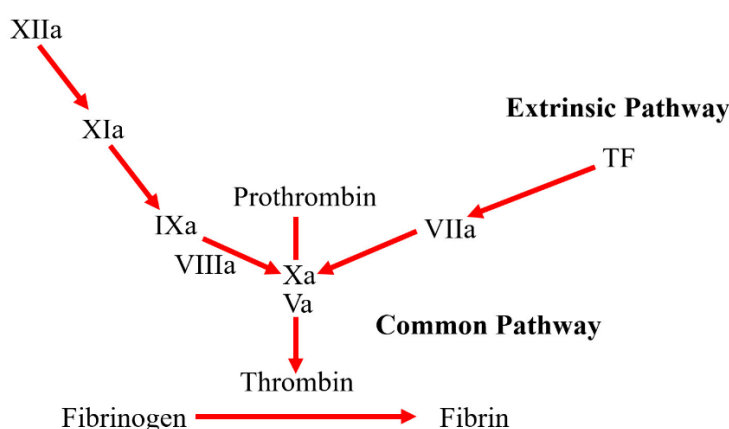
Sammanfattning

Syftet med denna HTA-rapport var att undersöka om NOAK- (non-vitamin K orala antikoagulantia) -teststickor är tillförlitliga att använda vid akuta, kliniska situationer. Tillförlitligheten hos NOAK-teststickor jämfördes med vätskekromatografi med tandem masspektroskopi (gold standard), vilken användes som referenstest. För trombininhiberande NOAK (dabigatran) är tillförlitligheten måttlig ($\oplus\oplus\oplus\bigcirc$) avseende utfallsmåttens sensitivitet och specificitet. Evidensgraden blev måttlig ($\oplus\oplus\oplus\bigcirc$) respektive låg ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$) avseende sensitiviteten och specificiteten för faktor Xa-inhibitor. De två inkluderade studiernas populationer var sinsemellan alltför heterogena för matematiskt syntes. Därför genomfördes sammanvägningen av resultaten narrativt. Den diagnostiska tillförlitligheten (sammanvägningen av sensitivitet o specificitet) förefaller vara god med låg till måttlig risk för snedvridning av resultatet.

Introduktion

Neurologi- och rehabiliteringskliniken vid Centralsjukhuset i Karlstad (CSK) önskar införa NOAK-teststickor inom Region Värmland. NOAK (non-vitamin K orala antikoagulantia) är en typ av blodförtunnande läkemedel (faktor Xa- eller trombininhibitor), som gör att koagulationsprocessen tar längre tid med påföljden ökad risk för blödning (Figur 1). Stickorna analyserar snabbt, inom ca 10 minuter (1), eventuell NOAK i urinen vid koncentration överstigande 30 ng/mL i blodet, vilket är den kliniskt relevanta brytpunkten, då NOAK utsöndras i urinen (2). Testet innebär så kallad patientnära-testning (POCT = point-of-care testing) vilket definieras som ett medicinskt diagnostiskt-test vid patientnära vård. Nu rekommenderas NOAK i stället för Waran® (warfarin) till de flesta patienter för att förebygga stroke vid förmaksflimmer och samtidigt minska risken för hjärnblödning (3). Antalet patienter som behandlas med dessa läkemedel har ökat stadigt sedan dess. Ca 5 % av befolkningen över 70 år har ett icke valvulärt förmaksflimmer och därmed en indikation för behandling med antikoagulantia. Andra indikationer är djup ventrombos (DVT), lungemboli, medfödd rubbning i koagulationssystemet och även personer <70 år kan ha ett förmaksflimmer om än i mindre utsträckning. Ortopediska och kirurgiska patienter är också aktuella för behandling med antikoagulantia. Under 2023 behandlades 13 556 patienter med NOAK (dabigatran/Pradaxa®, rivaroxaban/Xarelto®, apixaban/Eliquis® och edoxaban/Lixiana®) i Region Värmland (4). Varav ca 89 % av dessa 13 556 patienter behandlades med faktor Xa-hämmare (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Intrinsic pathway



Figur 1. Sammanfattande bild av koagulationskaskaden. De tre vägarna som den

klassiska blodkoagulationskaskaden består av. TF = tissue factor (vävnadsfaktor).

[Coagulation cascade system.](#) | [Download Scientific Diagram](#)

När man inhiberar blodkoagulering finns inneboende och ofrånkomlig ökad risk för blödning (6). Man vill därför undvika okontrollerad, potentiell blödning i akutsjukvård vid exempelvis operation och vid trombolys.

De flesta ineliggande patienter som är aktuella vid Neurologi- och Rehabiliteringskliniken är akuta strokepatienter. Ovisshet om patienten tagit sin medicin eller inte fördröjer eller förhindrar akuta åtgärder såsom trombolys eller endovaskulär mekanisk trombektomi. Det gör att dessa patienter har sämre chans till exempelvis tydlig neurologisk förbättring av symtomen. Även hos patienter med blödning är det i högsta grad relevant att veta om patienten tagit sin medicin, eftersom behandling med NOAK kan öka blödningsrisken (5).

Nuvarande arbetssätt innebär en fördröjning, baserad på aktuell NOAK:s halveringstid, innan behandling/åtgärd sätts in. Idag behandlar man med faktorkoncentrat (motmedel) om det finns misstanke om att patienten har effektiv koncentration av NOAK i blodet. Det är endast dabigatran som har en äkta antidot (Idarucizumab/Praxbind®)(7). Praxbind® har en momentan, reverserande effekt på dabigatran och sätts in när snabb reversering är av stor vikt som vid livshotande tillstånd eller okontrollerad blödning eller inför kirurgi/brådskande procedur som inte kan vänta (6). Praxbind har inga kända biverkningar. För de övriga NOAK ges plasmaderiverade koagulationsfaktorer (Ocplex®, Confidex®) (7). Dessa protrombinkomplex-koncentrat innehåller koagulationsfaktorerna II, VII, IX, X. Utifrån studier vet man att en stor del av patienterna inte har tagit sina mediciner och därför fått en stroke (8). Förutom att detta medför ökade kostnader medför det även en risk för tromboliska episoder samt utvecklande av autoantikroppar mot humana koagulationsfaktorer. NOAK-teststickor i urinen ska användas för att detektera kliniskt relevanta koncentrationer (≥ 30 ng/mL) av NOAK i blod (7, 9). Förutom snabbare och säkrare vård för patienten, kan lidande minskas och vårddygn sparas om man vet om patienten tagit sin medicin eller inte.

