



Entfernung von Antithrombotika bei herzchirurgischen Eingriffen

Prof. Dr. med. Michael Schmoeckel
Facharzt für Herzchirurgie

Herzchirurgische Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum – Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15
81377 München

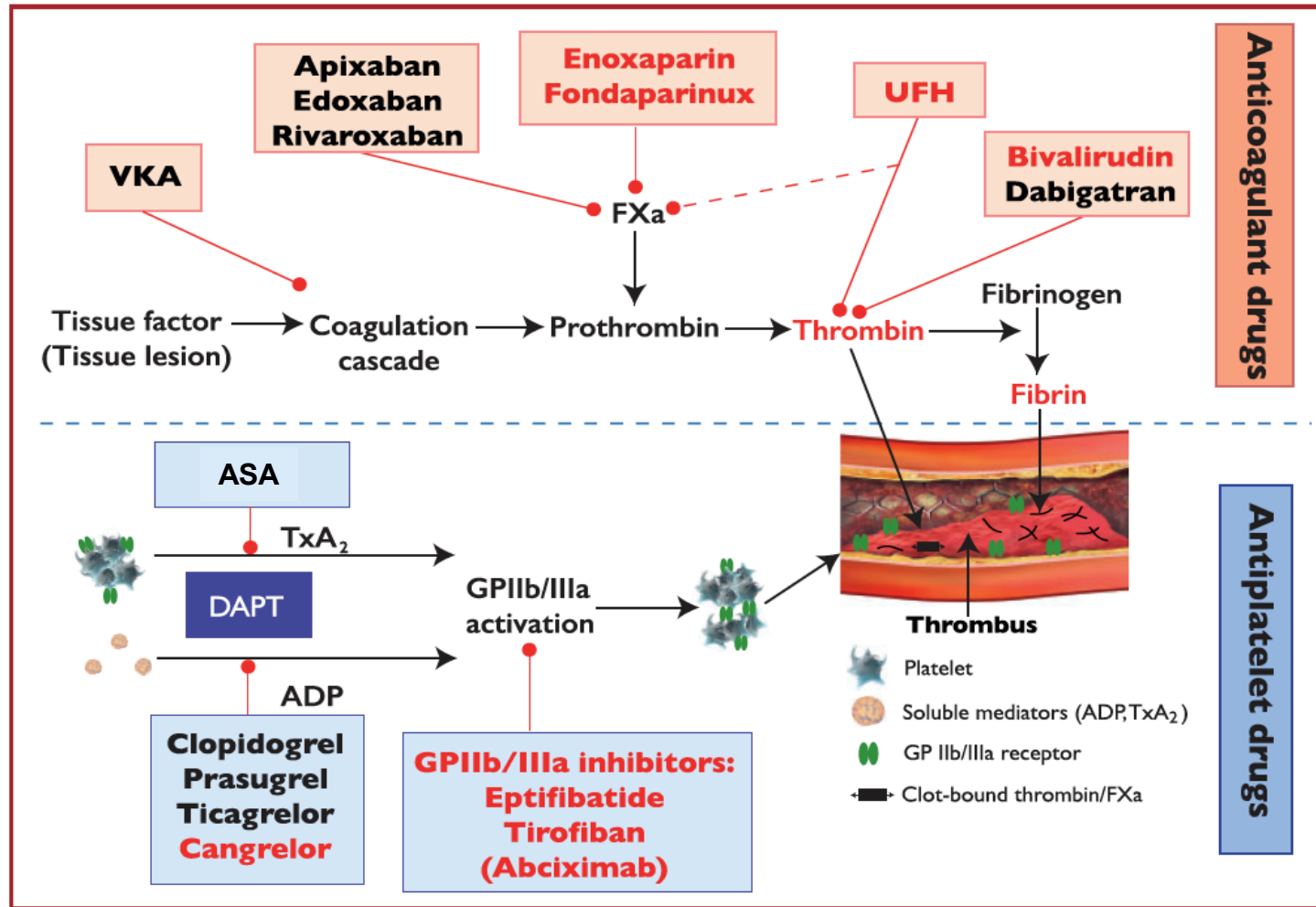
Prof. Dr. med. Michael Schmoeckel hat Honorare für Vorträge und Beratung von folgenden Unternehmen erhalten:

- Cytosorbents Inc.



Warum ?

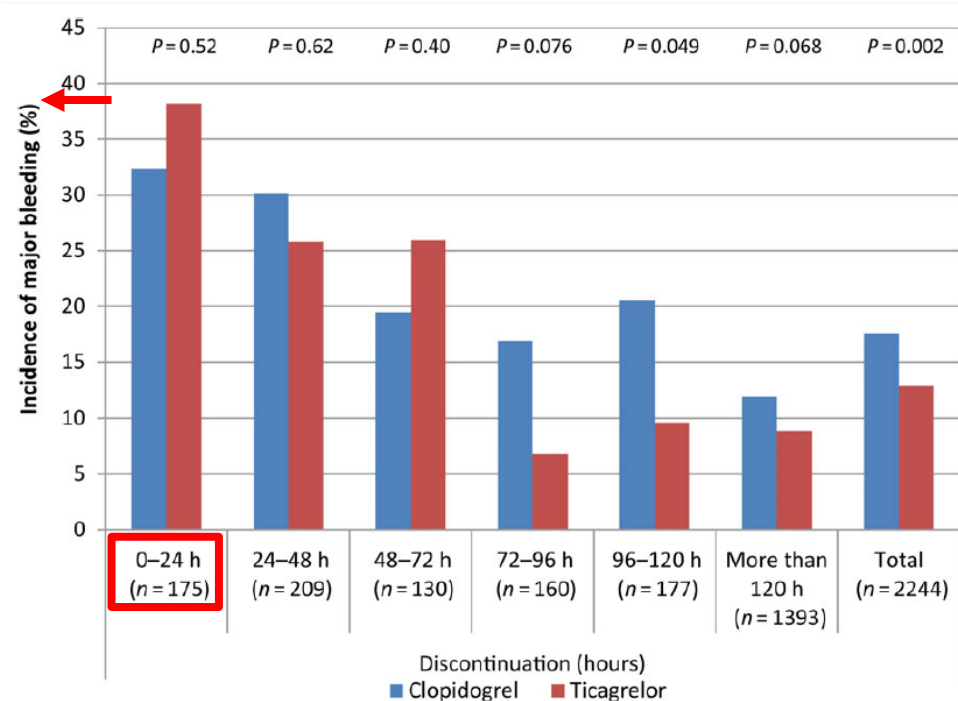
Antikoagulantien/ Antithrombotika vor koronarer Bypass-Chirurgie



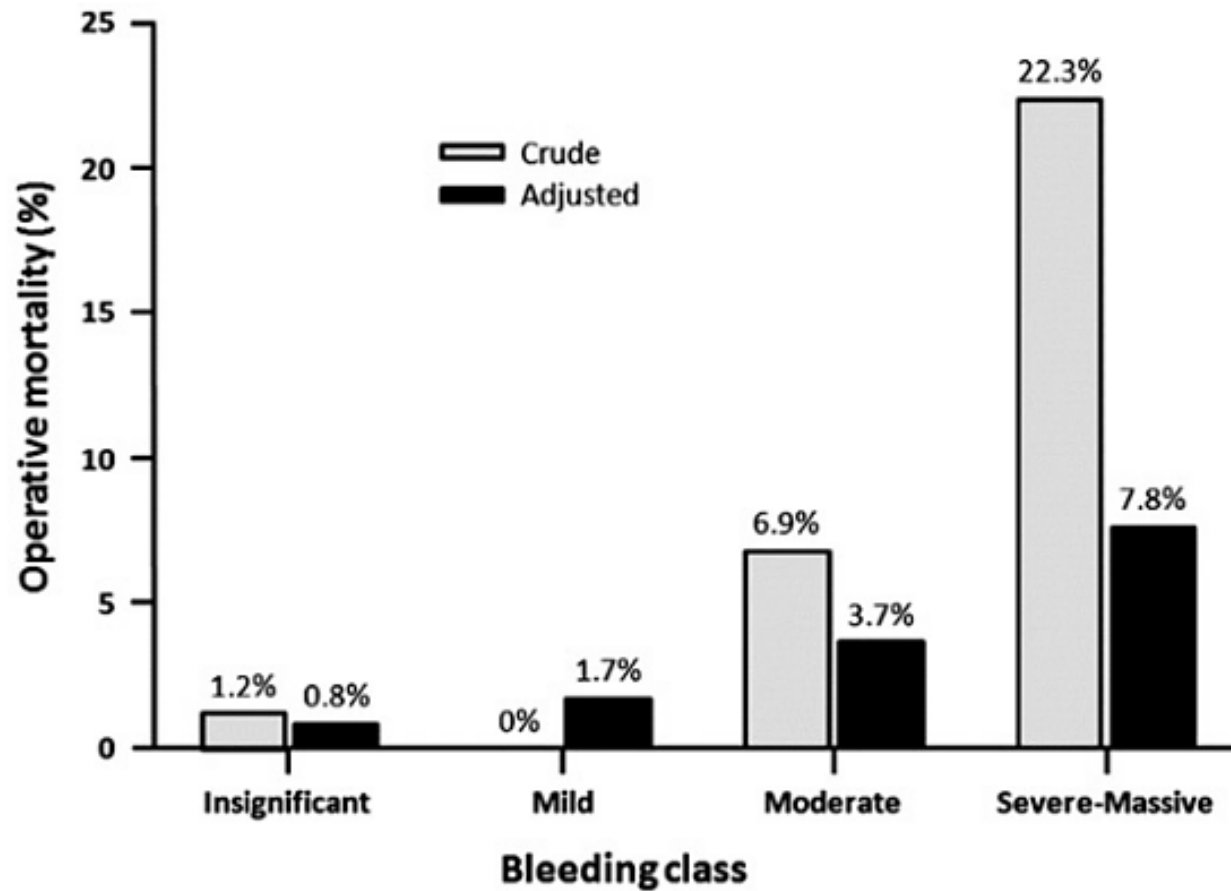
Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study

Emma C. Hansson¹, Lena Jidéus², Bengt Åberg³, Henrik Bjursten⁴, Mats Dreifaldt⁵, Anders Holmgren⁶, Torbjörn Ivert⁷, Shahab Nozohoor⁴, Mikael Barbu³, Rolf Svedjeholm⁸, and Anders Jeppsson^{1,9*}

