



European Society of  
Regional Anaesthesia  
& Pain Therapy

**ESRA ITALIA**

**ESRA** *Cè*

# XXIX CONGRESSO NAZIONALE

**ESRA Italian Chapter**  
**CESENA, Cesena fiere**

Presidente del congresso  
**Vanni Agnoletti**  
**Domenico Pietro Santonastaso**  
**Andrea Tognù**

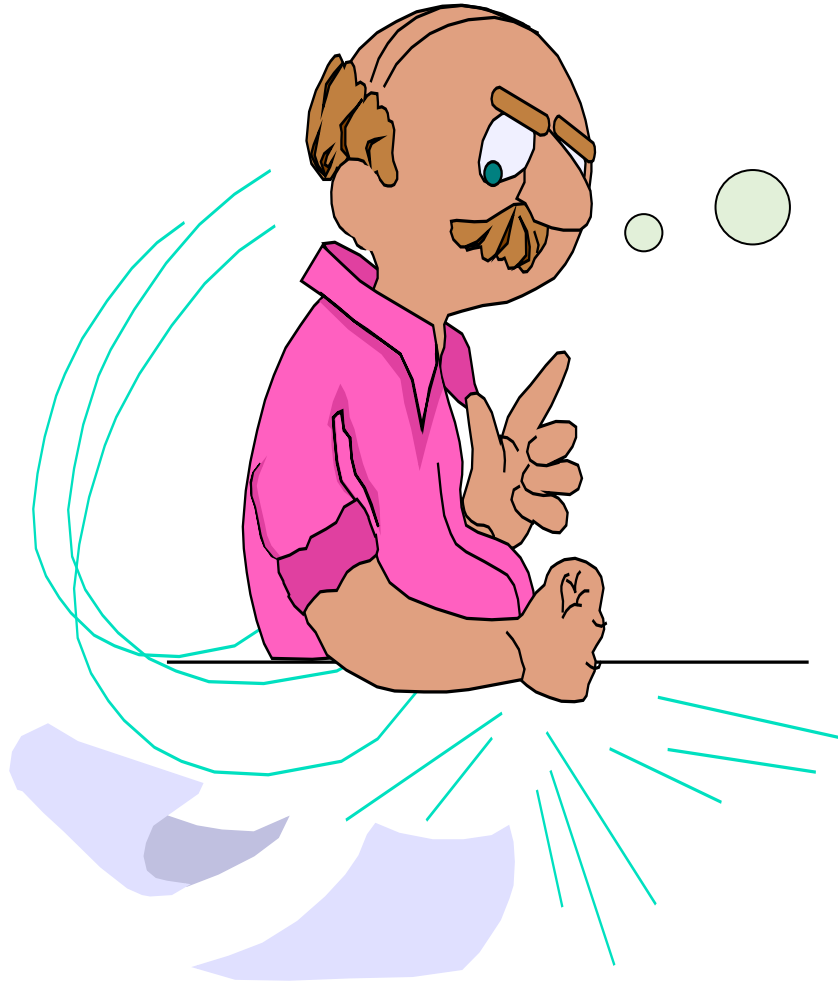
*7-9  
Novembre  
2024*

**Farmaci antiaggreganti e anticoagulanti  
negli interventi ortopedici e nelle procedure di ALR**

**M. Verri**

U.O. Anestesiologia e Rianimazione Universitaria – Ferrara  
vrm@unife.it

**MZ**  
EVENTS



**anticoagulanti e antiaggreganti**

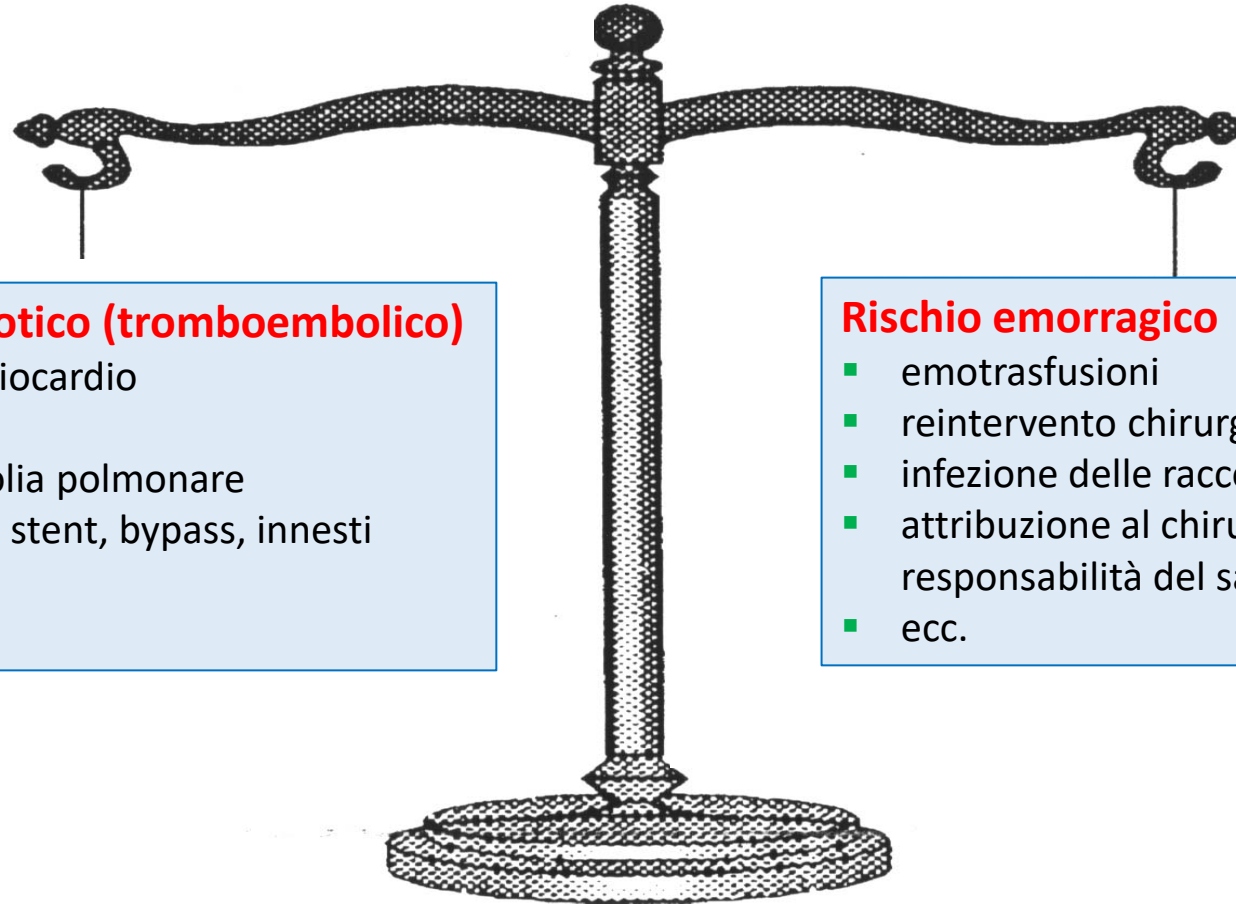
**emorragia – trombosi**

**disastro - morte**

**Farmaci antiaggreganti e anticoagulanti negli interventi  
ortopedici e nelle procedure di ALR**

**M. Verri**

U.O. Anestesiologia e Rianimazione Universitaria – Ferrara  
vrm@unife.it



### **Rischio trombotico (tromboembolico)**

- infarto del miocardio
- ictus
- tromboembolia polmonare
- occlusione di stent, bypass, innesti vascolari
- ecc.

### **Rischio emorragico**

- emotrasfusioni
- reintervento chirurgico
- infezione delle raccolte/stravasi ematici
- attribuzione al chirurgo/anestesista della responsabilità del sanguinamento
- ecc.



- Come stratificare il rischio trombotico/emorragico
- Quando sospendere antiaggreganti/anticoagulanti
- Cosa fare durante il periodo di sospensione
- Quando e come riprendere l'assunzione di antiaggreganti/anticoagulanti
- Come comportarsi in urgenza/emergenza





Le raccomandazioni presentate nel documento derivano dall'analisi e confronto di linee guida recentemente pubblicate ...

... e sono state concordate con esperti locali

- ✓ Fisiopatologo della Coagulazione
- ✓ Cardiologo
- ✓ Neurologo
- ✓ ??

**Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding.** O. Grottke et al.  
Eur J Anaesthesiol 2024; 41:327-350;

**Perioperative management of patients receiving anticoagulants.** JD Douketis, G YH Lip.  
UpToDate Literature review current through Sep 2024

**2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation** I. C. Van Gelder et al.  
European Heart Journal (2024) 45, 3314–3414

## Bibliografia:

- Douketis et al. **Perioperative Management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians practice guideline.**  
Chest(2022) doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.004>
- Moster et al. **Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update**  
Current Anesthesiology Reports (2022) 12:286–296
- Daley J et al. **Perioperative Anticoagulation Management.**  
Medscape 2022 May 06 <https://emedicine.medscape.com/article/285265-overview>
- Kietaihl S et al. **Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs Joint ESAIC/ESRA guidelines.**  
Eur J Anaesthesiol 2022; 39:100–132
- **Regional Anesthesia in anticoagulated patients.**  
NYSORA <https://www.nysora.com/sub-specialties/regional-anesthesia-in-anticoagulated-patients>
- **Linee di indirizzo per la profilassi del tromboembolismo venoso nel paziente chirurgico adulto.**  
2018 RER
- Gruppo di lavoro multidisciplinare. **Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali.**  
Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna. Luglio 2016
- Halvorsen S et al. **2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)**  
European Heart Journal (2022) 00, 1–99 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
- P-097-AZ Rev. 0 **Profilassi del tromboembolismo venoso nel paziente chirurgico adulto**  
Procedura Aziendale AZOSPFE 31.07.2019



## Anticoagulanti e Antiaggreganti

### *Raccomandazioni sul loro utilizzo nel periodo perioperatorio*

1.	Lista di distribuzione .....	1
2.	Emissione .....	1
3.	Premessa .....	2
4.	Scopo .....	2
5.	Campo di applicazione.....	2
6.	Riferimenti.....	3
7.	Definizioni .....	3
8.	Responsabilità.....	4
9.	Indicazioni e modalità operative .....	4
9.1	Tempi di Sospensione di Antiaggreganti e Anticoagulanti .....	4
9.2	Cosa fare e non fare durante il periodo di sospensione.....	4
9.3	Cosa fare se l'intervento viene effettuato oltre il tempo di sospensione del farmaco..	5
9.4	Come comportarsi se il paziente sta assumendo contemporaneamente uno o più antiaggreganti e un anticoagulante .....	6
9.5	Quando Riprendere l'assunzione di Anticoagulante o Antiaggregante precedentemente sospesi.....	6
9.6	Come revertire in urgenza-emergenza l'effetto anticoagulante-antiaggregante .....	6
9.7	Come comportarsi se è indicata la profilassi farmacologica per TVP/TEP.....	6
9.8	Altre Raccomandazioni.....	6
10.	Tabelle e Box .....	9

2009 2015 2017 2019 2023



- La **responsabilità** della gestione perioperatoria di anticoagulanti e antiaggreganti è del **chirurgo** che può avvalersi:
  - delle indicazioni riportate nel documento
  - dell'aiuto consulenziale di colleghi esperti dell'argomento (cardiologi, fisiopatologi della coagulazione, neurologi)
  - del parere dell'anestesista di riferimento

- In taluni contesti (es. interventi di chirurgia vascolare) **il chirurgo può ritenere più utile non sospendere farmaci anticoagulanti/antiaggreganti** anche in interventi ad alto rischio di sanguinamento (ad es. per ridurre il rischio di trombosi vasale postoperatoria).

- L'**anestesista** è **responsabile** della sospensione/ripresa di anticoagulanti/antiaggreganti quando è fortemente indicata l'effettuazione di **blocchi neuroassiali o locoregionali profondi**.

## Tabella 2: RISCHIO di TROMBOEMBOLISMO:

**BOX 1**

- arterioso (portatori di valvola cardiaca meccanica o fibrillazione atriale)
- venoso



Categoria di rischio	Valvola cardiaca meccanica	Fibr.atriale	Tromboembolismo venoso
<b>Alto</b> (> 10% R/anno di embolia arteriosa o > 10% R / mese di TEV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogni tipologia di valvola meccanica mitralica</li> <li>• Valvola meccanica aortica a <u>tilting disk</u> o <u>caged ball</u></li> <li>• Stroke / TIA entro 3 mesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHA2DS2VA score <math>\geq 7</math></li> <li>• Recente stroke o TIA (&lt;3 mesi)</li> <li>• valvulopatia reumatica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEV &lt; 3 mesi</li> <li>• Deficit di proteina C</li> <li>• Deficit di proteina S</li> <li>• Deficit di AT III</li> <li>• S. Ac <u>antifosfolipidi</u></li> <li>• <u>Trombofilie multiple</u></li> <li>• Associato a filtro cavale</li> <li>• neoplasia attiva ad alto rischio di TEV **</li> </ul>
<b>Moderato</b> (4-10% R/anno di embolia arteriosa o 4-10% R / mese di TEV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvola aortica a doppio <u>emidisco</u> con <i>fattori di rischio maggiori per stroke</i>: <u>Atrial fibrillation</u>, <u>prior stroke</u> or <u>transient ischemic attack</u>, <u>hypertension</u>, <u>diabetes</u>, <u>congestive heart failure</u>, <u>age &gt; 75 y</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHA2DS2VA score di 5 or 6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEV entro 3-12 mesi</li> <li>• TEV ricorrente</li> <li>• <u>Thrombophilia non severa</u></li> <li>• Neoplasia attiva o storia recente di neoplasia (entro 5 anni esclusi tumori cutanei non melanomi)</li> </ul>
<b>Basso</b> (<4%/y risk of ATE or <2%/mo risk of VTE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvola aortica a doppio <u>emidisco</u> senza fattori di rischio maggiori per stroke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHA2DS2VA score 1-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEV &gt; 12 <u>mesi</u></li> </ul>

\*\* = Tumori mieloproliferativi; tumori primitivi cerebrali; carcinoma esofageo, gastrico, pancreatico

## Tabella 3 : CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA score nel paziente con FA

Table 10 Updated definitions for the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA score

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VA component	Definition and comments	Points awarded <sup>a</sup>
C Chronic heart failure	Symptoms and signs of heart failure (irrespective of LVEF, thus including HFpEF, HFmrEF, and HFrEF), or the presence of asymptomatic LVEF $\leq 40\%$ . <sup>261-263</sup>	1
H Hypertension	Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions, or current antihypertensive treatment. The optimal BP target associated with lowest risk of major cardiovascular events is 120-129/70-79 mmHg (or keep as low as reasonably achievable). <sup>162,264</sup>	1
A Age 75 years or above	Age is an independent determinant of ischaemic stroke risk. <sup>265</sup> Age-related risk is a continuum, but for reasons of practicality, two points are given for age $\geq 75$ years.	2
D Diabetes mellitus	Diabetes mellitus (type 1 or type 2), as defined by currently accepted criteria, <sup>266</sup> or treatment with glucose lowering therapy.	1
S Prior stroke, TIA, or arterial thromboembolism	Previous thromboembolism is associated with highly elevated risk of recurrence and therefore weighted 2 points.	2
V Vascular disease	Coronary artery disease, including prior myocardial infarction, angina, history of coronary revascularization (surgical or percutaneous), and significant CAD on angiography or cardiac imaging. <sup>267</sup> OR Peripheral vascular disease, including intermittent claudication, previous revascularization for PVD, percutaneous or surgical intervention on the abdominal aorta, and complex aortic plaque on imaging (defined as features of mobility, ulceration, pedunculation, or thickness $\geq 4$ mm). <sup>268,269</sup>	1
A Age 65-74 years	1 point is given for age between 65 and 74 years.	1

C: Scopenso Cardiaco	1
H: Iperensione	1
A: Età > 75	2
D: Diabete	1
S: Stroke, TIA	2
V: Patologie Vascolari (coronariche e altri distretti, PM, ICD, Valvole Protetiche)	1
A: Età 65-74	1
Score Massimo	9



- arterioso (portatori di valvola cardiaca meccanica o fibrillazione atriale)
- venoso

**Tabella 3 : CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA score nel paziente con**

**Table 10 Updated definitions for the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA score**

Categoria di rischio	Valvola cardiaca meccanica	Fibr.atriale
<b>Alto</b> (> 10% R/anno di embolia arteriosa o > 10% R / mese di TEV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ogni tipologia di valvola meccanica mitralica</li> <li>Valvola meccanica aortica a <u>tilting disk</u> o <u>caged ball</u></li> <li>Stroke / TIA entro 3 mesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHA2DS2VA score ≥ 7</li> <li>Recente stroke o TIA (&lt;3 mesi)</li> <li>valvulopatia reumatica</li> </ul>
<b>Moderato</b> (4-10% R/anno di embolia arteriosa o 4-10% R / mese di TEV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valvola aortica a doppio emidisco con <u>fattori di rischio maggiori per stroke</u>: <u>Atrial fibrillation</u>, <u>prior stroke or transient ischemic attack</u>, <u>hypertension</u>, <u>diabetes</u>, <u>congestive heart failure</u>, <u>age &gt; 75 y</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHA2DS2VA score di 5 or 6</li> </ul>
<b>Basso</b> (<4%/y risk of ATE or <2%/mo risk of VTE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valvola aortica a doppio emidisco senza fattori di rischio maggiori per stroke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHA2DS2VA score 1-4</li> </ul>

