

非弁膜症性心房細動における抗凝固療法のガイドライン改訂

篠原徹二, 高橋尚彦*

Revised guidelines for anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation

Tetsuji SHINOHARA, Naohiko TAKAHASHI

要約：心房細動患者に対する抗凝固療法において、①塞栓症のリスク評価、②周術期の抗凝固療法、③虚血性心疾患を合併した心房細動患者に対する抗血栓療法、④出血時の対応に関するガイドラインの追記・変更が行われた。①では、生体弁患者は「非弁膜症性」として扱われ、一般的な非弁膜症性心房細動患者に対するワルファリンは年齢に関わらず INR1.6~2.6 が推奨となった。②では、手技の出血リスクに応じて抗凝固薬の休薬は不要、可能なら避ける、休薬する、が明記された。③では、冠動脈ステント留置2週以降は、アスピリンを中止して抗凝固薬と P2Y12 受容体拮抗薬との2剤併用療法を標準治療として行い、慢性期（1年以降）では抗凝固薬の単剤投与を標準治療として行うこととなった。④では、直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants: DOAC）内服中の場合、軽度では「経過観察、DOAC 1回もしくは1日分の休薬」、中等度から重度では「休薬、活性炭投与、止血、輸液、十分な降圧、中和」を適宜行うとされた。

Key words: Anticoagulation therapy, Atrial fibrillation, CHADS₂ score, DOAC, Warfarin

はじめに

不整脈に対する薬物治療における最近の大きな変化として2点が挙げられる。一つは、不整脈に対する薬物治療の目的（ゴール）の変化である。カテーテルアブレーション治療の進歩による根治率の向上と、致死性不整脈に伴う突然死の予防治療における植込み型除細動器の優位性が多くの大規模臨床試験から報告されたことによって、抗不整脈薬の使用目的として、不整脈の停止や発症予防ではなく、患者の予後や生活の質（QOL）の改善が重要視されるようになった。もう一つは、直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants: DOAC）の普及によって、心房細動に対する抗凝固療法が大きく変化したことである。このような現状を踏まえて、2020年3月に日本循環

器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドラインとして、「2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」が発表された¹⁾。心房細動に対する抗凝固療法に関しては、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）」²⁾ 以来の改訂であり、この約7年の期間に発表されたエビデンスを加えて、①塞栓症のリスク評価、②周術期の抗凝固療法、③虚血性心疾患を合併した心房細動患者に対する抗血栓療法、④出血時の対応において追記や変更が行われた（表1）。本稿では、非弁膜症性心房細動に対する抗凝固療法の変更点を中心に述べていく。

1. 塞栓症のリスク評価における変更点

1) 僧帽弁置換術の生体弁患者

弁膜症性心房細動患者では、DOACの有効性および安全性は証明されていないため、ワルファリンを用いた抗凝固療法が必要である。2013年版ガイドラインにおいては²⁾、ウシやブタを用いた生体弁を「弁膜症性」として扱っていた。近年、生体弁手術後の

*責任者連絡先：

大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座
〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地
Tel: 097-586-6166, Fax: 097-586-6038
E-mail: takanao@oita-u.ac.jp

表1 2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドラインにおける主な変更点

①塞栓症のリスク評価において

- ✓ 僧帽弁置換術後患者のうち、生体弁患者は「非弁膜症性」として扱われるようになった。
- ✓ CHADS₂スコア1点以上で全てのDOACが「推奨」となった。
- ✓ 非弁膜症性心房細動患者に対するワルファリンは年齢に関わらずINR1.6~2.6でコントロールする（血栓塞栓症の高リスク患者は除く）。
- ✓ CHADS₂スコア因子以外の考慮すべきその他リスクとして、「持続性・永続性心房細動」,「腎機能障害」,「低体重（≤50 kg）」,「左房径（>45 mm）」が追加された。

②周術期の抗凝固療法において

- ✓ 出血の低リスク手技では「抗凝固薬の休薬は不要」、中リスク手技では「抗凝固薬休薬を可能なら避ける」、高リスクでは「抗凝固薬を休薬する」が明記された。
- ✓ ワルファリンおよびDOAC休薬時のヘパリン置換は推奨クラスIIb, Minds推奨グレードC2（科学的根拠がなく、行わないよう勧められる）とされた。

③虚血性心疾患を合併した心房細動患者に対する抗血栓療法において

- ✓ 冠動脈ステント留置患者における周術期（2週間以内）以降は、アスピリンを中止して抗凝固薬とP2Y₁₂受容体拮抗薬との2剤併用療法を標準治療として行う。
- ✓ 冠動脈ステント留置後慢性期（1年以降）では抗凝固薬の単剤投与を標準治療として行う。

