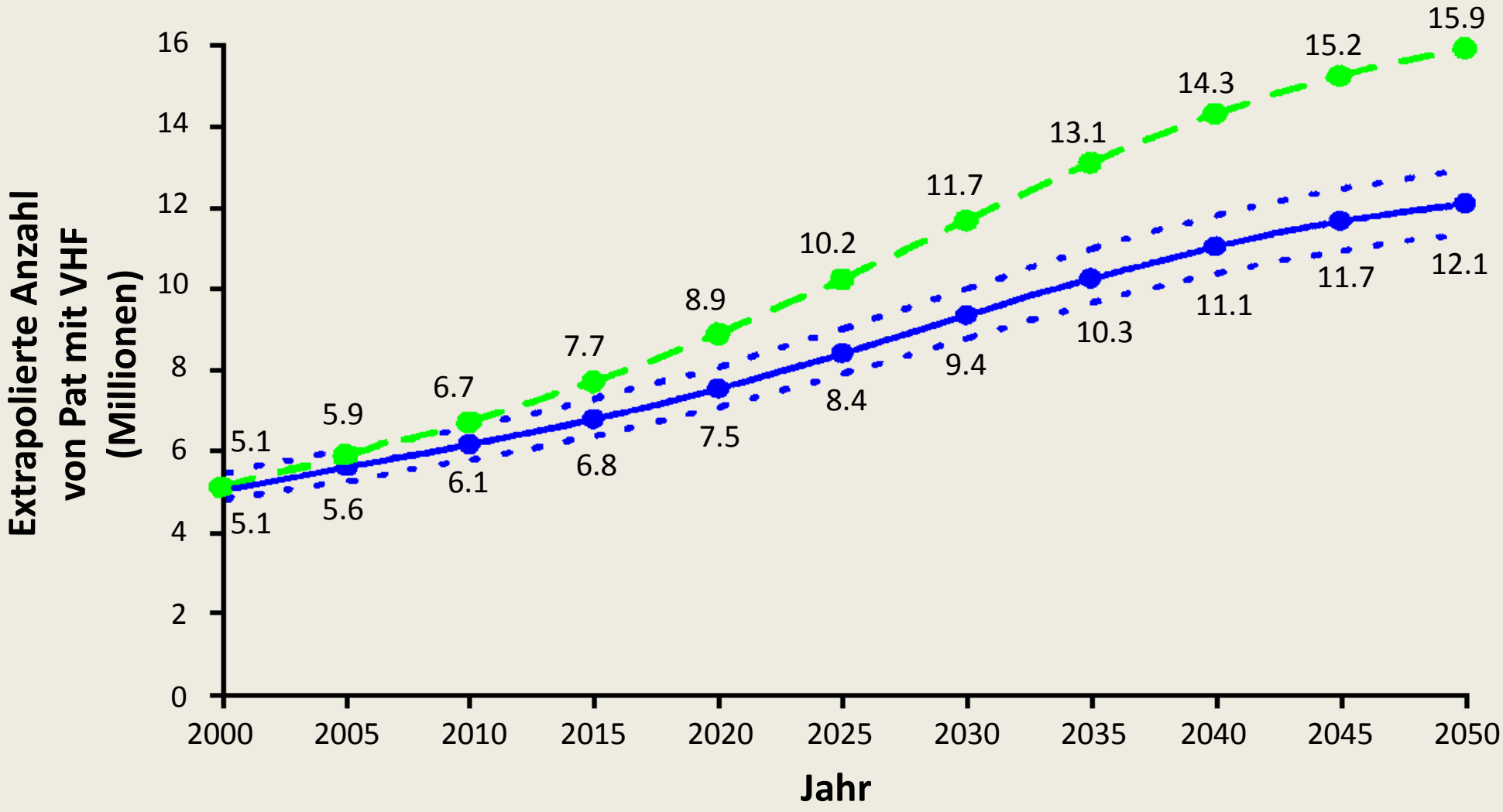
„Bridging“ der Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Vor und nach Operationen – wann absetzen, wann nicht?