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VA component	Definition and comments	
C	Chronic heart failure Symptoms and signs of heart failure (irrespective of LVEF, thus including HFpEF, HFmrEF, and HFrEF), or the presence of asymptomatic LVEF ≤40%. <sup>261-263</sup>	1
H	Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions, or current antihypertensive treatment. The optimal BP target associated with lowest risk of major cardiovascular events is 120-129/70-79 mmHg (or keep as low as reasonably achievable). <sup>162,264</sup>	1
A	Age 75 years or above Age is an independent determinant of ischaemic stroke risk. <sup>265</sup> Age-related risk is a continuum, but for reasons of practicality, two points are given for age ≥75 years.	2
D	Diabetes mellitus Diabetes mellitus (type 1 or type 2), as defined by currently accepted criteria, <sup>266</sup> or treatment with glucose lowering therapy.	1
S	Prior stroke, TIA, or arterial thromboembolism Previous thromboembolism is associated with highly elevated risk of recurrence and therefore weighted 2 points.	2
V	Vascular disease Coronary artery disease, including prior myocardial infarction, angina, history of coronary revascularization (surgical or percutaneous), and significant CAD on angiography or cardiac imaging. <sup>267</sup> OR Peripheral vascular disease, including: intermittent claudication, previous revascularization for PVD, percutaneous or surgical intervention on the abdominal aorta, and complex aortic plaque on imaging (defined as features of mobility, ulceration, pedunculation, or thickness ≥4 mm). <sup>268,269</sup>	1
A	Age 65-74 years 1 point is given for age between 65 and 74 years.	1
C: Scopenso Cardiaco		1
H: Ipertensione		1
A: Età > 75		2
D: Diabete		1
S: Stroke, TIA		2
V: Patologie Vascolari (coronariche e altri distretti, PM, ICD, Valvole Protesiche)		1
A: Età 65-74		1
Score Massimo		9

\*\* = Tumori mieloproliferativi; tumori primitivi cerebrali; carcinoma esofageo, gastrici





SEDE	BLOCCO NEUROASSIALE - PERIFERICO PROFONDO	BLOCCO PERIFERICO SUPERFICIALE
	<b>Sospensione anticoagulanti/antiaggreganti come negli interventi ad alto rischio emorragico</b>	<b>NO sospensione anticoagulanti/antiaggreganti</b>
Testa, Collo	Ganglio stellato Plesso cervicale profondo Cervicale paravertebrale	Occipitale Peribulbare Sub-Tenone Plesso cervicale superficiale
Arto Superiore	Infraclaveare	Interscalenico Sovraclaveare Ascellare Soprascapolare Ulnare, radiale, mediale (avambraccio e polso)
Torace	Peridurale Toracico paravertebrale Subaracnoidea	Piano intercostale (PECS) parasternale (profondo, superficiale) Serrato anteriore (profondo, superficiale) Piano dell'ereettore della spina (ESP) Intercostale Piano pettorale e del serrato
Addome, Pelvi		Ileoinguinale Ileoipogastrico Piano del trasverso dell'addome (TAP) Guaina rettale Ramo genitale del nervo genitofemorale Nervo pudendo
Arto Inferiore, Dorsale	Subaracnoidea Peridurale  Plesso lombare Compartimento dello Psoas Simpatetomia lombare Lombare paravertebrale Quadrato dei lombi Fascia trasversalis Plesso sacrale Gruppo nervoso pericapsulare (PENG) Sciatico (approccio prossimale)	Femorale Triangolo femorale Canale dell'adduttore Sciatico (a livello gluteo, popliteo) Fascia iliaca Nervo cutaneo laterale della coscia Ramo femorale del nervo genitofemorale Surale, safeno, tibiale, peroneo (profondo, superficiale)

## Blocchi Neuroassiali e Periferici Profondi/Superficiali

BOX 2 b Tab.4

**Regional anaesthesia in patients on antithrombotic agents: Joint ESAIC/ESRA guidelines.** Sibylle Kietai et al. Eur J Anaesthesiol 2022; 39:100–132

**Durante la valutazione anestesiológica l'anestesista può ritenere opportuno/necessario:**

- **SI blocco profondo** (deve essere indicato nel tipo di anestesia) → in NOTE dare indicazione alla sospensione e/o alla sostituzione con altro farmaco con i timing necessari (o facendo esplicito riferimento alle indicazioni di questo documento)
- **NO blocco profondo ma intervento chirurgico a rischio di sanguinamento** → in NOTE limitarsi a segnalare il farmaco/i farmaci assunto dal paziente; il chirurgo deciderà l'eventuale loro sospensione/sostituzione
  - se chirurgia a medio-alto rischio di sanguinamento: il chirurgo (*scelta consigliata*) potrà applicare gli schemi di sospensione proposti
  - se chirurgia a basso-minimo rischio di sanguinamento: il chirurgo potrà ridurre i tempi di sospensione dei farmaci o non sospenderli



## - Tempi di Sospensione di Antiaggreganti e Anticoagulanti



Classe	Farmaco	e½	eGFR°	Tempi di Sospensione	
				Chir. moderato/basso rischio emorr. (tab.4)	Chir. alto rischio emorr., Blocchi Neuroassiali e Periferici Profondi (tab. 4 e 5)
Antagonisti Vit. K	Warfarin	20/60 h.	-	3/5 g	5 g
Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC)	Apixaban	8/15 h.	≥ 50 ml/min	24 h.	48 h.
	Rivaroxaban	5/9 h.	≥ 50 ml/min	24 h.	48 h.
	Edoxaban	10/14 h.	< 50 ml/min	48 h.	72 h.
	Dabigatran	12/17 h.	≥ 50 ml/min < 50 ml/min	24 h. 48 h.	72 h. 96 h.
Eparine	EBPM*	3/5 h.	-	P: 12 h. T: 24 h.	P: 12 h. T: 24 h.
	ENF	45 min.	-	EV: 4/5 h. SC: 12 h.	EV: 4/5 h. SC: 12 h.
Fondaparinux	-	17/24 h.	-	P: 36 h. T: 96 h.	P: 36 h. T: 96 h.
Antiaggreganti	CardioASA	7/10 g.	-	No Sosp.	No Sosp. **
	Clopidogrel	7/10 g.	-	5 g.	5 g.
	Prasugrel	7/10 g.	-	7 g	7 g
	Ticagrelor	5/7 g.	-	3/5 g.	3/5 g.

### Nomi commerciali più comuni

Warfarin	Coumadin	Clopidogrel	Plavix, Zylt, Nogreg, Clopinovo, Averelix, Clopidogrel, ecc.
Apixaban	Eliquis	Prasugrel	Efient, Prasugrel
Rivaroxaban	Xarelto	Ticagrelor	Brilique
Edoxaban	Lixiana		
Dabigatran	Pradaxa		
Fondaparinux	Arixtra		

P: Dosaggio Profilattico; T: Dosaggio Terapeutico; EV: anticoagulante somministrato endovena;  
SC: anticoagulante somministrato sottocute.

In caso di eGFR < 30 ml/min. valutare dimezzamento EBPM

°: Per eGFR fare riferimento al dosaggio di lab. o in sua assenza usare una delle formule seguenti:

- Formula di Cockcroft-Gault →  $eGFR = (Cr. Urinaria \times Volume \text{ urinato nelle } 24 \text{ h}) / (Cr. Serica \times 1440)$
- $C_{Cr} (ml/min) = (140 - età_{(anni)}) \times Peso \text{ Kg} / (72 \times Creatinina \text{ serica}) \times 0.85$  nelle donne

\*\* : Sospendere monoterapia con CardioASA x 7 gg se chir. midollo spinale, intracranica, retinica (se concordato tra specialista di riferimento e neurochirurgo/oculista)

I tempi di sospensione riportati nelle tabelle implicano la scomparsa **quasi completa** dell'effetto anticoagulante-antiaggregante.



# Antagonisti Vit K (Warfarin) (1)



Classe	Farmaco	e½	eGFR°	Tempi di Sospensione	
				Chir. moderato/basso rischio emorr. (tab.4)	Chir. alto rischio emorr., Blocchi Neuroassiali e Periferici Profondi (tab. 4 e 5)
<b>Antagonisti Vit. K</b>	<b>Warfarin</b>	20/60 h.	-	3/5 g	5 g

## Bridging Anticoagulation (“anticoagulazione ponte”) durante sospensione del Warfarin

- Se il paziente è seguito *regolarmente* dalla fisiopatologia della coagulazione → chiedere consulenza per decidere se dosare PT(INR) ed eventualmente eseguire bridging con EBPM.
- Se il paziente non è seguito regolarmente o non è possibile effettuare la consulenza:
  - I pazienti che hanno una o più condizioni che rientrano nella categoria ad alto rischio tromboembolico della tabella 2 (pag. 8) o che hanno avuto un precedente episodio di tromboembolismo perioperatorio:
    - Sospendere il Warfarin a - 5 gg dall'intervento (- 6 se INR ≥ 3.5)
    - Nel giorno - 3 dall'intervento: iniziare EBPM al dosaggio terapeutico con l'ultima dose somministrata 24 h prima dell'intervento (la mattina del giorno -1)
  - I pazienti che hanno una o più condizioni che rientrano nella categoria a moderato-basso rischio tromboembolico:
    - Sospendere il Warfarin a - 5 gg dall'intervento (- 6 se INR ≥ 3.5)
    - Somministrare EBPM a dose profilattica nel g -1, anche se non previsto dallo Score di Caprini (almeno 12 ore prima dell'intervento)
  - *Dosare PT(INR) preoperatoriamente a -1*

