

# Der antikoagulierte Patient vor der Operation – was müssen Anästhesist und Operateur beachten?

K. A. BOOST

## Vorbemerkung

Durch zunehmendes Alter und Erkrankungsschwere unserer Patienten werden Anästhesist und Operateur immer häufiger mit dauerhaft antikoagulierten Patienten konfrontiert. Zusätzlich sind in den letzten Jahren durch die vermehrte Anwendung von medikamentenbeschichteten Koronarstents (DES) Wirkstoffkombinationen in die klinische Praxis eingeführt worden, die eine profunde thrombozytäre Aggregationshemmung bewirken. Dies wirft regelmäßig die Frage auf, wie das optimale Gerinnungsmanagement eines solchen Patienten in der perioperativen Phase zu planen ist. Die Gefahr einer erhöhten Blutungsneigung muss hierbei nicht nur im Hinblick auf die operative Intervention, sondern auch auf die Wahl des anästhesiologischen Verfahrens (z. B. rückenmarknahes Regionalverfahren) in Abwägung mit dem thromboembolischen Risiko beachtet werden.

## Gerinnungshemmung

Gerinnungshemmende Substanzen werden bei verschiedenen arteriellen und venösen thromboembolischen Krankheitsbildern angewandt (siehe Tabelle 1). Dabei wird unterschieden, ob die gerinnungshemmenden Substanzen zur Prophylaxe oder Therapie einer thromboembolischen Situation eingesetzt werden.

Beispiele einer prophylaktischen Gerinnungshemmung:

- unfractioniertes Heparin (UFH) in prophylaktischer Dosierung
- niedermolekulares Heparin (LMWH) in prophylaktischer Dosierung
- synthetisches Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®) in prophylaktischer Dosierung (präoperativ keine Zulassung)
- Heparinoide in prophylaktischer Dosierung (z. B. Orgaran®)
- Zykllooxygenase-1-Hemmer (z. B. ASS, nichtsteroidale Antirheumatika)
- antiaggregatorische Prostaglandine

Beispiele einer therapeutischen Gerinnungshemmung:

- UFH in therapeutischer Dosierung
- LMWH in therapeutischer Dosierung
- synthetisches Pentasaccharid Fondaparinux in therapeutischer Dosierung (keine Zulassung)
- Heparinoide in therapeutischer Dosierung
- Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon, Warfarin)
- Hirudine (z. B. Desirudin, Lepirudin)
- ADP-Rezeptorantagonisten (z.B. Thienopyridine; Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel)
- Glycoprotein-(GP) IIb/IIIa-Inhibitoren (z. B. Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid)

• Vorhofflimmern, -flattern	• vaskuläre Demenz (Multiinfarktsyndrom)
• tiefe Beinvenenthrombose	• Z. n. koronarer oder vaskulärer Stentimplantation
• Lungenembolie	• Z. n. Herzklappenersatz
• periphere arterielle Verschlusskrankheit	• längere Immobilisation
• Thrombophilie	• intrakardiale Thromben

**Tab. 1:** thromboembolische Krankheitsbilder.

Die Kenntnis über die Indikation der dauerhaften Gerinnungshemmung des Patienten (prophylaktisch vs. therapeutisch) ist obligat und muss in die perioperative Planung des Gerinnungsmanagements einfließen, um das thromboembolische Risiko abschätzen zu können. Erst dann kann eine sinnvolle Abwägung zwischen Thromboembolierisiko und Blutungsrisiko stattfinden.

## Blutungsrisiko unter Antikoagulation

Die wichtigste Komplikation einer gerinnungshemmenden Therapie ist die akute Blutung. In der Literatur wird zwischen der geringfügigen („minor bleeding“) und der schweren („major bleeding“) Blutung unterschieden, jedoch gibt es keine exakte Definition und Trennung zwischen beiden. Einige Autoren unterscheiden zwischen geringfügiger und schwerer Blutung an Hand des Grades der Transfusionsbedürftigkeit [1], andere an Hand der Interventionsnotwendigkeit [2]. Die Inzidenz einer akuten Blutung ist unterschiedlich und wird durch das individuelle Risikoprofil und durch die Art der eingesetzten Substanz bestimmt (siehe Tabelle 2). Bekannte Risikofaktoren sind [mod. n. 3]:

1. Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen des Patienten
2. Maß der Gerinnungshemmung (gemessen z. B. mit der International Normalized Ratio (INR))
3. Kombination von mehreren Substanzen
4. Indikation der Therapie (prophylaktisch oder therapeutisch)

