

# Dokument EHRA — problemy leczenia przeciwkrzepliwego w elektrofizjologii i elektroterapii

dr hab. n. med. Przemysław Mitkowski

Przewodniczący Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań



## WPROWADZENIE

Z przyjemnością przyjąłem zaproszenie do skomentowania dokumentu („praktycznego przewodnika”) przygotowanego przez zespół ekspertów *European Heart Rhythm Association* (EHRA) dotyczącego stosowania nowych leków przeciwkrzepliwych (NOAC, *new oral anticoagulants*) [1]. Leki te — „doustne heparyny” (jak nazywał je w trakcie jednego z wystąpień

ekspert farmakologii klinicznej prof. Krzysztof J. Filipiak) stanowią kolejne, po nowych technikach ablacyjnych, „narzędzie” w działaniach na rzecz poprawy efektywności leczenia chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Biorąc pod uwagę olbrzymią, sięgającą 500 tys., liczbę pacjentów z AF, która w najbliższych dekadach będzie najprawdopodobniej wzrastała, umiejętne stosowanie nowej grupy leków przeciwkrzepliwych może znacznie poprawić rokowanie. Szczegółowe omówienie powyższego dokumentu, dokonane przez dra n. med. Filipa Szymańskiego, opatrzone wspólnym komentarzem prof. Filipiaka, z pewnością przyczyni się do zwiększenia liczby pacjentów odnoszących korzyści z leczenia za pomocą NOAC.

W niniejszym komentarzu chciałbym przede wszystkim poruszyć zagadnienia związane ze stosowaniem NOAC w okresie okołozabiegowym procedur ablacji i implantacji kardiologicznych urządzeń wszczepialnych [stymulatory, kardiowertery-defibrylatory (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*)].

## ABLACJA

Przecewnikowa ablacja pozwala na eliminację substratu arytmii (np. w częstoskurczach nawrotnych) lub czynników wyzwalających (*triggers*, np. izolacja żył płucnych w AF). Rosnące doświadczenie operatorów i nowe technologie, takie jak krioablacja balonowa czy PVAC® (*pulmonary vein ablation catheter*) znacznie zwiększyły bezpieczeństwo i skuteczność zabiegów ablacji (izolacja żył płucnych) u chorych z AF. Doskonałe wyniki ablacji AF opublikowane w ostatnich

latach przyczyniły się do znacznego rozszerzenia wskazań do tego typu terapii w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 r. [2]. Zmieniono pozycjonowanie terapii z leczenia ostatniej szansy na terapię w początkowym okresie kaskady progresji AF (*continuum*) — czyli napadowego AF. Co prawda wskazania do ablacji napadowego, objawowego AF jako postępowania z wyboru alternatywnie dla antyarytmicznej terapii farmakologicznej znalazły się w klasie IIa wskazań (powinno się rozważyć; poziom udokumentowania A), ale już nawroty napadowego AF, mimo farmakoterapii, zlokalizowano w klasie I (jest zalecane; poziom udokumentowania A). To nowe spojrzenie na wykorzystanie technik ablacyjnych w leczeniu AF znalazło się także w bardzo ważnym dokumencie wspólnym trzech towarzystw elektrofizjologicznych *Heart Rhythm Society* (HRS), EHRA oraz *European Cardiac Arrhythmia Society* (ECAS) [3].

W przypadku zabiegów ablacji przeprowadzanych w obrębie jam lewego serca istotne znaczenie ma zabezpieczenie pacjenta przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi (w tym udarami mózgu). Ryzyko powikłań naczyniowo-mózgowych u chorych poddawanych zabiegom ablacji AF w ośrodkach o dużym doświadczeniu wynosi 0,1–1,1% [4–6]. Większość z nich pojawia się w ciągu pierwszych 48 h i zwykle nie prowadzi do trwałych ubytków. Znacznie większy odsetek klinicznie niemych udarów stwierdza się w badaniu metodą rezonansu magnetycznego, który wynosi 7,9–33,3% [7–10]. Już samo przejście cewnikiem przez przegrodę międzyprzedsionkową wiąże się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się skrzepliny na cewniku [11, 12]. Przepłukanie systemu heparyną o stężeniu 1000 j./cm<sup>3</sup> znacznie redukuje ryzyko tworzenia się skrzepin na koszulce transseptalnej [13]. W badaniach klinicznych: prospektywnym randomizowanym wieloośrodkowym i nierandomizowanym jednoośrodkowym stwierdzono, że odsetek niemych klinicznie udarów był największy w przypadku nieprzepłukiwanych elektrod ablacyjnych, mniejszy w przepłukiwanych, a najmniejszy w krioablacji (odpowiednio: 33,3–38,9% vs. 7,4–8,3% vs. 4,3–5,6%) [10, 14]. Bezobjawowe udary, chociaż nie powodują zauważalnych deficytów, to jednak mogą sprzyjać rozwojowi demencji

