Gestion des anticoagulants de l'opéré en fibrillation atriale

A. GODIER ET
LE GROUPE D'INTÉRÊT EN HÉMOSTASE PÉRIOPÉRATOIRE (GIHP)

Trois anticoagulants oraux directs (AOD) sont disponibles en France en 2017 : un antithrombine, le dabigatran etexilate (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim) et deux anti-Xa directs, le rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) et l'apixaban (Eliquis®, BMS-Pfizer). Un troisième anti-Xa s'apprête à être commercialisé, l'edoxaban (Lyxiana®, Daiichi Sankyo). Les AOD sont devenus en quelques années les anticoagulants de première intention pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire et leur prescription va croissant [1].

Chaque année, environ 10 % des patients traités par anticoagulants oraux au long cours nécessitent une chirurgie ou un acte invasif. Ces situations nécessitent une prise en charge spécifique des AOD. Ce texte discute les différents aspects de la gestion des AOD pour un acte invasif programmé et expose l'actualisation des propositions faites par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) afin d'aider le clinicien dans sa pratique [2].

Risque hémorragique des AOD

Les anticoagulants oraux directs exposent, comme tous les antithrombotiques, à des complications hémorragiques. Les essais pivots qui ont conduit à l'obtention des autorisations de mise sur le marché ont montré que le risque d'hémorragie grave persistait avec les AOD. Ainsi, dans RELY [3], comme dans RECOVER [4], les deux essais ayant évalué l'efficacité et la sécurité du dabigatran, l'un pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire et l'autre pour la prévention des récidives après thrombose veineuse profonde, l'incidence des complications hémorragiques majeures était comparable avec le dabigatran (150 mg deux fois par jour) et les AVK. De même, l'incidence des hémorragies graves associées au rivaroxaban était comparable à celle des AVK, que ce soit dans l'étude ROCKET-AF [5] de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire ou dans l'étude EINSTEIN-DVT [6] dans la prévention des récidives après thrombose veineuse profonde. Dans l'étude EINSTEIN-PE [7], pour la prévention des récidives après embolie pulmonaire, le rivaroxaban était associé à une réduction des hémorragies graves comparé aux AVK. Enfin, l'apixaban s'est associé à une diminution des hémorragies graves dans ARISTOTLE [8], essai mené pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire. Cependant, les hémorragies graves n'ont pas toutes les mêmes conséquences en fonction de leur site. Il

Correspondance : Service d'Anesthésie-Réanimation, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France, e-mail : annegodier@yahoo.fr

faut noter que, dans toutes les études de phase III concernant la fibrillation atriale, les AOD réduisent l'incidence des hémorragies intracrâniennes comparativement aux AVK.

Gestion des AOD pour un acte invasif

Les patients traités au long cours par AOD et nécessitant un acte invasif programmé sont de plus en plus nombreux. Leur prise en charge découle, comme pour tous les antithrombotiques, de la mise en balance de deux risques : le risque thrombotique du patient, augmenté par l'arrêt des AOD, et le risque hémorragique de l'acte invasif, augmenté par la poursuite des AOD. La mise en balance de ces deux risques permet de déterminer la conduite à tenir optimale. Le GIHP a fait des propositions de prise en charge périopératoire de ces patients qui dépendent de l'évaluation des risques hémorragiques et thrombotiques.

Évaluation du risque hémorragique

Cette évaluation a été simplifiée par les recommandations pour la pratique clinique (RPC) des AVK [9]. En effet, ces RPC distinguent deux types de situations : les situations à faible risque hémorragique où l'acte invasif peut être réalisé sans arrêt des AVK et les situations à risque hémorragique élevé qui nécessitent de corriger la coagulation avant la réalisation du geste afin de prévenir les accidents hémorragiques.

Le risque hémorragique dépend à la fois du patient et de la procédure.

- Le risque hémorragique lié au patient est fonction de ses antécédents, de l'existence d'une coagulopathie congénitale ou acquise et de la prise concomitante d'autres médicaments interférant avec l'hémostase.

- Les procédures à faible risque hémorragique correspondent aux procédures induisant des saignements peu fréquents, de faible intensité et aisément contrôlés, ce qui inclut la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique et certains actes de chirurgie bucco-dentaire et d'endoscopie digestive… Les autres procédures invasives sont donc considérées à risque hémorragique modéré ou élevé.

