

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Geschäftsstelle | Alt-Moabit 96a | 10559 BerlinBundesärztekammer
Postfach 12 08 64
10598 Berlinper E-Mail: transplantationsmedizin@baek.de**DGKL Geschäftsstellen**Friesdorfer Str. 153 | 53175 Bonn
Alt-Moabit 96a | 10559 Berlin**Präsident**

Univ.-Prof. Dr. H. Renz

Vizepräsidentin

Prof. Dr. M. Klouche

Schatzmeister

Prof. Dr. M.F. Bauer, MBA

Schriftführerin

Dr. K. Borucki

Präsidiumsmitglied

Prof. Dr. R. Lichtinghagen

Präsidiumsmitglied

PD Dr. T. Streichert

Past-Präsident

Univ.-Prof. Dr. M. Nauck

Geschäftsführerin

Karin Stempel

02.11.2022**Stellungnahme zur „Änderung der Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5
TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Möglichkeit, eine Stellungnahme zur oben genannten Richtlinie
abgeben zu können.

Wir sehen zu einzelnen Punkten Präzisionsbedarf.

1. INR bei DOAK-Therapie

In Zeile 801f heißt es: "Ist der INR-Wert erhöht" sowie im Flowchart "INR-Bestimmung zum Zeitpunkt des DOAK-Talspiegels", in Zeile 808 "INR normal". Da es sich bei der INR um einen zur Steuerung der Vitamin-K-Antagonisten-Therapie geschaffenen berechneten Parameter handelt, sind hierfür keine Referenzbereiche definiert. Eine Möglichkeit wäre einen Cut-off anzugeben, wie z.B. >1,3 oder 1,5.

2. Wirkstoffspiegelbestimmung DOAK

In Zeile 1109f heißt es: "Dabei können Anti-Faktor-Xa-Assays zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen der Faktor Xa Inhibitoren eingesetzt werden." Hier wäre folgende Ergänzung angeraten: "Es ist zu beachten, dass die Wirkung von niedermolekularen Heparinen ebenfalls auf einer Anti-Faktor-Xa-Wirkung basiert. Somit kann trotz fehlender Restwirkung des DOAKs diese Anti-Faktor-Xa-Wirkung je nach Testverfahren fälschlicherweise als positiver Nachweis einer DOAK-Plasmakonzentrationen fehlinterpretiert werden."

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.

KontaktTel.: 0228 92 68 95-0 (Bonn)
Tel.: 030 39 40 54-15 (Berlin)
E-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.de**Bankverbindung**BBBank Karlsruhe
BIC: GENODE61BBB
IBAN: DE35 6609 0800 0017 4583 47**Steuernummer**

206/5887/1282

Umsatzsteuer-IdNr.

DE 231 466 924

VereinsregisterHRB VR12527
Amtsgericht Frankfurt am Main
www.dgkl.de

3. Neutralisierung der DOAK vor Testdurchführung

In Zeile 1118 beschrieben Sie, dass eine Substanz zur Neutralisierung der DOAK im Plasma eingesetzt werden könne. Dieser Vorschlag erscheint auf Basis der verfügbaren Daten zu rechtfertigen und pragmatisch. Da diese Substanzen auf der Adsorption an Aktivkohle basieren, und somit auch Konzentrationen anderer INR-relevanter Gerinnungsfaktoren beeinflusst werden könnten, was insbesondere bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz relevant sein kann, sollte der potentielle Einfluss in einer Studie geprüft werden. Eine hierfür nutzbare Probenbank haben Mitglieder der Fachgesellschaft für Labormedizin (DGKL) etabliert.

4. INR-Wert auf 1 setzen

In Zeile 1121 schreiben Sie: "Sind Voraussetzungen für diese Vorgehensweise nicht gewährleistet, wird der INR-Wert zum Zeitpunkt der Eingabe auf 1.0 gesetzt." Das Setzen auf 1 nimmt den betroffenen Patient:innen die Chance auf eine zeitnahe Transplantation, insbesondere in stark fortgeschrittenen akuten Situationen, die mit einer hohen kurzfristigen Mortalität belastet sind. Hier wäre ggf. ein ausgewogener Vorschlag zu prüfen. Dieser könnte lauten: "...wird der INR-Wert auf den letzten ohne Beeinflussung durch ein DOAK valide bestimmbaren INR-Wert gesetzt."

Neben diesen konkreten Hinweisen auf dezidierte Punkte im Text, ist generell zu beachten, dass die INR in der aktuell verwendeten Form als geeigneter Parameter zur **Abschätzung des Mortalitätsrisikos bei end-stage liver disease kritisch zu hinterfragen** ist. Hieraus ergeben sich relevante Konsequenzen, die zu berücksichtigen sind:

- Die INR ist ausschließlich zur **Steuerung der Vitamin-K-Antagonisten-Therapie standardisiert** worden. Diese Standardisierung ist invalide bei Patient:innen mit end-stage liver disease und müsste angepasst werden ^{1,2,3}
- Fibrinogen wird in der Leber synthetisiert. Eine **INR bzw. Thromboplastinzeit kann bei schwerstem Fibrinogenmangel nicht mehr valide bestimmt werden**, da die Messverfahren auf dem Nachweis der Fibrin-Bildung basieren. Da die Mehrzahl der Labore auf Grund fehlender Information durch die Einsender nicht wissen kann, dass ein Fibrinogenmangel und nicht eine Vitamin-K-Antagonisten-Überdosierung ursächlich für die Fehlmessung ist, wird in diesen Fällen regelmäßig ein INR-Wert je nach Reagenz >4, >8, >10 auf dem Befund mit Kommentierungen angegeben. Diese "Ergebnisse" werden nach unserer Kenntnis durchaus für die MELD-Berechnung genutzt. Labore, die die Ursache des möglichen Fibrinogenmangels kennen, geben als Ergebnis "nicht bestimmbar" heraus, welches regelmäßig zu Problemen bei der Berücksichtigung im Rahmen der MELD-Diagnostik führt. Häufig wird unserer Erfahrung nach in Rücksprache mit Eurotransplant nur die letzte bestimmbare INR berücksichtigt, was zu einer Ungleichbehandlung mit oft dramatischen negativen Konsequenzen für die Patient:innen führen kann. ⁴

Wir stehen für fachliche Rückfragen sehr gern zur Verfügung.

Kontaktadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Kaiser
Universitätsinstitut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und klinische
Pathobiochemie Campus Klinikum Lippe
Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld
Klinikum Lippe GmbH
Röntgenstraße 18 | 32756 Detmold

Fon +49 5231 72 1231
Thorsten.Kaiser@klinikum-lippe.de

Mit freundlichen Grüßen,

im Auftrag des Präsidiums der DGKL e.V.



Dr. med. Katrin Borucki
Schriftführerin

¹ Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology*. 2007 Aug;46(2):520-7. doi: 10.1002/hep.21732. PMID: 17659574.

² Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF; Coagulation in Liver Disease Study Group. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant*. 2010 Jun;10(6):1349-53. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03064.x. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20346070.

³ Kaiser T, Zeuzem S, Lichtinghagen R, Welker MW, Geilenkeuser WJ, Kruse R, Neumaier M, Thiery J, Schmidt M, et al. Multi-center proficiency tests for Lab-MELD score diagnostics to improve the quality and safety for patients awaiting liver transplantation. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:e287-9.

⁴ Hunold P, Berg T, Seehofer D, Sucher R, Herber A, Isermann B, Thiery J, Kaiser T, et al. Experiences from six years of quality assured Model of End Stage Liver Disease (MELD) diagnostics. *PLoS One* 2021;16:e0254219.