Tritt eine akute Blutung unter laufender Therapie mit Antikoagulantien auf, so muss im Hinblick auf die Evaluation der therapeutischen Optionen für jeden Patienten das individuelle Risiko für ein thromboembolisches Ereignis während einer möglichen Unterbrechung der Gerinnungshemmung abgeschätzt werden. In die individuelle Entscheidung für oder gegen die Unterbrechung der gerinnungshemmenden Therapie müssen die Schwere der Blutung und die Notwendigkeit einer Intervention gegen das Risiko einer unzureichenden Antikoagulation abgewogen werden. Fällt die Entscheidung zu Gunsten einer Unterbrechung der antikoagulatorischen Therapie, so muss kontinuierlich der frühest mögliche Wiederbeginn einer erneuten Gerinnungshemmung mit Zeitpunkt und Substanz engmaschig interdisziplinär überprüft werden.

	<b>Inzidenz (%/Jahr)</b>	<b>Halbwertszeit</b>
unfraktionierte Heparine (UHF)	2 -4,5	1-4 h (dosisabhängig)
niedermolekulare Heparine (LMWH)	1,5 -4,7	3-5 h (substanzabh.)
Fondaparinux	1,2 -2,7	17-21 h
Lepirudin	18,8	80 min
Argatroban	6,1	40-70 min
Vitamin-K-Antagonisten	0,5 / Jahr Behandlung	9-90 d
ASS	2,6	1-2 h
Clopidogrel	4,6	7-8 h
ASS + Clopidogrel	3,7	----
ASS + Clopidogrel + Vit-K-Antag.	12,0	----

**Tab. 2:** Inzidenz von Blutungsereignissen [mod. nach 1 und 4].

Die Unterbrechung einer gerinnungshemmenden Dauertherapie kann aber nicht nur durch eine akute, spontan auftretende Blutung notwendig werden, sondern auch durch die Indikation zu einer elektiven, operativen Intervention (Operation, diagnostische Verfahren, etc.), die ebenfalls ein eigenes individuelles Blutungsrisiko beinhaltet. Eine solche Situation verlangt dann ebenfalls die zeitlich und quantitativ kontrollierte Aufhebung der Gerinnungshemmung.

Nachfolgend soll deshalb zuerst das Vorgehen bei der geplanten Unterbrechung der Antikoagulation zu einem elektiven Eingriff beschrieben werden und danach das Vorgehen bei ungeplanter Unterbrechung der Antikoagulation im Rahmen einer akuten interventionsbedürftigen Blutung.

### **Perioperatives Management des dauerhaft antikoagulierten Patienten zur elektiven chirurgischen Intervention**

Bei der Planung des perioperativen Gerinnungsmanagements dauerhaft antikoagulierter Patienten ist eine sorgfältige interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig. Hierbei stellt das perioperative Umfeld vertreten durch Anästhesie, Chirurgie und/oder interventioneller Fachabteilung besondere Ansprüche an das pharmakologische Management der Antikoagulation: Eine gute Steuerbarkeit der gerinnungshemmenden Wirkung soll sowohl das Blutungsrisiko bei der operativen als auch anästhesiologischen (z. B. rückenmarknahes Regionalverfahren) oder diagnostischen Intervention minimieren und gleichzeitig das individuelle thromboembolische Risiko für den Patienten möglichst gering halten. Hier wird das therapeutische Dilemma sichtbar, dem sich die betreuenden Fachabteilungen stellen müssen: Mit der Minimierung des operativen Blutungsrisikos durch Unterbrechung der Antikoagulation ist immer auch ein zunehmendes Risiko der Thromboembolie vergesellschaftet und *vice versa*. Somit droht von beiden Seiten Gefahr für den Patienten, so dass perioperativ ein sehr differenziertes und häufig individualisiertes Vorgehen notwendig wird. Im Folgenden soll nun auf zwei besondere Patientenkollektive im perioperativen Umfeld eingegangen werden:

1. Der Patient mit dauerhafter Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten und
2. Der Patient nach Koronarstent mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung

Für das perioperative Gerinnungsmanagement des Patienten zur Anlage eines rückenmarknahen Regionalverfahrens sei auf die einschlägigen Empfehlungen der Deutschen Gesell-

schaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der European Society of Anaesthesiology (ESA) verwiesen.