Acte invasif programmé à faible risque hémorragique

Le raisonnement concernant les AOD peut se faire par analogie avec les AVK : les procédures à faible risque hémorragique sont réalisables sans arrêt des anticoagulants chez les patients traités par AVK, si leur INR est compris entre 2 et 3 et en l'absence d'autres facteurs de risque hémorragique. En cas d'hémorragie imprévue, les concentrés de complexe prothrombinique et la vitamine K permettent de les antagoniser. Néanmoins, pour les AOD, les dosages ne sont pas des tests de routine et les valeurs d'AOD correspondant à une éventuelle accumulation ne sont pas précisément définies ; de plus, il n'y a pas d'antidote en cas d'hémorragie imprévue. Par conséquent, le GIHP propose de ne pas prendre l'AOD la veille au soir ni le matin de la procédure, quel que soit le schéma thérapeutique du patient, afin de réduire la concentration plasmatique au moment du geste puis de reprendre l'AOD aux posologies habituelles, aux horaires habituels, mais au moins six heures après la procédure (*Tabl. I*). Il n'y a aucune indication à la mesure de la concentration de l'AOD avant la procédure et il n'y a aucune place pour la réalisation d'un relais préopératoire par HNF ou HBPM.

Acte invasif programmé à risque hémorragique élevé

Un acte invasif programmé à haut risque hémorragique nécessite d'arrêter les AOD. Il reste à discuter le délai d'arrêt et la pertinence d'un relais. Les modalités proposées par le GIHP sont détaillées dans le *tableau I*.

Tableau I

<table>
<tr><th></th><th>Risque hémorragique faible</th><th colspan="3">Risque hémorragique élevé[1]</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Avant le geste</td><td rowspan="3">Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif[2]</td><td>Rivaroxaban
Apixaban</td><td colspan="2">Dernière prise à J-3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dabigatran</td><td>Cockcroft
≥ 50 ml/mn</td><td>Dernière prise à J-4</td></tr>
<tr><td>Cockcroft
< 50 ml/mn</td><td>Dernière prise à J-5</td></tr>
<tr><td colspan="4">Pas de relais[3]
Pas de dosage</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Après le geste</td><td rowspan="2">Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif</td><td colspan="3">Anticoagulant à dose « prophylactique »[4]
au moins 6 heures après l'acte invasif si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée</td></tr>
<tr><td colspan="3">Anticoagulant à dose « curative »[4]
dès que l'hémostase le permet
(à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)</td></tr>
</table>

1. Pour les gestes à très haut risque hémorragique (anesthésie neuraxiale, neurochirurgie…), une dernière prise à J-5 est proposée.
2. Quelles que soient les doses et les modalités d'administration (matin, soir, matin et soir).
3. Les patients à très haut risque thrombo-embolique (événement thrombo-embolique < 1 mois) peuvent faire l'objet d'une prise en charge individualisée après concertation multidisciplinaire.
4. Héparines ou AOD selon les situations (pas de chevauchement lors des changements de molécules).

Délai d'arrêt

Le but est de déterminer un délai d'arrêt de l'anticoagulant oral qui garantisse l'absence de sur-risque hémorragique peropératoire pour l'ensemble du groupe auquel on le propose et qui soit le plus bref possible pour réduire le risque thrombotique induit par l'arrêt.

Les caractéristiques pharmacocinétiques théoriques des AOD, en particulier leur demi-vie courte, pourraient théoriquement permettre d'envisager un arrêt très bref en préopératoire, comme le proposent d'ailleurs les résumés des caractéristiques des produits des différents AOD puisque 75 % du produit serait éliminé après environ 24 heures et 87 % après 36 heures. Cependant, cette option se heurte à plusieurs écueils : les demi-vies diffèrent d'un AOD à l'autre et, surtout, il existe une variabilité interindividuelle de la demi-vie et de la concentration circulante de l'AOD en fonction du sexe, de l'âge et d'un poids « extrême », de la fonction rénale et hépatique et des co-médications. Cette variabilité ne permet donc pas de prédire avec exactitude les concentrations résiduelles après un arrêt bref. L'amendement survenu au cours de RELY, l'essai clinique ayant montré l'intérêt du dabigatran comparé aux AVK dans la FA, en est l'illustration : initialement, le délai d'arrêt du dabigatran avant chirurgie était de 24 heures. Par la suite, ce délai a été allongé, allant de deux à trois jours à plus de cinq jours selon la clairance de la créatinine [10]. Le motif de l'amendement n'est pas précisé mais la survenue d'accidents hémorragiques semble l'hypothèse la plus probable. Cette modification souligne l'influence de la fonction rénale sur l'élimination du dabigatran. Cette influence est moindre avec les anti-Xa et ne semble pas nécessiter d'adaptation du délai d'arrêt à la fonction rénale. Ainsi, dans les sous-groupes de patients exposés à un acte invasif dans les essais pivots, des délais d'arrêt fixes, de trois jours, semblent convenir à la chirurgie programmée à haut risque hémorragique, que ce soit pour le rivaroxaban [11] ou l'apixaban [12].

