

## Antikoagulation bei Vorhofflimmern: Schluss mit dem perioperativen „Bridging“?

Wir haben mehrfach darauf hingewiesen, dass das häufig durchgeführte perioperative „Bridging“ mit niedermolekularen Heparinen (NMH) bei Patienten, die wegen Vorhofflimmerns oral antikoaguliert sind, wahrscheinlich mehr Gefahren als Nutzen birgt (1). Die Empfehlung zum perioperativen Bridging bei Vorhofflimmern hatte nur den Evidenzlevel C, war also ein Expertenkonsens (2, vgl. auch 3). Trotzdem hat diese Empfehlung breiten Einzug in den klinischen Alltag gefunden.

Die kürzlich publizierte, randomisierte, kontrollierte BRIDGE-Studie ging der Frage nach Wirksamkeit und Risiken des Bridging nach (4). Die Studie wurde in erster Linie vom National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLB) der USA bezahlt und über viereinhalb Jahre an 108 nordamerikanischen Zentren durchgeführt. Insgesamt wurden 1.884 Patienten mit Vorhofflimmern und Warfarin-Therapie eingeschlossen, bei denen ein chirurgischer Eingriff geplant war. Sie erhielten perioperativ nach Randomisierung doppelblind entweder NMH- oder Plazebo-Injektionen (Bridging). Ausschlusskriterien waren u.a. eine mechanische Herzklappe, Kreatinin-Clearance 30 ml/min, Major-Blutung innerhalb von sechs Wochen oder Schlaganfall oder TIA innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn.

In Gruppe 1 erhielten die Patienten ein Bridging nach folgendem Schema: Stopp von Warfarin fünf Tage vor dem OP-Termin. Beginn der Behandlung mit NMH drei Tage vor dem OP-Termin (Dalteparin 100 IU/kg zweimal täglich sc., entspr. zweimal 0,9 ml Fraxiparin® bei einem 90 kg schweren Patienten). Stopp des NMH 24 h vor der OP und Wiederbeginn 12-24 h postoperativ bzw. nach 48-72 h, wenn die Operation ein hohes Blutungsrisiko hatte. Warfarin wurde am Abend des ersten postoperativen Tages erstmals wieder eingenommen, und zwar in der für den Patienten üblichen Dosis, d.h. ohne Aufsättigung. Die Behandlung mit NMH wurde beendet, wenn die INR wieder bei  $\geq 2$  lag. Durchschnittlich erfolgten nach diesem Schema insgesamt 5 prä- und 16 postoperative NMH-Injektionen. In Gruppe 2 wurde nach dem gleichen Schema verfahren, jedoch erhielten die Patienten statt des NMH doppelblind Plazebo-Injektionen.

45% der Operationen wurden als „Major-Eingriff“ mit hohem Blutungsrisiko und 55% als „Minor-Eingriff“ klassifiziert. Die primären Endpunkte waren die Häufigkeit von arteriellen Thromboembolien (Wirksamkeit) und von Major-Blutungen (Sicherheit) 37 Tage nach der Operation.

Insgesamt erhielten 934 Patienten ein NMH-Bridging und 950 Plazebo. Die beiden Gruppen waren in ihren Charakteristika gleich: mittleres Alter 71 Jahre; 73% Männer; mittlerer CHADS2-Score 2,3 (vgl. 5); 41% Diabetes; 17% mit Schlaganfall- oder TIA-Anamnese. Zusätzlich zu Warfarin nahmen 37% noch einen Thrombozytenaggregationshemmer ein (meist ASS), ohne Unterschiede zwischen beiden

Gruppen. Bei 60% dieser Patienten wurde diese Medikation perioperativ nicht abgesetzt.

**Ergebnisse:** Insgesamt traten in beiden Behandlungsarmen deutlich weniger Thromboembolien auf als erwartet (0,3% mit NMH; 0,4% mit Plazebo = „Non-Bridging“; erwartet war 1%). Nach einer Zwischenanalyse wurde die zu Beginn als aussagekräftig für *alle Endpunkte* berechnete Fallzahl von 2.526 auf 1.882 gesenkt und die Studie vorzeitig beendet. Diese Teilnehmerzahl erlaubt Aussagen mit einer statistischen „Power“ von fast 90% für Unterschiede bei den *beiden primären Endpunkten*.

Das Non-Bridging erwies sich hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen als nicht unterlegen gegenüber der Bridging-Strategie. Auch bei den sekundären Endpunkten zur Wirksamkeit gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tod NMH: 0,4% vs. 0,5%; Myokardinfarkt 0,8% vs. 1,6%). Hinsichtlich der Sicherheit erwies sich die Non-Bridging-Strategie als signifikant überlegen: Major-Blutungen (1,3% vs. 3,2% NMH;  $p = 0,005$ ) und Minor-Blutungen (12% vs. 20,9% NMH;  $p 0,001$ ) waren deutlich seltener.

Ungeklärt bleibt, wie bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko zu verfahren ist. In BRIDGE hatten nur rund 3% der eingeschlossenen Patienten einen CHADS2-Score von  $\geq 5$ . Außerdem waren Patienten mit künstlichen Herzklappen oder mit thromboembolieträchtigen Operationen (z.B. Karotis-TEA, kardiochirurgische oder große Tumoreingriffe) ausgeschlossen. Ebenfalls ist nicht klar, ob diese Ergebnisse auch auf die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) übertragen werden dürfen. Aus einer Substudie von RE-LY ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass auch ein Bridging mit NMH bei zuvor mit Dabigatran behandelten Patienten eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation hat (6).

**Fazit:** Bei jedem fünften Patienten mit oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern stellt sich einmal im Jahr die Frage, ob diese Therapie wegen eines operativen Eingriffs unterbrochen werden soll bzw. darf. Die BRIDGE-Studie zeigt, dass das übliche perioperative Bridging mit niedermolekularem Heparin zu signifikant mehr Blutungen führt (Relatives Risiko: 2,4 für Major- und 1,7 für Minor-Blutungen), ohne dass thromboembolische Ereignisse verhindert werden. Somit sollte bei Patienten mit niedrigem Thromboembolierisiko das perioperative Bridging nicht mehr routinemäßig durchgeführt, sondern die orale Antikoagulation (hier Warfarin) einfach pausiert werden. Wie bei Patienten zu verfahren ist, die ein hohes Thromboembolierisiko haben (z.B. CHADS2-Score  $\geq 5$ , künstliche Herzklappe oder thromboseträchtige Operation), muss dringend geklärt werden.

## Literatur

1. AMB 2010, **44**, 17. [Link zur Quelle](#)
2. Douketis, J.D., et al.:Chest 2008, **133**, 299S. [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2009, **43**, 60. [Link zur Quelle](#)
4. Douketis, J.D., et al.(BRIDGE): N. Engl. J. Med. 2015, **373**, 823. [Link zur Quelle](#)
5. AMB 2011, **45**, 73 [Link zur Quelle](#). AMB 2012, **46**, 17. [Link zur Quelle](#)
6. Douketis, J.D., et al.(RE-LY = **R**andomized **E**valuation of **L**ong-term anticoagulation therap**Y**): Thromb. Haemost. 2015, **113**,625. [Link zur Quelle](#)