### **1. Der Patient mit dauerhafter Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten**

Im Rahmen eines hohen Embolierisikos (z. B. dauerhaftes Vorhofflimmern, mechanischer Klappenersatz, stattgehabte Lungenembolie bei tiefer Beinvenenthrombose oder Thrombophilie unterschiedlicher Genese etc.) werden Patienten dauerhaft mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert. Wird die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten perioperativ unterbrochen, so beträgt das Risiko für thromboembolische Ereignisse 0,02-0,05 % pro Tag und muss gegen das operative Blutungsrisiko abgewogen werden [5]. Im ersten Schritt muss daher in Absprache mit dem Operateur das perioperative Blutungsrisiko bestimmt werden: Besteht durch die Art des Eingriffs für den Patienten nur ein geringes perioperatives Blutungsrisiko (z. B. Katarakt-OP, kleinere dermatologische Eingriffe, Zahnextraktion, diagnostische Eingriffe ohne Probenentnahme), so sollte die Antikoagulation perioperativ ohne Unterbrechung fortgeführt werden [6]. Besteht perioperativ ein hohes Blutungsrisiko, erfordert dies die Unterbrechung der Antikoagulation mit dem Vitamin-K-Antagonisten. Um die Phase ohne Antikoagulation möglichst kurz zu halten, kann für den Eingriff folgendes Vorgehen vorgeschlagen werden (mod. nach [5] und [6]):

- präoperatives Absetzen des Vitamin-K-Antagonisten in Abhängigkeit seiner Halbwertszeit (z. B. Marcumar mind. 72 h präoperativ)
- Beginn mit Heparin oder LMWH in therapeutischer Dosierung sobald  $INR < 2,0$  (Dosierung von Heparin nach Ziel-PTT: 55-70 s, Monitoring für LMWH: anti-Xa-Spiegel)
- Heparin-Gabe 6 h präoperativ beenden, letzte LMWH-Gabe 24 h präoperativ
- **Operation**
- Wiederbeginn von Heparin oder LMWH innerhalb der ersten 24 h postoperativ, sobald chirurgisch vertretbar
- Wiederbeginn mit Vitamin-K-Antagonist (z. B. Marcumar) sobald chirurgisch keine Blutungsgefahr oder Re-Eingriff zu erwarten.
- Absetzen von Heparin oder LMWH sobald  $INR > 2,0$

Wegen der besseren Steuerbarkeit und noch nicht ausreichender Studienlage sollte unfractioniertem Heparin vor LMWH der Vorzug gegeben werden. Sind Patienten zusätzlich mit niedrig dosiertem ASS (100 mg/d) antikoaguliert, so sollte die ASS-Gabe perioperativ nicht unterbrochen werden. Hierzu konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, daß die Gefahr einer zwar intraoperativ um das 1,5fache erhöhten Blutungsneigung nicht mit einer Erhöhung der perioperativen Letalität verbunden war [7]. In Ausnahmefällen und speziellen Indikationen (z. B. neurochirurgische Intervention) kann es sein, dass auch das Fortführen der ASS-Gabe nicht sinnvoll erscheint. In solchen Fällen ist das ASS-freie Intervall möglichst kurz zu halten (z. B. Absetzen von ASS 5 Tage vor Operation). Da die Restwirkung von ASS zwischen dem 3. und 5. Tag großen individuellen Schwankungen unterworfen ist [8], könnte eine Überprüfung der ASS-Wirkung ab dem 3. Tag helfen, die Pausenzeit unter individueller Anpassung des Operationstermins zu minimieren.

### **2. Der Patient nach Koronarstent mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung**

Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und Einlage eines Koronarstents besitzen ein vulnerables, hoch thrombogenes Gefäßendothel und müssen deshalb lebenslang mit niedrig dosiertem ASS (100 mg/d) sowie für mindestens 4 Wochen (Patienten mit unbeschichtetem „bare metal“ Stent, BMS) oder mindestens 12 Monate (Patienten mit „drug eluting“ Stent, DES) mit ADP-Antagonisten (z. B. Clopidogrel, Prasugrel) behandelt werden („kritisches Zeitintervall“) [9]. Muss die duale Thrombozytenaggregations-