④出血時の対応において

- ✓ DOAC内服中の場合、軽度では「経過観察、DOAC1回もしくは1日分の休薬」、中等度から重度では「休薬、活性炭投与、止血、輸液、十分な降圧、中和」を適宜行う。
- ✓ DOACの中和は、ダビガトランではイダルシズマブ、Xa阻害薬ではandexanet alfa（2020年6月現在未承認）、および全てのDOACに対してプロトロンビン複合体製剤/遺伝子組換え第VII因子製剤（いずれも保険適用外）を用いる。

心房細動患者を対象としたDOACの使用成績が複数報告された^{3,4)}。いずれも少数例の報告ではあるが、血栓症予防効果についてはDOACとワルファリンは同等であった。このことを踏まえて、今回のガイドラインにおいて生体弁は「非弁膜症性」扱いになった。その結果、僧帽弁狭窄症および機械弁置換術後のみが「弁膜症性」扱いとなり、それ以外はすべて「非弁膜症性心房細動」として差し支えないことになった。

2) CHADS₂スコア1点以上で全てのDOACが「推奨」

欧米では、心原性塞栓症のリスク評価としてCHA₂DS₂-VAScスコアが用いられている。今回のガイドライン改訂においては、様々なディスカッションの結果、前回同様、CHADS₂スコアがリスク評価として用いられることになった。この主な理由は、CHADS₂スコアはCHA₂DS₂-VAScスコアと比較して簡便であること、および本邦で実施された代表的な

3つの心房細動レジストリー研究（J-RHYTHM Registry, Fushimi AF Registry, Shinken Database）の統合解析⁵⁾において、CHA₂DS₂-VAScスコアで追加される「年齢（65~74歳）、血管疾患、女性」は有意な危険因子ではなかったためである。ちなみにCHADS₂スコアは、①心不全、②高血圧、③年齢（≥75歳）、④糖尿病、⑤脳卒中または一過性脳虚血発作（transient ischemic attack: TIA）の既往（各1点、脳卒中/TIAは2点）から構成されている（表2）。そして、スコア0点を低リスク、1点を中等度リスク、2点以上を高リスクとしている。2013年版ガイドラインでは、CHADS₂スコア1点（中等度リスク）の患者に対する抗凝固療法においてリバーロキサバンとエドキサバンはエビデンス不足のために「考慮可」であった。今回改訂されたガイドラインでは他のDOACと同様に「推奨」となり、CHADS₂スコア1点以上ですべてのDOACが「推奨」となった。表3

表2 CHADS₂スコア

危険因子		スコア
C	Congestive heart failure 心不全	1
H	Hypertension 高血圧	1
A	Age ≥ 75y 年齢 (75 歳以上)	1
D	Diabetes mellitus 糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA 脳卒中/TIA の既往	2

文献 19 より引用改変

にワルファリンと DOAC のメリットとデメリットを示す。DOAC はワルファリンと比較して、効果が同等以上で、頭蓋内出血の発生率が低く、食事制限がなく、他の薬剤との相互作用が少ないことから、心房細動患者の脳塞栓予防を新規に開始する際には、可能な限りワルファリンよりも DOAC を用いることが明記された (推奨クラス I)。表 4 に各 DOAC の特徴を示す。服薬回数が 1 日 1 回と 2 回のものがあり、減量基準がそれぞれ異なっていることに注意が必要である。

3) 非弁膜症性心房細動患者に対するワルファリンは年齢によらず、INR1.6~2.6 でコントロールする (血栓塞栓症の高リスク患者は除く)

2013 年版ガイドラインにおいては、非弁膜症性心房細動患者に対するワルファリンを用いた抗凝固療法 INR 管理目標は、70 歳以上の高齢者が INR1.6~2.6、70 歳未満の若年者が INR2.0~3.0 とされていた²⁾。しかし、実臨床においては若年者においても INR1.6~2.6 で管理される傾向があった。J-RHYTHM