Joachim Ehrlich
Med. Klinik I
St. Josefs-Hospital

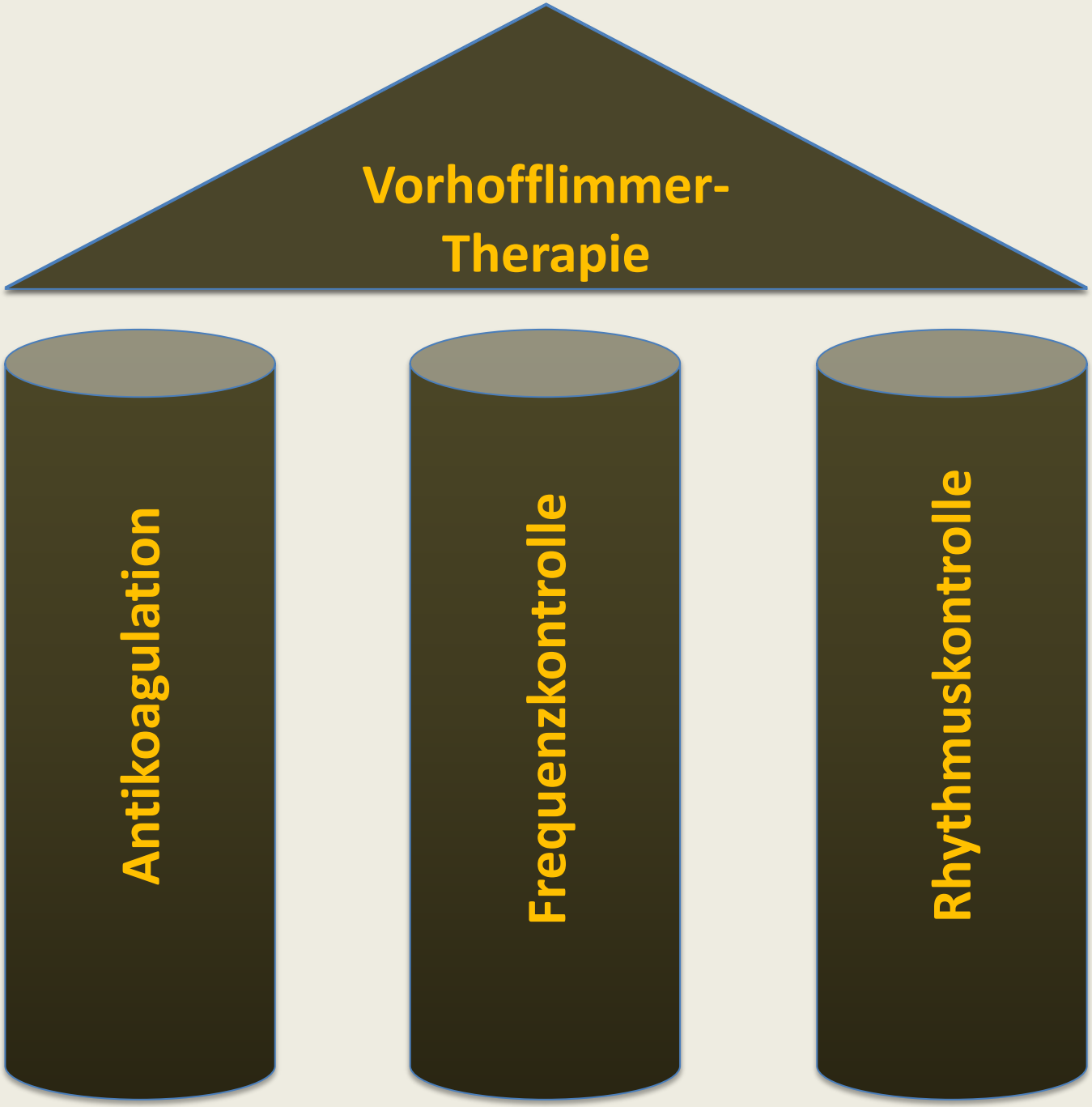
PRÄVALENZ VON VHF



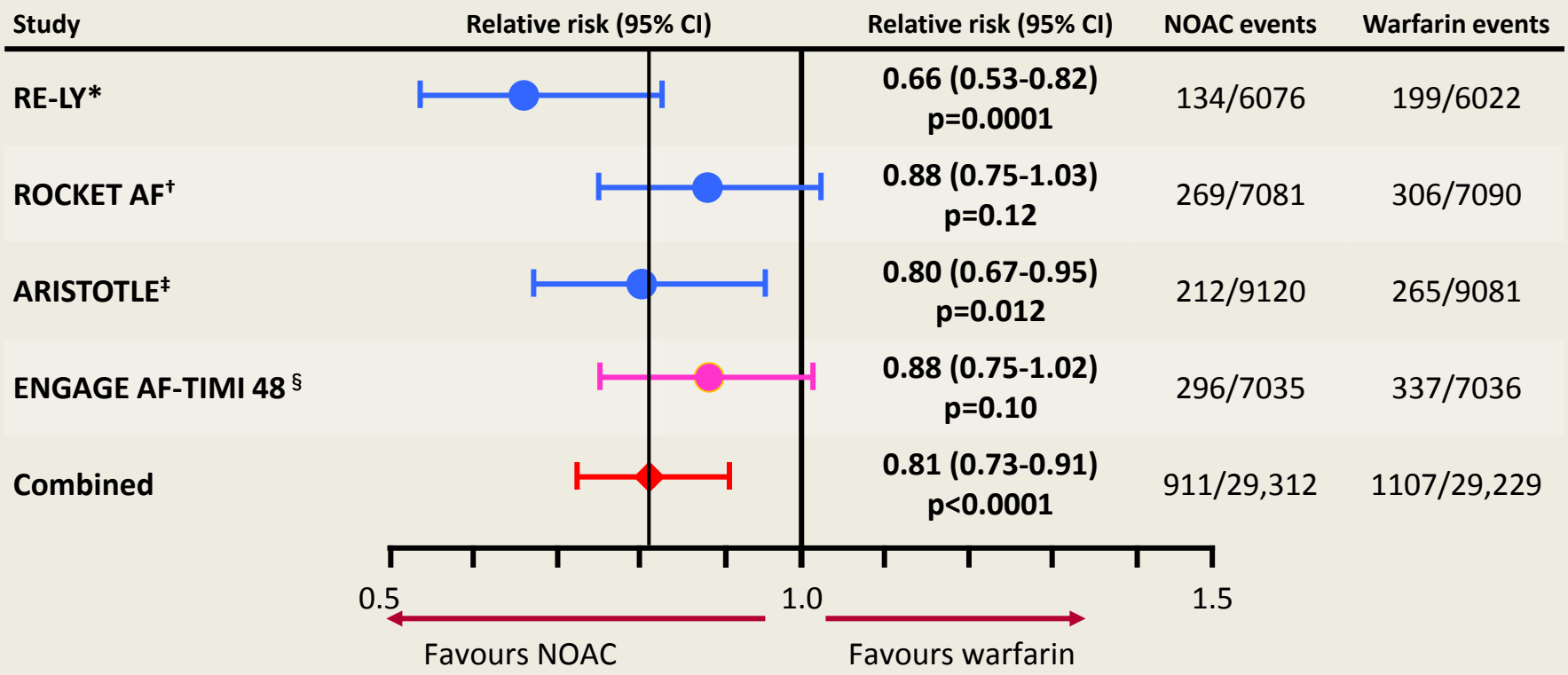
solid curve: no further increase in AF incidence
dotted curve: increase in incidence rate as evident 1980 to 2000

