

Ulrich J. Sachs¹

Perioperatives Gerinnungsmanagement bei Patienten unter oraler Antikoagulation

Perioperative management of trauma patients on oral anticoagulants

Zusammenfassung: Der Anteil an Patienten, die orale Antikoagulanzen einnehmen, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Voraussetzung für ihre operative Versorgung nach einer Unfallverletzung ist die Wiederherstellung einer adäquaten Gerinnungssituation. Der klinisch vertretbare zeitliche Abstand zwischen Unfallereignis und operativem Eingriff ist für das optimale Vorgehen entscheidend. Postoperativ bedürfen Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, oft einer Überbrückung mit einem niedermolekularen Heparin, während Patienten, die ein direktes orales Antikoagulans einnehmen, meist mit diesem weiterbehandelt werden können. Im Interesse der Patienten sollten klinikerne Handlungsempfehlungen etabliert werden, zu denen diese Übersicht eine erste Orientierung geben will.

Schlüsselwörter: direkte orale Antikoagulanzen, DOAK, VKA, Vitamin-K-Antagonisten, perioperativ, Gerinnungsmanagement

Zitierweise

Sachs UJ: Perioperatives Gerinnungsmanagement bei Unfallverletzten unter oraler Antikoagulation. OUP 2018; 7: 140–144 DOI 10.3238/oup2018.0140–0144

Summary: The number of patients on oral anticoagulants increases with age. Following trauma, reconstitution of an adequate hemostasis is required prior to surgery. It is the available time frame between the accident and the appropriate surgical approach, which defines the optimal strategy for anticoagulant reversal. After surgery, many patients, who were on vitamin K antagonists, will require bridging anticoagulation with low-molecular weight heparin. Patients, who were on direct oral anticoagulants, in contrast, may often restart taking their initial medication shortly after surgery. It is in our patients' interest to establish institutional recommendations; this article aims to provide initial guidance.

Keywords: direct oral anticoagulants, DOAC, VKA, vitamin K antagonists, perioperative period, coagulation management

Citation

Sachs UJ: Perioperative management of trauma patients on oral anticoagulants. OUP 2018; 7: 140–144 DOI 10.3238/oup2018.0140–0144

Einleitung

Mit zunehmendem Lebensalter steigt der Anteil an Patienten, die Medikamente mit dem Ziel erhalten, das Auftreten oder Wiederauftreten von thromboembolischen Ereignissen zu vermeiden. Zu den klassischen Indikationen für eine solche Antikoagulation gehören Vorhofflimmern, zurückliegende thromboembolische Ereignisse im venösen oder arteriellen Stromgebiet sowie der mechanische Herzklappenersatz. Voraussetzung für eine operative Versorgung bei diesen Patienten ist die Wiederherstellung einer adäquaten Hä-

mostase [6, 12]. Dieses Ziel kann in Abhängigkeit von der ursprünglichen Indikation zur Gerinnungshemmung, dem zur Prophylaxe eingesetzten Medikament und dem verfügbaren Zeitfenster zwischen dem Unfallereignis und dem Eingriff auf verschiedenen Wegen erreicht werden. Mit der teilweisen oder vollständigen Wiederherstellung der Hämostase werden die Patienten einem erhöhten Thromboembolierisiko ausgesetzt, das für den Eingriff in Kauf genommen werden muss. In der postoperativen Phase ist in der Regel die zeitnahe Wiederaufnahme der Antikoagulation indiziert. Kann diese nicht unmittel-

bar mit dem ursprünglichen Medikament erfolgen und ist vorübergehend eine alternative Antikoagulation erforderlich, bevor auf das ursprüngliche Präparat zurückgegriffen werden kann, wird im klinischen Alltag der Begriff bridging verwendet.