レジストリーにおいて約 8,000 人の心房細動患者を対象に至適 INR の解析が行われ、高齢者と若年者の区別なく、INR1.6~2.6 が塞栓症と大出血を最小限とする至適治療域であることが確認された⁶⁻⁸⁾。この結果を踏まえて、脳梗塞既往のない一次予防かつそれほど高リスクでない (CHADS₂ スコア ≤ 2 点) 患者に対するワルファリン療法は、年齢に関係なく INR1.6~2.6 での管理が推奨に変更された。一方、脳梗塞既往を有する二次予防の患者やリスクの高い患者 (CHADS₂ スコア ≥ 3 点や担癌患者など) においては、従来と同様に 70 歳未満の患者の場合は INR2.0~3.0、そして 70 歳以上の高齢者の場合は INR1.6~2.6 での管理が推奨とされた。

4) CHADS₂ スコア因子以外に考慮すべきその他の危険因子

2013 年版ガイドラインでは²⁾、抗凝固療法施行の際に考慮可能な「その他の危険因子」として、心筋症、年齢 (65~74 歳)、および血管疾患 (心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、末梢動脈疾患) が挙げられていた。今回のガイドラインでは¹⁾、上記の危険因子に加えて、本邦のレジストリー研究 (Fushimi AF Registry, J-RHYTHM Registry)⁹⁻¹¹⁾ によって明らかにされた持続性・永続性心房細動、低体重 (≤ 50 kg)、腎機能障害、および左房径 (> 45 mm)¹²⁾ が新たに加えられた。そして、これらの「その他の危険因子」を用いた心原性塞栓症のリスク評価は、CHADS₂ スコアでカバーできないリスクを補うものとなっている。

表3 ワルファリンと DOAC のメリットおよびデメリット

	ワルファリン	DOAC
メリット	<ul style="list-style-type: none"> ✓ モニタリングができる ✓ 中和薬がある ✓ 1 日 1 回で良い ✓ 薬価が安い ✓ 以前より使い慣れている 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 効果がワルファリンと同等以上である ✓ 頭蓋内出血リスクがワルファリンより少ない ✓ 食事制限がない ✓ 薬物相互作用が少ない ✓ 頻回の採血が不要
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 薬物相互作用が多い ✓ 食事制限がある (納豆など) ✓ 頻回に採血が必要 ✓ 催奇形性の副作用がある 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 薬価が高い ✓ ダビガトランに対するイダルシズマブ以外の中和薬がない ✓ モニタリングが十分にはできない ✓ 保険適応が限られている (機械弁や僧帽弁狭窄症患者には使用できない)

表4 各DOACの用法・用量

分類	直接トロンビン阻害薬		Xa因子阻害薬	
一般名	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
商品名	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース	リクシアナ
効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制			
	— 静脈血栓塞栓症の治療・再発抑制			
服薬回数	1日2回	1日1回	1日2回	1日1回
通常1回量	150 mg	15 mg	5 mg	60 mg
減量1回量	110 mg	10 mg	2.5 mg	30 mg
減量基準 (ダビガトランは減量考慮基準)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ccr < 50 mL/min ✓ P糖蛋白阻害剤併用 ✓ 70歳以上 ✓ 消化管出血既往 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ccr < 50 mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 以下の2つ以上に該当 <ul style="list-style-type: none"> ・ 80歳以上 ・ 体重 60 kg 以下 ・ 血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 以下のいずれかに該当 <ul style="list-style-type: none"> ・ Ccr < 50 mL/min ・ P糖蛋白阻害剤併用 ・ 体重 60 kg 以下

2. 周術期の抗凝固療法における変更点

1) リスク手技別の抗凝固療法

抜歯や内視鏡処置時にワルファリンを中止した際に、脳梗塞および脳卒中を約1%発症することが報告されている^{13,14)}。このことから、歯科手術、通常消化管内視鏡検査、白内障手術、および体表面の手術については出血低リスク手技として、抗凝固薬を原則継続すべきとされた(推奨クラスI)。さらに、内視鏡的粘膜生検、経尿道的手術、緑内障や硝子体の手術、心臓デバイス植込み手術などは出血中リスク手技として、抗凝固薬を可能な限り内服継続すべきとされた(推奨クラスIIa)。一方、ポリペクトミー、内視鏡下粘膜下層剥離術(ESD)、経皮的ラジオ波焼灼術、肝生検、腎生検などは出血高リスク手技として、抗凝固薬を可能な限り休薬すべきとされた(推奨クラスIIa)。このうち、出血高リスクの消化器内視鏡手技(ポリペクトミー、内視鏡下粘膜下層剥離術など)のDOAC休薬については、当日朝休薬して翌日朝から再開すべきとされた(推奨クラスIIa)。