Miyasaka et al, Circulation 2006;114:119

STANDBEINE DER VHF THERAPIE



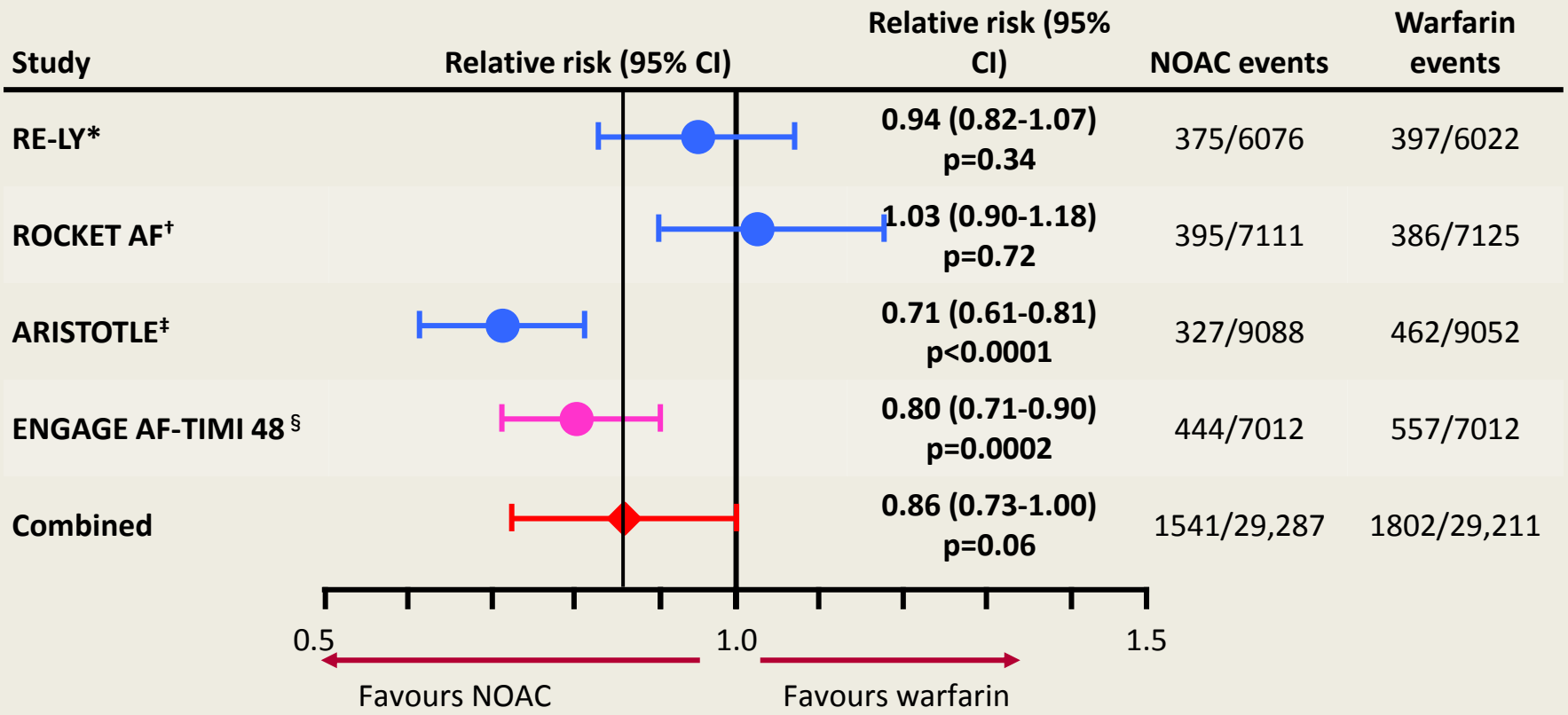
NOAK VS. WARFARIN SCHLAGANFALL ODER SYSTEMISCHE EMBOLIE



*Dabigatran 150 mg BID; † rivaroxaban 20 mg QD;
‡apixaban 5 mg BID; § edoxaban 60 mg QD regimen

Ruff et al. Lancet. 2014;383(9921):955-62

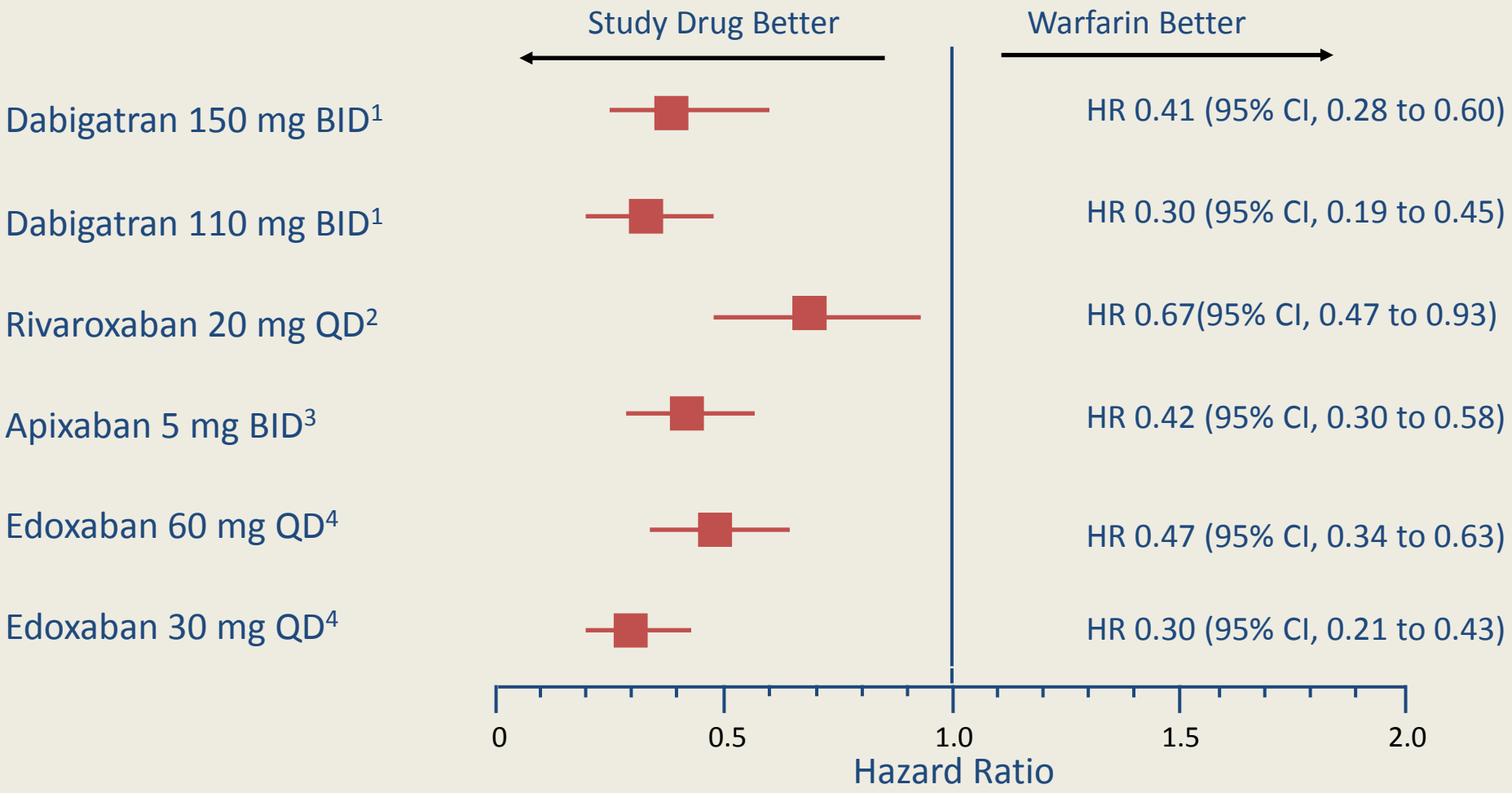
NOAK VS. WARFARIN "MAJOR" BLUTUNGEN



*Dabigatran 150 mg BID; † rivaroxaban 20 mg QD;
‡apixaban 5 mg BID; § edoxaban 60 mg QD regimen