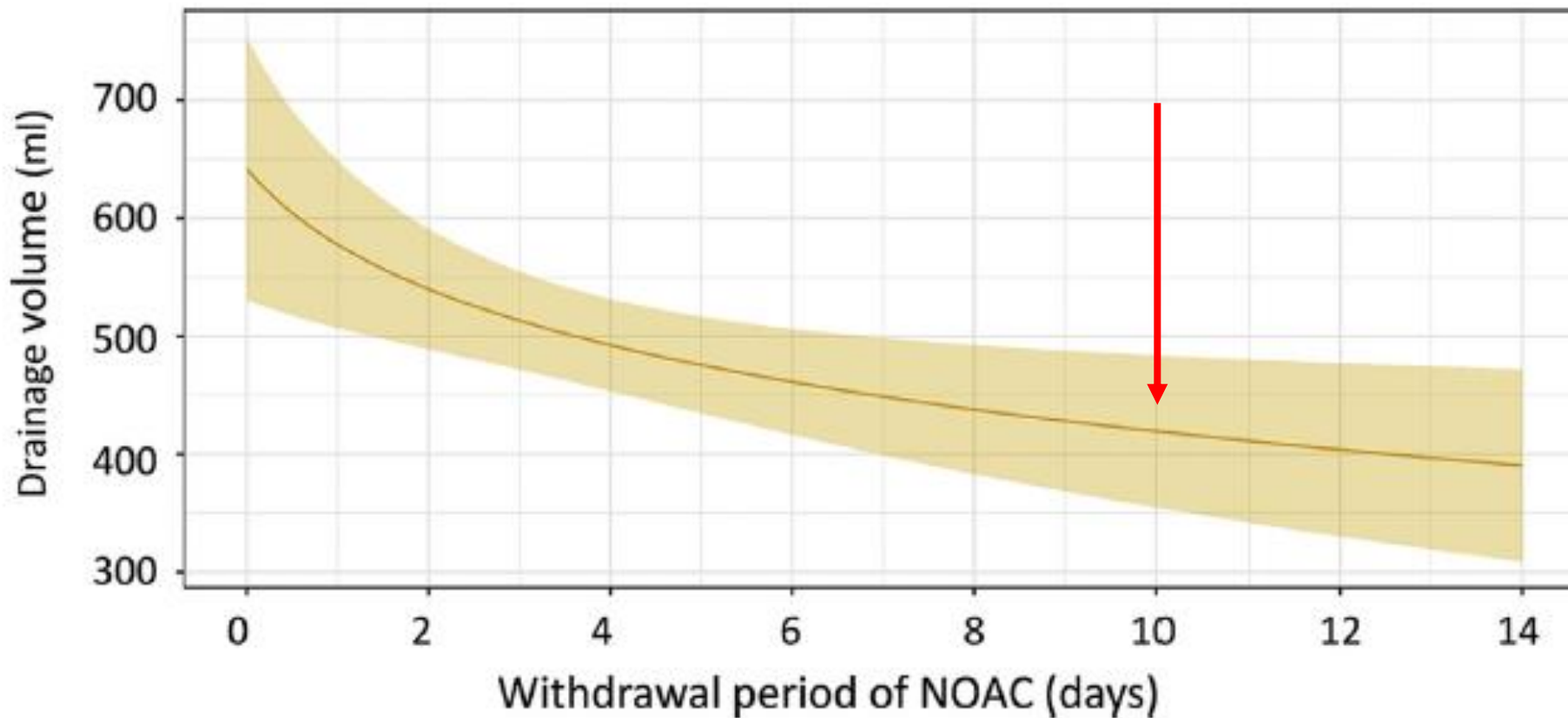
**38%
schwere
Blutung !**



Blutungskomplikationen und Mortalität



- **Apixaban:** **24 - 48 Stunden vor OP absetzen**
in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko.
- **Dabigatran:** bei hohem Blutungsrisiko:
48 - 72 Stunden vor OP absetzen,
bei Niereninsuffizienz: **72 - 96 Stunden** vor OP absetzen.
- **Rivaroxaban:** **48 Stunden** vor OP absetzen
bei hohem Blutungsrisiko.
- **Edoxaban:** bei hohem Blutungsrisiko:
72 Stunden vor OP absetzen.



who underwent open-heart operations at our institution between July 2014 and June 2016. All patients presented for surgery while on NOAC therapy: 37 received rivaroxaban (45.7%), 35 apixaban (43.2%), and 9 dabigatran (11.1%). The calculated risk using the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II was 3.5% (IQR: 2.0% to 8.1%).

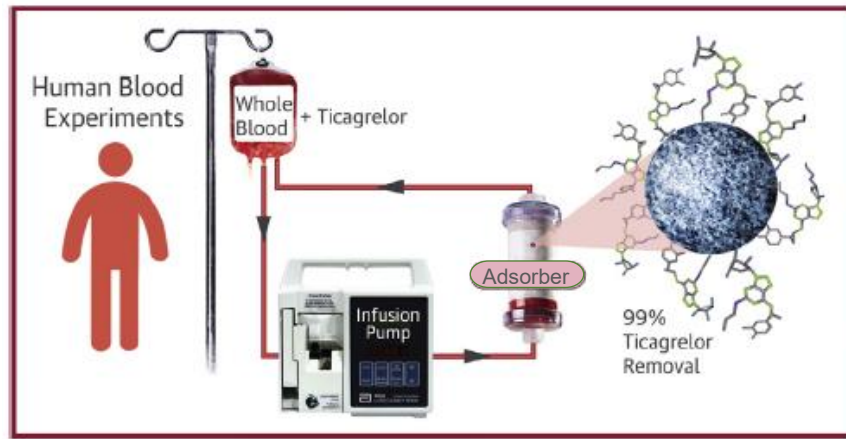
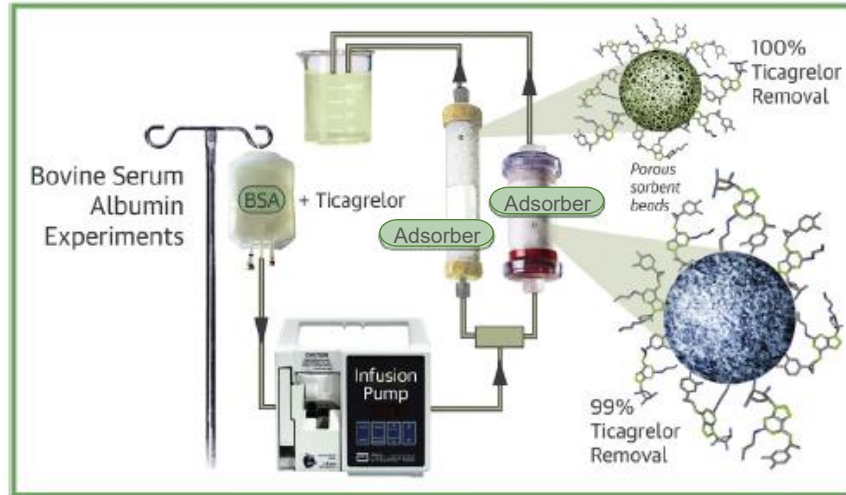
Results. Surgery was performed at a median 4 days (IQR: 3 to 6) after NOAC withdrawal. Reduced renal function was predictive for length of intensive care unit stay and administration of red blood cells ($p < 0.0001$ and $p = 0.0291$, respectively). The NOAC withdrawal interval significantly influenced postoperative drainage volume

60.47%. Intensive care unit stay was 4 days after NOAC withdrawal of 10 days, compared with 4.2 days without termination. Thirty-day mortality was 3.7%.

Conclusions. A lengthy NOAC withdrawal period, particularly for patients with reduced renal function, is essential for safe open-heart surgery. We conclude that despite official recommendations, patients should whenever possible not be considered for elective cardiac surgery within 10 days of terminating NOAC treatment.