hemmung mit ASS und ADP-Antagonist im kritischen Zeitintervall abgesetzt werden, haben diese Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine kardiale Komplikation [10]. Dies hat zu den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften geführt, elektive Operationen frühestens 4 Wochen nach Anlage eines BMS und frühestens 12 Monate nach Anlage eines DES unter Fortführen der niedrig dosierten ASS-Gabe durchzuführen [11, 12]. Besteht bei einem Patienten die Indikation für einen Eingriff innerhalb des kritischen Zeitintervalls nach Stentimplantation (s.o.), und kann dieser nicht verschoben werden, so muss auch hier wieder das individuelle Blutungsrisiko unter fortlaufender dualer Plättchenhemmung abgeschätzt werden: Hat der Eingriff ein geringes Blutungsrisiko, sollte die duale Plättchenhemmung ohne Pause fortgeführt werden. Ist jedoch auf Grund des durch den Eingriff bedingten Blutungsrisikos ein Aussetzen der Thrombozytenaggregationshemmung notwendig, kann folgendes Vorgehen zur Minimierung des plättchenaggregationsfreien Intervalls vorgeschlagen werden (nach [13]):

- Absetzen von Clopidogrel 5 Tage präoperativ, ASS fortführen -Beginn einer Infusionstherapie mit einem kurzwirksamen GpIIb/IIIa-Antagonisten (z. B. Tirofiban 0,4 µg/kg/min über 30 min als Bolus gefolgt von 0,1 µg/kg/min als Dauerinfusion, Cave! Niereninsuffizienz). Gleichzeitige Gabe von Heparin oder LMWH in prophylaktischer Dosis zur Hemmung der Thrombinbildung.
- Absetzen von Heparin 4-6 h präoperativ und GpIIb/IIIa-Antagonist (Tirofiban 4-6 h, Eptifibatid 2-4 h)
- **Operation**
- Wiederbeginn der Therapie mit Clopidogrel idealerweise 4-6 h postoperativ (Aufsättigungsdosis 600 mg p.o., dann 75 mg/d). Sollte die postoperative Wiederaufnahme der Clopidogreltherapie wg. eines unklaren postoperativen Blutungsrisikos aus chirurgischer Sicht erst verzögert möglich sein, so kann zur Überbrückung wieder mit der Infusion des gut steuerbaren GpIIb/IIIa-Antagonisten begonnen werden.
- Beginn der venösen Thromboseprophylaxe mit Heparin oder LMWH am 1. postoperativen Tag

Da bei diesem besonderen Patientenkollektiv auch außerhalb des kritischen Zeitintervalls durch das Absetzen der lebenslangen Sekundärprophylaxe mit ASS das kardiale Risiko erhöht wird [14], sollte die ASS-Gabe auch perioperativ nicht unterbrochen werden. Beinhaltet die Operation jedoch ein besonders hohes Blutungsrisiko (z. B. neurochirurgische Intervention) und muss die Prophylaxe mit ASS deshalb unterbrochen werden, so ist das plättchenaggregationsfreie Intervall möglichst kurz zu halten. Ein Absetzen der ASS-Gabe empfiehlt sich 5 Tage vor der Operation. Da die Restwirkung von ASS zwischen dem 3. und 5. Tag großen individuellen Schwankungen unterworfen ist [8], könnte eine Überprüfung der ASS-Wirkung ab dem 3. Tag helfen, die Pausenzeit unter individueller Anpassung des Operationstermins zu minimieren.

### **Perioperatives Management der Antikoagulation bei akuten, schweren Blutungen („major bleedings“)**

Bei Auftreten einer akuten schweren Blutung sollte die Gabe des gerinnungshemmenden Medikaments gestoppt werden. Die Überwachung der Vitalparameter des Patienten ist obligat und sollte auf einer Überwachungs- oder Intensivstation erfolgen. Hier kann eine möglicherweise notwendige Wiederherstellung der Homöostase durchgeführt und die engmaschige Überwachung des Patienten gewährleistet werden. Nach Evaluation und je nach Zugänglichkeit des Blutungsortes muss eine lokale Blutstillung mit Hilfe chirurgischer Intervention oder Kompression und/oder Einbringen von lokalen Hämostyptika (Watte, Fibrinkleber, Antifibrinolytika) versucht werden. Zusätzlich sollte die Möglich-

keit einer endoskopischen oder radiologischen Intervention (z. B. Coiling) geprüft werden. Dies erfordert die frühzeitige Information der beteiligten Interventionsabteilungen (Chirurgie, Radiologie, Endoskopie).