i zaburzeń neuropsychologicznych. Należy także pamiętać, że choć 3-tygodniowa terapia przy użyciu NOAC zmniejsza do 1,6–6,3% występowanie skrzeplin w obrębie lewego przedsionka, lecz nie wyklucza ich obecności. Dlatego u wszystkich chorych przed planowanym zabiegiem ablacji AF należy wykonać echokardiograficzne badanie przezprzełykowe — potwierdzenie obecności skrzeplin stanowi przeciwwskazanie do wykonania zabiegu ablacji.

Dbłość o utrzymanie właściwej antykoagulacji w trakcie zabiegu ablacji AF jest zatem warunkiem *sine qua non* ograniczenia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W obu powyższych cytowanych dokumentach, opublikowanych w ubiegłym roku, zaleca się w okresie okołoblabacyjnym utrzymanie terapii antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) oraz uzupełnienie antykoagulacji w czasie procedury o heparynę niefrakcjonowaną w celu utrzymania czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) w zakresie 300–400 s. W obydwu opracowaniach dość powściągliwie odniesiono się do sposobu postępowania w okresie okołoblabacyjnym u chorych długotrwale leczonych NOAC, wskazując na niewielką liczbę danych literaturowych. Tegoroczny dokument EHRA (który został dokładnie omówiony w niniejszym suplemencie), powołując się na publikacje z ostatnich 2 lat dotyczące dabigatranu (nie były dostępne prace dotyczące wykonywania ablacji u chorych leczonych przewlekłe inhibitorami czynnika Xa), wskazuje na możliwość równie bezpiecznego przeprowadzenia tej procedury, jak u chorych leczonych VKA zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, o ile, w przypadku NOAC, zastosuje się strategię pomostowej antykoagulacji z następnym wznowieniem leczenia za pomocą NOAC.

W badaniach porównujących dabigatran z warfaryną w okresie okołoblabacyjnym stosowano różne protokoły dawkowania leków.

W jednym wieloośrodkowym, obserwacyjnym badaniu, do którego włączono 290 pacjentów leczonych warfaryną lub dabigatranem ( $2 \times 150$  mg), przerywano terapię tym ostatnim w dniu ablacji i włączono już po 3 h od zabiegu [15]. W grupie stosującej dabigatran stwierdzono istotnie częstsze występowanie powikłań krwotocznych (14% vs. 6%;  $p < 0,031$ ), w tym także dużych krwawień (6% vs. 1%;  $p = 0,019$ ). Nie zanotowano istotnych różnic między grupami dotyczących częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W innych badaniach w grupach leczonych dabigatranem lub warfaryną wykazano podobny odsetek zarówno powikłań zakrzepowo-zatorowych (zwykle bardzo niski), jak i krwotocznych. W badaniu Kaseno i wsp. [16] wzięło udział 211 osób leczonych przed ablacją warfaryną (pod kontrolą INR 2–3) lub dabigatranem ( $2 \times 110$  mg). W tym ostatnim przypadku lek po raz ostatni był przyjmowany wieczorem w przeddzień zabiegu i ponownie włączany rano następnego dnia po ablacji. Śródzabiegowe dawkowanie heparyny było zgodne z obowiązującymi zaleceniami. W żadnej grupie nie wystąpił jawny klinicznie udar mózgu. Wśród chorych,

u których wykonano badanie metodą rezonansu magnetycznego, stwierdzono po jednym przypadku bezobjawowego udaru mózgu. Odsetek wszystkich powikłań krwotocznych był istotnie mniejszy w grupie leczonej dabigatranem (4,5% vs. 12,9%;  $p < 0,05$ ). Wadami tego badania było to, że było ono retrospektywne i niezaślepienie.