Vitamin-K-Antagonisten

Die mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) behandelten Patienten stellen zurzeit (noch) den Großteil der dauerhaft oral antikoagulierten Patienten dar. VKA gehören zur Gruppe der Coumarinderi-

¹ Zentrum für Transfusionsmedizin und Hämotherapie, Marburg

Parameter	VKA	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban Edoxaban
Einfluss auf Laborwerte der Gerinnung				
Quick	---	-	--	-
INR	+++	+	++	+
aPTT	(-)	++	(+)	(+)
Thrombinzeit	O	++++	O	O
Anti-Xa-Einheiten	O	O	+++	+++
Analytik im Notfall				
empfohlener „Suchtest“ ¹	Quick (INR)	Thrombinzeit	Anti-Xa	Anti-Xa
spezifischer Test verfügbar?	ja	ja	ja	ja

¹ Ist aktuell VKA/DOAK im Plasma?

Tabelle 1 Labordiagnostik bei VKA und DOAK

vate. Sie inhibieren in der Leberzelle die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sodass diese biologisch inaktiv sind. In der Gerinnungsanalytik zeigt sich eine erniedrigte Thromboplastinzeit nach Quick (kurz „Quickwert“); die daraus errechnete, zwischen verschiedenen Laboren vergleichbare international normalized ratio (INR; Referenzbereich ca. 0,8–1,2) ist dabei erhöht (Tab. 1). Der INR-Zielwert für Patienten mit mechanischen Herzklappen liegt bei 2,5–3,5; Patienten mit Vorhofflimmern oder nach Thromboembolie werden auf eine INR von 2,0–3,0 eingestellt. Für die meisten unfallchirurgischen Eingriffe ist erst ab einer INR < 1,5 mit einer ausreichenden Hämostase zu rechnen.

VKA haben eine lange Wirkdauer, das in Deutschland häufig eingesetzte Phenprocoumon hat eine mittlere Ausklingzeit von 6,5 Tagen, sodass reines Abwarten in der Traumatalogie keine Option darstellt (Abb. 1).

Wenn ein Zeitfenster von bis zu 48 Stunden zum Eingriff ausgenutzt werden kann, ist die Gabe von Vitamin K Mittel der ersten Wahl [11]. Zur Umgehung einer möglichen enteralen Resorptionsstörung beim älteren Patienten empfiehlt sich die intravenöse Gabe von 5–20 mg Vitamin K [1, 11]. Bei Patienten, die unter der Einnahme von Phenprocoumon im INR-Zielbereich liegen, kann mit dieser einmaligen Gabe von Vitamin K binnen 24 h eine für den Ein-

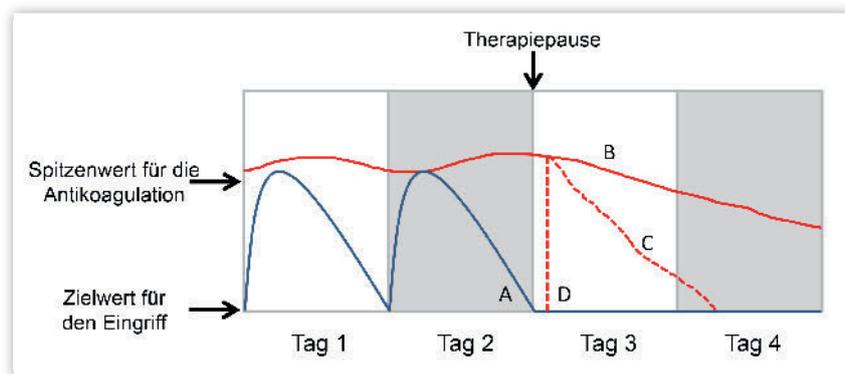


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Hämostasekapazität unter der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (VKA; rot) und direkten oralen Antikoagulantien (DOAK; blau). Bei der Einnahme von DOAK zeigt sich eine „on/off“-Kinetik. Bei hier beispielhaft gewählter Einnahme einmal täglich morgens (Tag 2) wird rasch der Spitzewert erreicht, danach fällt die Konzentration ab und liegt am nächsten Morgen vor Einnahme der nächsten Tablette nahe null („A“ im Diagramm). Zu diesem Zeitpunkt oder, bei blutungskritischen Eingriffen, nach Pause von einem weiteren Tag, ist der Patient OP-fähig. Im Gegensatz dazu bleibt bei der Einnahme von VKA der Spitzewert im steady state nahezu durchgehend gleich (rote Linie). Eine Therapiepause führt nur zu einem langsamem Abklingen der Wirkung („B“). Durch die Gabe von Vitamin K („C“, gestrichelte rote Linie) kann der Effekt beschleunigt werden. Im Notfall („D“) hebt die Gabe von PPSB die Wirkung sofort auf. Siehe auch Text für weitere Einzelheiten.

griff ausreichende Hämostase erreicht werden (Abb. 1).

