



GESTION PÉRI OPÉATOIRE DES AVK : RECOMMANDATIONS 2008

Anne Godier (1), Gilles Pernod (2), Pierre Sié (3)

(1) Service d'anesthésie-réanimation, Hôtel Dieu, 1 place du Parvis de Notre Dame, 75004 Paris.

(2) Service de médecine vasculaire, CHU Grenoble, 38043 Grenoble.

(3) Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Purpan, 31059 Toulouse.

INTRODUCTION

Les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) concernant la gestion des antivitamines K (AVK) ont été réalisées à l'initiative du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et en collaboration avec l'ensemble des sociétés savantes concernées par le sujet [1]. Ces recommandations s'intitulent « 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 ».

Ce texte a pour objet de discuter la prise en charge péri-opératoire des antivitamines K, à la lumière de ces nouvelles recommandations. Il reprend donc des éléments de l'argumentaire de ces RPC ainsi que plusieurs recommandations, citées entre guillemets.

1. MÉTHODOLOGIE

Ces recommandations professionnelles, qui ont pour objectif « d'aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » ont été réalisées selon la méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) de la HAS. Cette méthode repose, d'une part, sur l'analyse critique et la synthèse des données de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par les AVK et repartis en comité d'organisation, groupe de travail et groupe de lecture.

Or la littérature sur le sujet est pauvre, les études sont peu nombreuses, leur qualité méthodologique est souvent contestable. Ces éléments concourent à ce que les niveaux de preuve scientifique soient bas, laissant ainsi une large part

aux avis d'experts. Par conséquent, les grades des recommandations sont, eux aussi, bas. Ainsi parmi les 28 recommandations établies dans ce texte, 21 sont de niveaux C, ce qui laisse une part importante à la discussion et à la recherche clinique à venir.

2. RISQUE HÉMORRAGIQUE, RISQUE THROMBOTIQUE

La prise en charge d'un patient traité par AVK et nécessitant une chirurgie ou un acte invasif nécessite de mettre en balance le risque thrombotique et le risque hémorragique pour déterminer la conduite à tenir optimale parmi 4 possibilités : poursuite des AVK, arrêt des AVK sans relais, arrêt des AVK avec relais, antagonisation des AVK en urgence. Le choix dépend donc de l'évaluation des risques hémorragiques et thrombotiques et du degré d'urgence.

Tableau I

Conduite à tenir en fonction de la balance des risques hémorragiques et thrombo-emboliques chez un patient traité par AVK et nécessitant une chirurgie programmée

		Risque thrombo-embolique	
		Faible	Elevé
Risque hémorragique	Faible	Poursuite	Poursuite
	Elevé	Arrêt	relais

2.1. RISQUE HÉMORRAGIQUE

Le risque hémorragique est lié à la fois au patient et à la chirurgie.

2.1.1. RISQUE LIÉ AU PATIENT

Le risque hémorragique lié au patient dépend de ces antécédents, de l'existence d'une coagulopathie congénitale ou acquise et de la prise de médicaments interférant avec l'hémostase (Aspirine, AINS).

2.1.2. RISQUE HÉMORRAGIQUE DE LA PROCÉDURE

Le risque hémorragique de la procédure se divise classiquement en risque élevé, risque modéré et risque faible. Différentes tentatives de classification ont ainsi été publiées pour établir le risque de saignement en fonction du geste réalisé [2]. Or pour ces recommandations, l'intérêt est de distinguer les chirurgies à risque hémorragique élevé imposant l'arrêt des AVK des chirurgies à risque moins marqué pour lesquelles la poursuite des AVK peut être envisagée.

Ainsi, les procédures à faible risque hémorragique sont définies dans ces RPC par des saignements peu fréquents, de faible intensité et aisément contrôlés. Elles peuvent alors être réalisées sans arrêt des AVK à certaines conditions : d'une part, l'INR doit être contrôlé avant le geste et être situé entre 2 et 3, d'autre part il ne doit pas exister de risque hémorragique médical associé (médicament, co-morbidité). Ces procédures incluent 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.

Dans les autres cas, l'arrêt des AVK est recommandé et la nécessité d'un relais par les héparines est établie en fonction du risque thrombotique, qu'il faut donc évaluer.