2) 抗凝固薬休薬時のヘパリン置換は推奨されない

これまで明らかなエビデンスがないにも関わらず、外科手術に際してはワルファリンを休薬してヘパリン置換することが経験的に行われていた。しかし、手術に際してヘパリン置換を行う群と行わない群で

比較したところ(BRIDGE試験)¹⁵⁾、血栓塞栓症の発症率には差がなく、大出血発症率はヘパリン置換群の方が有意に多かった。また、DOACにおいても同様の結果であった¹⁶⁾。このことを踏まえて、ワルファリンおよびDOACの休薬を要する出血高リスクの外科的手術・処置の際には、ヘパリン置換は不要とされた(推奨クラスIIb)。一方、僧帽弁狭窄症や機械弁置換術後および血栓塞栓症リスクが非常に高い患者(3ヵ月以内の脳梗塞の既往がある、CHADS₂ ≥ 4点など)においてはワルファリン休薬時のヘパリン置換は考慮すべきとされ、DOACの場合はヘパリン置換を考慮してもよいとされた。

3. 虚血性心疾患を合併した心房細動患者に対する抗血栓療法における変更点

心房細動患者における虚血性心疾患の合併は8~15%と比較的高く、実臨床においてしばしば遭遇する。経皮的冠動脈インターベンション(PCI)患者には低用量アスピリンとP2Y₁₂受容体拮抗薬の併用療法が一般に行われる。そのため、心房細動患者が急性心筋梗塞を発症した場合は、抗凝固薬にこれら2種類の抗血小板薬を加えた3剤併用療法が行われるが、出血リスクの増大が危惧される。2013年に公表されたWOEST試験¹⁷⁾では、PCI施行患者で心房細動に対して抗凝固療法が必要な患者において、ワ

周術期 (PCI施行2週間) : 3剤併用療法



PCI施行2週~3ヶ月 : 3剤併用療法 or 抗凝固薬とP2Y12受容体拮抗薬の2剤併用療法



PCI施行3ヶ月~1年 : 抗凝固薬とP2Y12受容体拮抗薬の2剤併用療法



PCI施行1年~ : 抗凝固薬単剤

図1 PCI術後の心房細動患者に対する抗凝固薬と抗血小板薬の標準的な使い方 (ガイドラインを参考に筆者が作成)

ルファリン+クロピドグレルの2剤併用療法は3剤併用療法と比較して、血栓症を増加させずに出血性イベントを減少させた。さらに、最近本邦で行われたAFIRE試験¹⁸⁾においては、PCIを施行して1年以降(慢性期)の心房細動患者に対して、リバーロキサバン単剤がリバーロキサバン+抗血小板薬単剤の2剤併用療法に比較して、出血イベントおよび虚血イベントともに有意に減少させた。これらの報告を踏まえて、心房細動患者に対してPCIを施行する際の推奨する抗血栓療法の薬剤選択および投与期間が作成された。周術期(2週間以内)は3剤併用療法とするが、その後は血栓リスクと出血リスクのバランスを評価したうえで標準治療として周術期(2週間)以降にアスピリンを中止し、抗凝固薬とP2Y12受容体拮抗薬の2剤併用療法にすることが推奨されている。ただし、血栓リスクがきわめて高いと判断された患者に限っては、3剤併用療法を医師の裁量で1~3ヵ月まで延長可能とした。そして、1年以上経過した際には、P2Y12受容体拮抗薬も中止して抗凝固薬単剤にすることを標準治療とし、血栓リスクの高い患者は、12ヵ月以上のOACとアスピリンあるいはP2Y12受容体拮抗薬の2剤併用療法の継続を考慮する、と記された(詳細については、2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドラインを参照 <https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>)。このガイドラインを参考にして、筆者はPCI術後の心房細動患者に対する抗凝固薬と抗血小板薬の標準的な使い方を図1のようにしている。

4. 出血時の対応における変更点

1) DOAC内服における出血時の対応

2013年版ガイドラインでは、ワルファリン内服における出血時の対応については記載されていたが、DOACについては、ダビガトランの中和薬であるイダルシズマブ(2016年に保険承認)がまだ使用できなかったこともあって記載されていなかった。今回のガイドラインでは、DOAC内服における出血時の対応が明記された。軽度では「経過観察、DOAC1回もしくは1日分休薬」、中等度から重度では「休薬、活性炭投与、止血、輸液、十分な降圧、中和(ダビガトランに対するイダルシズマブ)」となっている。ただし、たとえ軽度であっても重要臓器(脳や眼底など)の出血では、中等度から重度に準じて対応を考慮する。