Svenska sällskapet för trombos och hemostas (SSTH) har ett antal kliniska råd vid behandling med NOAK (7):

Elektiv kirurgi, tid från sista tablett till kirurgi:

- | | |
|--|--------|
| • Låg/standardriskgrepp* | 1 dygn |
| • Högriskgrepp* eller eGFR 15-30 | 2 dygn |
| • Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®: högrisk och eGFR 15-30 | 3 dygn |
| • Pradaxa®: högrisk och eGFR 15-30 | 4 dygn |

*För definitioner av hög/lågriskgrepp se nedan.

Låg/standardriskgrepp:

- Endoskopi med biopsi
- Prostata eller urinblåsebiopsi
- Radiofrekvensablation av SVT
- Elektrofysiologi
- Angiografi
- Pacemakerimplantation
- Benmärgsbiopsi
- Ledpunktioner, intramuskulära injektioner

Högriskingrepp:

- LP, spinalanestesi
- Thoraxkirurgi
- Bukkirurgi
- Större ortopedisk kirurgi
- Lever/njurbiopsi
- TUR-P

Vid akutmottagningar där kritiska beslut tas under tidspress krävs snabb och noggrann information för att mäta närvaro eller frånvaro av relevant antikoagulation (9). Detta krav hindras av opålitlighet och långa analyseringstider för konventionella koagulationstest. Vätskekromatografi med tandem masspektroskopi (LC-MS/MS) är inte kliniskt tillgänglig nationellt dygnet runt. Patientens fysiska och kognitiva status kan också bidra till avsaknad av tillförlitlig information om och när antikoagulantia intagits senast. För exempel på kliniska situationer där NOAK-teststickor kan vara användbara, se tabell 1.

Tabell 1. Kliniska situationer där bestämning av NOAK kan behövas (7).

Före
-operation, lumbal anestesi
Vid
-sjukhusvistelse
- trombotisk/embolisk händelse
- indikation för trombolys
- blödning
- misstänkt försämring av njurfunktion
- dehydrering/exsiccation
- nyss diagnostiserad graviditet
- misstänkt intoxication
För
- mycket gammal patient
- barn
- att undersöka följsamhet till terapi

Testresultaten från NOAK-teststickor kan avläsas visuellt/manuellt (12), med lika hög tillförlitlighet som med en apparat. Om man har röd-grön-färgblindhet eller amblyopia (10) är det ett krav att avläsa teststickorna maskinellt.

Syfte

Syftet med detta arbete var att undersöka tillförlitligheten till det vetenskapliga underlaget beträffande diagnostisk tillförlitlighet hos NOAK-teststickor i jämförelse med LC-MS/MS i urin.

Metod**Inklusionskriterier**

Vid sökning av litteratur och relevansgranskning av sökträffar användes urvalskriterier definierade i PIROS enligt nedan (Tabell 2). Indextestet NOAK-teststickor jämfördes med referensstandarden LC-MS/MS. Ingen tidsavgränsning gjordes i sökningen.

Tabell 2. PIROS för NOAK-teststickor i urin.

P (patient/ population)	Vuxna patienter som behandlas med orala antikoagulantia (NOAK) (dabigatran (FIIa/trombin-inhibitor), rivaroxaban, apixaban eller edoxaban (FXa-inhibitorer)
I (indextest)	NOAK-teststickor i urin
R (referens- test)	Vätskekromatografi med tandem masspektrometri (LC-MS/MS)
O (outcome/ utfall)	Sensitivitet och specificitet
S (studie- design)	Diagnostiska accuracy studier, valideringsstudier, systematiska översikter

Exklusionskriterier

- Brev till redaktören, forskningsbrev, fallstudier
- Annat språk än svenska och engelska
- Färre än 100 deltagare.

Uppdragsgivare

Neurologi- och Rehabiliteringskliniken vid CSK.

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes av informationsspecialist vid sjukhusbiblioteket i Karlstad, Region Värmland i oktober 2023. För ¹grå litteratur och databaserna Medline och Embase, se sökhistorik, Bilaga 1. En uppdaterad och en kompletterande litteratursökning gjordes i maj 2024 av två informationsspecialister och då återfanns inga nya relevanta studier, för sökhistorik se Bilaga 2. För flödesschema, se Figur 2.