Le dosage spécifique de l'AOD n'est pas envisageable en pratique courante avant chaque chirurgie programmée pour vérifier, juste avant l'acte invasif programmé, que la concentration est inférieure au seuil de sécurité hémostatique : le test n'est pas disponible partout, il est coûteux, le seuil de sécurité hémostatique, qui correspond à la concentration plasmatique

résiduelle acceptable pour un geste invasif à risque hémorragique, est mal connu, même si le seuil de 30 ng/ml a été proposé pour le dabigatran et le rivaroxaban, mais sans être validé ; et une telle pratique désorganiserait les programmes opératoires.

Enfin, en cas d'hémorragie per-procédurale, le traitement spécifique est mal établi : l'efficacité clinique de l'idarucizumab, l'antidote spécifique du dabigatran commercialisé en 2016, a été peu évaluée ; il n'y a pas d'antidote pour les anti-Xa et l'efficacité des agents hémostatiques est incertaine dans cette situation.

En pratique, chez les patients traités par AOD, le GIHP propose que le délai d'arrêt dépende de la molécule. Pour l'apixaban et le rivaroxaban, une dernière prise à J-3 avant le geste est proposée pour des clairances supérieures à 30 ml/min. Pour le dabigatran, l'élimination principalement rénale de cet anticoagulant est prise en compte et une durée d'arrêt différente est proposée en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr) calculée selon la formule de Cockcroft et Gault : dernière prise à J-4 si ClCr supérieure ou égale à 50 ml/min et dernière prise à J-5 si ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min. Ceci suppose que l'on dispose d'une créatininémie récente (moins d'un an en l'absence d'événement intercurrent) lors de la consultation d'anesthésie. Celle-ci doit être disponible car régulièrement surveillée par le médecin référent en charge du patient. Quelle que soit la situation, il n'y a pas indication à la mesure de la concentration de l'AOD avant la procédure.

Les délais d'arrêt proposés supposent que le patient soit traité au long cours selon le bon schéma posologique en tenant compte de sa ClCr actuelle calculée selon la formule de Cockcroft et Gault, de son âge et d'éventuelles interactions médicamenteuses susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'AOD (inhibiteurs de la P-glycoprotéine pour tous les AOD, inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 pour les xabans).

Place des relais périopératoires

Depuis les premières propositions du GIHP, la place des relais périopératoires a été remise en question. Le relais périopératoire consiste à prescrire des héparines pendant la période où les anticoagulants oraux sont interrompus. Il a pour objectif théorique de réduire le risque thrombotique du patient sans augmenter le risque hémorragique. Or, en pratique, le relais est inefficace et pose des problèmes de sécurité. En effet, chez des patients traités par AVK pour une fibrillation atriale et nécessitant une chirurgie programmée à haut risque hémorragique, l'essai randomisé BRIDGE a montré que les relais pré et post-opératoires par des HBPM augmentaient les complications hémorragiques graves sans réduire les complications thrombotiques comparativement à l'arrêt simple des AVK sans relais [13]. Cet essai, à la méthodologie rigoureuse, confirme les résultats issus d'une méta-analyse des 34 études ayant évalué les complications périopératoires thrombotiques et hémorragiques chez des patients traités par AVK qui avaient déjà conclu que le relais par HBPM ne réduisait pas les complications thrombotiques mais était associé à une augmentation des hémorragies majeures [14]. Le même type de résultats est observé dans les études de cohorte de patients traités par AOD. L'analyse des 863 interventions chirurgicales du registre de Dresde, réalisées chez des patients traités par AOD au long cours, essentiellement du rivaroxaban, a montré que les patients qui avaient eu un relais périopératoire par des héparines n'avaient pas moins de complications cardio-vasculaires que ceux qui n'avaient pas eu de relais mais développaient plus d'hémorragies majeures [15]. De plus, la comparaison des sous-groupes de patients de l'essai RELY ayant eu ou non un relais périopératoire par des héparines à l'arrêt du dabigatran a aussi conclu à un sur-risque d'hémorragies graves sans bénéfice sur les complications thrombotiques [16]. Ces données sont unanimement en défaveur des relais. Puisque l'ensemble de ces données met en évidence une augmentation du risque hémorragique lors du relais des anticoagulants oraux par des héparines sans bénéfice sur le risque thrombo-embolique chez les patients en fibrillation atriale, il reste peu de place pour ces relais. Le GIHP propose donc de ne plus faire de relais à l'arrêt des AOD, quel que soit le risque thrombotique du patient, même en cas d'antécédent d'AVC ou d'antécédent d'embolie systémique.