## Quando Riprendere l'assunzione di Anticoagulante o Antiaggregante precedentemente sospesi (1)

- Se rischio di sanguinamento minimo (il farmaco non è stato sospeso) ed emostasi efficace → riprendere:
  - Warfarin dopo 12-24 h
- Se rischio di sanguinamento medio/elevato (il farmaco è stato sospeso preoperatoriamente)
  - Rischio tromboembolico elevato:
    - Warfarin:
      - ◆ Se si è usata EBPM come Bridging Therapy, somministrare dose **profilattica** fino all'ottenimento di una adeguata emostasi (inizio non prima di 12 h dalla fine dell'intervento; max 2-3 gg). Tempestivamente dopo avere ottenuta una sufficiente/adeguata emostasi, proseguire a dose **terapeutica** di EBPM riprendendo, se possibile l'assunzione orale, la somministrazione di warfarin secondo la seguente modalità:
        - ripresa AVK (giorno 1)(eventualmente ad un dosaggio superiore del 50% rispetto alla dose abituale)
        - giorno 2 prosegue AVK (eventualmente ad un dosaggio superiore del 50% rispetto alla dose abituale)
        - giorno 3 e successivi prosegue AVK a dosaggio abituale
        - prosegue eparina sino ad ottenimento di INR>2 per 2 giorni consecutivi
    - Rischio tromboembolico moderato/basso:
      - Warfarin:
        - ◆ Come sopra, utilizzando dose profilattica e non terapeutica di EBPM



## Antagonisti Vit K (Warfarin) (2)

### Bridging Anticoagulation (“anticoagulazione ponte”) durante sospensione del Warfarin

- Se il paziente è seguito regolarmente dalla fisiopatologia della coagulazione → chiedere consulenza per decidere se dosare PT(INR) ed eventualmente eseguire bridging con EBPM.
- Se il paziente non è seguito regolarmente o non è possibile effettuare la consulenza:
  - I pazienti che hanno una o più condizioni che rientrano nella categoria ad alto rischio tromboembolico o che hanno avuto un precedente episodio di tromboembolismo perioperatorio:
    - Sospendere il Warfarin a – 5 gg dall’intervento (- 6 se INR  $\geq$  3.5)
    - Nel giorno – 3 dall’intervento: iniziare EBPM al dosaggio terapeutico con l’ultima dose somministrata 24 h prima dell’intervento (la mattina del giorno -1)
  - I pazienti che hanno una o più condizioni che rientrano nella categoria a moderato-basso rischio tromboembolico:
    - Sospendere il Warfarin a – 5 gg dall’intervento (- 6 se INR  $\geq$  3.5)
    - Somministrare EBPM a dose profilattica nel g -1, anche se non previsto dallo Score di Caprini (almeno 12 ore prima dell’intervento)
  - *Dosare PT(INR) preoperatoriamente a -1*



## Antagonisti Vit K (Warfarin) (3)

### *Cosa fare se l'intervento viene effettuato oltre il tempo di sospensione del farmaco*

(es. 5 gg x Warfarin, 5-7 gg x Clopidogrel, ecc.)

- WARFARIN:
  - Se bridging in corso → proseguire dosaggio **terapeutico**.
  - Se non bridging in corso → valutare inizio EBPM sulla base di PT(INR) preoperatorio.  
Se  $PT(INR) < 2$  → iniziare EBPM:
    - a dosaggio **profilattico** per prevenzione del tromboembolismo venoso
    - a dosaggio **terapeutico** per in pazienti in FA (sempre con ultima dose a – 24 h).



### Quando Riprendere l'assunzione di Anticoagulante o Antiaggregante precedentemente sospesi

- Se rischio di sanguinamento minimo (il farmaco non è stato sospeso) ed emostasi efficace → riprendere:
  - Warfarin dopo 12-24 h
- Se rischio di sanguinamento medio/elevato (il farmaco è stato sospeso preoperatoriamente)
  - Rischio tromboembolico elevato:
    - Warfarin:
      - ◆ Se si è usata EBPM come Bridging Therapy, somministrare dose **profilattica** fino all'ottenimento di una adeguata emostasi (inizio non prima di 12 h dalla fine dell'intervento; max 2-3 gg). Tempestivamente dopo avere ottenuta una sufficiente/adeguata emostasi, proseguire a dose **terapeutica** di EBPM riprendendo, se possibile l'assunzione orale, la somministrazione di warfarin secondo la seguente modalità:
        - ripresa AVK (giorno 1)(eventualmente ad un dosaggio superiore del 50% rispetto alla dose abituale)
        - giorno 2 prosegue AVK (eventualmente ad un dosaggio superiore del 50% rispetto alla dose abituale)
        - giorno 3 e successivi prosegue AVK a dosaggio abituale
        - prosegue eparina sino ad ottenimento di INR>2 per 2 giorni consecutivi
    - Rischio tromboembolico moderato/basso:
      - Warfarin:
        - ◆ Come sopra, utilizzando dose profilattica e non terapeutica di EBPM



## Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC)<sup>(1)</sup>

Classe	Farmaco	e½	eGFR°	Tempi di Sospensione	
				Chir. moderato/basso rischio emorr. (tab.4)	Chir. alto rischio emorr., Blocchi Neuroassiali e Periferici Profondi (tab. 4 e 5)
<b>Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC)</b>	<b>Apixaban (Eliquis)</b>	8/15 h.	≥ 50 ml/min	24 h.	48 h.
	<b>Rivaroxaban (Xarelto)</b>	5/9 h.	< 50 ml/min	48 h.	72 h.
	<b>Edoxaban (Lixiana)</b>	10/14 h.			
	<b>Dabigatran (Pradaxa)</b>	12/17 h.	≥ 50 ml/min	24 h.	72 h.
			< 50 ml/min	48 h.	96 h.

- Non somministrare:
    - DABIGATRAN se eGFR < 30 ml/min
    - APIXABAN, RIVAROXABAN, EDOXABAN se eGFR < 15ml/min
- Nei casi in cui fosse proseguita l'assunzione pur con valori di clearance bassi (< 30 e 15 ml/min, rispettivamente), l'eventuale tempo di sospensione è superiore a quello riportato in tabella → consultare lo specialista di riferimento

**ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC): non necessario bridging.**





## Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC) (2)

### *Cosa fare se l'intervento viene effettuato oltre il tempo di sospensione del farmaco*

(es. 5 gg x Warfarin, 5-7 gg x Clopidogrel, ecc.)

- **ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOAC):**

- se intervento entro 4 gg. dal rinvio:
  - Nei paz. ad alto rischio tromboembolico iniziare EBPM a dosaggio terapeutico (con sospensione 24 h prima dell'intervento)
  - Nei pazienti a basso-moderato rischio tromboembolico: mantenere sospensione DOAC (EBPM a dose profilattica solo se indicata per profilassi TEV es. paziente allettato)
- se posticipo  $\geq 4$  gg ( > 96 h):
  - Riprendere DOAC. In questo caso di ripresa del DOAC, vanno rispettati nuovamente i tempi di sospensione prima della procedura chirurgica.



## Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC) (3)

### Quando Riprendere l'assunzione di Anticoagulante o Antiaggregante precedentemente sospesi

- Se rischio di sanguinamento minimo (il farmaco non è stato sospeso) ed emostasi efficace → riprendere:
  - Anticoagulanti Orali Diretti dopo 6/9 h
- Se rischio di sanguinamento medio/elevato (il farmaco è stato sospeso preoperatoriamente)
  - Rischio tromboembolico elevato:
    - Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC):
      - ◆ Riprendere dopo 48-72 h, se emostasi sufficiente/adequata ed è possibile l'assunzione orale (il picco viene raggiunto 1-3 h dopo l'assunzione)
      - ◆ Considerare l'introduzione di EBPM:
        - a dosaggio **profilattico** fino a ripresa del DOAC (se non già in uso per profilassi TVP/TEP)
        - a dosaggio **terapeutico** dopo le 48-72 h se emostasi sufficiente/adequata ma ripresa del DOAC non ancora possibile (es. non possibile assunzione orale)
  - Rischio tromboembolico moderato/basso:
    - Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC):
      - ◆ 24-48 h se emostasi sufficiente/adequata
      - ◆ considerare l'introduzione di EBPM a dosaggio profilattico fino a ripresa del DOAC (se non già in uso per profilassi TVP/TEP)



## Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC) (4)

### • Dosaggio Anticoagulanti e misurazione PT:

- Warfarin: il giorno prima dell'intervento misurare PT
- **DOAC:** ***Solo in casi estremamente selezionati***, in presenza di:
  - insufficienza renale (eGFR  $\leq$  30 ml/min)
  - piastrinopenia (PLT < 70000)
  - coagulopatia nota o acquisita
  - insufficienza epatica (Child Pug B-C)
  - in tutti i casi in cui si presuppone una assunzione inappropriata del DOAC in termini di dosaggio, con contestuale peggioramento della funzione renale o di contemporanea assunzione di altri farmaci che possano interferire con il DOAC.