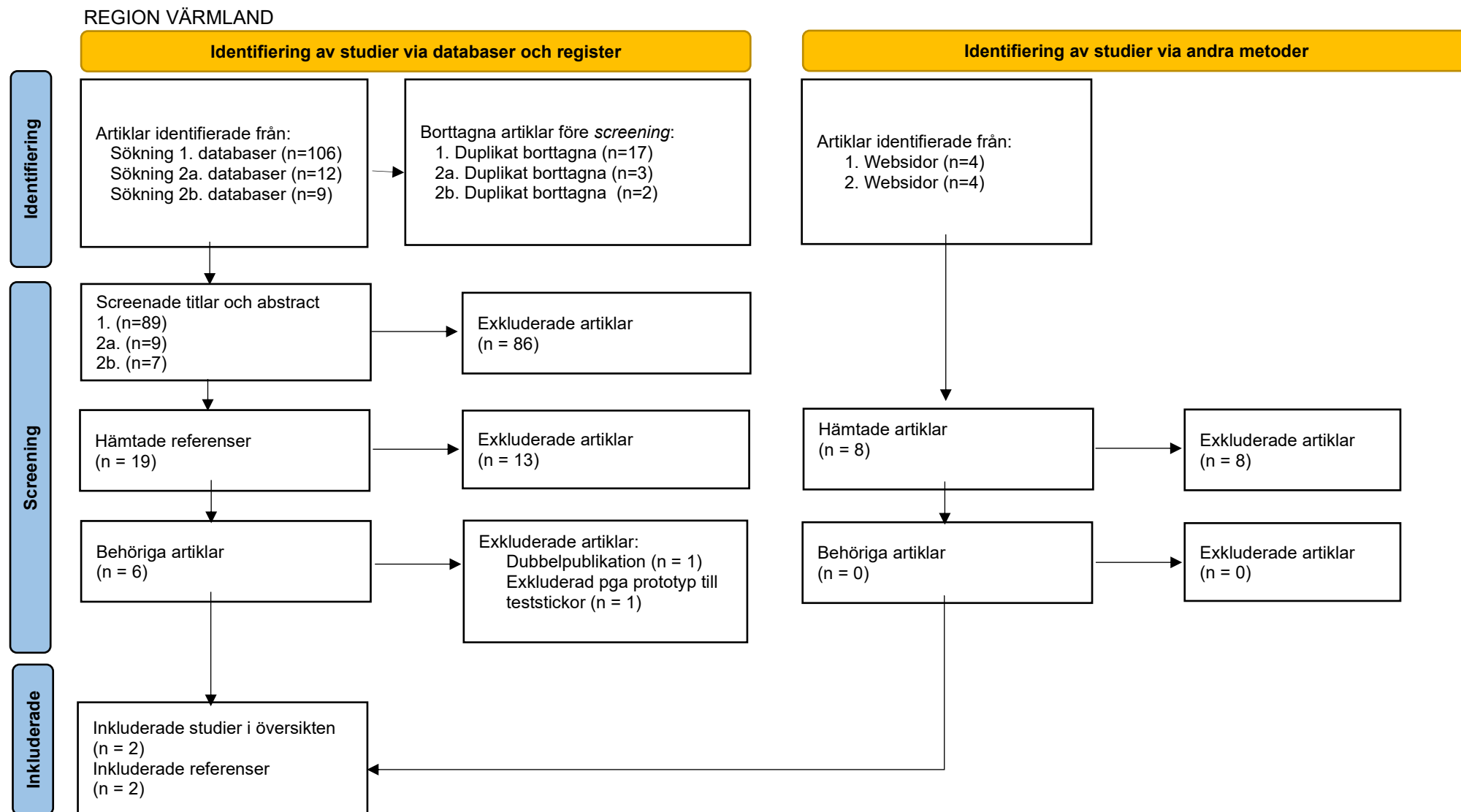
Relevansgranskning

Resultaten från den första sökningen screenades och relevansgranskades av HTA-ansvarig, se Figur 2. Bedömning gjordes av vilka studier som motsvarade inklusionskriterierna uppsatta i tabell 1 "PIROS". För anledning till exklusion, se listan i Bilaga 2. Den kompletterande litteratursökningen screenades av två oberoende granskare. Se bilaga 3 för anledning till exklusion.

Kvalitetsgranskning

Kvalitetsgranskning dvs bedömning av studiernas risk för systematisk snedvridning för diagnostisk tillförlitlighet (QUADAS-2) utfördes enligt SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) granskningsmall på två studier från 2020 och 2022 (13). Kvaliteten på de ingående studierna har bedömts av fyra personer. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) (14) användes för att bedöma den vetenskapliga tillförlitligheten för de sammanvägda effektestimaten. Oenighet i bedömningarna diskuterades tills en gemensam bedömning uppnåddes.

¹ Grå litteratur avser material som inte publicerats i tidskrifter som är expertgranskade. Det kan exempelvis vara rapporter, avhandlingar, manuskript eller kliniska riktlinjer som är framtagna av myndigheter, universitet och andra organisationer.



Från: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Figur 2. Flödesschema över inkluderade och exkluderade studier gällande NOAK-teststickor.

Resultat

Sammantaget gav databassökningen totalt 127 referenser (Tabell 3). Efter dubblettrensning kvarstod 105 referenser; 89 från sökning 1 och 16 från sökning 2a och 2b. Referenserna från sökning 1 bestod av 28 artiklar och 61 andra typer av referenser. Vid screening av de 28 abstrakten bedömdes 19 handla om ämnet. Vid screening av de 16 referenserna från sökning 2a och 2b bedömdes inga av dessa vara relevanta. Efter fulltextläsning av de 19 artiklarna kvarstod 2 studier.

Tabell 3. Resultat av litteratursökning enligt inklusionskriterier (PIROS) och exklusionskriterier och kvarvarande relevanta artiklar.

	Träffar identifierade vid databassökning	Träffar bedömda som relevanta	Kvarvarande relevanta studier
Antal studier vid första sökningen	106	19	2
Antal studier vid den uppdaterade och kompletterande sökningen	21	0	0

De inkluderade studierna från Tyskland och Österrike, publicerades mellan år 2020-2022 (Tabell 4).

Tabell 4. Karaktäristika hos de inkluderade studierna.

Författare år, land	Antal patienter	Studiedesign	Indextest	Referens-test	Utfallsmått
Harenberg et al, 2020, Tyskland	n = 880	Prospektiv, kontrollerad, icke- randomiserad, accuracy- och multicenter-studie	NOAK- teststickor	LC-MS/MS	Sensitivitet och specificitet
Merrelaar et al, 2022, Österrike	n = 265	Diagnostisk accuracy- och tvärsnittsstudie	NOAK- teststickor	LC-MS/MS	Sensitivitet och specificitet

LC-MS/MS = vätskekromatografi med tandem masspektroskopi

Utfallsmått

Sensitiviteten för teststickorna var 0,99 – 1 för trombininhibitor-detektion i urinen (Tabell 6) och 0,96 – 0,97 för faktor XA-inhibitor (Tabell 7), i de båda studierna (2, 9). Specificiteten var 0,98 – 0,99 för trombininhibitor och 0,69 och 0,98 för faktor XA-inhibitor (Tabell 6 och 7).

Risk för bias/snedvridning av resultatet i de inkluderade studierna

Risk för snedvridning av resultatet (ROB) presenteras i tabell 5. Sammantaget blev ROB låg till måttlig, för de två studierna. Risk för selektionssbias finns då det inte finns angivet hur urvalsprocessen skett, även om bortfallet är lågt. En annan osäkerhet fanns gällande överförbarhet i den senare studien då medvetlösa patienter exkluderats, dock är det osäkert om detta har någon betydelse för den diagnostiska tillförlitligheten till NOAK-teststickor. Risken för jäv är stor då Job

Harenberg, som är en av författarna i båda studierna, är verkställande direktör och grundare till företaget Doasense.

Tabell 5. Risk för bias (ROB) och tillämpbarhet för NOAK-teststickor i två studier enligt SBUs mall Quadas-2.

Författare /årtal	Risk för bias/snedvridning av resultatet				Tillämpbarhet			Övergripande ROB
	Popula- tion	Indextest	Referens- test	Flöde och tid	Urval av deltagare	Indextest	Referens- test	
Harenberg et al, 2020	Oklar	Oklar	Låg	Oklar	Oklar	Oklar	Oklar	Måttlig + risk för jäv
Merrelaar et al, 2022	Oklar	Låg	Låg	Låg	Oklar	Låg	Låg	Låg + risk för jäv

GRADE

Den diagnostiska tillförlitligheten dvs det sammanvägda resultatet för de två studierna avseende sensitiviteten och specificiteten för trombinhämmar-testet utfördes enligt GRADE (15). Resultatet blev måttlig tillit effektestimatet (tabell 6). Resultatet av GRADE för testet för faktor Xa-inhibitor blev måttlig respektive låg tillit till effektestimatet, för sensitiviteten respektive specificiteten (tabell 7).