Muss die Wirkung von VKA rasch aufgehoben werden, wird Prothrombin-komplex-Konzentrat (PPSB) verwendet, das alle Vitamin-K-abhängig synthetisierten Gerinnungsfaktoren (F II, F VII, F IX, F X) enthält [13]. Die Wirkung von PPSB tritt sofort ein und hält mehrere Stunden an. Limitierend ist die kurze

Halbwertszeit des Gerinnungsfaktors VII (ca. 2–6 h). Die Wirkdauer von PPSB wird zusätzlich durch das Ausmaß des Faktorenverbrauchs im Rahmen einer aktiven Blutung begrenzt. Parallel zur Gabe von PPSB sollte daher Vitamin K gegeben werden (10 mg i.v.). In Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer des Eingriffs muss der Gerinnungsstatus intraoperativ kontrolliert und ggf. weiter korrigiert werden.

VKA Indikation	Bridging	NMH-Dosierung	Beispiel (Patient, 80 kg) ¹
Vorhofflimmern CHA ₂ DS ₂ -VASc ² < 5 ³	nein	prophylaktisch	Clexane 40 mg, 0-0-1
Vorhofflimmern CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 5	ja	halbtherapeutisch	Clexane 80 mg, 0-0-1
Rezidivprophylaxe	ja	halbtherapeutisch	Clexane 80 mg, 0-0-1
Künstliche Herzklappe	ja	volltherapeutisch	Clexane 80 mg, 1-0-1

¹ Ohne Einschränkung der Nierenfunktion; bei mäßiger Einschränkung (Kreatinin-clearance 50–30 ml/min) ist eine Dosisanpassung in der Regel noch nicht erforderlich, Laborkontrollen (anti-F Xa-Spitzenpiegel) werden aber empfohlen; wenn die Kreatinin-clearance unter 30 ml/min liegt, ist eine Dosisanpassung erforderlich.

² CHA₂DS₂VaSc = congestive heart failure (1), hypertension (1), age > 75 (2), diabetes mellitus (1), stroke/TIA (2), vascular disease (1), age 65–74 (1), sex category: female (1)

³ Zudem kein arterielles Ereignis in den letzten 3 Monaten und kein Ereignis in einer zurückliegenden VKA-Pause; sonst wie bei einem Score ≥ 5.

Tabelle 2 Empfehlungen zum sog. Bridging von Vitamin-K-Antagonisten

Antikoagulans	Zeitfenster	Maßnahme(n) vor dem Eingriff	Ziel zur OP (Labor)	Maßnahme(n) bei Blutung während des Eingriffs
VKA	≥ 24 h	Vitamin K i.v. und Zuwarten ¹	INR < 1,5	PPSB
	< 24 h	Vitamin K i.v. + PPSB ²	INR < 1,5	PPSB
DOAK	alle	Zuwarten ¹ gute Diurese sichern ³ bei kurz zurückliegender oraler Einnahme: Aktivkohle spezifisches Antidot prüfen ⁵ ; zur Beachtung: prophylaktische Gabe von PPSB <u>nicht</u> indiziert!		PPSB ⁴ spezifisches Antidot ⁵

¹ Soweit klinisch vertretbar.

² Dosierung: [(Ziel-Quick – Ist-Quick)*Körpergewicht]/2 = erforderliche Einheiten PPSB

³ Nur Dabigatran kann dialysiert werden, die Notfalldialyse ist aber nahezu ohne praktisch-klinische Bedeutung.

⁴ Kein gesicherter Vorteil für aktiviertes Prothrombin-Komplexkonzentrat oder für rekombinanten F VIIa, daher keine Empfehlung mehr für diese Präparate.

⁵ Idarucizumab bei Patienten unter Dabigatran und initial lebens-/organbedrohlicher oder bei sonstiger, nicht stillbarer Blutung.