W kolejnej próbie zaproponowano zupełnie inny schemat postępowania, zarówno w grupie stosującej warfarynę, jak i dabigatran [17]. Warfarynę odstawiano 5 dni przed ablacją, a 3 dni przed zabiegiem włączano enoksaparynę w dawce  $2 \times 1$  mg/kg, której ostatnią dawkę pacjenci otrzymywali 24 h przed rozpoczęciem procedury. W grupie otrzymującej dabigatran lek odstawiano minimum 36 h przed zabiegiem (gdy  $GFR > 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a nawet 60 h (gdy  $GFR < 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). W czasie zabiegu w obydwu grupach podawano heparynę niefrakcjonowaną w celu osiągnięcia docelowej wartości czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT, *activated clotting time*) = 225 s. Bezpośrednio po ablacji chorzy otrzymywali enoksaparynę w dawce 0,5/kg, powtarzanej po 12 h. Dabigatran włączano ponownie 22 h po ablacji. W badaniu tym w obu grupach nie stwierdzono w okresie okołozabiegowym, aż do 30. doby po procedurze, ani powikłań zakrzepowo-zatorowych, ani krwotocznych.

W kolejnym badaniu, z kontrolą przypadków (*case control*), ostatnią dawkę dabigatranu pacjenci przyjmowali rano w przeddzień ablacji. Lek włączano ponownie po 4 h po zabiegu. W porównaniu z grupą lezoną warfaryną zgodnie ze wskazaniami nie wykazano różnic zarówno w zakresie częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych (0% w każdej z grup), jak i krwotocznych (4,7% vs. 5,4%;  $p = NS$ , odpowiednio w grupie stosującej dabigatran i warfarynę) [18].

Podobnie brak różnic w częstości powikłań krwotocznych zaobserwowano w innej retrospektywnej próbie porównującej rokowanie chorych leczonych przed ablacją warfaryną lub dabigatranem. Niestety, w metodologii badania autorzy nie podali czasu zaprzestania podawania doustnych leków przeciwkrzepliwych, informując, że kolejne dawki leków pacjenci otrzymali wieczorem w dniu ablacji [19]. Ponadto w badaniach zaobserwowano niższe wartości ACT i dłuższy czas do momentu uzyskania pierwszej wartości ACT  $> 300$  s u osób leczonych przed ablacją dabigatranem w porównaniu z warfaryną [19, 20].

Na podstawie danych z piśmiennictwa wydaje się, że zabiegi ablacji mogą być bezpiecznie wykonywane u chorych długotrwale leczonych dabigatranem. Należy jednak zachować odpowiedni odstęp między podaniem ostatniej dawki leku a zabiegiem ablacji (zwykle 24 h) i ponownie niezbyt szybko powracać do tej terapii (zazwyczaj po upływie 6–12 h). Nadal bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy leczenie pomostowe z dłuższą przerwą okołozabiegową w przyjmowaniu dabigatranu jest bezpieczniejsze, gdyż wielu ekspertów wskazuje, że zamiana leków przeciwkrzepliwych przed zabiegiem i po nim wiąże się ze wzrostem liczby powikłań.

## IMPLANTACJA KARDIOLOGICZNYCH URZĄDZEŃ WSZCZEPIALNYCH

Dotychczasowe zalecenia dotyczące postępowania okołozabiegowego w zakresie elektroterapii u chorych długotrwale leczonych doustnymi antykoagulantami są krytykowane. Wydaje się, że jesteśmy w przededniu dramatycznej zmiany poglądów w tym zakresie — kilka słów na ten temat w dalszej części komentarza.