Sammanvägningen gjordes narrativt och inte matematiskt (metaanalys) då de ingående populationerna bedömdes som alltför heterogena (öppenvårdspatienter från 18 olika koagulationsmottagningar (2) respektive oselektade patienter med en relevant frågeställning från en akutmottagning (9) samt att antalet studier var begränsat till två.

Tabell 6. Detektion av trombin-inhibitor i urinen med hjälp av NOAK-teststickor. Bedömning av tillförlitligheten till det övergripande resultatet enligt GRADE (15).

Sensitivitet		0.99 to 1.00									
Specificitet		0.98 to 0.99									
				<table><tr><td>Prevalens</td><td>80%</td><td>50%</td><td>30%</td></tr></table>				Prevalens	80%	50%	30%
Prevalens	80%	50%	30%								

Utfall	Antal studier (antal patienter)	Studie-design	Faktorer som kan minska tilliten till effektestimatet					Effekt per 100 testade patienter			Diagnostisk tillförlitlighet
			Risk för bias	Överförbarhet	Samstämmighet	Precision	Publikationsbias	pre-test probability of 80%	pre-test probability of 50%	pre-test probability of 30%	
Sant positiva (patienter med trombinhämmare)	2 studier 460 patienter	tvärsnittsstudie (cohort type accuracy study)	inte allvarlig	inte allvarlig	inte allvarlig	allvarlig ^a	ingen	79 till 80	50 till 50	30 till 30	⊕⊕⊕○ Måttlig
Falskt negativa (patienter inkorrekt klassade som att de inte har trombinhämmare)								0 till 1	0 till 0	0 till 0	
Sant negativa (patienter utan trombinhämmare)	2 studier 460 patienter	tvärsnittsstudie (cohort type accuracy study)	inte allvarlig	inte allvarlig	inte allvarlig	allvarlig ^a	ingen	20 till 20	49 till 50	69 till 69	⊕⊕⊕○ Måttlig
Falskt positiva (patienter inkorrekt klassade som att de har trombinhämmare)								0 till 0	0 till 1	1 till 1	

Förklaringar

a. Totalt endast 2 studier och få patienter i den ena studien.

REGION VÄRMLAND

Tabell 7. Detektion av faktor Xa-inhibitor i urinen med hjälp av NOAK-teststickor. Bedömning av tillförlitligheten till det övergripande resultatet enligt GRADE (15).

ett övergripande resultatet enligt GRADE (15).

Sensitivitet		0.96 to 0.97		Prevalens				80%	50%	30%
Specificitet		0.69 to 0.98								

Utfall	Antal studier (antal patienter)	Studie-design	Faktorer som kan minska tilliten till effektestimatet					Effekt per 100 testade patienter			Diagnostisk tillförlitlighet
			Risk för bias	Överförbarhet	Samstämmighet	Precision	Publicationsbias	pre-test probability of80%	pre-test probability of50%	pre-test probability of30%	
Sant positiva (patienter med faktor Xa-hämmare)	2 studier 685 patienter	tvärsnittsstudie (cohort type accuracy study)	inte allvarlig	inte allvarlig	inte allvarlig	allvarlig ^a	ingen	77 till 78	48 till 49	29 till 29	⊕⊕⊕ ○ Måttlig
Falskt negativa (patienter inkorrekt klassade som att de inte har tagit faktor Xa-hämmare)								2 till 3	1 till 2	1 till 1	
Sant negativa (patienter utan faktor Xa-hämmare)	2 studier 685 patienter	tvärsnittsstudie (cohort type accuracy study)	inte allvarlig	inte allvarlig	allvarlig ^b	allvarlig ^a	ingen	14 till 20	34 till 49	48 till 69	⊕⊕○ ○ Låg
Falskt positiva (patienter inkorrekt klassade som att de har tagit faktor Xa-hämmare)								0 till 6	1 till 16	1 till 22	

Förklaringar

a. Totalt endast 2 studier och få patienter i den ena studien.

b. Olika specificitet i de 2 studierna; 0.69 vs 0.98.

Patientsäkerhetsrisker

Utgångspunkten är att nivåer av NOAK i kroppen behöver kunna mätas tillförlitligt och träffsäkert. Falskt negativa testresultat är inte önskvärt, dvs om teststickan visar negativt resultat för patient som har intagit NOAK. Därför ska sensitiviteten vara så hög som möjligt. Sensiviteten för detta test utgör ingen

patientsäkerhetsrisk. Specificiteten för faktor Xa-inhibitorer var ca 69 % vilket innebär att i ca 31 % av fallen förekommer falskt positiva resultat. Detta innebär att ca 31 % av patienterna som tar faktor Xa-inhibitor får ett positivt testresultat fastän de inte intagit medicinen. Dessa patienter får därför vänta i onödan på behandling alternativt får de ta kostsamma motmedel i onödan.

Ekonomi/hälsoekonomi

- Inga sammanställningar om hälsoekonomi gällande NOAK-teststickor har hittats.
- Region Värmland kostnad/patient (KPP databas): kostnad per vård dygn i genomsnitt 12 800 kr/patient.
- Investeringskostnader: engångskostnad 25 000 kr för en apparat* (som gör en automatisk avläsning av stickan) plus 200kr/st/patient (teststickorna)

*Apparat ej nödvändig för läsning om manuell läsning av resultatet är möjlig

Förenklad kalkyl om möjliga besparingar vid eventuellt införande av NOAK-teststickor: som exempel inom Neurologi- och Rehabiliteringskliniken (data från Region Värmland):

- Ungefär 52 patienter inkommer urakut med blodpropp/år (urakut innebär inom 4,5h från symtomdebut).
- Uppskattning för teststickorna (utan apparat) kostnad per patient: 200kr/st/patient
- Totalkostnader för NOAK teststickor per år: 10 400kr**

**antagande: 1 vårdtillfälle/patient/år, 1 st/patient

Om 1 inläggning/vård dygn skulle kunna undvikas så är det värt att genomföra NOAK-teststickor hos akutpatienter ("break-even").

Däremot är det inte så att inläggningar kan undvikas helt. Vad man kan göra är att ge antikoagulantia om man ser att patienten inte tagit sin medicin som ordinerat. Då kanske 10-15 patienter/år (inom neurologi) skulle få en dyr läkemedelsbehandling, men patienterna klarar sig bättre långsiktigt och därmed generas en samhälls-ekonomisk vinst.

Inom neurologin finns dock en potentiell direkt besparing av användning av dyra faktorkoncentrat (motmedel), dvs Ocplex®, som – vid välfungerande POCT – skulle kunna undvikas om testet utfaller negativt (gäller då alltså för patienter som har en blödning i stället för propp).