(Ann Thorac Surg 2018;105:702–8)
© 2018 by The Society of Thoracic Surgeons

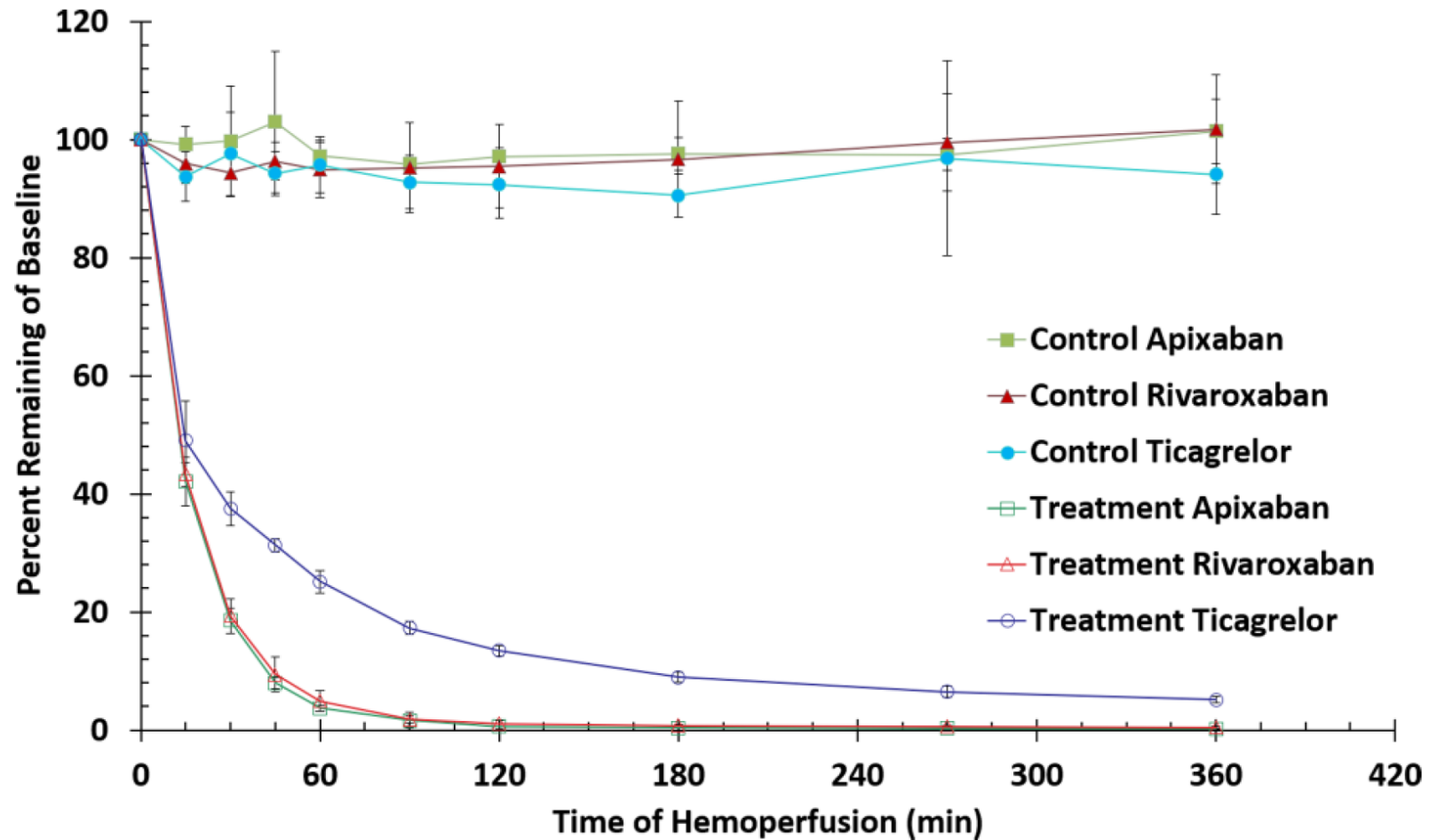
Ticagrelor-Adsorption aus Humanblut



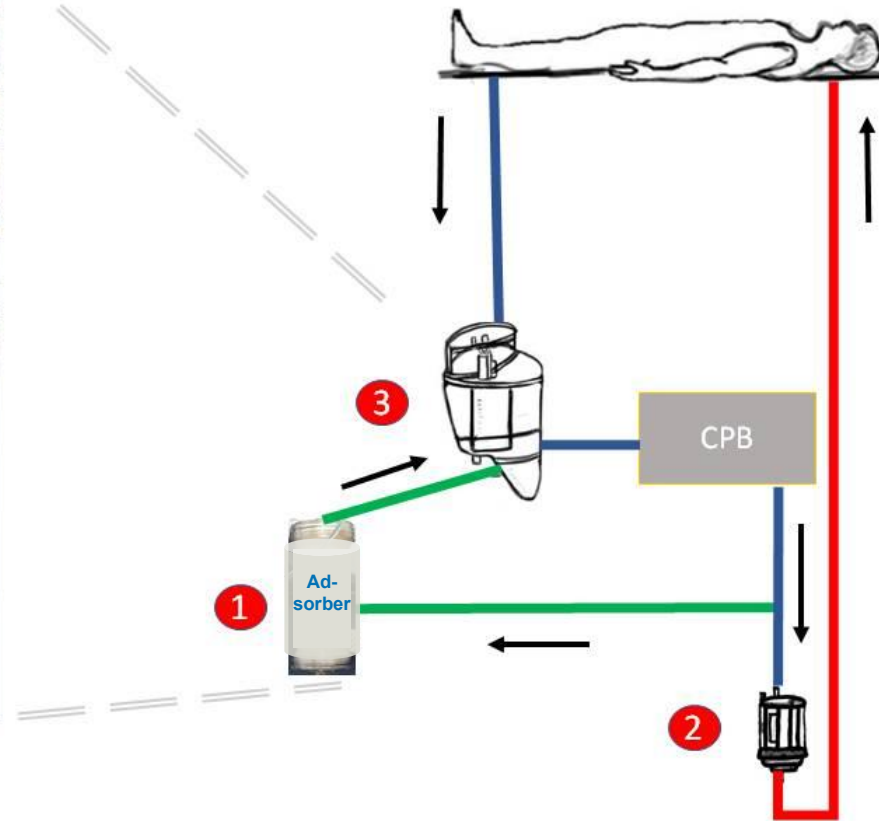
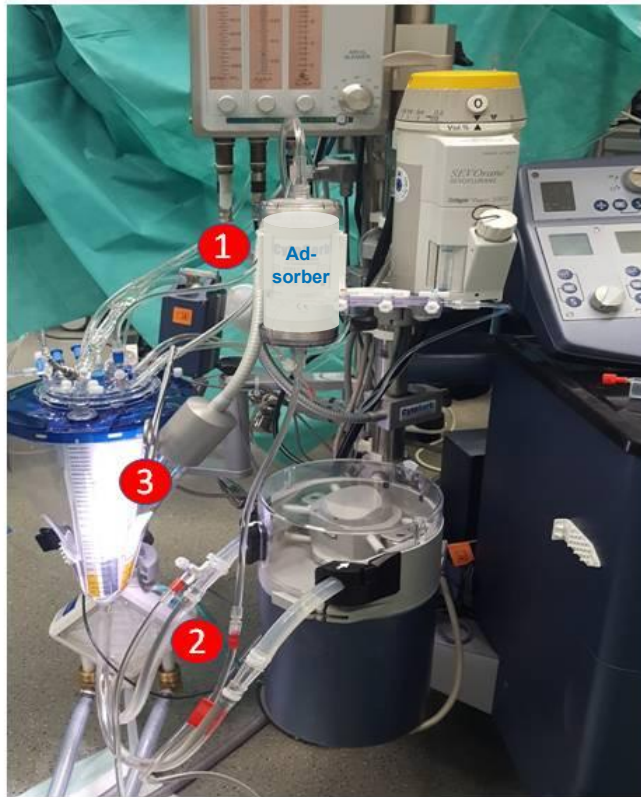
HIGHLIGHTS

- Ticagrelor ist reversibel an Albumin gebunden.
- Zwei verschiedene Adsorber mit einer Korngröße von 50–80 Mesh entfernen Ticagrelor aus einer Rinderserumalbuminlösung.
 - Mit einer Effizienz von über 99 %
- Der Adsorber entfernt Ticagrelor aus menschlichem Blut und menschlichem Plasma
 - mit einer Effizienz von über 99 % nach 10 Stunden,
 - mit einer Effizienz von 94 % nach 3–4 Stunden Rezirkulation.