W obecnym dokumencie pewnym zaskoczeniem jest zaliczenie implantacji urządzeń wszczepialnych do kategorii zabiegów o niskim ryzyku krwawienia. Pozostaje to w wyraźnej sprzeczności z zaleceniami *American College of Chest Physicians* z 2012 r. [21]. Autorzy dokumentu podkreślają, że implantacja urządzeń wiąże się z niskim ryzykiem krwawienia, ale tylko u pacjentów, którzy nie otrzymują doustnych antykoagulantów lub heparyny w okresie leczenia pomostowego. Przyjmowanie takich leków powoduje wzrost ryzyka krwawienia okołoperacyjnego wynikającego z zagrożenia krwawieniem z naczyń uszkodzonych w trakcie rozdzielania warstw międzypowięziowych, przy braku możliwości koagulacji naczyń czy założenia szwu na przeciwległe tkanki w czasie tworzenia kieszeni dla urządzenia. O strategii postępowania ma decydować ryzyko zakrzepowo-zatorowe oceniane na podstawie wskazań do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego i dodatkowych parametrów klinicznych (osoby zainteresowane szczegółami odsyłam do dokumentu źródłowego). W przypadku chorych obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zaleca się wstrzymanie podawania warfaryny, terapię pomostową heparynami drobnocząsteczkowymi, która jest stosowana do rana dnia poprzedzającego zabieg, oraz powrót do leczenia warfaryną w dniu zabiegu lub następnego dnia (12–24 h po procedurze). Jako alternatywę dla takiego postępowania proponuje się obecnie wykonywanie zabiegów z zakresu implantacji stymulatorów i ICD bez przerywania doustnej antykoagulacji. Drobnocząsteczkowe heparyny podawane w okresie okołoperacyjnym są postrzegane jako jedna z głównych przyczyn powikłań krwotocznych tych zabiegów — zwłaszcza krwiaków kieszonki. Bardzo istotną przesłanką do przyjęcia nowych rozwiązań są wyniki badania BRUISE CONTROL, przerwano przedwcześnie ze względu na istotnie większą częstość pojawienia się krwiaka kieszonki w grupie chorych, u których przerwano długotrwałe leczenie warfaryną przed zabiegiem i wprowadzono terapię pomostową heparynami drobnocząsteczkowymi w porównaniu z grupą pacjentów, u których kontynuowano leczenie przeciwkrzepliwie za pomocą VKA (średnia wartość INR w tej grupie wynosiła 2,3) [22].

W dwóch badaniach oceniano częstość występowania powikłań okołozabiegowych u chorych leczonych dabigatranem. W pierwszym (analiza retrospektywna badania RELY) aż u 4591 pacjentów w okresie obserwacji wykonano przynajmniej jedną procedurę inwazyjną [23]. Chorzy ci stanowili 24,7% osób stosujących dabigatran 2 × 110 mg,

25,4% — dabigatran 2 × 150 mg i 25,9% — warfarynę. U 10,3% z nich procedurą inwazyjną był zabieg implantacji lub wymiany stymulatora albo ICD. Leczeniu pomostowemu heparyną poddano 15,3%, 17,0% i 28,5% pacjentów leczonych odpowiednio: dabigatranem 2 × 110 mg, dabigatranem 2 × 150 mg i warfaryną. Nie stwierdzono co prawda różnic między grupami w odsetku powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych, jednak w przypadku nagłych wskazań do zabiegu, jeżeli ostatnia dawka badanego leku została podana w okresie krótszym niż 48 h przed procedurą, to odsetek powikłań krwotocznych był o 65% niższy w grupach stosujących dabigatran. Przewaga dabigatranu była jeszcze bardziej widoczna w grupie, która otrzymała ostatnią dawkę leku w ostatnich 24 h przed zabiegiem (82% i 55% redukcji dużych krwawień, odpowiednio dla dabigatranu 2 × 110 mg i dabigatranu 2 × 150 mg). W drugim prospektywnym badaniu obserwacyjnym, niestety obejmującym małą grupę 25 chorych, oceniano bezpieczeństwo dabigatranu w okresie okołozabiegowym. Przeważająca większość pacjentów otrzymywała dabigatran w dawce 2 × 150 mg [24]. Ostatnią dawkę leku podawano średnio 16 h przed zabiegiem, natomiast ponowne włączenie leku następowało ok. 17 h po zabiegu. Aż u 11 (44%) chorych nie przerwano stosowania dabigatranu. W okresie hospitalizacji nie stwierdzono żadnych powikłań krwotocznych ani zakrzepowo-zatorowych (wynik godny pozazdroszczenia!), natomiast w okresie 30-dniowej obserwacji u 1 chorego zaobserwowano mały epizod krwotoczny (pacjent stosował dodatkowo podwójną terapię przeciwplatekową i nie przerwano u niego podawania dabigatranu w okresie okołozabiegowym).