Nei casi dubbi o complessi può essere indicata la richiesta di consulenza a cardiologi, neurologi, fisiopatologi della coagulazione

Il dosaggio del DOAC può essere richiesto in emergenza 24 h su 24 al laboratorio centrale: richiesta tramite SAP a cui bisogna sempre associare specifico modulo cartaceo disponibile alla sezione

[Dipartimento di Biotecnologie, Trasfusionale e di Laboratorio](#) → [Laboratorio Unico Provinciale](#) → [UO.Laboratorio Analisi Chimico Cliniche](#) → Moduli

MOD-004-LACCM "Foglio anamnestico per dosaggio Farmaci Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC)"

*NB non essendoci un rapporto di linearità tra la concentrazione ematica del DOAC e il valore dell'INR, un valore della coagulazione entro il range di normalità non può escludere un dosaggio ematico del DOAC con effetto scoagulante.*



## Eparine e Fondaparinux (1)

Classe	Farmaco	e½	eGFR°	Tempi di Sospensione	
				Chir. moderato/basso rischio emorr. (tab.4)	Chir. alto rischio emorr., Blocchi Neuroassiali e Periferici Profondi (tab. 4 e 5)
<b>Eparine</b>	<b>EBPM*</b>	3/5 h.	-	P: 12 h T: 24 h	P: 12 h T: 24 h
	<b>ENF</b>	45 min.	-	EV: 4/5 h SC: 12 h	EV: 4/5 h SC: 12 h
<b>Fondaparinux (Arixtra)</b>	-	17/24 h.	-	P: 36 h T: 96 h	P: 36 h T: 96 h

• **EBPM o LMWH = Eparina a Basso Peso Molecolare**

- EBPM a basso dosaggio (profilattico) es. ENOXAPARINA 4000 UI ogni 24 h (2000 UI se < 40 Kg)
- EBPM ad alto dosaggio (terapeutico) es. ENOXAPARINA (100 UI /Kg ogni 12 ore)

< 50 Kg	50-69 Kg	70-89 Kg	110. Kg	> 110 Kg
2000 UI x 2	4000 UI x 2	6000 UI x 2	8000 UI x 2	10000 UI x 2

P: Dosaggio Profilattico; T: Dosaggio Terapeutico; EV: anticoagulante somministrato endovena; SC: anticoagulante somministrato sottocute.

\*: **In caso di eGFR < 30 ml/min. valutare dimezzamento EBPM**

°: Per eGFR fare riferimento al dosaggio di lab. o in sua assenza usare una delle formule seguenti:

- Formula di Cockroft-Gault →  $eGFR = (Cr. Urinaria \times Volume \text{ urinato nelle } 24 \text{ h}) / (Cr. Sierica \times 1440)$
- $C_{Cr} (ml/min) = (140 - et\grave{a}_{(anni)}) \times Peso \text{ Kg} / (72 \times Creatinina \text{ serica}) \times 0.85 \text{ nelle donne}$



## Eparine e Fondaparinux (2)

### Quando Riprendere l'assunzione di Anticoagulante o Antiaggregante precedentemente sospesi

- **Se rischio di sanguinamento minimo** (il farmaco non è stato sospeso) ed emostasi efficace → riprendere:
  - EBPM dopo 4-8 h
  - Fondaparinux dopo 24 h.
- **Se rischio di sanguinamento medio/elevato** (il farmaco è stato sospeso preoperatoriamente)
  - Rischio tromboembolico elevato e moderato/basso:
    - EBPM:
      - ◆ a dosaggio **profilattico** iniziando 6-8 h dalla fine dell'intervento
      - ◆ a dosaggio **terapeutico** dopo le 48-72 h se emostasi sufficiente/adequata (in questo intervallo di tempo dose profilattica, se non controindicata)
    - Fondaparinux:
      - sostituire con EBPM;
      - riprendere a guarigione avvenuta





Classe	Farmaco	e½	eGFR°	Tempi di Sospensione			
				Chir. moderato/basso rischio emorr. (tab.4)	Chir. alto rischio emorr., Blocchi Neuroassiali e Periferici Profondi (tab. 4 e 5)		
<b>Antiaggreganti</b>	CardioASA	7/10 g.	-	No Sosp.	No Sosp. **		
	Clopidogrel	7/10 g.	-	5 g	5 g	Clopidogrel	Plavix, Zylt, Nogreg, Clopinovo, Averelix, Clopidogrel, ecc.
	Prasugrel			7 g	7 g	Prasugrel	Efient, Prasugrel
	Ticagrelor	5/7 g.	-	3/5 g	3/5 g	Ticagrelor	Brilique

\*\**: Sospendere monoterapia con CardioASA x 7 gg se chir. midollo spinale, intracranica, retinica (se concordato tra specialista di riferimento e neurochirurgo/oculista)*

- **Non embricare Antiaggregante Piastrinico con EBPM.**

**Come comportarsi se il paziente sta assumendo contemporaneamente uno o più antiaggreganti e un anticoagulante**

- Gestire separatamente sospensione di anticoagulante e antiaggregante.



### *Cosa fare e non fare durante il periodo di sospensione*

- ANTIAGGREGAZIONE:
  - **Singola con CardioAsa:** non sospendere tranne, eventualmente, casi indicati con \*\* in tab.1
  - **Singola con Clopidogrel per prevenzione secondaria** (dopo infarto o angioplastica coronarica) → switch clopidogrel-ASA: l'anestesista o il chirurgo sospendono il clopidogrel e iniziano contestualmente l'assunzione di cardioaspirina 100 mg (lo stesso giorno senza dose di carico). È necessario che ci sia almeno una settimana tra lo switch e l'intervento in modo da smaltire completamente la quota di clopidogrel; in caso contrario si rischia l'effetto doppia antiaggregazione
  - **Singola con Clopidogrel per casi diversi da prevenzione secondaria** (cioè NON dopo infarto o angioplastica coronarica) : sospensione per 5 gg
  - **Doppia antiaggregazione:**
    - Se evento ischemico o posizionamento di stent < 3 mesi prima dell'intervento → chiedere consulenza cardiologica per valutare sospensione del secondo antiaggregante.
    - Se evento ischemico > 3 mesi prima dell'intervento → possibile sospensione del secondo antiaggregante, mantenendo CardioASA (v.anche "altre raccomandazioni").

### Cosa fare se l'intervento viene effettuato oltre il tempo di sospensione del farmaco

(es. 5 gg x Warfarin, 5-7 gg x Clopidogrel, ecc.)

- ANTIAGGREGANTE:
  - Se in doppia terapia antiaggregante con sospensione preoperatoria di Inibitore P2Y<sub>12</sub> → Mantenere solo CardioASA.
  - Se in monoterapia con Inibitore P2Y<sub>12</sub> con sospensione preoperatoria → valutare inizio profilassi con CardioASA.

### Quando Riprendere l'assunzione di Anticoagulante o Antiaggregante precedentemente sospesi

- Se rischio di sanguinamento minimo (il farmaco non è stato sospeso) ed emostasi efficace → riprendere:
  - Clopidogrel e Ticagrelor immediatamente; Prasugrel dopo 24 h.
- Se rischio di sanguinamento medio/elevato (il farmaco è stato sospeso preoperatoriamente)
  - Rischio tromboembolico elevato:
    - Antiaggreganti: continuare CardioASA.
  - Rischio tromboembolico moderato/basso:
    - Antiaggreganti: continuare CardioASA.

- Sono possibili in casi particolari (soprattutto in regime di urgenza/emergenza) **altri schemi di sospensione/sostituzione dei farmaci anticoagulanti/antiaggreganti** con ricorso a formulazioni endovenose di farmaci anticoagulanti (es eparina sodica) o antiaggreganti (es. Cangrelor, Eptifibatide, Tirofiban). Tali schemi devono essere attuati solo se concordati con specialista di riferimento (cardiologo, fisiopatologo della coagulazione, neurologo)

## Come comportarsi se è indicata la profilassi farmacologica per TVP/TEP

Se lo **Score di Caprini** indica il ricorso alla profilassi con EBPM (v. Procedura Aziendale ...), come comportarsi se il paziente sta assumendo i seguenti antiaggreganti-anticoagulanti:

### ▪ Warfarin:

- Se sospeso e NO bridge → EBPM la sera precedente l'intervento (non oltre le h 20, meglio h 18). Continuare nel postop. con EBPM e riassumere Warfarin (v. *box 4a e 4b*)
- Se sospeso e bridge con EBPM a dosaggio terapeutico → non somministrare dose EBPM la sera precedente l'intervento. Continuare nel postop. con EBPM e riprendere l'assunzione di Warfarin (v. *box 3, 4a e 4b*)
- Se NON sospeso → non somministrare EBPM come profilassi

### ▪ DOAC:

- Se intervento effettuato entro i tempi previsti di sospensione → non eseguire profilassi con EBPM. Per il postoperatorio (v. *box 4a pag.13 e 4b pag.14*) nei pazienti ad alto rischio tromboembolico introdurre EBPM a dosaggio terapeutico nelle 48h di attesa per la ripresa del NAO, nei pazienti a medio-basso rischio iniziare EBPM a dosaggio profilattico.
- Se intervento effettuato oltre i tempi previsti di sospensione → v. paragrafo "Cosa fare se l'intervento viene effettuato oltre il tempo di sospensione del farmaco": Utilizzare dose profilattica di EBPM se non ripreso DOAC. Per il postoperatorio v. *box 4a e 4b*