Tabelle 3 Prä- und intraoperative Gerinnungsstabilisierung bei Unfallverletzten unter VKA und DOAK

Im postoperativen Verlauf muss der Patient wieder antikoaguliert werden, um das erhöhte Thromboembolierisiko abzufangen. Dazu soll niedermolekulares Heparin (NMH) eingesetzt werden, bevor später wieder ein Vitamin-K-Antagonist gegeben wird [14, 15]. Unfraktioniertes Heparin (UFH) hat, außer bei instabilen Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Revision oder einen weiteren Eingriff benötigen, keine Vorteile gegenüber NMH. Die Anwendung von UFH sollte daher unter Berücksichtigung der aufwendigen Handhabung (Perfusor, regelmäßige Laborkontrollen) und höheren Risiken (Dosisfindung, Inzidenz der HIT Typ 2) auf diese kleine Pa-

tientengruppe beschränkt bleiben. Auch Patienten mit mechanischen Herzklappen können sicher mit NMH versorgt werden [2]. Zur Dosierung des NMH siehe Tabelle 2.

Eine Reihe neuerer Arbeiten zeigt, dass viele Patienten mit einem klassischen Bridging überversorgt sind, so dass ihr Blutungsrisiko überproportional zunimmt [3, 4]. Noch stehen Konsensus-Empfehlungen für Deutschland aus, zumindest kann aber für Patienten mit Vorhofflimmern vorweggenommen werden, dass bei niedrigem Thromboembolierisiko auf ein klassisches Bridging verzichtet werden kann (Tab. 2).

Die Überbrückung von VKA mit Heparin kann, je nach zeitlichem Abstand zwischen Unfall und Eingriff, auch schon in die stationäre Phase vor dem Eingriff fallen. Zwischen der letzten Gabe und dem Schnitt muss UFH 4 h pausiert werden; niedermolekulares Heparin in halbtherapeutischer Dosierung wird 12 h, in therapeutischer Dosierung 24 h vor dem Eingriff pausiert. In der Regel wird die Heparin-gabe 12–24 h nach dem Eingriff wieder aufgenommen, bei den meisten Patienten kann parallel die Einnahme von VKA wieder begonnen und die Heparin-gabe dann nach Erreichen des INR-Zielwertes beendet werden [4].

Präparat	Nierenfunktion	Präparat <u>zuletzt</u> einnehmen		OP-Tag	Präparat <u>wieder</u> einnehmen	
		in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko			in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko	
		niedrig	hoch		niedrig	hoch
Dabigatran (2x 150 mg)	> 50 ml/min	Tag -1	Tag -2		Tag +1 ³	Tag +2 ²
	30–50 ml/min	Tag -2	Tag -3 ⁴			
Rivaroxaban (1x 20 mg) ¹	> 50 ml/min	Tag -1	Tag -2		Tag +1 ³	Tag +2 ²
	30–0 ml/min	Tag -1	Tag -2			
Edoxaban (1x 60 mg)	15–30 ml/min ¹	Tag -2 ⁴	Tag -2 ⁴			
	> 50 ml/min	Tag -1	Tag -2		Tag +1 ³	Tag +2 ²
Apixaban (2x 5 mg)	30–50 ml/min	Tag -2 ⁴	Tag -2 ⁴			

¹ Rivaroxaban 15 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion.

² Bei hohem Thromboembolierisiko kann für Tag +1 und Tag +2 die halbe Dosis erwogen werden, die volle Dosis ab Tag +3.

³ Es sollen 24 h bei voller Dosis verstrichen sein.

⁴ Eventuell Spiegelbestimmung erwägen.

Tabelle 4 Präparateinnahme vor und nach der OP

Direkte orale Antikoagulanzen

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK; manchmal auch als neue orale Antikoagulanzen, NOAK, bezeichnet) decken das gesamte Indikationsspektrum für VKA mit Ausnahme der mechanischen Herzklappen ab [8]. Studien und klinische Erfahrungen der letzten Jahre deuten darauf hin, dass DOAK bei Patienten mit höherem Lebensalter (> 75 Jahre) und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–50 ml/min) ein besseres Sicherheitsprofil bieten könnten als VKA [9]. Daher werden sie auf absehbare Zeit beim älteren antikoagulierten Patienten eine führende Rolle einnehmen und die VKA weitgehend ablösen. DOAK sind oral verfügbare direkte Inhibitoren des Gerinnungsfaktors IIa (Dabigatran) oder des Gerinnungsfaktors Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) mit kurzer Halbwertszeit (5–14 h). Spezifische Laborteste, die dem INR-Wert bei der Einnahme von VKA vergleichbar wären, stehen für die DOAK nur eingeschränkt zur Verfügung (s.u.).