Adsorption von Antikoagulantien

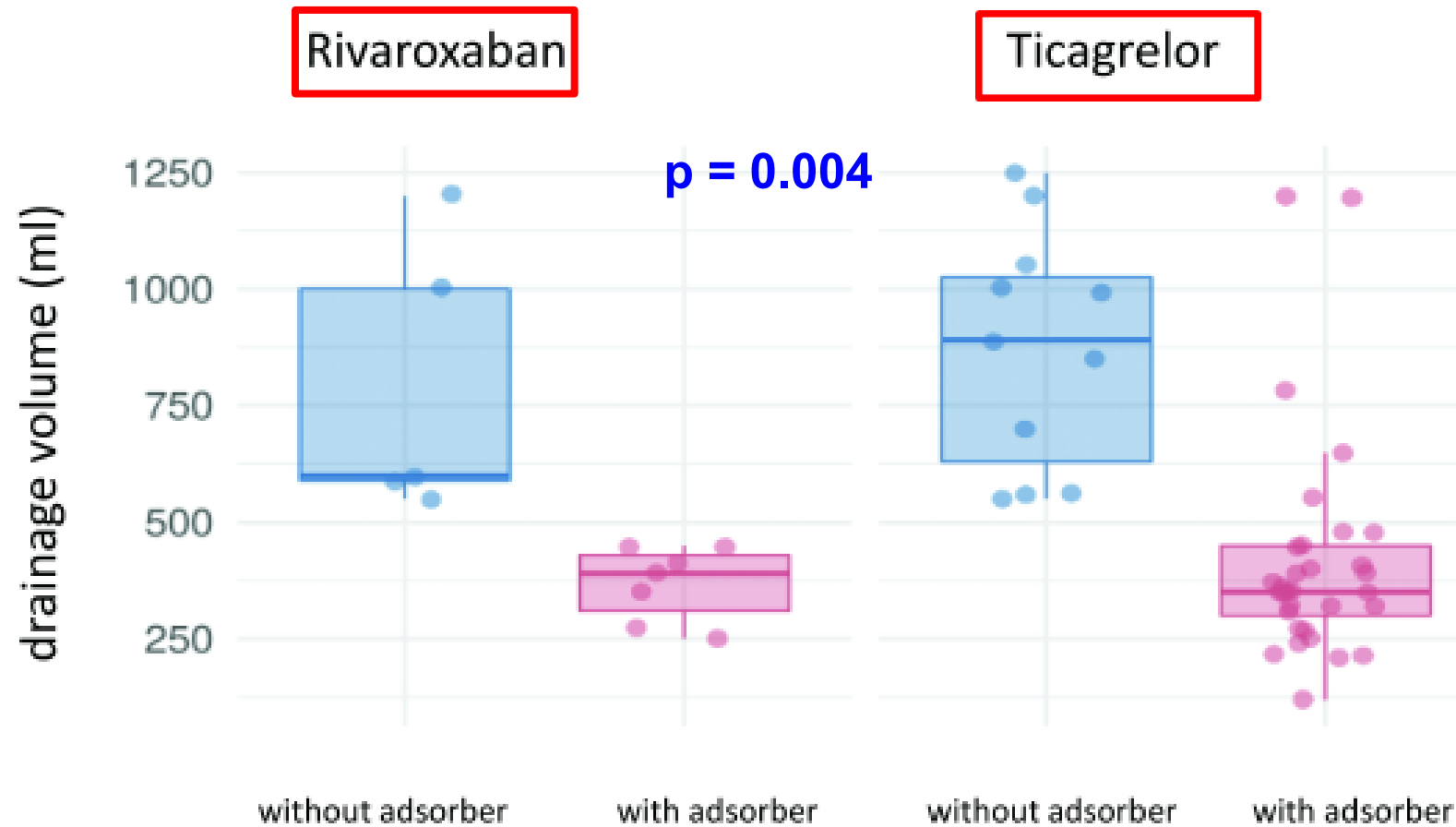


Intraoperatives Set-up

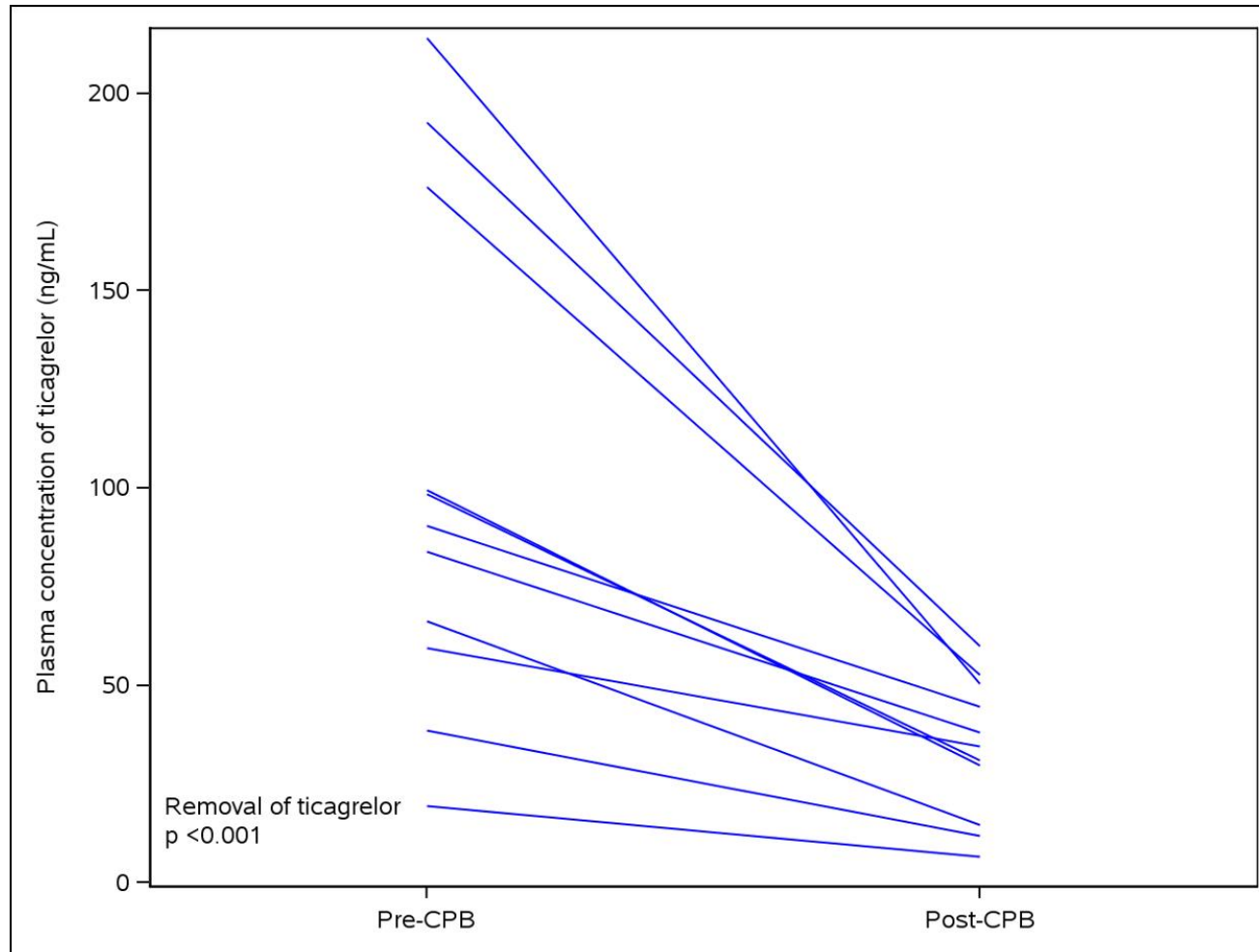




Postoperatives Drainageblut



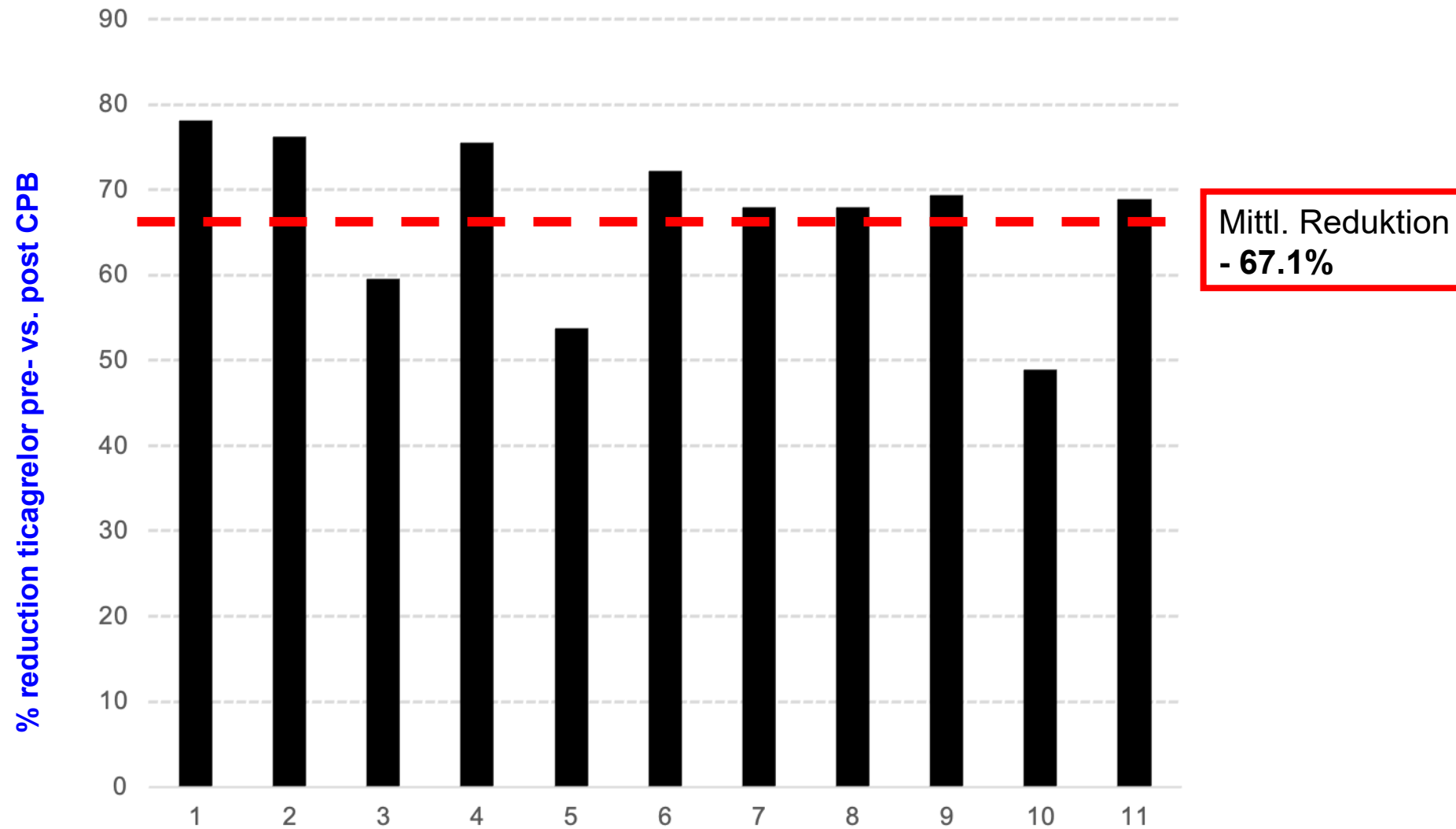
Hämoadsorption: Effekt auf Ticagrelor-Plasmaspiegel



CPB time:
 97 ± 43 min.

flow rate:
 423 ± 40 ml/min.

Ticagrelor: Reduktion der Spiegel (%)





STAR-T randomisierte Studie und STAR-R Register

- Gemäß Richtlinie soll Ticagrelor ≥ 3 Tage vor Koronarbypass-OP abgesetzt werden.
- Die Safe and Timely Antithrombotic Removal STAR-T¹ Studie, eine nordamerikanische randomisierte Doppelblindstudie (mit einer Adsorber-Attrappe in der Kontrollgruppe), untersuchte die intraoperative Ticagrelor-Adsorption mittels eines mit Polymer-Kugeln gefüllten Adsorbers, um perioperative Blutungen bei herzchirurgischen Eingriffen zu reduzieren.
- Das europäische STAR Register² (STAR-R) sammelt klinische Daten zur Entfernung antithrombotischer Substanzen mit dem selben Produkt.



Methoden

Bei STAR-T wurden die Patienten 1:1 randomisiert, um intraoperativ entweder den Adsorber oder eine Attrappe zu erhalten, während alle STAR-R Patienten während CPB den Adsorber erhielten.

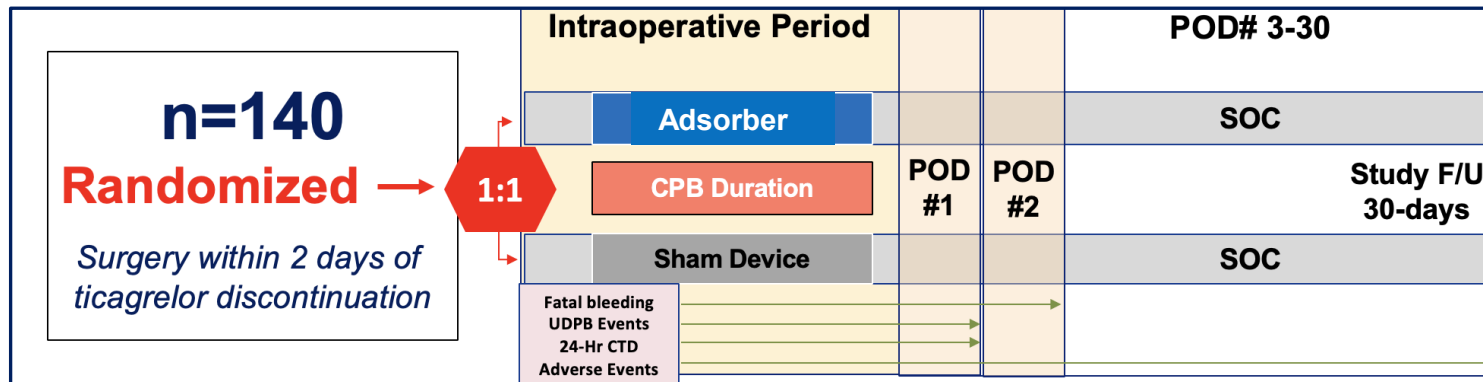


Figure: STAR-T RCT protocol

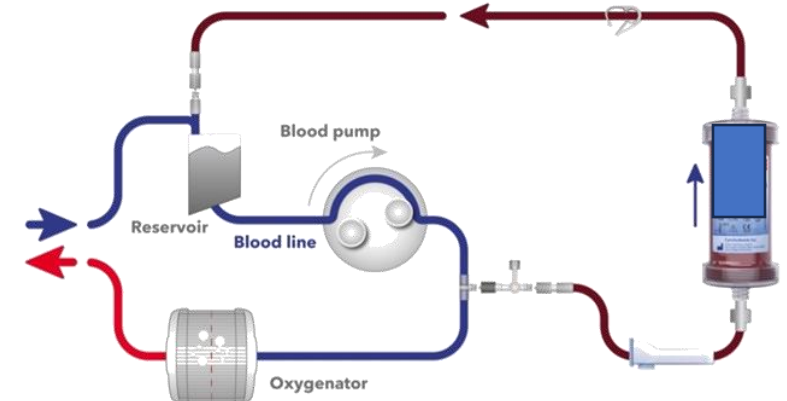


Figure: Device CPB-integration

Die STAR-T Ein- und Ausschlusskriterien wurden nun auf alle STAR-R Patienten angewandt, um die beiden Studienpopulationen zu poolen und mit der STAR-T Kontrollgruppe (Attrappe) zu vergleichen.