2) ワルファリンおよびDOACの中和に関して

ワルファリンの中和には、プロトロンビン複合体製剤、新鮮凍結血漿、ビタミンKの投与が行われる。急速是正にはプロトロンビン複合体製剤とビタミンKの併用投与が勧められる。一方、DOACについては、ダビガトランではイダルシズマブ、Xa阻害薬ではandexanet alfa(2020年6月現在未承認)、および全てのDOACに対してはプロトロンビン複合体製剤/遺伝子組換え第VII因子製剤(いずれも保険適用外)を用いる。

5. まとめ

2020年3月に発表された不整脈薬物治療ガイドラ

インは、2013年版ガイドライン以降に新たに報告されたエビデンスをもとに改訂が行われた。本稿では心房細動に対する抗凝固療法についての変更点を中心に述べた。社会の高齢化に伴って本邦の心房細動患者数は年々増加しており、実臨床において高頻度に遭遇する疾患である。そして、ワルファリンやDOACといった抗凝固薬は心房細動に伴う脳塞栓症の発症予防には不可欠な薬剤である。しかし、これらの抗凝固薬は脳出血を含めた出血イベントを起こしやすい薬物であり、エビデンスに基づいた適切な薬剤選択およびリスク管理が必要とされる。今回改訂されたガイドラインを、安全で効果的な抗凝固療法実践の一助にいただければ幸いである。

著者全員の利益相反（COI）の開示：

高橋尚彦：講演料・原稿料など（第一三共、バイエル薬品、ブリストルマイヤーズ、日本ベーリンガーインゲルハイム、トーアエイヨー、ファイザー）、臨床研究（治験）（第一三共）、研究費（受託研究、共同研究、寄付金等）（小野薬品）

篠原徹二：本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) 日本循環器学会／日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン。
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012年度合同研究班報告）：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）。
- 3) Durães AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, Albuquerque FP, de Bulhões FV, de Souza Fernandes AM, Aras R: Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: DAWA Pilot Study. *Drugs R D* **16**: 149–154, 2016.
- 4) Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, Gajjar M, Kruse J, Meyers S, Passman R: Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol* **105**: 268–272, 2016.
- 5) Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, Atarashi H, Akao M, Ogawa H, Inoue H: Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy—pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. *Circ J* **79**: 432–438, 2015.
- 6) Inoue H, Okumura K, Atarashi H, Yamashita T, Origasa H, Kumagai N, Sakurai M, Kawamura Y, Kubota I, Matsumoto K, Kaneko Y, Ogawa S, Aizawa Y, Chinushi M, Kodama I, Watanabe E, Koretsune Y, Okuyama Y, Shimizu A, Igawa O, Bando S, Fukatani M, Saikawa T, Chishaki A; J-RHYTHM Registry Investigators: Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* **77**: 2264–2270, 2013.
- 7) Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Atarashi H, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators: Warfarin anticoagulation intensity in Japanese nonvalvular atrial fibrillation patients: A J-RHYTHM Registry analysis. *J Cardiol* **65**: 175–177, 2015.
- 8) Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T; J-RHYTHM Registry Investigators: Target intensity of anticoagulation with warfarin in Japanese patients with valvular atrial fibrillation—subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* **79**: 325–330, 2015.
- 9) Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Ogawa H, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GY, Akao M: Incidence of stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke* **46**: 3354–3361, 2015.
- 10) Hamatani Y, Ogawa H, Uozumi R, Iguchi M, Yamashita Y, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Morita S, Akao M: Low body weight is associated with the incidence of stroke in atrial fibrillation patients—insight from the Fushimi AF Registry. *Circ J* **79**: 1009–1017, 2015.
- 11) Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H; J-RHYTHM Registry Investigators: Impact of creatinine clearance on outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation: A subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* **4**: 59–68, 2018.
- 12) Hamatani Y, Ogawa H, Takabayashi K, Yamashita Y, Takagi D, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GY, Akao M: Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci Rep* **6**: 31042, 2016.
- 13) Wahl MJ: Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* **158**: 1610–1616, 1998.
- 14) Blacker DJ, Wijdicks EF, McClelland RL: Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* **61**: 964–968, 2003.
- 15) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators: Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **373**: 823–833, 2015.
- 16) Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, Noack H, Oldgren J, Reilly P, Spyropoulos AC, Wallentin L, Connolly SJ: Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemostasis* **113**: 625–632, 2015.

-
- 17) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **381**: 1107–1115, 2013.
- 18) Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* **381**: 1103–1113, 2019.
- 19) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* **285**: 2864–2870. 2001.