Dessutom är det så att om NOAK-teststickor kan spridas till kirurgiska specialiteter, så kan man räkna med att det potentiellt besparas 2 vård dygn för en patient som står på NOAK men som vi sedan, tack vare testning med NOAK-teststickor, inser inte har tagit sina mediciner.

Ekonomisk vinst finns också då man kan "Rädda hjärnan" hos fler patienter och slipper kostsamma rehabiliteringsinsatser.

NOAK-teststickor innebär en låg kostnad i jämförelse med antidot och vård dygn. Genom att insatsen är relativt billig och enkel bör det ej finnas hinder för att alla kan få tillgång till den.

Organisation

Ett införande av NOAK-teststickor inom regionen skulle med största sannolikhet göra att fler verksamheter vill använda produkten. Ett införande av teststickorna innebär viss upplärning av befintlig sjukvårdspersonal och validering av metoden

för specifika patientpopulationer behövs (2).

Etiska överväganden

Aktuella tillstånd gäller från lindriga till direkt livshotande tillstånd. Om patienten får tillgång till teststickorna kan det innebära att patienten(s)

- blir symtomfri
- undviker varaktiga neurologiska problem
- inte behöver vänta på behandling
- livskvalitet ökar, tack vare mindre lidande till följd av att handikapp efter stroke minskar

Om patienten får kontroll över sin medicinska behandling med NOAK, innebär det att patienten får möjlighet att vara delaktig i sin behandling, vilket ökar patientens möjlighet till självbestämmande. Detta gäller förstås inte medvetlösa patienter.

Användning av testet innebär att patienten måste ge ett urinprov alternativt att prov tas från en kateter. Detta kan påverka patientens integritet.

Det kan finnas ett visst lidande vid väntan på behandling (1-4 dygn beroende på storleken på kirurgin) medan NOAK går ur kroppen om patienten inte intagit dabigatran (Pradaxa®), där antidot finns (idarucizumab/Praxbind®), vilket är kliniskt relevant (2). En ekonomisk vinst finns också då vård dygn kan besparas. Andra patienter kan få mer vård då vård dygn besparas med teststickorna.

Avseende neurologipatienter, ger man inte trombolys (propplösande behandling) om de står på NOAK. Här är vinsten om man använder NOAK-teststickor, att man ändå kan ge trombolys direkt till ytterligare ca 30 % av patienterna som inte tagit sin NOAK enligt ordination.

Det är oproblematiskt att fortsätta bedriva forskning och det finns inga etiska problem med redan genomförd forskning.

Det kan vara oetiskt att inte använda sig av teststickorna i vården med tanke på att vård dygn kan sparas och lidande minskas.

Diskussion

Då det finns måttlig evidensgrad för sensitiviteten och specificiteten, när NOAK-teststickor används för detektion av trombin-inhibitor, förefaller NOAK-teststickor vara ett kliniskt användbart test inom sjukvården. Avseende sensitiviteten och specificiteten för faktor Xa-inhibitor, är evidensgraden måttlig respektive låg. Den diagnostiska tillförlitligheten förefaller vara god med låg risk för snedvridning av resultatet. På grund av att endast två studier kunde inkluderas rapporterades de narrativt och är inte sammanvägda.

Det fanns heterogenitet i studierna då patienterna i den stora studien (2) rekryterades från 18 öppenvårdsenheter som var specialiserade på antikoagulantia oralt och inte på akutmottagning som var fallet i studien av Merrelaar et al (9).

När man jämför NOAK-teststickor med LC-MS/MS är sensitiviteten och specificiteten för trombinhämmare bättre för teststickorna enligt NICE och likvärdig för faktor Xa-hämmare (1). Resultaten från en meta-analys av Martini et al (16) bekräftar den höga sensitiviteten och relativt höga specificiteten hos teststickorna. Specificiteten för faktor Xa-inhibitorer var 68,6 % vilket innebär att i 31,4 % av fallen förekommer falskt positiva resultat. Detta innebär att drygt 30 % av patienterna som tar faktor Xa-

inhibitor får ett positivt testresultat fastän de inte intagit medicinen. Dessa patienter får därför vänta i onödan på behandling alternativt får ta dyra motmedel i onödan med en teoretisk risk för komplikationer till följd av ineliggande vård och utebliven antitrombotisk/emboliprofylaktisk behandling.

Tack vare LC-MS/MS grad av hög sensitivitet, specificitet, selektivitet och reproducerbarhet är metoden vald till gold standard för att mäta NOAK kvantitativt (1, 12). Det är dock få specialiserade laboratorier som har denna apparatur och därför är tillgängligheten begränsad. Metoden är tidskrävande och kräver hög grad av expertis (1). Denna metod används för att jämföra sensitivitet och specificitet för koagulationsassays för NOAK. LC-MS/MS kan mätas i serum, plasma och urin.

Risk för systematisk snedvridning av resultatet blev låg till måttlig. Risken för selektionsbias beror på att det inte är tydligt hur urvalet skett även om bortfallet är lågt. En osäkerhet fanns dessutom gällande överförbarhet i den senare studien då medvetlösa patienter exkluderats, men det är osäkert om detta har någon betydelse för den diagnostiska tillförlitligheten hos teststickorna.

Då en av författarna i båda studierna (Job Harenberg) är verkställande direktör och grundare till företaget Doasense, fanns principiell risk för jäv.

Kliniska följdverkningar

Utifrån kliniskt perspektiv skulle testet kunna möjliggöra akut strokebehandling med mål att minska handikapp, med hjälp av trombolys, hos patienter som i dagsläget inte kan erhålla behandlingen, på enbart misstanken om att NOAK-preparatet har intagits som ordinerat och där en väsentlig del av patienterna faktiskt inte tagit sin medicin. Dessutom finns det potential att kunna spara in onödiga utredningar i tron om att patienten insjuknat under pågående behandling. För patienter som väntar akutkirurgiska åtgärder finns potential att kunna operera mera akut och därmed kunna minska lidande i väntan på operation och utöver det korta vårdtider.

Begränsningar hos NOAK-teststickor

Falskt negativa testresultat är ovanligt men det kan förekomma till exempel om en patient tagit NOAK precis före urinprovet tas (2). Kliniska beslut bör inte baseras enbart på testresultatet, utan hela den kliniska kontexten gällande patientens sjukdom måste beaktas (9, 12). Om njurfunktionen är normal visas det på teststickan (kreatinin), då det även finns risk för falskt negativa resultat vid nedsatt njurfunktion. Färg på urinen visas också på teststickan, vilken ska vara normal för godkänt test. Om både testpad 3 och 4 visar positivt testresultat så är testet ogiltigt eftersom en patient sannolikt inte har intagit båda typer av NOAK (trombininhibitor och faktor Xa-inhibitor) (9). Validering av teststickorna för specifika patientpopulationer behövs (16).