Wenige Stunden nach der oralen Einnahme sind DOAK in höchster Konzentration im Plasma des Patienten nachweisbar („on“), kurz vor der erneuten Einnahme jedoch nicht mehr („off“), daher spricht man bei ihrem

pharmakokinetischen Verhalten auch von einer „on/off“-Kinetik (Abb. 1). Dies birgt den Vorteil, dass für Eingriffe, bei denen abgewartet werden kann, in der Regel keine besonderen Maßnahmen zur Patientenvorbereitung erforderlich sind, da nach entsprechender Einnahmepause (24–48 h) wieder eine adäquate Hämostase besteht [5] (Tab. 4). Soweit es das Verletzungsmuster zulässt, ist Zuwarten damit die beste Strategie bei Unfallverletzten, die DOAK eingenommen haben [10] (Tab. 3).

Die Elimination der DOAK ist wirkstoffspezifisch abhängig von der Nierenfunktion des Patienten (Dabigatran >> Edoxaban > Rivaroxaban/Apixaban), sodass eine adäquate Diurese eine gute Voraussetzung für die Elimination des DOAK darstellt. Die Restmenge an DOAK kann in spezifischen, kalibrierten Labortests im Gerinnungslabor (funktionell) oder aber massenspektrometrisch bestimmt werden. Solche Testverfahren werden allerdings nur in wenigen Laboratorien vorgehalten. Zudem bestehen zum jetzigen Zeitpunkt keine in Studien bestätigten sicheren Grenzwerte. Diese wären weniger für die OP als vielmehr für die Entscheidung für oder gegen rückenmarknahe Anästhesieverfahren hilfreich.

Die Thrombinzeit und Anti-Faktor Xa-Aktivität sind 2 Testverfahren, die häufiger im klinischen Labor vorgehal-

ten werden als die spezifischen DOAK-Tests (Tab. 1). Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass eine normale Thrombinzeit die vollständige Abwesenheit von Dabigatran und ein normaler, auf niedermolekulares Heparin kalibrierter Anti-Faktor Xa-Test die vollständige Abwesenheit von Rivaroxaban, Edoxaban oder Apixaban mit guter Sicherheit anzeigt [5]. Die Thrombinzeit ist allerdings ein supersensitiver Parameter und auch bei hämostaseologisch vermutlich irrelevanten Restmengen an Dabigatran noch verlängert, sodass sie zwar für die Planung elektiver Hochrisiko-Eingriffe eine gewisse Bedeutung besitzen mag, für die Traumatologie aber kaum hilfreich ist.

Ist keine Zeit zum Zuwarten vorhanden, kann versucht werden, die Resorption von eventuell frisch eingenommenem DOAK mit Aktivkohle zu behindern. Ansonsten wird der Patient operativ versorgt und die Gerinnungssituation intraoperativ – aber nicht vorab! – durch die Gabe von PPSB stabilisiert [7]. Dabei können größere Mengen PPSB erforderlich sein (50 IE/kg KG). Besteht bei Aufnahme eine kritische Blutung, z.B. in den Kopf, beginnt die Gerinnungstherapie unmittelbar. Es gibt keine geeigneten Laborwerte, mit denen die Substitution überwacht werden kann, entscheidend ist das klinische Blutungsbild. Für das DOAK Dabigatran