### ▪ Antiaggreganti:

- EBPM la sera precedente l'intervento (non oltre le h 20, meglio h 18). Continuare nel postoperatorio con EBPM per la profilassi di TEV/TEP



## ***Quando possibile...si aspetta***

- If the very high risk of thromboembolism is transient (eg, ischemic stroke within the previous three months), attempts should be made to delay elective surgery, if possible, until the thromboembolic risk has returned to baseline.
- It may also be advisable to delay elective surgery in a patient with atrial fibrillation who has had inadequate anticoagulation in the preceding month. This is based on the observation that among patients with nonvalvular atrial fibrillation, over 85 percent of thrombi resolve after four weeks of warfarin therapy
- A temporary inferior vena cava (IVC) filter may also be appropriate in selected individuals.
  - Placement of a temporary inferior vena cava (IVC) filter is indicated in patients with a very recent (within the prior three to four weeks) acute VTE who require interruption of anticoagulation for a surgery or major procedure in which it is anticipated that therapeutic-dose anticoagulation will need to be delayed for more than 24 hours postoperatively.
  - As an example, most patients who require surgery using general or neuraxial anesthesia that must be performed within three to four weeks of an acute VTE would require placement of an IVC filter





- Come stratificare il rischio trombotico/emorragico
- Quando sospendere antiaggreganti/anticoagulanti
- Cosa fare durante il periodo di sospensione
- Quando e come riprendere l'assunzione di antiaggreganti/anticoagulanti
- Come comportarsi in urgenza/emergenza**





## Warfarin:

- **Vit.K:**
  - ◆ Dose: 10 mg somministrati in 10-20 min (in 50-100 ml di fisiologica)
  - ◆ Onset: 2-6 h
  - ◆ I fattori della coagulazione possono essere inferiori al normale nonostante la normalizzazione del INR, per cui può persistere il rischio emorragico
  - ◆ Si può ripetere se INR ancora elevato.
  - ◆ In caso di inefficacia o urgenza, deve essere utilizzato il Concentrato di Complesso Protrombinico (PCC), da associare alla Vit K.
- **Concentrato di Complesso Protrombinico (PCC) a 3() o, preferibilmente, a 4 fattori (Kedcom®):**
  - ◆ Può essere utilizzato per antagonizzare Warfarin, DOAC, LMWF
  - ◆ Dose: 20-50 UI/Kg (max 5000 UI x 100 kg). In particolare:
    - INR 1.5-2 → 20 UI/Kg
    - INR 2-4 → 30 UI/KG
    - INR 4-6 → 40 UI/Kg
    - INR > 6 → 50 UI/kg
  - ◆ Onset 10 min
  - ◆ Durata : 6-72 h
  - ◆ Richiesta / disponibilità: presente in Terapia Intensiva e P.S.

## Antiaggreganti Piastrinici

- La trasfusione di piastrine può essere utilizzata per contrastare l'effetto antiaggregante.
- Tuttavia mancano studi di sicura efficacia e, ad esempio, il ticagrelor inibisce l'aggregazione anche delle piastrine trasfuse



## Antidoti e Antagonisti Anticoagulanti-Antiaggreganti (1)

### Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC)

- **Dabigatran (inibitore F IIa):**

- ◆ **Idarucizumab** (efficace solo x inibitori F IIa) (**Praxbind®**)

- Dose: Due dosi di 2.5 mg/50 ml somministrati a 15 min di distanza. Può essere necessaria ulteriore dose in 12-24 h
- Onset: < 5 min                      ▪ Durata: 24-72 h
- Disponibile all'interno della Farmacia della nostra azienda ospedaliera e in Pronto Soccorso.
- Se Idarucizumab non disponibile, utilizzare **PCC** oppure, se assente, Plasma Fresco Congelato

- **Rivaroxaban, Apixaban, Endoxaban (inibitori F Xa)**

- ◆ **Andexanet** (efficace x inibitori F Xa , LMWF e Fondaparinux) (**Ondexxya®**)

- Dose: vedi scheda tecnica
- Onset : 5-10 min                      ▪ Durata: 24 h
- Richiesta / disponibilità: NON ancora disponibile
- ◆ Se Andexanet non disponibile, utilizzare **PCC** oppure, se assente, Plasma Fresco Congelato

***Solo in caso di imminente o attuale pericolo di vita !!!***



- Se **Catetere Peridurale in situ** → riprendere Warfarin, DOAC e inibitori P2Y<sub>12</sub> solo dopo la rimozione del catetere. Durante la permanenza possono essere somministrati EBPM se terapia anticoagulante e/o CardioASA se terapia antiaggregante (il rischio emorragico non è nullo, ma è accettabile).
  - La rimozione del catetere mentre è in corso la somministrazione di EBPM va effettuata:
    - se EBPM a dose profilattica → almeno dopo 12 h (24 h se eGFR < 30 ml/min) dall'ultima somministrazione attendendo non meno di 6-8 h per la successiva somministrazione
    - se EBPM a dose terapeutica: sarebbe preferibile non utilizzarla se catetere in situ, ma nel caso fosse indicata la sua assunzione → almeno 24 h dall'ultima somministrazione attendendo non meno di 6-8 h per la successiva somministrazione (si saltano due somministrazioni)
  - Se fosse necessaria una dose da carico di ASA o inibitore P2Y<sub>12</sub>, ad es. per un evento ischemico acuto postoperatorio, rimuovere prima della somministrazione il catetere peridurale.
  - Per altre situazioni, contattare il consulente di riferimento (cardiologo, fisiopatologo della coagulazione, neurologo)

## Ematoma peridurale o subaracnoideo (SEH) dopo blocco neuroassiale

La maggior parte delle SEH si verifica nello spazio epidurale perché è il sito dove il plesso vascolare risulta essere più prominente. La fonte del sanguinamento può essere sia di tipo venoso che arterioso.

Quando il SEH comprime il midollo spinale, i segni e sintomi precoci tipicamente includono **lombalgia di nuova insorgenza o ingravescente**, progressiva debolezza o parestesia agli arti inferiori, disturbi vescicali o intestinali e perdita sensoriale non correlabile al blocco. Una sintomatologia simile si verifica nelle pazienti ostetriche.

Sono state segnalate anche presentazioni atipiche con dolore unilaterale o blocco isolato sensitivo o motorio.

L'insorgenza dei sintomi è stata descritta da poche ore a diversi giorni dopo la puntura neuroassiale (spinale o epidurale) o dalla rimozione del catetere. In quest'ultimo scenario, la maggior parte dei pazienti ha iniziato a ricevere un farmaco anticoagulante a seguito dell'intervallo di tempo raccomandato.

Nei pazienti che ricevono infusioni continue di anestetico locale, dovrebbe risultare sospetta una progressiva inaspettata comparsa di blocco motorio, previa esclusione di una possibile correlazione tra il crescente blocco sensitivo-motorio e l'azione dell'anestetico locale. Al fine di rilevare precocemente eventuali nuovi o ingravescenti sintomi neurologici, questi pazienti dovrebbero essere riesaminati almeno due volte al giorno.

La rivalutazione periodica dello stato neurologico è fondamentale per diagnosticare precocemente la SEH e tutti i pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati per valutare eventuali segni di una SEH in via di sviluppo

Il monitoraggio neurologico dovrebbe proseguire per almeno 24 h a partire dalla puntura o dalla rimozione del catetere, considerando quest'ultima procedura tanto critica quanto il suo posizionamento. In tutti i pazienti che ricevono anticoagulanti o antiaggreganti dopo l'esecuzione della procedura neuroassiale, si suggerisce di prolungare questo periodo di monitoraggio fino a quando non sono state nuovamente somministrate almeno due o tre dosi di farmaco

Un deficit neurologico che potrebbe indicare la comparsa di un ematoma spinale o epidurale richiede un immediato esame neurologico specialistico, se disponibile, e/o immediato imaging (preferibilmente la risonanza magnetica come gold standard) per la diagnosi. (1C)