- **Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus:**
 - fatale Blutung
 - **schwere/massive Blutung (UDPB ≥ 3)**
 - **unerwünschte Nebenwirkungen**

→ analysiert mit einer “unmatched **hierarchical win ratio**”
- **Sekundäre Endpunkte waren:**
 - schwere/massive Blutung (UDPB ≥ 3)
 - oder 24-h Drainageblut (chest tube drainage = CTD) ≥ 1000 ml



Ergebnisse

Die Patient-level pooled analysis umfasste **153** device-treated pts. versus **60** Kontrollen mit dringlicher ACB-Operation.

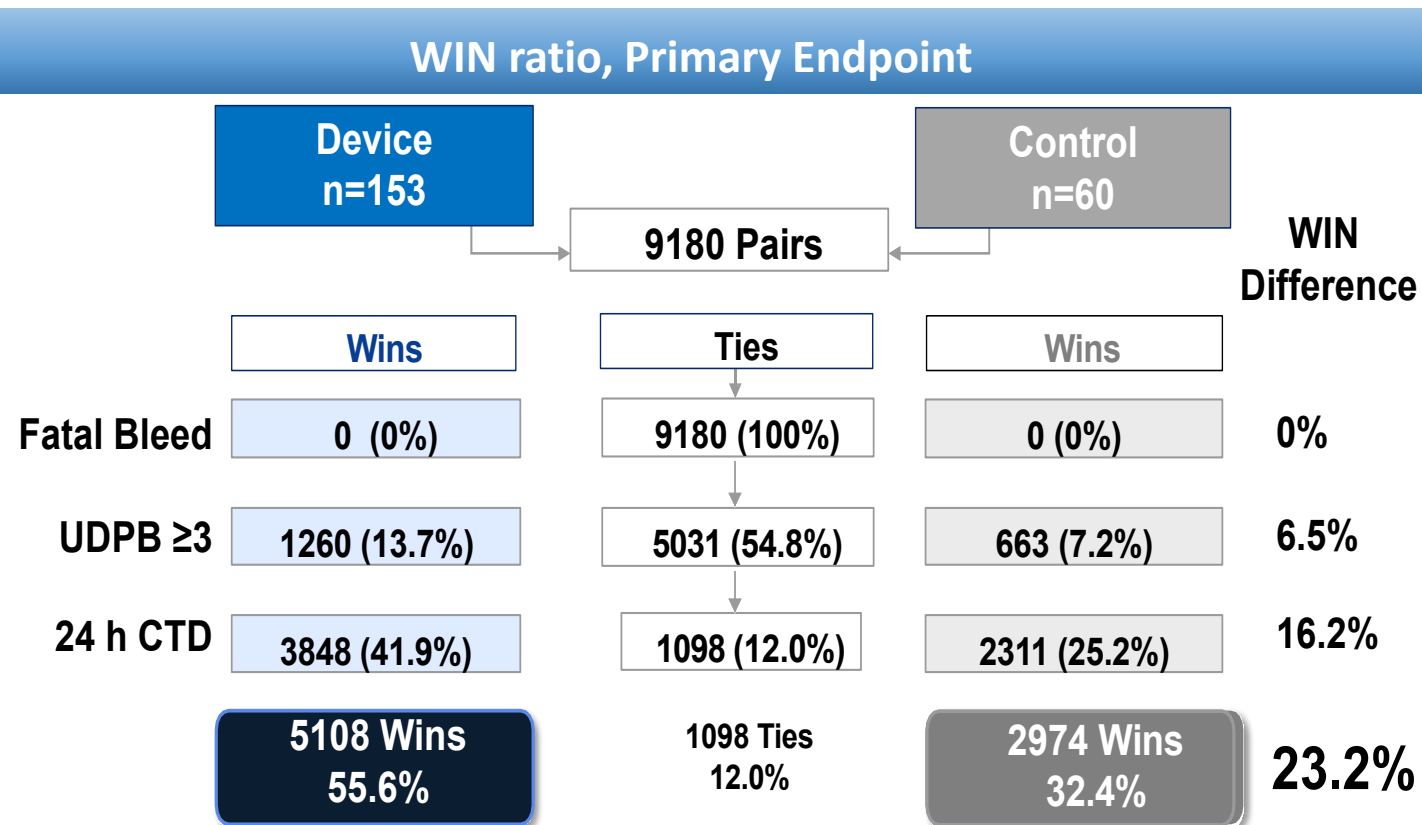
Variable	Device (n=153)	Control (n=60)	p-value
Age, years	64.2±10.1	65.2±8.3	0.50
Male	82.9% (126/152)	86.7% (52/60)	0.50
Hypertension	82.2% (125/152)	88.3% (53/60)	0.28
Hyperlipidemia	63.6% (96/151)	80.0% (48/60)	0.02
Diabetes	40.5% (63/155)	43.3% (26/60)	0.99
Smoking	52.2% (70/134)	60.0% (36/60)	0.32
TLD*, hours	28.8±16.4 *	38.6±14.6 *	<0.001
< 24 hr	45.4% (69/152)	21.7% (13/60)	0.001
EuroScore II, %	4.9±9.5	3.3±3.1	0.18
Additional Acetylic Salicylic Acid	83.0% (127/153)	85.0% (51/60)	0.72
Procedural Characteristics			
Operation duration, hours	4.3±1.3	4.2±1.2	0.71
CPB duration, minutes	95.3±35.9	94.0±34.4	0.80

TLD=Time from Last Dose (last ticagrelor dose to skin incision or CPB start); continuous variables summarized as mean ± standard deviation by treatment and compared by Student's t-test; categorical variables summarized as percentage (%; n/N) and compared by chi-square test.



Ergebnisse

- Der primäre Endpunkt wurde erreicht (**win ratio 1.72; 95% CI 1.18–2.49; p=0.003**), keine fatalen Blutungsereignisse
- Der primäre Sicherheits-Endpunkt wurde ebenfalls erreicht (keine unerwünschten Nebenwirkungen)

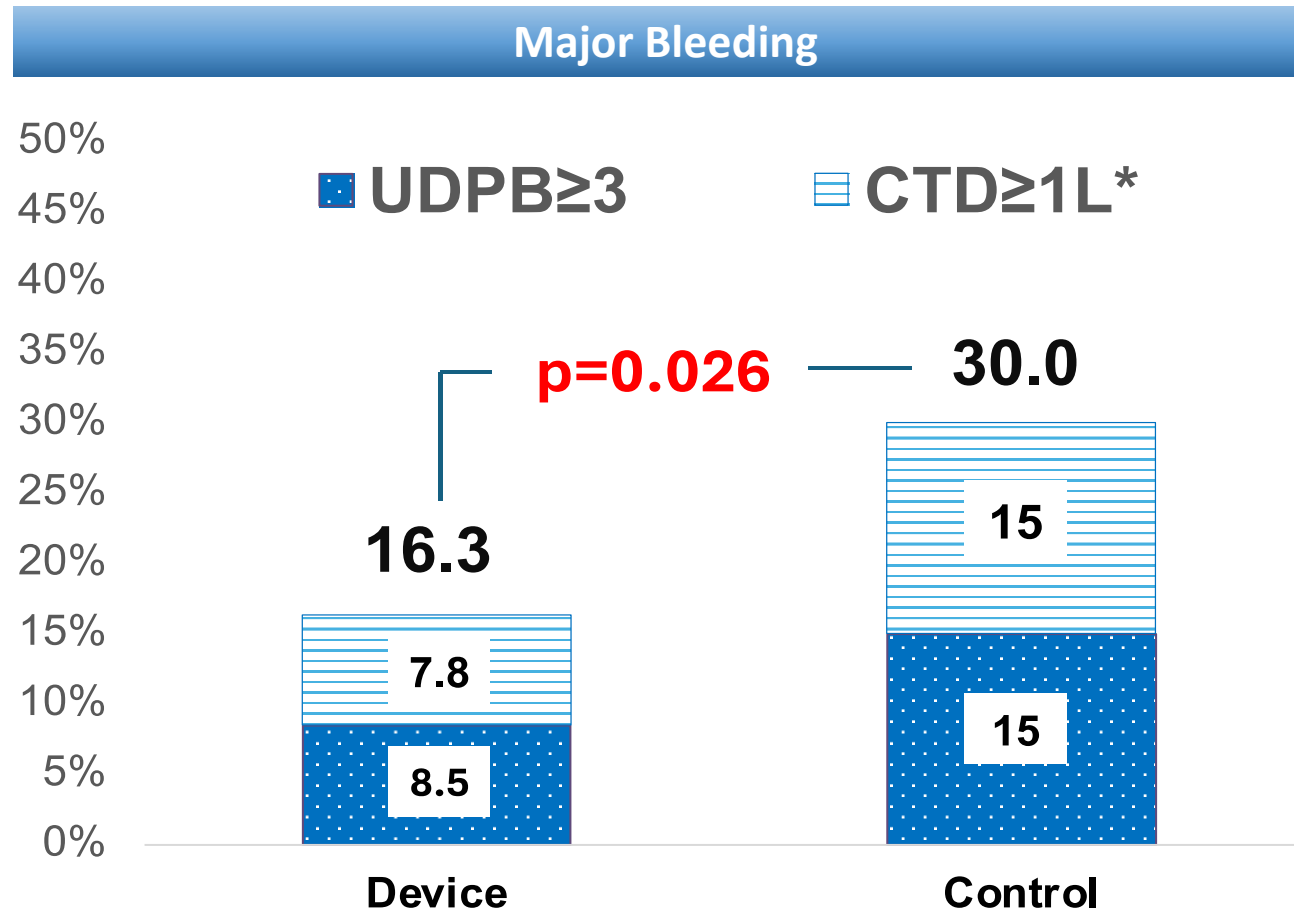


WIN Ratio = 1.72 [1.18, 2.49], p=0.003



Ergebnisse

Komposit-Endpunkt der schweren Blutungsereignisse (**UDPB ≥ 3 or CTD $\geq 1L$**) wurde signifikant reduziert.