Die Wertigkeit eines globalen Gerinnungstests ist unter dauerhafter Antikoagulation kritisch zu sehen, da dieser die gerinnungshemmenden Effekte nur weniger Substanzen darstellen kann. Trotzdem sollte eine Bestimmung der Standardgerinnungsparameter (aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thrombinzeit, INR) erfolgen, um eine möglicherweise notwendige Therapie mit Gerinnungsfaktoren kontrollieren zu können.

Führen lokale chirurgische oder interventionelle Maßnahmen nicht zum Erfolg oder wird eine operative Intervention notwendig, muss die Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung je nach eingesetzter Substanz durch spezifische und unspezifische Maßnahmen erfolgen:

- *Unfraktioniertes und niedermolekulare Heparine (LMWH)*

Die Wirkung von *unfraktioniertem Heparin* kann zu 100 % durch die Gabe von Protaminsulfat aufgehoben werden. Zur Antagonisierung von 100 IE Heparin wird dazu 1 mg Protaminsulfat verabreicht.

Die Wirkung von *niedermolekularen Heparinen* kann ebenfalls durch Protaminsulfat aufgehoben werden, dies jedoch nur partiell (zu max. 60 %) [15]. Hierzu wird die erste Dosis Protaminsulfat (1mg/1mg LMWH) aus der Menge der in den letzten 4 Stunden verabreichten LMWH berechnet. In Abhängigkeit der Halbwertszeit der zu antagonisierenden Substanz und dem Zeitpunkt der letzten Dosis, wird dann die Hälfte der errechneten Menge appliziert [16]. Die Gabe der Restdosis richtet sich danach nach der verbleibenden klinischen Blutungsintensität.

- *Vitamin-K-Antagonisten*

Zur Antagonisierung der Vitamin-K-Antagonisten bieten sich mehrere Strategien an, die sich jedoch durch die zeitliche Latenz ihrer Wirksamkeit unterscheiden.

*Mittelfristige Wirksamkeit:* Vitamin-K-Gabe (2-5 mg/Dosis), dies kann oral, subcutan oder auch intravenös erfolgen (Cave! Besonders bei i.v.-Applikation muss auf die Möglichkeit der anaphylaktischen Reaktion geachtet werden). Mit einem Wirkeintritt ist – je nach Applikationsform – frühestens nach 3-12 h zu rechnen, da erst wieder neue Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) in der Leber gebildet werden müssen, so dass eine alleinige Gabe von Vitamin K bei schweren Blutungen nicht ausreichend ist.

*Kurzfristige Wirksamkeit:* Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB). Je nach Ausgangs-INR sollten 25-100 IE/kg KG gegeben werden. Es ist sofort wirksam und deshalb für schwere Blutungen geeignet [17]. Bei nicht ausreichender Wirkung können auch Fresh-Frozen-Plasma (FFP)-Präparate gegeben werden (10-20 ml/kg KG). Hierin sind alle Gerinnungsfaktoren enthalten, jedoch in geringerer Menge. Eine Überinfusion des Patienten mit Volumen ist bei der Gabe von FFP's zu vermeiden. Als letzte Therapieoption kann die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) (einmalig 90 µg/kg KG) erwogen werden [18], dies jedoch nur in einem „off label“-Einsatz, da eine Zulassung für diese Indikation nicht besteht.

- *Pentasaccharide (Fondaparinux)*

Pentasaccharide blockieren selektiv den Antithrombin-III-abhängigen Faktor Xa. Da Protamin jedoch nicht in der Lage ist, Fondaparinux aus seiner Bindung mit Antithrombin III zu verdrängen, steht dieses nicht zur Antagonisierung zur Verfügung. Experimentell konnte Heparinase I Fondaparinux durch enzymatische Spaltung abbauen und damit antagonisieren [19]. Diese Substanz befindet sich jedoch noch nicht im klinischen Gebrauch. Eine Empfehlung zur Gabe von rFVIIa kann aus kleineren Studien abgeleitet werden [20].

- *direkte Thrombininhibitoren (z.B. Lepirudin, Argatroban)*

Für alle direkten Thrombininhibitoren gibt es keine spezifischen Antagonisten. Hier kann nur eine unspezifische - aber unbedingt rationale - Substitution mit Gerinnungsfaktoren erfolgen. Die Studienlage gibt hierfür Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von rFVIIa und FFP [21].