Ruff et al. Lancet. 2014;383(9921):955-62

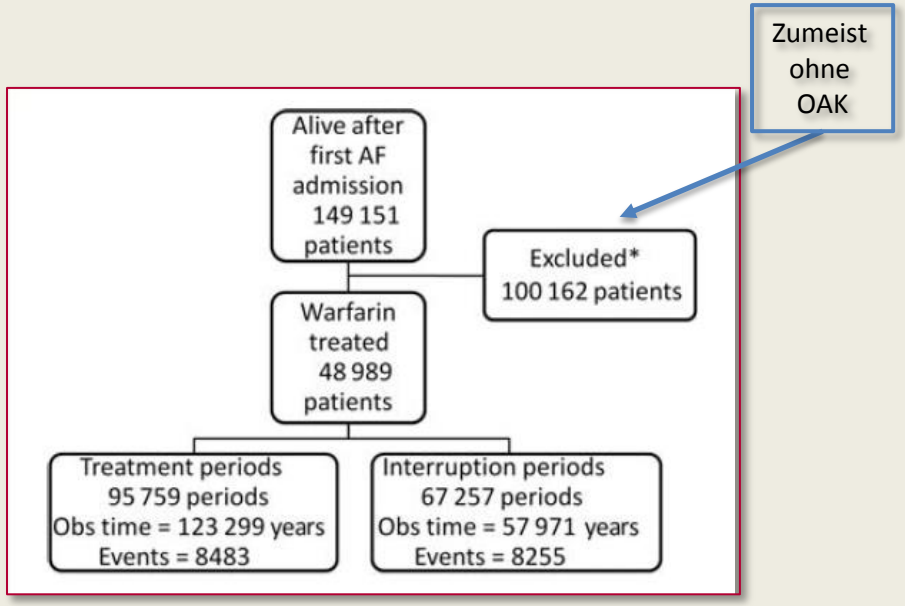
NOAK: INTRAKRANIELLE BLUTUNGEN

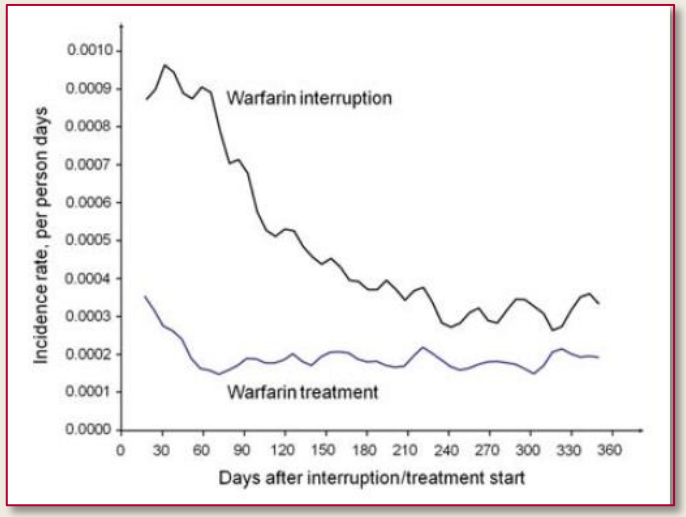


1. Connolly SJ et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1875-1876.
2. Patel MR et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
3. Granger CB et al. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
4. Giugliano RP et al, for the ENGAGE-AF TIMI 48 Investigators; NEJM; 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1310907

DÄNISCHE STUDIE

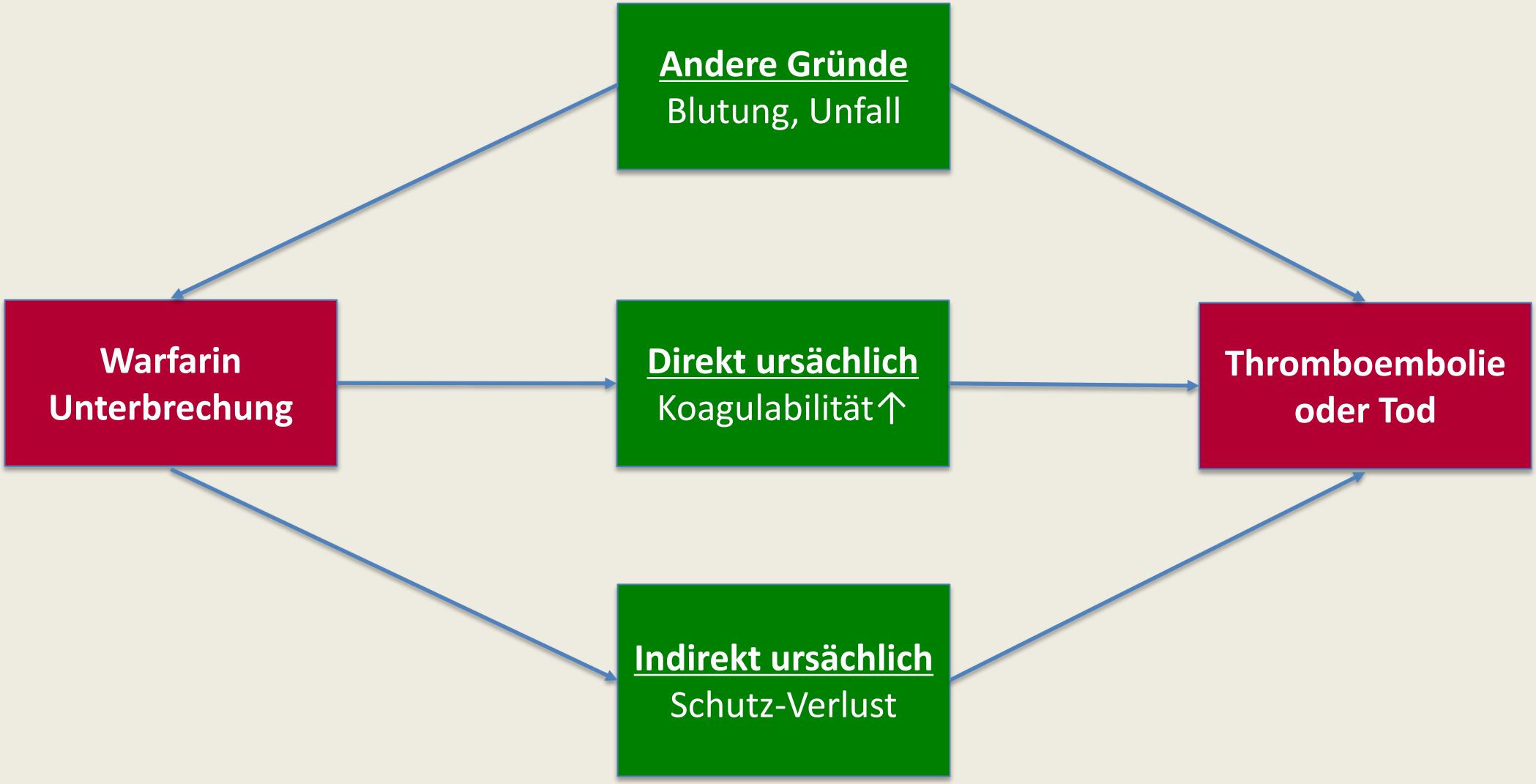
Prospektive Beobachtungsstudie, Dänemark, 1997 – 2008, 149.151 Pat.
Alter: Median 71 Jahre, $CHADS_2$: Median 1,4
Perioden von Warfarin-Behandlung und Unterbrechung erfasst
35 396 Pat. (72% der Kohorte) hatten ≥1 Warfarin-Unterbrechung
während 3.5 Jahren Nachbeobachtung.
Inzidenzrate Thromboembolie oder Tod: **6,9 / 100 Patienten-Jahre**.
Die Hälfte passierte während Warfarin-Unterbrechung
Inzidenzrate Thromboembolie oder Tod: **31,6 / 100 Patienten-Jahre**.