steht ein spezifisches Antidot zur Verfügung (Idarucizumab; Dosierung 5 g i.v. über 5 min). In der Alterstraumatologie sollte sein Einsatz bei Patienten unter Dabigatran dann erwogen werden, wenn initial eine lebensbedrohliche Blutungssituation vorliegt oder eine sonstige Blutung trotz ergriffener blutstillender Maßnahmen persistiert. Entgegen dem Eindruck, der durch zahlreiche, insbesondere anästhesiologische Empfehlungen vermittelt wird [5], zeigen Registerdaten und eigene Beobachtungen, dass die Gabe von PPSB nur selten indiziert ist und dass das intraoperative Management bei einem Großteil der Patienten unter DOAK unproblematisch ist [16]. Unfallchirurgische Abteilungen sollten in jedem Fall einen spezifischen Maßnahmenkatalog für das perioperative Management von Unfallverletzten, die DOAK einnehmen, vorhalten. Auch eine vielleicht gut gemeinte Überversorgung mit gerinnungsaktiven Substanzen kann für den Patienten eine tödliche Gefahr darstellen.

Postoperativ können die meisten Patienten das ursprüngliche DOAK am ersten oder zweiten postoperativen Tag

wieder einnehmen (Tab. 4). Eine zwischenzeitliche Überbrückung mit Heparin (statt DOAK) ist nur indiziert, wenn die orale Aufnahme von Nahrung und Medikamenten beeinträchtigt oder unmöglich ist, da eine alternative Formulierung nicht zur Verfügung steht. Aufgrund der „on/off“-Kinetik der DOAK ist eine Überleitung mit paralleler Gabe von Heparin, wie sie bei VKA erforderlich ist, solange die gewünschte Antikoagulation noch nicht eingetreten ist, nicht notwendig.

Schlussfolgerung

Das perioperative Management von unfallverletzten Patienten unter oraler Antikoagulation ist weitgehend unproblematisch – unabhängig davon, ob Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulantien eingesetzt werden. Im Grunde entscheidet der klinisch vertretbare Zeitabstand zwischen dem Unfallereignis und dem Eingriff über das für den Patienten beste präoperative Vorgehen. In der postoperativen Phase erleichtern die DOAK die Wiederaufnah-

me der Antikoagulation, Phasen der alternativen Antikoagulation oder Überbrückung sind praktisch ausschließlich Patienten mit VKA vorbehalten.

Um Patienten vor vermeidbaren Risiken durch Blutungen oder Thromboembolien zu bewahren, aber auch im Interesse der Kostenbewusstheit empfiehlt es sich, klinikinterne Standards für die perioperative Versorgung antikoagulierter Unfallverletzter zu etablieren. 

Interessenkonflikt: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrich J. Sachs
Zentrum für Transfusionsmedizin und
Hämotherapie
Universitätsklinikum Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg
ulrich.sachs@staff.uni-marburg.de

Literatur

- Buecking B, Eschbach D, Bliemel C et al.: Effectiveness of vitamin K in anticoagulation reversal for hip fracture surgery – a prospective observational study. *Thromb Res.* 2014; 133: 42–7
- Caldeira D, David C, Santos AT, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ: Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 650–9
- Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ et al.: 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *Am J Coll Cardiol* 2017; 69: 871–98
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al.: Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–33
- Dubois V, Dincq AS, Douxfils J et al.: Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J* 2017; 15: 14–30
- Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM: Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015; 19: 203–8
- Grottke O, Aisenberg J, Bernstern R et al.: Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care* 2016; 20: 115–30
- Hogg K, Panag A, Worster A, Thachil J: Direct oral anticoagulants: a practical guide for the emergency physician. *Eur J Emerg Med.* 2016; 23: 330–6
- Li A, Lopes RD, Garcia DA: Use of direct oral anticoagulants in special populations. *Hematol Oncol Clin N Am* 2016; 30: 1053–71
- Pernod G, Alabaladejo P, Godier A et al.: Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor Xa-inhibitors. Proposals of the working group on perioperative hemostasis (GIHP). *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: 691–700
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al.: Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 92–137
- Reilly CS: Can we accurately assess an individual's perioperative risk? *Br J Anesth* 2008; 101: 747–9
- Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA et al.: Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128: 1234–43
- Spyropoulos AC, Douketis JD: How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954–62
- Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douletis JD: Perioperative management of patients on vitamin K antagonist or direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 875–85
- Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D et al.: Direct oral anticoagulant- or warfarin-related major bleeding: characteristics, reversal strategies, and outcomes from a multicenter observational study. *Chest* 2017; 152: 81–91