Dans les très rares situations où le risque thrombo-embolique serait considéré comme très élevé, le GIHP propose qu'une stratégie personnalisée soit discutée par une équipe

multidisciplinaire référente, intégrant éventuellement un relais par héparine de bas poids moléculaire à dose curative, en deux injections, débuté 12 à 24 heures après la dernière prise de l'AOD et finissant 24 heures avant la procédure (dernière injection la veille au matin). Cependant, cette option, dont l'efficacité n'est pas établie, doit être mise en balance avec l'augmentation du risque hémorragique périopératoire qui lui est associée.

Reprise post-procédurale des anticoagulants

En post-procédure, l'anticoagulation à dose curative est reprise dans un délai dépendant à la fois du risque hémorragique et du risque thrombo-embolique. Le GIHP propose de reprendre les AOD à dose habituelle dès que l'hémostase le permet. A titre indicatif, un délai entre 24 et 72 heures semble raisonnable. Si le risque hémorragique reste élevé, la reprise des AOD peut être différée et un autre anticoagulant peut être préféré. En l'absence de disponibilité de la voie orale (chirurgie digestive, par exemple), les héparines peuvent être utilisées. Si les anticoagulants ne sont pas repris à dose curative dès le premier soir, alors, dans les situations où elle est indiquée, une thromboprophylaxie est réalisée selon les modalités habituelles. Le chevauchement de molécules d'anticoagulants doit être alors proscrit : en pratique, la première dose d'AOD est administrée douze heures après la dernière administration sous-cutanée d'HBPM à dose « prophylactique ».

En présence d'un cathéter d'analgésie périmédullaire, l'anticoagulation thérapeutique doit se faire par héparine afin de permettre le retrait du cathéter en toute sécurité (il existe des recommandations spécifiques de gestion des cathéters périmédullaires en cas d'anticoagulation à doses « prophylactiques ») [17].

La créatininémie sera mesurée en post-opératoire si l'acte invasif et/ou l'état médical du patient font craindre une altération de la fonction rénale. Une réduction de la clairance de la créatinine en post-opératoire (selon la formule de Cockcroft et Gault) imposera de prescrire une dose d'AOD adaptée ou une autre molécule anticoagulante.

Acte invasif programmé à risque hémorragique très élevé

Pour les procédures à très haut risque hémorragique telles que la neurochirurgie intracrânienne ou les ponctions/anesthésies neuraxiales, le GIHP propose qu'un schéma adapté soit proposé par une équipe multidisciplinaire référente. Un délai d'arrêt plus long des AOD peut être appliqué en préopératoire, avec une dernière prise à J-5 pour les xabans et le dabigatran en l'absence d'insuffisance rénale. Cette stratégie doit s'appliquer sans relais par une héparine. Quel que soit l'AOD, si une accumulation ou une élimination prolongée est suspectée (par exemple : insuffisance rénale sévère), une mesure de la concentration de l'AOD peut être discutée.

Le GIHP déconseille la réalisation de techniques d'anesthésies rachidiennes ou de blocs profonds chez les patients pour lesquelles une concentration détectable de l'AOD est possible (délai d'arrêt insuffisant) notamment chez les patients traités par dabigatran âgés de plus de 80 ans ou avec une insuffisance rénale.