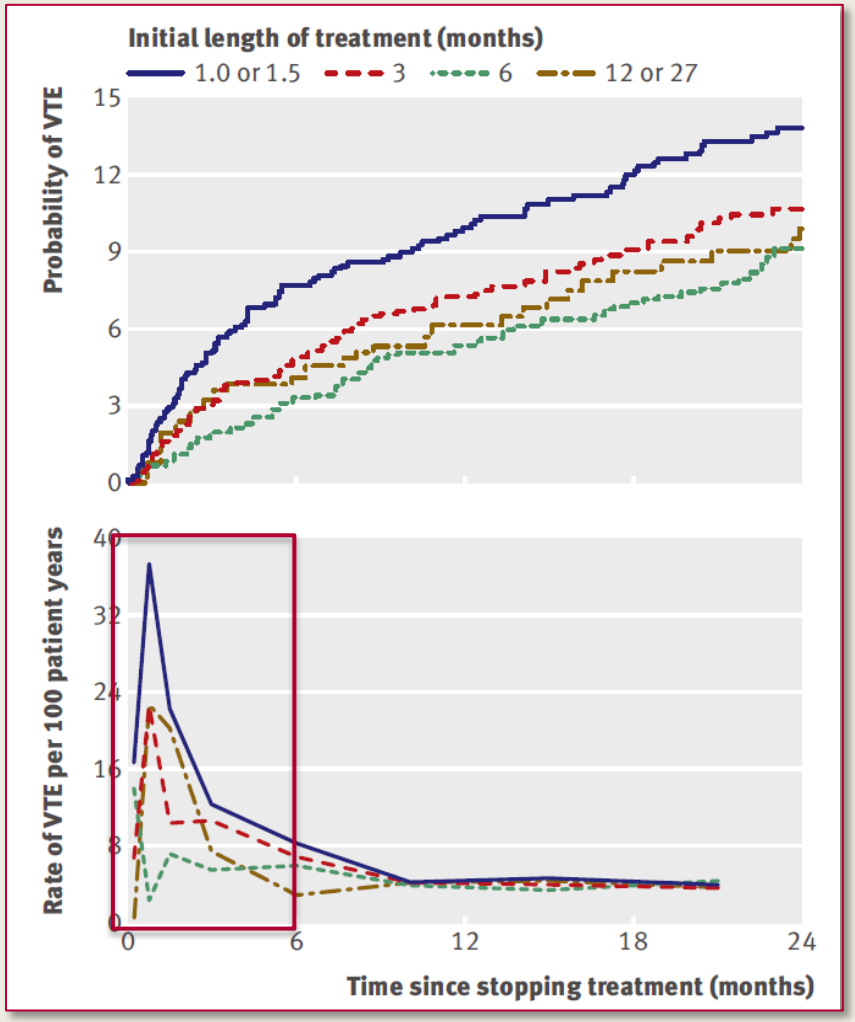
Raunso et al, Eur Heart J 2012;33(15):1886-92

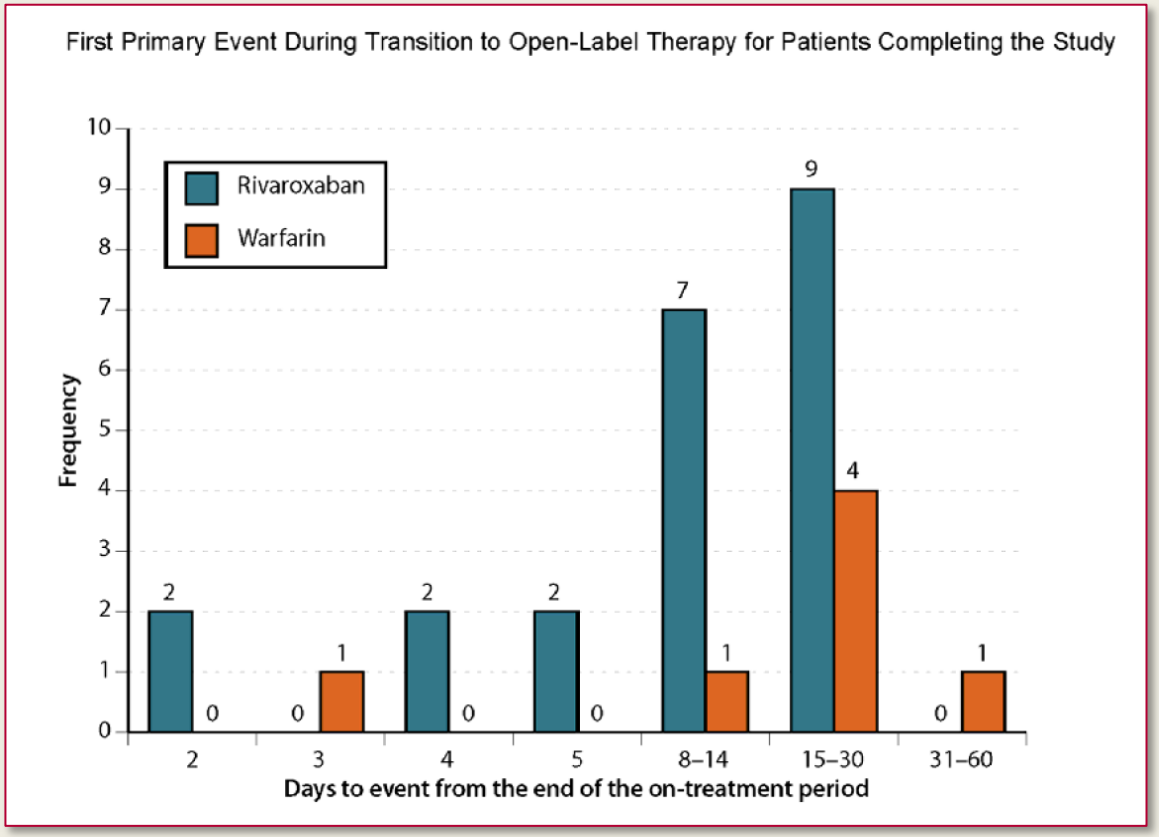
WAS LIEGT DER BEOBACHTUNG ZUGRUNDE?