Absolute Risiko
Reduktion:
13.7%
NNT: 7

*24-hour CTD ≥ 1 L in subjects without a UDPB ≥ 3 event



Die gepoolten Daten der randomisierten Studie (STAR-T) und des Registers (STAR-R) zeigen:

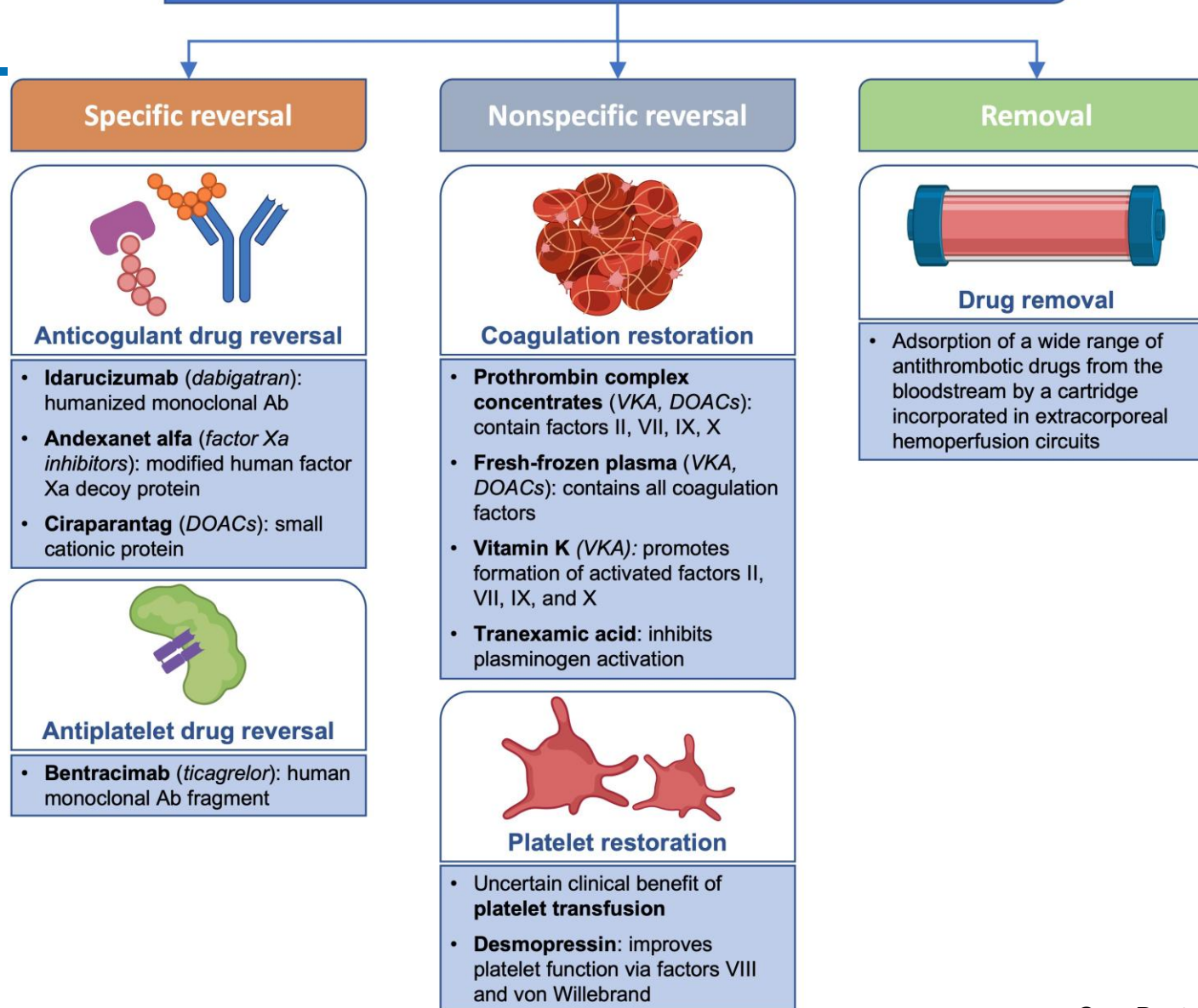
- ✓ Die intraoperative Adsorption von Ticagrelor reduziert die perioperative (Nach-) Blutung
- ✓ Man benötigt lediglich 7 PatientInnen für die Prävention einer schweren Blutung (UDPB ≥ 3 und/oder ≥ 1000 ml Drainageblut)
- ✓ Die Hämoabsorption besitzt ein exzellentes Nutzen/Risikoprofil



European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

In patients on ticagrelor or rivaroxaban undergoing emergency cardiac/aortic surgery on CPB, haemo-adsorption may be considered as an adjuvant therapy to reduce bleeding complications. 2C

Strategies to prevent or stop major bleeding associated with oral antithrombotic therapy





Duale Plättchenhemmung (DAPT) und dringliche Koronarbypass-Chirurgie

- Patienten mit akutem Koronarsyndrom und doppelter Plättchenhemmung (DAPT), die sich einer dringlichen Koronarbypass-Operation unterziehen, besitzen ein hohes Risiko für Blutungskomplikationen.
- In der Literatur beträgt die Rate schwerer Blutungen bis zu 1/3 Fällen.
- Die intraoperative Hämoabsorption (HA) kann Ticagrelor aus dem Kreislauf entfernen und potentiell dieses hohe perioperative Blutungsrisiko reduzieren
- Wir verglichen daher die Blutungsraten in zwei Koronarbypass-Kohorten:
 - A: Clopidogrel + ASS (**NRWMI Registry**)
 - B: Ticagrelor + ASS + Intraoperative Hämoabsorption (**STAR Registry**)

Studienziel:

Untersuchung der perioperativen Blutungsraten je nach Art des P2Y₁₂ Inhibitors und intraoperativer Verwendung der Hämoabsorption

STAR Registry / NRWMI Registry

Safe and Timely Antithrombotic Removal (STAR) Registry: International Registry (GER, UK, AUT, BEL, SWE, CH) collecting outcomes of patients undergoing antithrombotic drug removal with hemoadsorption as part of their routine clinical care (**Gruppe 1**)

North Rhine-Westphalia Myocardial Infarction (NRWMI) Registry: Multicenter German Registry collecting data on consecutive ACS patients (**Gruppe 2**)

Einschlusskriterien: Konsekutive Patienten mit akutem Koronarsyndrom und DAPT, die sich vor Komplettierung des empfohlenen wash-out-Intervalls einer Bypass-Operation unterziehen.

Primärer Endpunkt:

BARC-4 Blutung (OP-bedingt)

Sekundäre Endpunkte:

24-h Drainageblut-Menge (CTD)
Perioperative Transfusionen
Re-Operation wegen Nachblutung
30-d Mortalität

Baseline Daten

Variables	Group 1 (n=136)	Group 2 (n=820)	p value
Baseline Daten			
Alter (Jahre)	63.9±9.9	67.4±10.6	<0.001
männlich (%)	81.5	80.4	0.76
BMI (kg/m²)	28.4±5.0	28.0±4.8	0.40
Diabetes (%)	35.3	35.2	0.99
HLP (%)	61.9	56.3	0.22
Z.n. Apoplex (%)	4.5	9.2	0.07
Hypertonus (%)	83.0	88.2	0.08
PAVK (%)	9.2	14.6	0.09
Chronische Niereninsuffizienz (%)	17.3	11.0	0.04
Z.n. Sternotomie (%)	1.5	1.8	1.00
P2Y₁₂ Inhibitor (Ticagrelor, %)	100	0	<0.001
P2Y₁₂ Inhibitor (Clopidogrel, %)	0	100	<0.001
ASS (%)	100	100	1.00
Operative Daten			
CPB Dauer (min.)	107.2±48.9	92.7±38.2	<0.001
OP-Dauer (h)	4.24±1.26	3.45±1.19	<0.001

Baseline Daten – adjustiert (1:3 Propensity Score Matching)

Variablen nach Matching	Gruppe 1 (n=113)	Gruppe 2 (n=339)	P-Wert
Baseline Daten			
Alter (Jahre)	64.3±9.9	65.1±11.2	0.48
männlich (%)	81.4	80.5	0.83
BMI (kg/m ²)	28.5±5.1	28.5±5.3	0.93
Diabetes (%)	33.6	35.4	0.73
HLP	62.8	61.7	0.82
Z.n. Apoplex	3.5	2.9	0.76
Hypertonus (%)	85.0	83.5	0.71
PAVK (%)	9.7	11.2	0.66
Chronische Niereninsuffizienz (%)	17.4	18.2	0.86
Z.n. Sternotomie (%)	0.9	1.2	1.00
Operative Daten			
CPB-Dauer (min.)	99.5±41.7	97.4±38.9	0.63
OP-Dauer (h)	4.14±1.15	3.59±1.20	<0.001

Nicht-adjustiertes Outcome	Gruppe 1 (n=136)	Gruppe 2 (n=820)	p Wert
BARC-4 Blutung	8.9%	32.6%	<0.001
≥5 EKs in 24 h	4.4%	21.6%	<0.001
CTD > 2,000 ml/24h	5.5%	20.6%	<0.001
Re-Operation wg. Nachblutung	5.1%	9.4%	0.10
Mortalität (30 d)	3.7%	7.2%	0.14

PSM adjustiertes Outcome	Gruppe 1 (n=113)	Gruppe 2 (n=339)	p Wert
BARC-4 Blutung	9.7%	32.3%	<0.001
≥5 EKs in 24 h	4.4%	18.3%	<0.001
CTD > 2,000 ml/24h	6.5%	22.4%	<0.001
Re-Operation wg. Nachblutung	5.3%	6.0%	0.34
Mortalität (30 d)	2.7%	6.8%	0.16

- ❖ **Ticagrelor** ist ein reversibler P2Y₁₂ Inhibitor, der durch Hämoadsorption gebunden werden kann.
- ❖ **Clopidogrel** ist ein irreversibler Inhibitor und daher einer Hämoadsorption nicht zugänglich.
- ❖ Die Analyse der beiden DAPT-Strategien (Ticagrelor vs. Clopidogrel) bei akutem Koronarsyndrom zeigt in der täglichen Praxis eine signifikante Reduktion von schweren Blutungskomplikationen bei Koronarbypass-Operationen in der Ticagrelor-Gruppe, da es intraoperativ mittels Hämoadsorption aus der Zirkulation entfernt werden kann.
- ❖ Die Guidelines geben Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom den Vorzug auf Grund eines besseren Schutzes vor ischämischen Ereignissen. Unsere Analyse ergänzt den Vorteil eines geringeren Blutverlustes der 5-10% aller ACS-Patienten, die sich einer dringlichen Bypass-OP unterziehen müssen.