Konklusion

NOAK-teststickor förefaller vara ett kliniskt användbart test då det finns måttlig evidensgrad för att använda testet för trombin-inhibitor inom sjukvården. För faktor Xa-inhibitor är evidensgraden måttlig respektive låg, avseende sensitiviteten respektive specificiteten. Risk för systematisk snedvridning av resultatet blev låg till måttlig för testet dvs det förefaller vara ett acceptabelt test. Heterogenitet mellan de två studierna fanns dock då patienterna i den ena studien inte var patienter på en akutmottagning, vilket de var i den andra studien.

Referenser

1. NICE. DOAC Dipstick for detecting direct oral anticoagulants. Medtech innovation briefing, published 2 February 2021. www.nice.org.uk/guidance/mib248.
2. Harenberg J, Beyer-Westendorf J, Crowther M, Douxfils J, Elalamy I, Verhamme P et al. Accuracy of a Rapid Diagnostic Test for the Presence of Direct Oral Factor Xa or Thrombin Inhibitors in Urine – A Multicenter Trial. *Thromb Haemost*. 2020;120:132-140.
3. [Så blev NOAK den dominerande behandlingen vid förmaksflimmer – Läkartidningen](#)
4. Socialstyrelsens läkemedelsregister, statistikdatabasen utdrag 2024-10-01.
5. Angelo Silverio, Marco Di Maio, Costantina Prota, Elena De Angelis, Ilaria Radano, Rodolfo Citro et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Apr 9;7(FI1):f20-f29.
6. FASS
7. Svenska sällskapet för trombos och hemostas (SSTH). Kliniska råd vid behandling med non-vitamin K orala antikoagulantia (NOAK). 230601
8. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2020;10:e034778. doi:10.1136/bmjopen-2019-034778.
9. Merrelaar AE, Bögl MS, Buchtele N, Merrelaar M, Herkner H, Schoergenhofer C et al. Performance of a Qualitative Point-of-Care Strip Test to Detect DOAC Exposure at the Emergency Department: A Cohort-Type Cross-Sectional Diagnostic Accuracy Study. *Thromb Haemost*. 2022;122:1723-1731.
10. Harenberg J, Krämer S, Du S, Weiss C, Krämer R. Concept of a point of care to detect new oral antikoagulants in urine samples. *Thrombosis Journal*. 2013;11(1).
11. Grysiewicz R, Gorelick PB. Incidence, mortality, and risk factors for oral anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Nov-Dec;23(10):2479-88.
12. Harenberg J, Schreiner R, Hetjens S, Weiss C. Detecting Anti-IIa and Anti-Xa Direct Oral Antikoagulant (DOAC) Agents in Urine using a DOAC Dipstick. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45:275-284.
13. SBU. Utvärdering av insatser i hälso- och sjukvården och socialtjänsten: En metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2023. [nedladdad 2024-12-18]. Tillgänglig från: <https://www.sbu.se/metodbok/sid/18-21>.
14. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]*. The GRADE Working Group; 2013.
15. GRADEpro Guideline Development Tool. McMaster University and Evidence Prime; 2024.
16. Martini A, Harenberg J, Bauersachs R, Beywe-Westendorf J, Crowther M, Douxfils J. Detection of Direct Oral Anticoagulants in Patient Urine Samples by Prototype and Commercial Test Strips for DOACs – A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2021;5:e438-448.

Bilaga 1. Sökhistorik Doac Dipstick 1**Embase via Embase.com 2023-10-19:**

Söktermer		Antal träffar
Population:		
1.	Doasense OR 'doac dipstick':ab,ti	65
2.	'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp OR 'direct oral anticoagulant*':ab,ti OR doac:ab,ti	116,449
3.	urine*	635,858
4.	'point of care testing'/exp OR 'point of care':ab,ti	52,017
Kombinerade set		
5.	2 AND 3 AND 4	47
6.	1 OR 5	90
Sortering av referenser		
7.	6 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	28
8.	6 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'note'/it)	62

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti,ab = Title or abstract

* = Truncation

'' = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline all via OVID 2023-10-19:

Söktermer		Antal träffar
Population:		
1.	doasense.mp. OR "doac dipstick".ab,ti.	11
2.	Factor Xa Inhibitors/ OR "direct oral anticoagulant*".ab,ti. OR doac.ab,ti.	11420
3.	urine*.ab,ti.	258128
4.	"point of care".ab,ti. OR Point-of-Care Testing/	33595
Kombinerade set		
5.	2 AND 3 AND 4	8
6.	1 OR 5	16

Exp = term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy.

ab,ti = fritextterm from abstract or title

tw = an alias for all of the fields in a database which contain text words and which are appropriate for a subject search.

"" = citation marks; searches for an exact phrase

Bilaga 2. Sökhistorik uppdaterad sökning Doac Dipstick 2a**Embase via Ovid 2024-05-15:**

Söktermer			Antal träffar
1	doasense*.mp. or (doac* and dipstick*).ti,ab,kf.		58
2	exp blood clotting factor 10a inhibitor/ or apixaban/ or betrixaban/ or dabigatran/ or edoxaban/ or rivaroxaban/ or (factor Xa* or factor 10a* or thrombin inhibitor* or "direct oral anticoagulant*or doac*").ab,ti,kf. or (apixaban or betrixaban or dabigatran or edoxaban or rivaroxaban).mp.		135945
3	(dipstick* or strip or urin*).ti,ab,kf.		791201
4	exp "point of care testing"/ or "point of care system"/ or "point of care".ti,ab,kf.		58952
Kombinerade set:			
5	2 and 3 and 4		61
6	1 or 5		94
Borttagande av dubletter:			
7	remove duplicates from 6		93
Limit: referenser som tillkommit i databasen sedan 20231019			
8	(20231019* or 2023102* or 2023103* or 202311* or 202312* or 2024*).dc,dd,rd.		1670268
9	7 and 8		9

/ term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

.ti,ab,kf. title, abstract, keyword

.mp. title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug

manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word

* truncation

Medline via OVID 2024-05-15:

Söktermer			Antal träffar
1	doasense*.mp. or (doac* and dipstick*).ti,ab,kf.		14
2	exp Factor Xa Inhibitors/ or Dabigatran/ or Rivaroxaban/ or (factor Xa* or factor 10a* or thrombin inhibitor* or direct oral anticoagulant* or doac*).ti,ab,kf. or (dabigatran or rivaroxaban or apixaban or betrixaban or edoxaban).mp.		30493
3	(dipstick* or strip or urin*).ti,ab,kf.		591247
4	exp Point-of-Care Systems/ or point of care.ti,ab,kf.		44450
Kombinerade set:			
5	2 and 3 and 4		16
6	1 or 5		23
Borttagande av dubletter:			
7	remove duplicates from 6		23
Limit: referenser som tillkommit i databasen sedan 20231019			
8	limit 7 to dt="20231019-20240515"		3
9	limit 7 to ez="20231019-20240515"		3
10	limit 7 to ed="20231019-20240515"		0
11	8 or 9 or 10		3