Hohnloser & Eickelboom Eur Heart J 2012; 33, 1864–1866

REBOUND NACH ABSETZEN





Meta-Analyse 2925 VTE Patienten
7 randomisierte Studien
Risiko einer Rezidivthrombose

Daten aus ROCKET-AF (14264 Pat.)
Nur ca. 50% setzten Warfarin fort
Ereignisrate 30 Tage und 1 Jahr nach Absetzen gleich

Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-91, suppl. appendix

Boutitie et al. BMJ. 2011;342:d3036

VHF LEITLINIE 2016

9.5.7 Bridging periods off oral anticoagulation

Most cardiovascular interventions (e.g. percutaneous coronary intervention or pacemaker implantation) can be performed safely on continued OAC. When interruption of OAC is required, bridging does not seem to be beneficial, except in patients with mechanical heart valves: In a randomized trial of 1884 patients with AF, interruption of anticoagulation was non-inferior to heparin bridging for the outcome of arterial thrombo-embolism (incidence of 0.4% and 0.3%, respectively) and resulted in a lower risk of major bleeding (1.3% and 3.2%, respectively).[502] OAC interruptions should be minimized to prevent stroke.

ESC guidelines for the management of atrial fibrillation - European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962

FALL

71jähriger Patient mit Z.n. Myokardinfarkt, reduzierter systol. links-ventrikulärer Funktion (EF ~35%), (CHADSVASC=3).

Er nimmt Marcumar und stellt sich vor mit der Frage nach Pause der Antikoagulation wegen einer anstehenden OP (ICD-Implantation).

A – Marcumar fortsetzen (INR 2-3).

B – Marcumar absetzen und „bridging“ mit Clexane® ab INR < 2.

C – Umsetzen auf ein NOAK und Pause vor der OP entsprechend Risiko.

BRIDGING

34 Beobachtungsstudien, 1 randomisierte Studie, 12278 Patienten

Thrombo-Embolien in 73 von 7118 “gebridgeten” Patienten (0,9%)
32 von 5160 nicht “gebridgeten” Patienten (0,6%)

→ **KEIN UNTERSCHIED !!**

“Bridging” mit **therapeutischer Dosierung von NMH** führte zu:

5,4-fach mehr Blutungen insgesamt
3,6-fach mehr “große” Blutungen

Thrombose-prophylaktische Dosierung von NMH führte zu:

→ Kein Unterschied thrombo-embolischer Ereignisse
ABER: 2,3-fach mehr Blutungen

Siegal et al, Circulation. 2012;126:1630-1639

BRIDGING

Das Risiko eines perioperativen Schlaganfalles wird evtl. **überschätzt**

10 Tage Unterbrechung:
bei einem Schlaganfallrisiko von 2-10% pro Jahr (abh. von CHADSVASc-Score)

→ **theoretisch 0,012-0,18% Risiko**

Das Risiko einer postoperativen Blutung wird evtl. **unterschätzt**

durchschnittlich ~3%

→ **steigt durch NMH nach 12-24 Std. auf ~20%**

Douketis, Thromb Hemost 2012;108:210-213
Spyropoulos, Thromb Hemost 2012;108 :213-26

FALL

71jähriger Patient mit Z.n. Myokardinfarkt, reduzierter systol. links-ventrikulärer Funktion (EF ~35%), (CHADSVASC=3).

Er nimmt Marcumar und stellt sich vor mit der Frage nach Pause der Antikoagulation wegen einer anstehenden OP (ICD-Implantation).

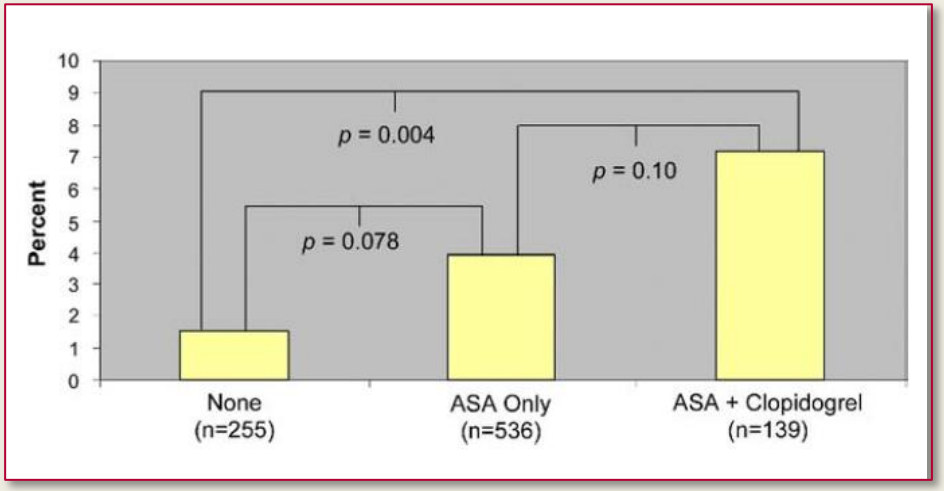
A – Marcumar fortsetzen (INR 2-3).