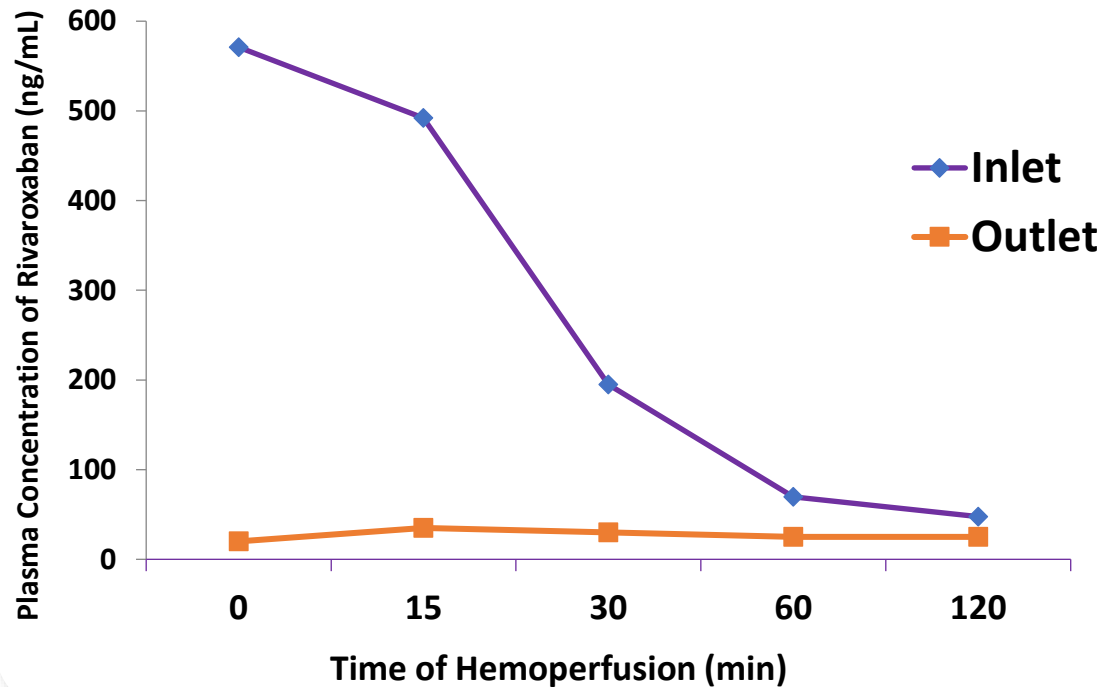


Hämoadsorption von DOAKs

Experimentelle Ergebnisse

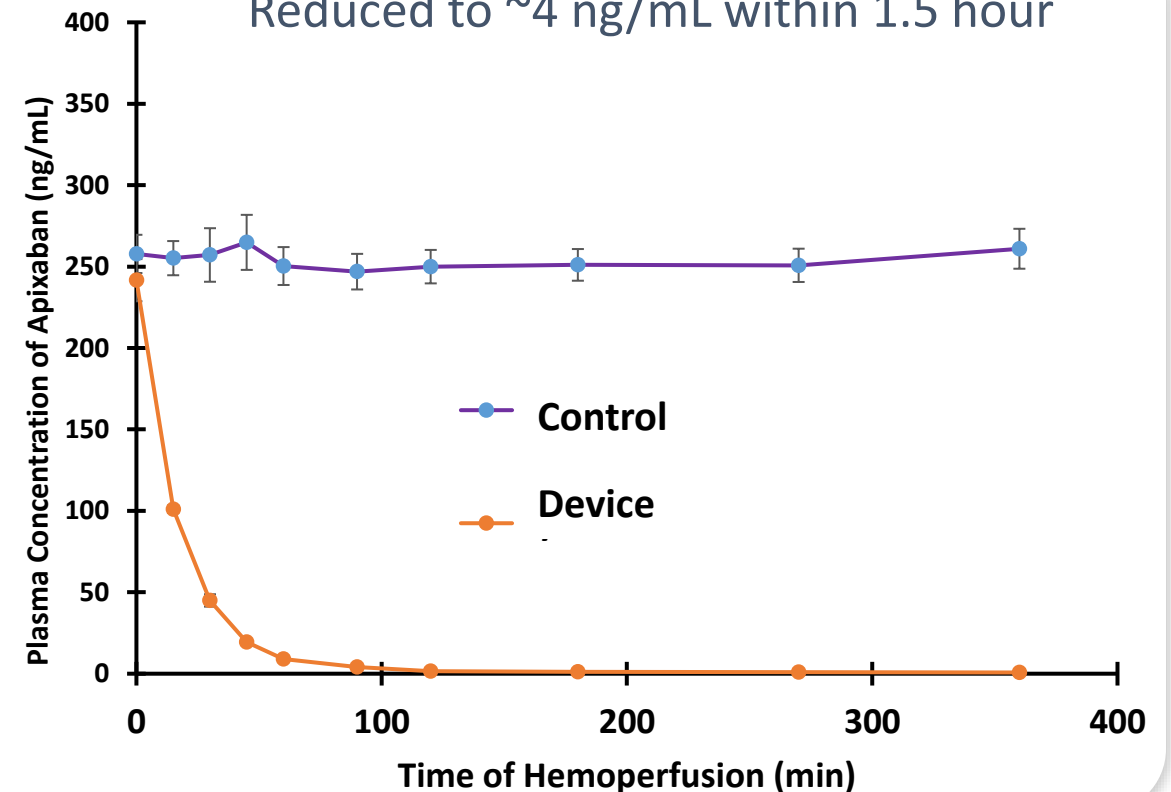
In-vitro rivaroxaban removal

91.6% removed within 1 hour



In-vitro apixaban removal

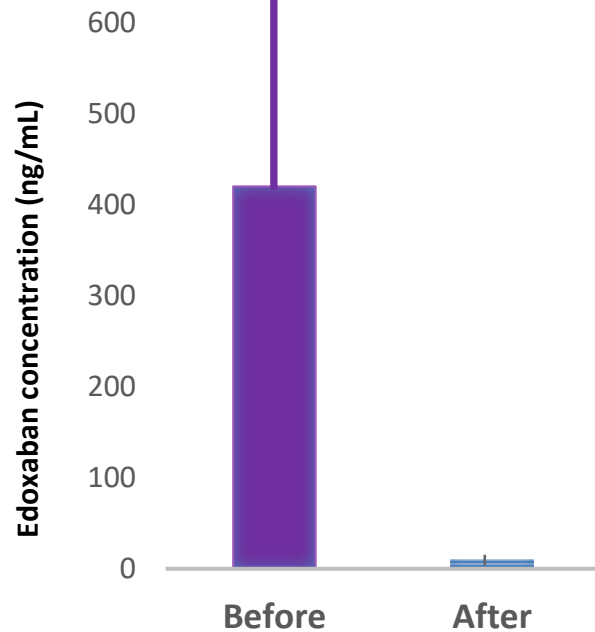
Reduced to ~4 ng/mL within 1.5 hour



Experimentelle Ergebnisse II

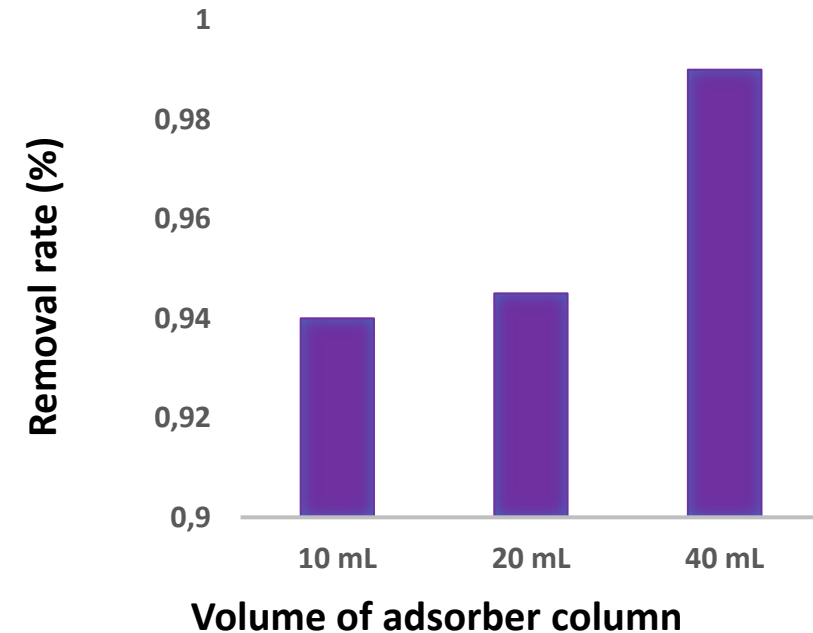
In-vitro EDOXABAN removal

99.5% removed within 30 min.