/ term from the MeSH controlled vocabulary

/exp includes terms found below this term in the MeSH hierarchy

.ti,ab,kf. title, abstract, keyword

.mp. title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word

* truncation

Sökhistorik kompletterande sökning Doac Dipstick, 2b**Embase via Ovid 2024-05-15:**

Söktermer			Antal träffar
1	doasense.mp. or "doac dipstick".ab,ti.		57
2	exp blood clotting factor 10a inhibitor/ or "direct oral anticoagulant*".ab,ti. or doac.ab,ti.		121882
3	urine*.ab,ti.		368742
4	exp "point of care testing"/ or "point of care".ab,ti.		55863
5	2 and 3 and 4		47
6	1 or 5		81
7	remove duplicates from 6		80
8	(20231019* or 2023102* or 2023103* or 202311* or 202312* or 2024*).dc,dd,rd.		1677226
9	7 and 8		7
10	doasense*.mp. or (doac* and dipstick*).ti,ab,kf.		58
11	exp blood clotting factor 10a inhibitor/ or apixaban/ or betrixaban/ or dabigatran/ or edoxaban/ or rivaroxaban/ or (factor Xa* or factor 10a* or thrombin inhibitor* or "direct oral anticoagulant* or doac*").ab,ti,kf. or (apixaban or betrixaban or dabigatran or edoxaban or rivaroxaban).mp.		135959
12	(dipstick* or urin*).ti,ab,kf.		767408

REGION VÄRMLAND

	13	exp "point of care testing"/ or "point of care system"/ or "point of care".ti,ab,kf.	58969
	14	11 and 12 and 13	55
	15	10 or 14	88
	16	remove duplicates from 15	87
	17	(20231019* or 2023102* or 2023103* or 202311* or 202312* or 2024*).dc,dd,rd.	1677226
	18	16 and 17	9
	19	16 not 18	78
	20	7 not 9	73
	21	19 not 20	5

/ term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

.ti,ab,kf. title, abstract, keyword

.mp. title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug

manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word

* truncation

Medline via OVID 2024-05-15:

Söktermer			Antal träffar
	1	doasense.mp. or "doac dipstick".ti,ab.	13
	2	Factor Xa Inhibitors/ or "direct oral anticoagulant*".ti,ab. or doac.ti,ab.	12047
	3	urine*.ab,ti.	263797
	4	Point-of-Care Testing/ or "point of care".ti,ab.	35918
	5	2 and 3 and 4	9
	6	1 or 5	18
	7	remove duplicates from 6	18
	8	limit 7 to dt="20231019-20240515"	2
	9	limit 7 to ez="20231019-20240515"	2
	10	limit 7 to ed="20231019-20240515"	0
	11	8 or 9 or 10	2
	12	doasense*.mp. or (doac* and dipstick*).ti,ab,kf.	14
	13	exp Factor Xa Inhibitors/ or Dabigatran/ or Rivaroxaban/ or (factor Xa* or factor 10a* or thrombin inhibitor* or direct oral anticoagulant* or doac*).ti,ab,kf. or (dabigatran or rivaroxaban or apixaban or betrixaban or edoxaban).mp.	30496
	14	(dipstick* or strip or urin*).ti,ab,kf.	591247
	15	exp Point-of-Care Systems/ or point of care.ti,ab,kf.	44443
	16	13 and 14 and 15	16
	17	12 or 16	23
	18	remove duplicates from 17	23
	19	limit 18 to dt="20231019-20240515"	3
	20	limit 18 to ez="20231019-20240515"	3
	21	limit 18 to ed="20231019-20240515"	0
	22	19 or 20 or 21	3
	23	18 not 22	20
	24	7 not 11	16
	25	23 not 24	4

/ term from the MeSH controlled vocabulary

/exp includes terms found below this term in the MeSH hierarchy

REGION VÄRMLAND

.ti,ab,kf. title, abstract, keyword

.tw. title, abstract

.mp. title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word

* truncation

Bilaga 3. Lista över 19 referenser från Medline och Embase, med anledning till exklusion.

Referens	Anledning till exklusion
Tan PS, Park PSW, Cody R, Frost T, McNamara B, Borosak M, et al. Assessment of Direct Oral Anticoagulant Status Using the DOASENSE Dipstick in Thrombolysis Eligible Patients With Stroke: Proof-of-Concept Study. Stroke. 2023;54(4):e142-e4.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Papageorgiou L, Hetjens S, Fareed J, Auge S, Tredler L, Harenberg J, et al. Comparison of the DOAC Dipstick Test on Urine Samples With Chromogenic Substrate Methods on Plasma Samples in Outpatients Treated With Direct Oral Anticoagulants. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2023;29:10760296231179684.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Heubner L, Vicent O, Beyer-Westendorf J, Spieth PM. Bleeding management in patients with direct oral anticoagulants. Minerva anesthesiologica. 2023;89(7-8):707-15.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Anonymous. Corrigendum to Comparison of the DOAC Dipstick Test on Urine Samples With Chromogenic Substrate Methods on Plasma Samples in Outpatients Treated With Direct Oral Anticoagulants. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2023;29:10760296231197270.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Örd L, Marandi T, Märk M, Raidjuk L, Kostjuk J, Banys V, et al. Evaluation of DOAC Dipstick Test for Detecting Direct Oral Anticoagulants in Urine Compared with a Clinically Relevant Plasma Threshold Concentration. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2022;28.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Ord L, Marandi T, Mark M, Raidjuk L, Kostjuk J, Banys V, et al. Evaluation of DOAC Dipstick Test for Detecting Direct Oral Anticoagulants in Urine Compared with a Clinically Relevant Plasma Threshold Concentration. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2022;28:10760296221084307.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Margetic S, Celap I, Huzjan AL, Puretic MB, Goreta SS, Glojnaric AC, et al. DOAC Dipstick Testing Can Reliably Exclude the Presence of Clinically Relevant DOAC Concentrations in Circulation. Thrombosis and haemostasis. 2022;122(9):1542-8.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Harenberg J, Hetjens S, Weiss C. Patients' Plasma Activity of Heparin, low-Molecular-Weight Heparin or no Anticoagulants on Urine Based DOAC Test Strips. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2022;28:10760296221083667.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Schulman S, Harenberg J. Anticoagulant Treatment of COVID-19 as Early as Possible-Sulodexide and	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).