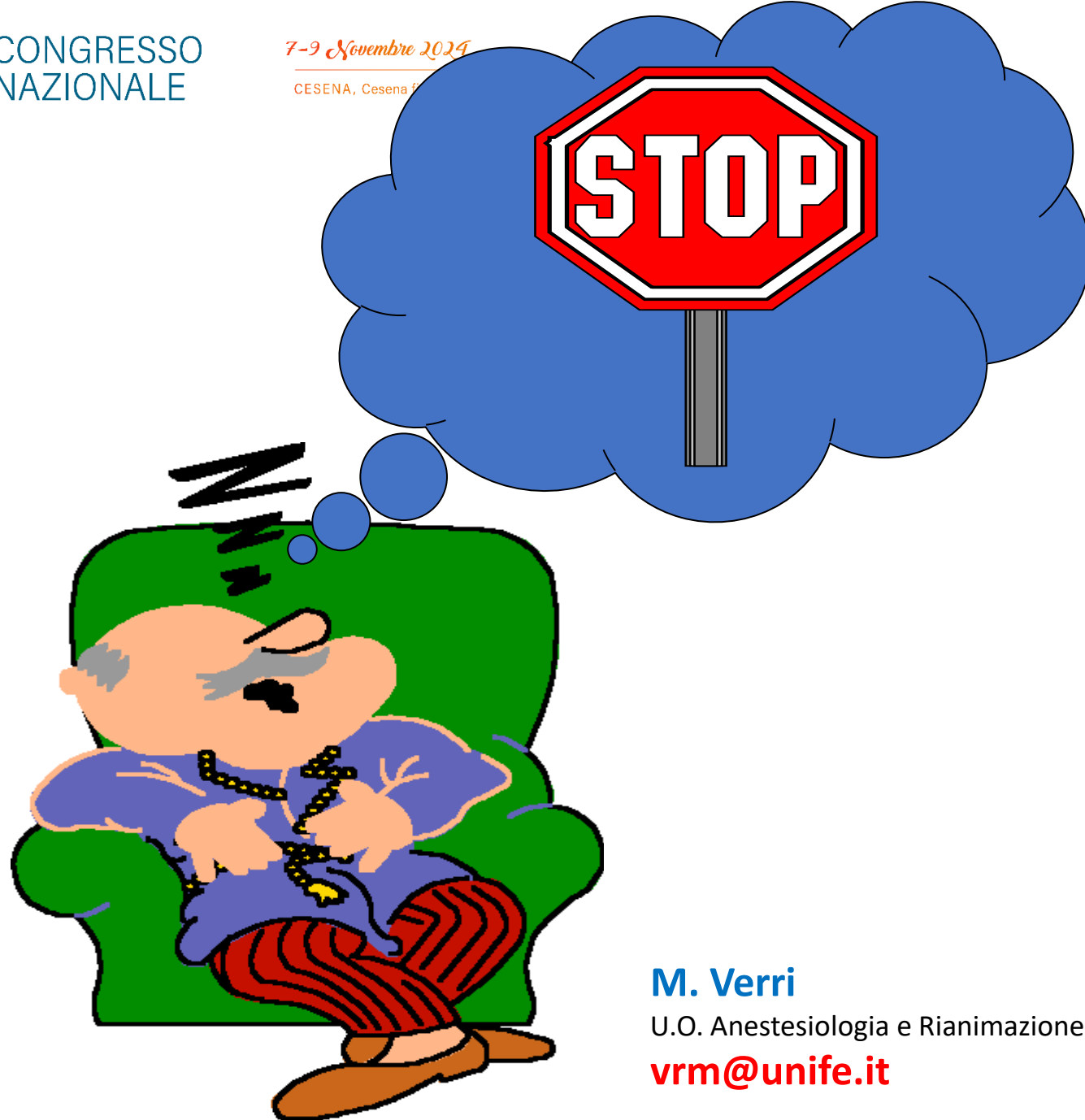
Se indicato, deve essere eseguita la decompressione chirurgica entro 6 ore per ottimizzare il recupero neurologico (2C)



- ❑ A 76-year-old female with nonvalvular atrial fibrillation, hypertension, and prior stroke three months ago, receiving warfarin, requires elective hip replacement with neuraxial anesthesia; kidney function is normal, and weight is 75 kg. This patient has a very high thromboembolic risk and a high bleeding risk.
  - Omit warfarin for five days before the procedure (last dose on preoperative day minus 6).
  - Preoperative bridging with therapeutic-dose low molecular weight (LMW) heparin (eg, dalteparin, 100 units/kg [7500 units] subcutaneously twice daily) starting on preoperative day minus 3, with last dose on the morning of day minus 1.
  - Resume warfarin within 24 hours after surgery (usual dose).
  - Postoperative low-dose LMW heparin for venous thromboembolism (VTE) prevention (eg, dalteparin, 5000 units subcutaneously once daily) within 24 hours after surgery until postoperative bridging is started.
  - Postoperative bridging on postoperative day 2 or 3, when hemostasis is secured (eg, dalteparin, 100 units/kg [7500 units] subcutaneously twice daily); continue for at least four to five days, until the international normalized ratio (INR) is therapeutic.
  
- ❑ A 70-year-old male with nonvalvular atrial fibrillation, diabetes, and hypertension (CHA<sub>2</sub>DSrVASc score= 3) receiving dabigatran who requires a colon resection for cancer; kidney function is normal. This patient has a moderate thrombotic risk and a high bleeding risk.
  - Omit dabigatran for two days before the procedure (last dose of dabigatran on day minus 3).
  - No bridging.
  - Resume dabigatran on postoperative day 2 or 3, when patient is able to take medication by mouth.
  - Use prophylactic-dose LMW heparin for VTE prophylaxis for the first two to three postoperative days.



- ❑ A 55-year-old male with an unprovoked DVT four months ago, receiving apixaban 5 mg twice daily, who requires a colonoscopy because of a personal history of premalignant colorectal polyps; kidney function is normal. This patient has a high thrombotic risk and a low bleeding risk.
  - Omit apixaban for one day before the procedure (last dose of apixaban on day minus 2).
  - No bridging.
  - Resume apixaban the day after the procedure, after at least 24 hours have elapsed and when hemostasis is secured. If the patient requires polyp removal, delay resumption of apixaban for one to two more days.
  
- ❑ A 68-year-old female with nonvalvular atrial fibrillation, hypertension, and congestive heart failure (CHA2DS2-VASc score= 4), receiving rivaroxaban 15 mg daily in the morning, requires a dental cleaning and two dental extractions; creatinine clearance (CrCl) is 35 mL/min. This patient has a moderate thrombotic risk and a low bleeding risk.
  - Omit rivaroxaban on the day of the procedure.
  - Use oral tranexamic acid mouthwash just before the procedure and two to threetimes that day after the procedure.
  - Resume rivaroxaban the day after the procedure, after at least 24 hours have elapsed (assuming the dental extractions were uneventful).



**M. Verri**

U.O. Anestesiologia e Rianimazione Universitaria – Ferrara

**[vrn@unife.it](mailto:vrn@unife.it)**





	Time to anticoagulation reversal	Comments and cautions
Discontinuing warfarin therapy	5 to 14 days	Five days is typical for patients with an INR in the therapeutic range
Vitamin K*	6 to 24 hours to correct the INR, longer to fully reverse anticoagulation	Recovery of factors X and II (prothrombin) takes longer than 24 hours  Risk of anaphylaxis with intravenous injection  Impaired response to warfarin lasting up to one week may occur after large doses (ie, >5 mg)
Fresh frozen plasma	Depends on the time it takes to complete the infusion; typically 12 to 32 hours for complete reversal	Effect is transient and concomitant vitamin K must be administered  Potential for volume overload (2 to 4 L to normalize INR)  Potential for TRALI  Potential for viral transmission
Prothrombin complex concentrate	15 minutes after 10-minute to 1-hour infusion	Effect is transient, and concomitant vitamin K must be administered; limited availability  Cost  Variable factor VII content depending on the product: a 4-factor PCC is preferred  Potentially prothrombotic
Recombinant factor VIIa	15 minutes after bolus infusion	Effect is transient, and concomitant vitamin K must be administered  Cost  Potentially prothrombotic

Please refer to the UpToDate topic on warfarin reversal in intracerebral hemorrhage for further details of management.

INR: international normalized ratio; TRALI: transfusion-related acute lung injury; PCC: prothrombin complex concentrate.

\* A total of 10 mg intravenously by slow infusion given over 10 minutes.





## upon available resources

### A. If 4-factor prothrombin complex concentrate (4F PCC) is available (preferred approach):

1. Give 4F PCC\* 1500 to 2000 units<sup>¶</sup> IV over 10 minutes. Check INR 15 minutes after completion of the infusion. If INR is not  $\leq 1.5$ , give additional 4F PCC (refer to topic or drug reference for details).
2. Give vitamin K 10 mg IV over 10 to 20 minutes.

### B. If 3-factor prothrombin complex concentrate (3F PCC) is available but 4F PCC is not available:

1. Give 3F PCC\* 1500 to 2000 units<sup>¶</sup> IV over 10 minutes. Check INR 15 minutes after completion of the infusion. If INR is not  $\leq 1.5$ , give additional 3F PCC (refer to topic or drug reference for details).
2. Give Factor VIIa 20 mcg/kg IV **OR** give FFP 2 units IV by rapid infusion. Factor VIIa may be preferred if volume overload is a concern.
3. Give vitamin K 10 mg IV over 10 to 20 minutes.

### C. If neither 3F PCC nor 4F PCC is available:

1. Give FFP 2 units IV by rapid infusion. Check INR 15 minutes after completion of infusion. If INR  $\geq 1.5$ , administer 2 additional units of FFP IV rapid infusion. Repeat process until INR  $\leq 1.5$ . May wish to administer loop diuretic between FFP infusions if volume overload is a concern.
2. Give vitamin K 10 mg IV over 10 to 20 minutes.

- vitamin K antagonist (eg, warfarin) are required.
- Anaphylaxis and transfusion reactions can occur.
- It may be reasonable to thaw 4 units of FFP while awaiting transfusion service may substitute other plasma products for FFP (eg, Plasma Frozen Within 24 Hours After Phlebotomy [PF24]); these products are considered clinically interchangeable.
- PCC will reverse anticoagulation within minutes of administration
- FFP administration can take hours due to the volume required
- Vitamin K effect takes 12 to 24 hours, but administration of vitamin K is needed to counteract the long half-life of warfarin.
- Subsequent monitoring of the PT/INR is needed to guide further therapy.
  