- *Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel, Prasugrel)*

Für die Reversion der Wirkung der Plättchenaggregationshemmer gibt es keine spezifischen Antagonisten. Hier können nur unspezifische Maßnahmen zum Einsatz kommen: Gabe des synthetischen Vasopressin-Analogons DDAVP (Minirin®) (0,04 µg/kg KG) zur gesteigerten Ausschüttung des Von-Willebrand-Faktors aus dem Gefäßendothel und damit verbesserten Thrombozytenadhäsion und -aggregation [22]. Gleichzeitig können auch Antifibrinolytika zum Einsatz kommen (z.B. Tranexamsäure, 10 mg/kg KG). Je nach Schwere der Blutung kann auch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten erwogen werden. Hierbei sollte darauf geachtet werden, daß die Gabe der Konzentrate in ausreichendem Abstand zur letzten Einnahme der Thrombozytenaggregationshemmer liegt (zu niedrig dosiertem ASS mind. 1-2 h, zu Clopidogrel mind. 7-8 h), um eine sofortige Inaktivierung der transfundierten Thrombozyten durch restaktive Substanz zu vermeiden [6, 13].

Grundsätzlich ist für die unspezifische Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Antikoagulantien anzumerken, daß diese umsichtig und zielorientiert erfolgen sollte. Vor allem die unspezifische Antagonisierung mit nicht rekombinant hergestellten Blutprodukten (FFP's, Thrombozytenkonzentrate, PPSB, etc.) birgt hier auf Grund des Nebenwirkungsprofils profunde Gefahren: Nicht nur die Fehltransfusion durch Verwechslung, die Entstehung eines transfusionsassoziierten Lungenödems (TRALI), allergische Reaktionen, bakterielle Kontamination, etc. gefährden den Patienten, sondern auch die Überinfusion und Überkorrektur mit überschießender prokoagulatorischer Situation. Deshalb sollte kontinuierlich während der laufenden Antagonisierung an Hand klinischer Parameter (z. B. Blutungsintensität) und ggf. geeigneten Laborparametern die weitere Gabe von Gerinnungsprodukten überprüft werden.

## Literatur

1. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. In: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines, 8th edition. Chest 2008; 133 [Suppl 6]: 257-298
2. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. Am J Med 2007; 120(8): 700-5
3. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy -who is at risk, and how best to identify such patients. Thromb Haemost 2009; 102(2): 268-78
4. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al.. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet 2009; 374: 1967-74
5. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2006; 114(5): e84-231
6. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J; American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl): 299S-339S
7. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention -cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation -review and metaanalysis. J Intern Med 2005; 257: 399-414
8. Jámbor C, Weber CF, Gerhardt K, Dietrich W, Spannagl M, Heindl B, Zwissler B. Whole blood multiple electrode aggregometry is a reliable point-of-care test of aspirin-induced platelet dysfunction. Anesth Analg 2009; 109(1): 25-31

9. DGAI, DGC, DGIM. Preoperative evaluation of adult patients prior to elective, non-cardiac surgery: joint recommendations of German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, German Society of Surgery and German Society of Internal Medicine. *Anaesthesist* 2010; 59: 1041-1051
10. Vicenci MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery--a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96(6): 686-93
11. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Anesth Analg* 2008; 106(3): 685-712
12. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, 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(2): 92-137
13. Jambor J, Spannagl M, Zwissler B. Perioperative management of patients with coronary stents in non-cardiac surgery. *Anaesthesist* 2010; 59(2): 175-6
14. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27(22): 2667-74
15. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 116(1): 178-86
16. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 141S-159
17. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83(2): 137-43
18. Dager WE, King JH, Regalia RC, Williamson D, Gosselin RC, White RH, Tharratt RS, Albertson TE. Reversal of elevated international normalized ratios and bleeding with low-dose recombinant activated factor VII in patients receiving warfarin. *Pharmacotherapy* 2006; 26(8): 1091-8
19. Daud AN, Ahsan A, Iqbal O, Walenga JM, Silver PJ, Ahmad S, Fareed J. Synthetic heparin pentasaccharide depolymerization by heparinase I: molecular and biological implications. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7(1): 58-64
20. Bhagirath VC, O'Malley L, Crowther MA. Management of bleeding complications in the anticoagulated patient. *Semin Hematol* 2011; 48(4): 285-94
21. Vavra KA, Lutz MF, Smythe MA. Recombinant factor VIIa to manage major bleeding from newer parenteral anticoagulants. *Ann Pharmacother* 2010; 44(4): 718-26
22. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997; 90(7): 2515-21