Nowe doustne leki przeciwkrzepliwie charakteryzują się względnie krótkim czasem do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, który wynosi 1–4 h. Okres półtrwania to ok. 12 h. Przy podejmowaniu decyzji o postępowaniu okołozabiegowym należy uwzględnić te wartości. Dwanaście godzin po przyjęciu ostatniej dawki leku wciąż wykazuje on 50% aktywności, wydaje się zatem uzasadnione odstawienie go na 24 h przed zabiegiem (lub jeszcze wcześniej u chorych z upośledzoną funkcją nerek) czy nawet 48 h w przypadku operacji o dużym ryzyku krwawienia. Ponowne włączenie leku może nastąpić wcześniej po zabiegu, pod warunkiem upewnienia się, że uzyskano pełną hemostazę, co jednak nie jest możliwe w przypadku większości procedur chirurgicznych, w których zaleca się przywrócenie pełnej antykoagulacji po 48–72 h. Biorąc pod uwagę bardzo szybki czas początku działania tych leków, wydaje się zasadne wprowadzenie ich dopiero w drugiej dobie po zabiegu lub nawet później. U wybranych chorych obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym można rozważyć podanie dwóch dawek enoksaparyny w ilości 0,5 mg/kg następnego dnia po zabiegu (rano i wieczorem). Oczekujemy nowych badań oceniających bezpieczeństwo NOAC (szczególnie innych niż dabigatran) w czasie zabiegów implantacji stymulatorów i ICD,

z ustalonym jednolitym sposobem postępowania, a jeszcze bardziej perspektywnych badań porównujących te metody ze schematem, w którym utrzymuje się okołozabiegowo stałe dawkowanie warfaryny.

Szerokie omówienie dokumentu EHRA stanowi niewątpliwie cenny „praktyczny przewodnik” dla lekarzy, którzy już lub dopiero zamierzają stosować w leczeniu swoich pacjentów NOAC, zwłaszcza w okresie zdobywania własnych doświadczeń.

**Konflikt interesów:** Honoraria wykładowe, udział w kongresowych sesjach satelitarnych Boehringer Ingelheim.

### Piśmiennictwo

- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013; 15: 625–651.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–2747.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace*, 2012; 14: 528–606.
- Hunter RJ, McCreedy J, Diab I et al. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with lower risk of stroke and death. *Heart*, 2012; 98: 48–53.
- Hussein AA, Martin DO, Saliba W et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation under therapeutic international normalized ratio: a safe and efficacious periprocedural anticoagulation strategy. *Heart Rhythm*, 2009; 6: 1425–1429.
- Hoyt H, Bhonsale A, Chilukuri K et al. Complications arising catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors. *Heart Rhythm*, 2011; 8: 1869–1874.
- Schrickett JW, Lickfett I, Lewalter T et al. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*, 2010; 12: 52–57.
- Gaita F, Caponi D, Pianelli M et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circ*, 2010; 122: 1667–1673.
- Neumann T, Kuniss M, Conradi G et al. MEDAFI-Trial (Micro-embolisation during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoablation technique vs radiofrequency energy. *Europace*, 2011; 13: 37–44.
- Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation techniques in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 681–688.
- Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, Herrmann HC. Clinical use of AcuNav diagnostics ultrasound catheter imaging during left heart radiofrequency ablation and transcatheter closure procedure. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002; 15: 1301–1308.
- Okuyama Y, Kashiwase K, Mizuno H et al. Development of thrombus on a transseptal catheter in the left atrium during attempted electrical pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*, 2006; 8: 191–192.
- Maleki K, Mohammadi R, Hart D et al. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal catheter: incidence, treatment, and prevention. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005; 16: 561–565.
- Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011; 22: 961–968.
- Lakkiereddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1168–1174.
- Kaseno K, Naito S, Nakamura K et al. Efficacy and safety of periprocedural dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J*, 2012; 76: 2337–2342.
- Winkle RA, Mead RH, Engel G et al. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012; 23: 264–268.
- Kim A-S, She F, Jongnarangsin K et al. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2013; 10: 483–489.
- Snipelisky D, Kauffman C, Prussak K et al. A comparison of bleeding complications post-ablation between warfarin and dabigatran. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012; 35: 29–33.
- Konduru SV, Cheema AA, Jones P et al. Differences in intraprocedural ACTs with standardized heparin dosing during catheter ablation for atrial fibrillation in patients treated with dabigatran vs patients on uninterrupted warfarin. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012; 35: 227–284.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative management of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012; 141 (suppl.): e326S–e350S.
- Birne DH, Healey JS, Wells GA et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *NEJM*, 2013; 368: 2084–2093.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circ*, 2012; 126: 343–348.
- Rowley CP, Bernard ML, Brabham WW et al. Safety of continuous anticoagulation with dabigatran during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol*, 2013; 111: 1165–1168.