- PCC: unactivated prothrombin complex concentrate; 4F PCC: PCC containing coagulation factors II, VII, IX, X, protein S and protein C; 3F PCC: PCC containing factors II, IX, and X and only trace factor VII;
- FFP: fresh frozen plasma; PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio; FEIBA: factor eight inhibitor bypassing agent.
  
- Before use, check product label to confirm factor types (3 versus 4 factor) and concentration
- PCC doses shown are those suggested for initial treatment of emergency conditions. Subsequent treatment is based on INR and patient weight if available.

## Perioperative management of patients receiving anticoagulants.

JD Douketis, G YH Lip.

UpToDate Literature review current through Jul 2023



	Agent	Possible interventions
Life-threatening or imminently fatal bleeding (eg, intracranial, retroperitoneal, compartment syndrome, massive gastrointestinal)	Dabigatran (Pradaxa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Idarucizumab</li> <li>■ Activated PCC* (eg, FEIBA)</li> <li>■ Antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid)</li> <li>■ Anticoagulant discontinuation</li> <li>■ Oral activated charcoal (if last dose within prior two hours)</li> <li>■ Hemodialysis</li> <li>■ RBC transfusions if needed for anemia</li> <li>■ Platelet transfusions if needed for thrombocytopenia or impaired platelet function (eg, due to aspirin)</li> <li>■ Surgical/endoscopic intervention if appropriate</li> </ul>
	Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Andexanet alfa (AndexXa) <b>or</b> a 4-factor unactivated PCC (eg, Kcentra)</li> <li>■ Antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid)</li> <li>■ Anticoagulant discontinuation</li> <li>■ Oral activated charcoal (if last dose recent enough)</li> <li>■ RBC transfusions if needed for anemia</li> <li>■ Platelet transfusions if needed for thrombocytopenia or impaired platelet function (eg, due to aspirin)</li> <li>■ Surgical/endoscopic intervention if appropriate</li> </ul>

**Perioperative management of patients receiving anticoagulants.**

JD Douketis, G YH Lip.

UpToDate Literature review current through Jul 2023



Minor bleeding (eg, epistaxis, uncomplicated soft tissue bleeding, minor [slow] gastrointestinal bleeding)	Dabigatran (Pradaxa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Local hemostatic measures</li> <li>■ Possible anticoagulant discontinuation                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Half-life (normal renal function<sup>¶</sup>): 12 to 17 hours</li> </ul> </li> <li>■ Possible antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid)</li> </ul>
	Rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Local hemostatic measures</li> <li>■ Possible anticoagulant discontinuation                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Half-lives (normal renal function<sup>¶</sup>):                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rivaroxaban 5 to 9 hours</li> <li>○ Apixaban 8 to 15 hours</li> <li>○ Edoxaban 6 to 11 hours</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>■ Possible antifibrinolytic agent (eg, tranexamic acid, epsilon-aminocaproic acid)</li> </ul>

since last dose - We consider anticoagulation to fully after five half-lives have elapsed since the

dose.

- We use the following half-lives for patients with renal function:
  - Dabigatran - 12 to 17 hours; five half-lives will have elapsed by day 2.5 to 3.5 after the last dose.
  - Rivaroxaban - 5 to 9 hours; five half-lives will have elapsed by day 1 to 2 after the last dose
  - Apixaban - 8 to 15 hours; five half-lives will have elapsed by day 1.5 to 3 after the last dose.
  - Edoxaban - 6 to 11 hours; five half-lives will have elapsed by day 1.3 to 2 after the last dose.
- Renal and hepatic function - The half-lives of the DOACs are dependent on renal (and to a lesser extent hepatic) function; thus, patients with renal and/or severe hepatic impairment may have a greater degree and/or duration of anticoagulation than patients with normal renal and hepatic function for a given dose and/or schedule.
  - Dabigatran - Excretion is approximately 80 to 85 percent renal.
  - Rivaroxaban - Excretion is approximately 35 percent renal; severe hepatic impairment could result in bio-accumulation.
  - Apixaban - Excretion is approximately 25 percent renal; severe hepatic impairment could result in bio-accumulation.
  - Edoxaban - Excretion is approximately 35 percent renal; severe hepatic impairment could result in bio-accumulation.

**Perioperative management of patients receiving anticoagulants.**

JD Douketis, G YH Lip.

UpToDate Literature review current through Jul 2023



## II anticoagulant reversal agents for (imminent risk of death from bleeding)

Anticoagulant	Reversal agent (all are given intravenously)
Dabigatran (Pradaxa; oral thrombin inhibitor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idarucizumab (Praxbind). Dose: 5 grams*</li> </ul>
Oral factor Xa inhibitors: <ul style="list-style-type: none"> <li>Apixaban (Eliquis)</li> <li>Edoxaban (Lixiana, Savaysa)</li> <li>Rivaroxaban (Xarelto)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Andexanet alfa (AndexXa). Dosing for the initial bolus and subsequent infusion depend on the dose level of the factor Xa inhibitor and the interval since it was last taken.</li> <li><b>-OR-</b></li> <li>4-factor PCC (Kcentra, Beriplex P/N, Octaplex). Dosing can be done with a fixed dose of 2000 units <b>OR</b> a weight-based dose of 25 to 50 units per kg.</li> </ul>

- In general, a single dose is given; dosing may be rare situations in which the oral anticoagulant longer in the circulation, such as severe kidney dysfunction.
- Andexanet dosing is as follows:
  - If the patient took rivaroxaban >10 mg, apixaban >5 mg, or dose unknown within the previous 8 hours: Andexanet 800 mg bolus at 30 mg/minute followed by 960 mg infusion at 8 mg/minute for up to 120 minutes.
  - If the patient took rivaroxaban 10 mg or apixaban 5 mg, or if 8 hours have elapsed since the last dose of a factor Xa inhibitor: Andexanet 400 mg bolus at 30 mg/minute followed by 480 mg infusion at 4 mg/minute for up to 120 minutes.

DOAC: direct oral anticoagulant; PCC: prothrombin complex concentrate; FEIBA: factor eight inhibitor bypassing activity.  
 \* If idarucizumab is unavailable, an activated PCC (FEIBA, 50 to 80 units per kg intravenously) may be a reasonable alternative.

- Reversal agents carry a risk of life-threatening thrombosis and should only be used under the direction of a specialist with expertise in their use and/or in a patient at imminent risk of death from bleeding.





Before catheter placement or removal	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ensure an appropriate interval after last dose of anticoagulant or antiplatelet agent</li> <li>■ Document normal coagulation testing where appropriate (eg, after discontinuing therapeutic dose heparin or warfarin)</li> <li>■ Verify no other coagulation or platelet disorders*</li> </ul>
During catheter placement	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Use the smallest needle possible needle (consider spinal rather than epidural technique)</li> <li>■ If appropriate, use a single injection rather than a continuous catheter</li> </ul>
After catheter placement	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ensure an appropriate interval between catheter placement or removal and the first dose of anticoagulant medication (only applies to medications considered safe during catheter maintenance)</li> <li>■ Ensure an appropriate interval between the last dose of anticoagulant medication and catheter removal</li> <li>■ Perform frequent neurologic checks</li> <li>■ Use smallest effective concentration of local anesthetic to allow for early recognition of sensory or motor changes</li> <li>■ Obtain emergency imaging if SEH is suspected<sup>¶</sup></li> </ul>
After neuraxial procedure or neuraxial catheter removal	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ensure an appropriate interval between the neuraxial procedure or catheter removal and the first dose of an anticoagulant/antiplatelet agent</li> <li>■ Use a longer interval between traumatic neuraxial procedure and the first dose of an anticoagulant/antiplatelet agent</li> <li>■ Perform frequent neurologic checks</li> <li>■ Obtain emergency imaging if SEH is suspected<sup>¶</sup></li> </ul>
If SEH is detected	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Use the emergency reversal agent(s) appropriate for any anticoagulant medication</li> <li>■ Give emergency platelet transfusion if an antiplatelet medication is in effect</li> <li>■ Obtain emergency neurosurgical consultation for possible decompressive surgery</li> </ul>

**Perioperative management of patients receiving anticoagulants.**

JD Douketis, G YH Lip.

UpToDate Literature review current through Jul 2023





Table 3. Summary of dosing reversal based on timing and size of last dose			
Factor Xa inhibitor	Last dose	Timing of last dose before andexanet alfa initiation	
		<8 hours or unknown	≥8 hours
Apixaban	≤5 mg	Low dose	Low dose
	>5 mg/unknown	High dose	
Rivaroxaban	≤10 mg	Low dose	Low dose
	>10 mg/unknown	High dose	

Table 4. Dosing regimens for andexanet alfa			
	Initial intravenous bolus	Continuous intravenous infusion	Total number of 200 mg vials needed
Low dose	400 mg at a target rate of 30 mg/min	4 mg/min for 120 minutes (480 mg)	5
High dose	800 mg at a target rate of 30 mg/min	8 mg/min for 120 minutes (960 mg)	9