In-vitro DABIGATRAN removal

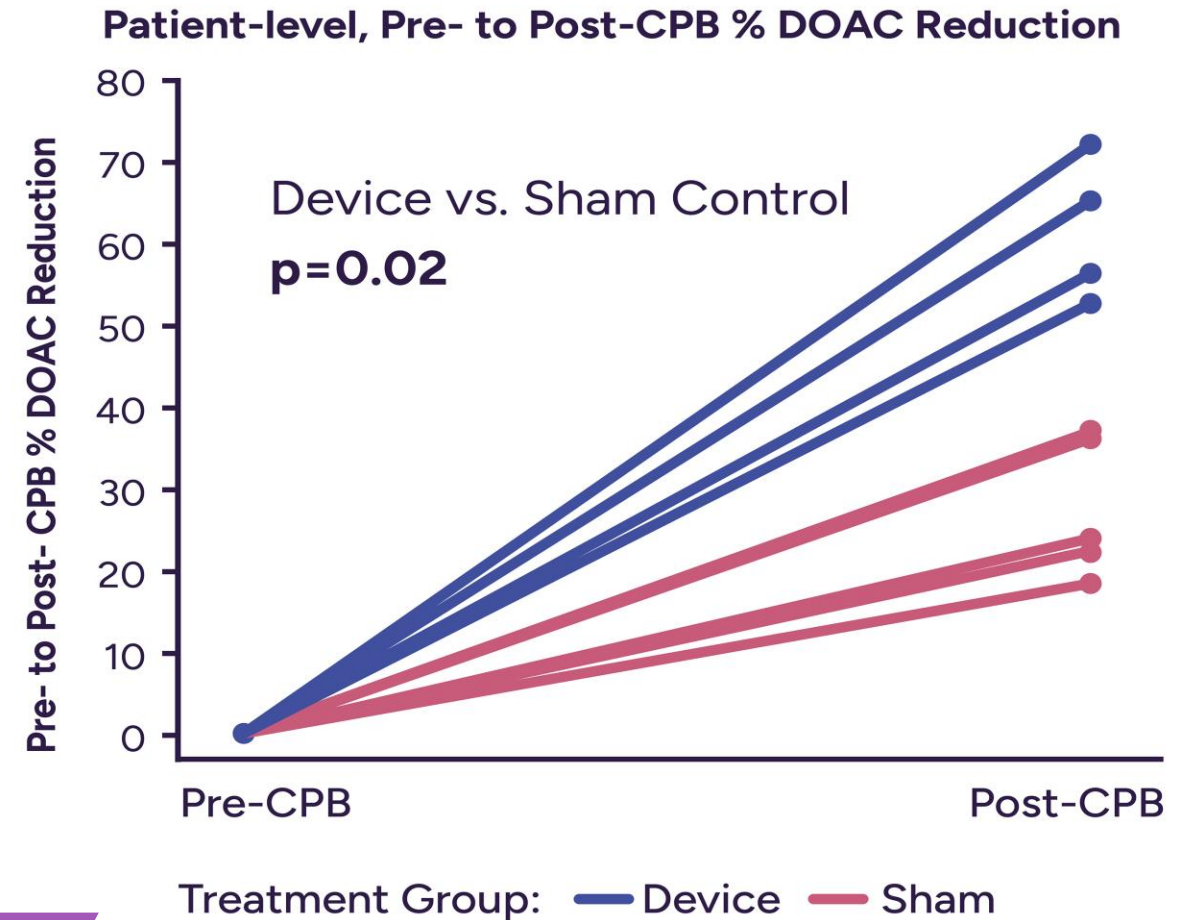
>99% removed within 100 min. (40mL column)



Klinische Ergebnisse

Randomized controlled study in patients undergoing urgent cardiac surgery on CPB ≤ 36 hours from last DOAC dose

Among 6 patients with pre-CPB DOAC levels above the therapeutic threshold of 30 ng/mL, **all 3 treated with the device dropped below 30 ng/mL** compared with 0 of 3 who got sham.



- **Signifikante und effektive Entfernung der DOAKs aus der Zirkulation**
- **Hierdurch Verkürzung des DOAK Washout-Intervalls (Empfehlung der Guideline: 48-72 h vor OP absetzen bei normaler renaler und hepatischer Funktion)**
- **Weitere randomisierte Studien erforderlich**

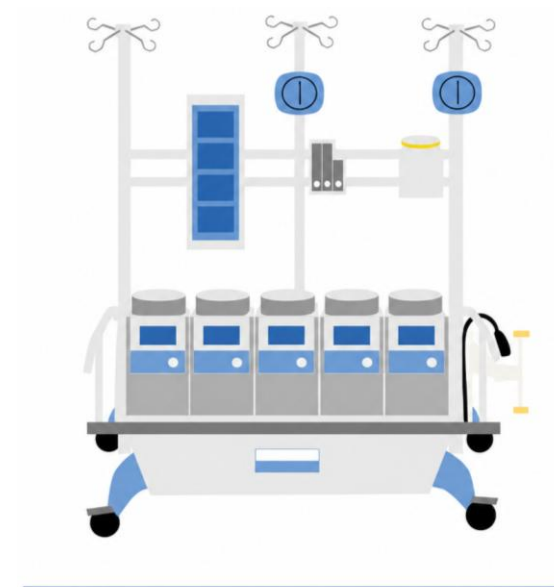
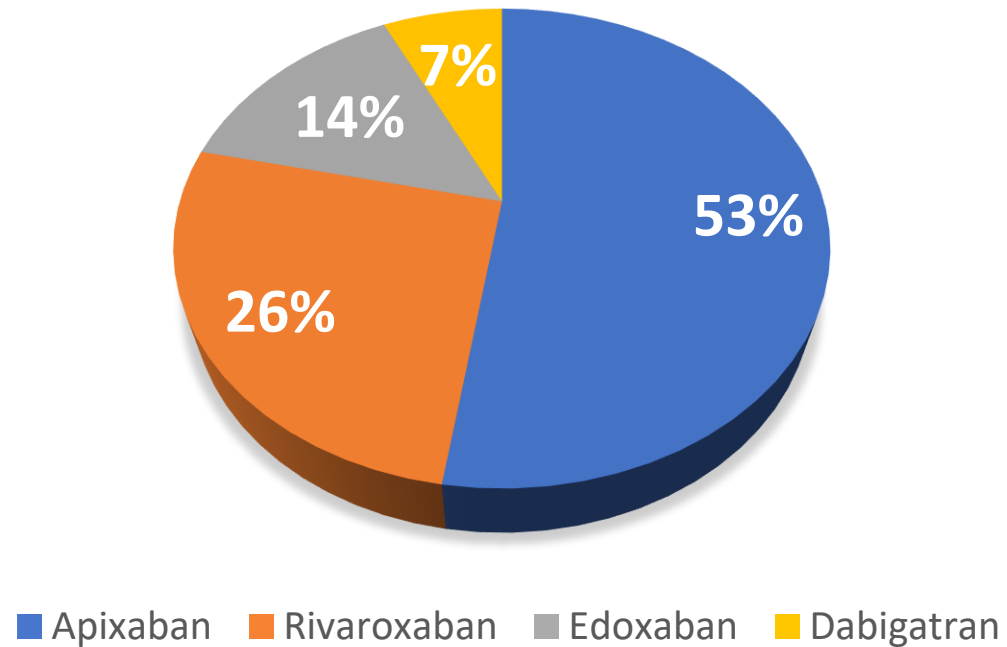
AIM: To investigate whether intraoperative use of a polymer bead device can reduce perioperative bleeding after urgent CABG in patients on DOACs

Safe and Timely Antithrombotic Removal (STAR) Registry

- International observational registry actively enrolling at 28 centers in 6 countries (GER, UK, AUT, BEL, SWE, CH)
- Inclusion eligibility: Device use for antithrombotic removal as part of routine care
- Retrospective and prospective data collection (informed consent for prospective)
- Efficacy: Bleeding outcomes. Safety: Investigator reported adverse events

Baseline Daten	(n = 42)
Alter (Jahre)	71.5±8.3
männlich (%)	81.1
EuroSCORE II (%)	7.4±11.1
Niereninsuffizienz (%)	24.4
Leberinsuffizienz (%)	25.0
Vorhofflimmern (%)	56.1
TVT (%)	15.4
Periphere Embolie (%)	14.3
PAVK (%)	17.1
Letzte DOAK-Gabe (h median [IQR])	25.5 [23.3-48.6]

Preoperative DOAC distribution



CPB TIME: 109.5±38.8 min

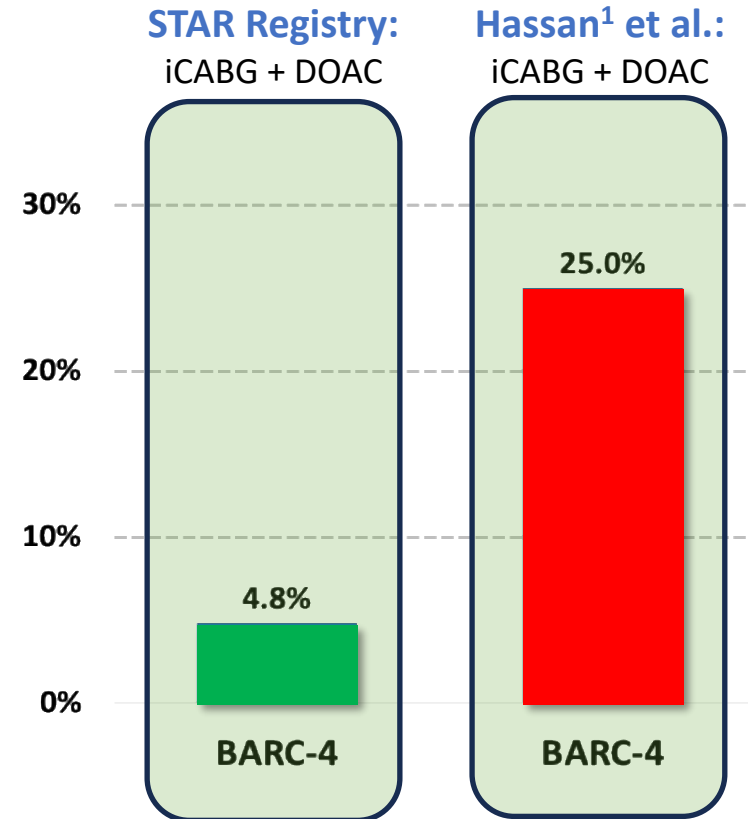
ACC TIME: 67.6±28.3 min

Die Hämoadsorption war während des gesamten HLM-Einsatzes aktiv

Ergebnisse: Blutung

Outcome	n = 42
BARC-4, n (%)	2 (4.8%)
Intrakranielle Blutung	0
Re-Operation wg. Blutung	0
>5 EKs in 48 h	2 (4.8%)
>2 I CTD in 24 h	0
24-h CTD (ml)	762 ± 296

SAFETY: No device-related adverse events



- Die Interims-Auswertung des STAR-Registers legt nahe, dass die intraoperative Hämoabsorption von DOAKs **einfach und sicher durchführbar ist** und mit einer **geringen Rate schwerer Blutungs-Komplikationen** assoziiert ist.
- **Keine Re-Operation wegen Blutung** in den beiden Fällen einer BARC-4 Blutung mit ≥ 5 EKs innerhalb von 48 h.
- Weitere prospektive Studien mit größeren Patientenkollektiven sind erforderlich um die vielversprechenden Ergebnisse zu validieren.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!