REGION VÄRMLAND

Perspectives. Thrombosis and Haemostasis. 2021;121(7):849-53.	
Martini A, Harenberg J, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Crowther M, Douxfils J, et al. Detection of Direct Oral Anticoagulants in Patient Urine Samples by Prototype and Commercial Test Strips for DOACs - A Systematic Review and Meta-analysis. TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis. 2021;5(3):e438-e48.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Harenberg J, Martini A, Du S, Krämer S, Weiss C, Hetjens S. Performance Characteristics of DOAC Dipstick in Determining Direct Oral Anticoagulants in Urine. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2021;27.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Harenberg J, Schreiner R, Hetjens S, Weiss C. Detecting Anti-IIa and Anti-Xa Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Agents in Urine using a DOAC Dipstick. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2019;45(3):275-84.	Exkluderad pga dubbelpublikation.
Harenberg J, Du S, Wehling M, Zolfaghari S, Weiss C, Kramer R, et al. Measurement of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in samples of plasma, serum and urine, under real life conditions. An international study. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2016;54(2):275-83.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C)
Harenberg J, Du S, Kramer S, Weiss C, Kramer R, Wehling M. Patients' serum and urine as easily accessible samples for the measurement of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2015;41(2):228-36.	Exkluderad pga prototyp till teststickor.
Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2015;41(2):208-27.	Exkluderad pga prototyp till teststickor.
Harenberg J, Krämer S, Du S, Weiss C, Krämer R. Concept of a point of care test to detect new oral anticoagulants in urine samples. Thrombosis Journal. 2013;11(1).	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).
Harenberg J, Du S, Kramer S, Giese C, Schulze A, Weiss C, et al. Novel methods for assessing oral direct factor Xa and thrombin inhibitors: use of point-of-care testing and urine samples. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2013;39(1):66-71.	Exkluderad pga fel jämförelse (fel comparison/C).

Bilaga 4. Lista över 16 kompletterande referenser från Medline och Embase, med anledning till exklusion.

Referens	Anledning till exklusion
Cohen A, Jersey A, Nelson M. Use of Point-of-Care Ultrasound to Facilitate Guidance and Intrauterine Placement of a Foley Urinary Catheter to Tamponade Life-Threatening Postprocedure Hemorrhage Caused by Disseminated Intravascular Coagulation. Journal of Emergency Medicine. 2020;58(2):e75-e8.	Exkluderad pga fel patient/population (fel P:).
Bialkower M, Manderson CA, McLiesh H, Tabor RF, Garnier G. Paper Diagnostic for Direct Measurement of Fibrinogen Concentration in Whole Blood. ACS Sens. 2020;5(11):3627-38.	Exkluderad pga fel intervention (fel I:).
Harris LF, Rainey P, Castro-Lopez V, O'Donnell JS, Killard AJ. A microfluidic anti-Factor Xa assay device for point of care monitoring of anticoagulation therapy. Analyst. 2013;138(17):4769-76.	Exkluderad pga fel intervention (fel I:).
Harenberg J, Marx S, Kraemer R. Determination of dabigatran in plasma, serum, and urine samples from patient with atrial fibrillation. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;3(3):51.	Exkluderad pga prototyp till teststickor och fel studiedesign (fel S:).
Harenberg J, Kramer S, Du S, Giese C, Kramer R, Weiss C. Urine test for dabigatran with a point of care method from samples of patients on treatment. Hamostaseologie. 2013;33(1):A67-A8.	Exkluderad pga prototyp till teststickor och fel studiedesign (fel S:).
Harenberg J, Kraemer R. Measurement of the new anticoagulants. Thromb Res. 2012;129 Suppl 1:S106-13.	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).
Harenberg J, Hagedorn A, Giese C, Kraemer R. Measurement of dabigatran in serum and urine and as point of care method in urine. Blood Conference: 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2011;118(21).	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).
Vassart J, Boucher AY, Morimont L, Tafur A, Walenga J, Harenberg J, et al. Accuracy of DOAC Dipstick urine test from patients treated peri-operatively with DOACs compared to UHPLC-MS/MS. Hamostaseologie. 2024;44(Supplement 1):S95-S6.	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).
Lippi G, Favaloro EJ. Pearls and Pitfalls in the Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Semin Thromb Hemost. 2024;08:08.	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).
Harenberg J, Gosselin RC, Cuker A, Becattini C, Pabinger I, Poli S, et al. Algorithm for Rapid Exclusion of Clinically Relevant Plasma Levels of Direct Oral Anticoagulants in Patients Using the DOAC Dipstick: An Expert Consensus Paper. Thromb Haemost. 2024;08:08.	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).
Harenberg J, Gosselin R, Pabinger I, Becattini C, Cuker A, Hetjens S, et al. Expert consensus on an algorithm for rapid exclusion of clinically relevant plasma levels of direct oral anticoagulants in patients using the DOAC Dipstick. Hamostaseologie. 2024;44(Supplement 1):S106-S7.	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).

REGION VÄRMLAND

Giebler A, Sniecinski R. Direct Oral Anticoagulants: An Update on Monitoring and Antidotes for the Perioperative Physician. Current Anesthesiology Reports. 2024.	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:)
Skiljic S, Neskovic N, Kristek G, Milic M, Vinkovic H, Kedacic K, et al. Point-of-Care Diagnostic Approach in a Critically Ill Patient with Severe Bleeding from Urinary Tract. Acta Clinica Croatica. 2023;62(Supplement 2):138-42.	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:)
Margetic S, Bronic A, Magdic?Turkovic T, Tomic F, I Ce. Concentrations of Direct Oral Anticoagulants Acting as FXa Inhibitors Could not be Accurately Determined in Patients Treated with Therapeutic Doses of Low Molecular Heparin as Bridging Therapy. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2023; Conference: ISTH 2023 Congress. Montreal Canada. 7(Supplement 2) (no pagination).	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).
Marchetti M, Gomez Rosas P, Ambaglio C, Sanga E, Barcella L, Schieppati F, et al. Qualitative and Quantitative Assessment of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in Routine Clinical Practice. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2023;Conference: ISTH 2023 Congress. Montreal Canada. 7(Supplement 2) (no pagination).	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).
Doeppner TR, Olbricht L, Maxhuni T, Alhaj Omar O, Sachs UJ, Juenemann MB, et al. Urine-based point-of-care testing for factor-Xa-inhibitors in acute ischemic stroke patients: a feasibility study. Front Neurol. 2023;14:1330421.	Exkluderad pga fel studiedesign (fel S:).