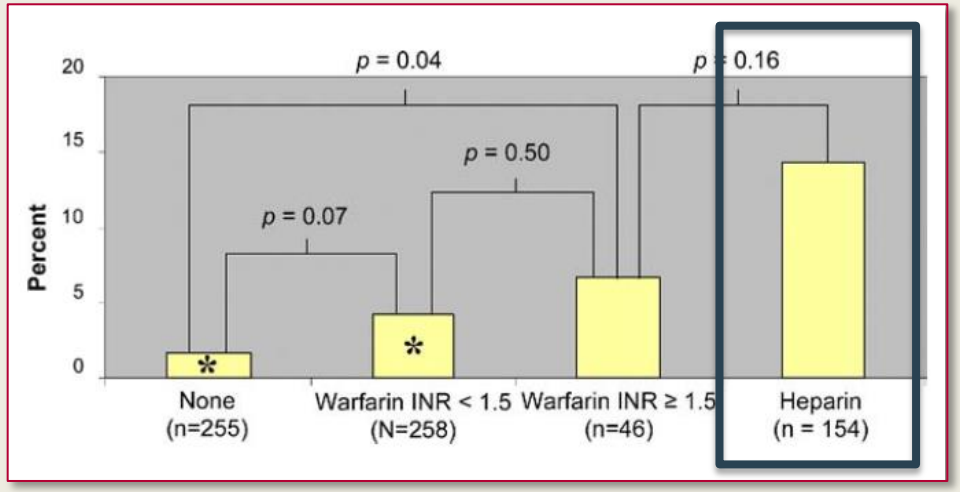
B – Marcumar absetzen und „bridging“ mit Clexane® ab INR < 2.

C – Umsetzen auf ein NOAK und Pause vor der OP entsprechend Risiko.

ICD-IMPLANTATION

Retrospektive Beobachtungsstudie, Johns Hopkins USA, 2004 – 2007
1388 Pat., Alter: Median 64,7 Jahre, 65,2% Männer
Taschenrevision, Transfusion, Druckverband, prolongierter Aufenthalt
71 entsprechende Blutungskomplikationen (5,1%)
Aspirin alleine nur gering erhöhtes Blutungsrisiko (3,9 vs 1,6%, p=0.078)
ASS+Clopidogrel deutlich erhöhtes Blutungsrisiko (7,2 vs 1,6%, p=0.004)
Blutungsrisiko vergleichbar wenn Patienten Warfarin fortsetzten (INR ≥1.5)
oder Warfarin abgesetzt wurde ohne briding (6.5% vs. 4.3%; p = 0.50)





Tompkins et al, J Am Coll Cardiol 2010;55:2376–82

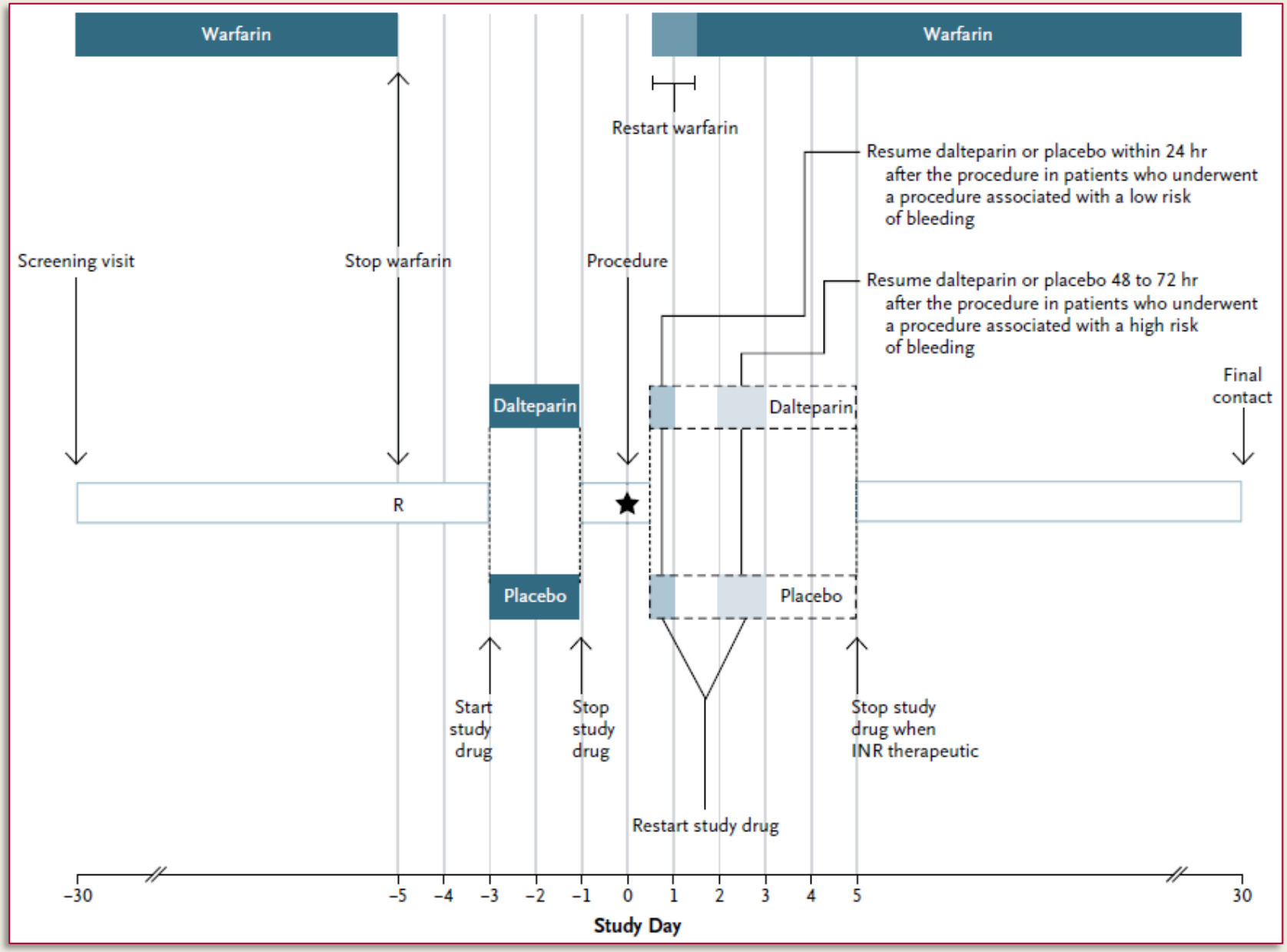
BRUISE-CONTROL

Prospektiv randomisierte, nicht verblindete Multicenter Studie
681 Pat., die Warfarin einnahmen, mittl. Alter: 71 Jahre, 72,5% Männer
Ziel INR am Tag der OP ≤3,0, NMH bridging – 24h Pause vor und nach OP
Relevante Taschenhämatome
Taschenrevision, prolongierter Aufenthalt, Unterbrechung der Antikoagulation
Blutungsrisiko unter Warfarin (RR 0.16; 95% CI, 0.08 to 0.32; P<0.001)

Outcome	Heparin Bridging (N=338)	Continued Warfarin (N=343)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Clinically significant hematoma — no. (%)	54 (16.0)	12 (3.5)	0.19 (0.10–0.36)	<0.001
Components of primary outcome				
Hematoma prolonging hospitalization — no. (%)	16 (4.7)	4 (1.2)	0.24 (0.08–0.72)	0.006
Hematoma requiring interruption of anticoagulation — no. (%)	48 (14.2)	11 (3.2)	0.20 (0.10–0.39)	<0.001
Hematoma requiring evacuation — no. (%)	9 (2.7)	2 (0.6)	0.21 (0.05–1.00)	0.03

Birnie et al, N Engl J Med 2013;368:2084-93

„BRIDGE“ STUDIE



1884 Patienten

Douketis et al, N Engl J Med 2015;373:823-33.