Conclusion

La prise en charge des AOD pour un acte invasif programmé a évolué pour s'adapter aux données récentes publiées. Les propositions du GIHP proposent d'adapter les délais d'arrêt au risque hémorragique du geste et à la molécule d'AOD en tenant compte de la fonction rénale, en particulier pour le dabigatran.

BIBLIOGRAPHIE

[1] **Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P.** - Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace,* 2015 *; 17 :* 1467-1507.

[2] **Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)** - Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire, 2015.

[3] **Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L., RELY Steering Committee and Investigators** - Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.,* 2009 *; 361 :* 1139-1151.

[4] **Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D., Schnee J., Goldhaber S.Z., RECOVER Study Group** - Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.,* 2009 *; 361 :* 2342–2352.

[5] **Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M.** - Rivaroxaban *versus* warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.,* 2011 *; 365 :* 883-891.

[6] **EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Büller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux H., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S.** - Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.,* 2010 *; 363 :* 2499-2510.

[7] **EINSTEIN–PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W.A., Decousus H., Jacobson B.F., Minar E., Chlumsky J., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Cohen A., Berkowitz S.D., Bounameaux H., Davidson B.L., Misselwitz F., Gallus A.S., Raskob G.E., Schellong S., Segers A.** - Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.,* 2012.

[8] **Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S.H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A., Jansky P., Commerford P., Tan R.S., Sim K.H., Lewis B.S., Van Mieghem W., Lip G.Y.H., Kim J.H., Lanas-Zanetti F., Gonzalez-Hermosillo A., Dans A.L., Munawar M., O'Donnell M., Lawrence J., Lewis G., Afzal R., Yusuf S., AVERROES Steering Committee and Investigators** - Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.,* 2011 *; 364 :* 806-817.

[9] **HAS.** - Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier, 2008.

[10] **Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J., Wallentin L., Oldgren J., Yang S., Themeles E., Heidbuchel H., Heidbuchle H., Avezum A., Reilly P., Connolly S.J., Yusuf S., Ezekowitz M., RELY Investigators** - Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin : results from the Randomized Évaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RELY) randomized trial. *Circulation,* 2012 *; 126 :* 343-348.

[11] **Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R., Piccini J.P., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Spyropoulos A.C., Hankey G.J., Singer D.E., Nessel C.C., Mahaffey K.W., Fox K.A.A., Califf R.M., Becker R.C., ROCKET AF Investigators** - Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation : results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET-AF). *Circulation,* 2014 *; 129 :* 1850-1859.

[12] **Garcia D., Alexander J.H., Wallentin L., Wojdyla D.M., Thomas L., Hanna M., Al-Khatib S.M., Dorian P., Ansell J., Commerford P., Flaker G., Lanas F., Vinereanu D., Xavier D., Hylek E.M., Held C., Verheugt F.W.A., Granger C.B., Lopes R.D.** - Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban *versus* warfarin undergoing procedures. *Blood,* 2014 *; 124 :* 3692-3698.

[13] **Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., Becker R.C., Caprini J.A., Dunn A.S., Garcia D.A., Jacobson A., Jaffer A.K., Kong D.F., Schulman S., Turpie A.G.G., Hasselblad V., Ortel T.L., BRIDGE Investigators** - Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.,* 2015 *; 373 :* 823-833.

[14] **Siegal D., Yudin J., Kaatz S., Douketis J.D., Lim W., Spyropoulos A.C.** - Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin k antagonists : systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation,* 2012 *; 126 :* 1630-1639.

[15] **Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Förster K., Ebertz F., Köhler C., Werth S., Kuhlisch E., Stange T., Thieme C., Daschkow K., Weiss N.** - Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care : results from the prospective Dresden NOAC Registry. *Eur. Heart J.,* 2014 *; 35 :* 1888-1896.

[16] **Douketis J.D., Healey J.S., Brueckmann M., Eikelboom J.W., Ezekowitz M.D., Fraessdorf M., Noack H., Oldgren J., Reilly P., Spyropoulos A.C., Wallentin L., Connolly S.J.** - Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. *Thromb. Haemost.*, 2015 *; 113 :* 625-632.

[17] **Rosencher N., Bonnet M.P., Sessler D.I.** - Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery : management strategies. *Anaesthesia,* 2007 *; 62 :* 1154-1160.