„BRIDGE“ STUDIE

Table 3. Study Outcomes.

Outcome	No Bridging (N = 918)	Bridging (N = 895)	P Value
	number of patients (percent)		
Primary			
Arterial thromboembolism	4 (0.4)	3 (0.3)	0.01*, 0.73†
Stroke	2 (0.2)	3 (0.3)	
Transient ischemic attack	2 (0.2)	0	
Systemic embolism	0	0	
Major bleeding	12 (1.3)	29 (3.2)	0.005†
Secondary			
Death	5 (0.5)	4 (0.4)	0.88†
Myocardial infarction	7 (0.8)	14 (1.6)	0.10†
Deep-vein thrombosis	0	1 (0.1)	0.25†
Pulmonary embolism	0	1 (0.1)	0.25†
Minor bleeding	110 (12.0)	187 (20.9)	<0.001†

* P value for noninferiority.
† P value for superiority.

Douketis et al, N Engl J Med 2015;373:823-33.

DRESDEN NOAK REGISTER

2179 Patienten mit NOAK
595 (27.3%) erhielten 863 Eingriffe (Okt 2011-Mai 2013)
15.6% mit minimalem, 74.3% mit niedrigem und
10.1% mit hohem Blutungsrisiko

Outcome at Day 30 ± 5 after procedure	Type of procedures	Procedures without heparin bridging (*N* = 606)	Procedures with heparin bridging (*N* = 257)	*P*-value no bridging vs. bridging
Major cardiovascular events, *n* (%; 95% CI)	Minimal	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	4 (0.7%; 0.2–1.7)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.830
	Major	1 (0.2%; 0.0–0.9)	3 (1.2%; 0.2–3.4)	0.082
	All	5 (0.8%; 0.3–1.9)	4 (1.6%; 0.4–3.9)	0.265
Cardiovascular death, *n* (%; 95% CI)	Minimal	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	0 (0.0%; 0.0–0.6)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.298
	Major	1 (0.2%; 0.0–0.9)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.507
	All	1 (0.2%; 0.0–0.9)	2 (0.8%; 0.1–2.8)	0.213
Major bleeding, *n* (%; 95% CI)	Minimal	0 (0.0%; 0.0–0.6)	0 (0.0%; 0.0–1.4)	>0.999
	Minor	2 (0.3%; 0.0–1.2)	1 (0.4%; 0.0–2.1)	0.654
	Major	1 (0.2%; 0.0–0.9)	6 (2.3%; 0.9–5.0)	**0.004**
	All	3 (0.5%; 0.1–1.4)	7 (2.7%; 1.1–5.5)	**0.010**

Beyer-Westendorf et al. European Heart Journal (2014) 35, 1888–1896

EHRA PRACTICAL GUIDE - NOAKS

Bridging with LMWH or heparin, as was proposed in AF patients with higher thrombo-embolic risk treated with VKAs,[4] is not necessary in NOAC-treated patients since the predictable waning of the anticoagulation effect allows properly timed short-term cessation and reinitiation of NOAC therapy before and after surgery.[164] Moreover, the BRIDGE trial has now shown that also in VKA-treated patients, bridging with LMWH has no benefit regarding thromboembolism but is inferior concerning major bleeding.[165]

Heidbuchel et al. Europace (2015) 17, 1467–1507

FALL

71jähriger Patient mit Z.n. Myokardinfarkt, reduzierter systol. links-ventrikulärer Funktion (EF ~35%), (CHADSVASC=3).

Er nimmt Marcumar und stellt sich vor mit der Frage nach Pause der Antikoagulation wegen einer anstehenden OP (ICD-Implantation).

A – Marcumar fortsetzen (INR 2-3).

B – Marcumar absetzen und „bridging“ mit Clexane® ab INR < 2.

C – Umsetzen auf ein NOAK und Pause vor der OP entsprechend Risiko.

BRIDGING VON VHF-PATIENTEN

Vor diagnostischen/operativen/interventionellen Eingriffen
sollten niedermolekulare Heparine (NMH)
zurückhaltend eingesetzt werden bei VKA
und noch mehr bei NOAKs

→NMH-Bridging nur bei VKA-Patienten
mit sehr hohem Schlaganfallrisiko (Z.n. vorherigem Insult)

→ Rücksprache mit dem Operateur

NOAK PAUSE VOR OP

OPs/Eingriffe mit minimalem Blutungsrisiko

Extraktion von 1-3 Zähnen, parodontale Chirurgie, Abszess-Inzision, Katarakt / Glaukom-OP, Endoskopie ohne Intervention, Hautbiopsie, Loop-Recorder Implant

OPs/Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko

Endoskopie mit Polypektomie, Prostata-Biopsie, EPU und Ablation, Koronarangiografie, Schrittmacher / ICD Implantation

OPs/Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko

spinale oder epidurale Anästhesie, diagn. Lumbalpkt., thorakale/abdominelle Chirurgie, Orthopädie, Leberbiopsie

Heidbuchel et al. Eur Heart J 2013; 34, 2094–2106

NOAK PAUSE VOR OP

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 or 24 h after last intake)			
	Low risk	**High risk**	**Low risk**	**High risk**
CrCl ≥ 80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–80 mL/min	**≥36 h**	**≥72 h**	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–50 mL/min[a]	**≥48 h**	**≥96 h**	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–30 mL/min[a]	Not indicated	Not indicated	**≥36 h**	**≥48 h**
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				

Heidbuchel et al. Eur Heart J 2013; 34, 2094–2106

ZUSAMMENFASSUNG

NOAKs sind effektiver und sicherer als Marcumar zur Thromboembolie–Prophylaxe bei Vorhofflimmern - nur noch wenige Indikationen für Marcumar

Orale Antikoagulation nach Möglichkeit nicht unterbrechen

„Bridging“ geht mit höheren Blutungsraten und unverändertem Thromboembolie-Risiko einher

In der Regel kein „Bridging“ mit niedermolekularem Heparin vor/nach OP
Ausnahme: Patienten mit Marcumar und hohem Risiko (Z.n. Schlaganfall)

Bei NOAKs ist „Bridging“ nicht notwendig

DANKE