2.2. RISQUE THROMBOTIQUE

2.2.1. VALVES CARDIAQUES MÉCANIQUES

Les complications thrombo-emboliques des valves cardiaques mécaniques incluent les embolies systémiques (principalement AVC et infarctus du myocarde) et les thromboses de la lumière de la valve, dont la principale manifestation est une insuffisance cardiaque congestive. Le risque dépend de la valve : il est plus important avec les valves en position mitrale qu'avec les valves aortiques ; les valves d'ancienne génération, néanmoins de plus en plus rares, sont associées à un risque thrombo-embolique plus élevé que les valves récentes ; les embols systémiques sont plus fréquents avec les valves à billes tandis que les thromboses de valve sont d'avantage le fait des valves à disques. Néanmoins, même si ces différences existent [3], un patient porteur d'une valve mécanique doit être considéré à risque thromboembolique élevé selon l'avis des experts. Par conséquent, l'arrêt des AVK implique un relais pré et postopératoire par les héparines.

2.2.2. ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE

Chez les patients porteurs d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), l'incidence annuelle des accidents emboliques est estimée entre 2 et 10 %. Des scores ont été établis pour évaluer plus précisément ce risque en fonction des caractéristiques du patient. Parmi ces scores, le score de CHADS est le plus utilisé [4]. Il reprend les 5 facteurs de risque les plus importants, qui constituent l'acronyme : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge de plus de 75 ans, diabète et antécédent d'AVC ou d'AIT. A chacun de ces critères est attribué 1 point, à l'exception de l'antécédent d'AVC, plus grave, auquel est attribué 2 points. La somme de ces points permet d'estimer le risque thromboembolique annuel du patient, entre 1,9 et 18,2 %. Ce risque est considéré comme élevé s'il est supérieur à 10 %. Il faut noter qu'avec ce score, atteindre un risque élevé implique nécessairement un antécédent d'AVC. C'est cet élément que les experts ont repris dans les recommandations. Un patient porteur d'une ACFA est donc considéré à haut risque thrombo-embolique s'il présente un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique. Le relais des AVK est alors recommandé en pré et postopératoire. Dans les autres cas, le patient n'est pas à haut risque, il n'y a pas d'indication pour un relais préopératoire à l'arrêt des AVK.

2.2.3. ANTÉCÉDENT DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)

Chez un patient traité par AVK pour un épisode thromboembolique veineux, le risque de récurrence diminue au cours du temps. Il est supérieur à 15 % à la fin de la première semaine, estimé à 13 % à un mois, et inférieur à 3 % après le troisième mois [5]. Ainsi, les experts ont défini les patients à haut risque thrombo-embolique « par un accident (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) datant de moins de 3 mois, ou une maladie thrombo-embolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2 , au moins un accident sans facteur déclenchant) ». Les patients sont à très haut risque si l'accident date de moins d'1 mois. Lorsque le risque thrombo-embolique est estimé élevé alors le relais des AVK par des héparines en pré et postopératoire est recommandé.

Tableau II
 Risque thrombo-embolique selon la pathologie

	Valve mécanique	ACFA	MTEV
Risque modéré	/	Autres	autres
Risque élevé	Toutes les valves	AVC/embolie	EP < 3 mois TVP proximale > 3 mois MTEV récidivante

EP embolie pulmonaire, TVP thrombose veineuse profonde, MTEV maladie thrombo-embolique veineuse

3. RELAIS PÉRI-OPÉRATOIRE

Une fois les situations nécessitant un relais définies, reste à en discuter les modalités.

Le principe du relais est simple : à l'arrêt des AVK, l'INR diminue jusqu'à devenir inférieur à 1,5, valeur idéale pour la chirurgie (sauf pour la neurochirurgie pour laquelle l'objectif d'INR est de 1,2). Chez le patient à haut risque thrombo-embolique, le relais par héparines consiste à couvrir la période pré et postopératoire pendant laquelle les AVK ne sont pas efficaces. Pour cela, il faut tout d'abord déterminer le niveau d'anticoagulation de départ. Ainsi, « il est recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention ».

3.1. EN PRÉOPÉRATOIRE

Les recommandations détaillent les schémas de prise en charge, et sont reprises ici :

« Si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à dose curative 48 heures après la dernière prise de fluindione (Previscan®) ou de warfarine (Coumadine®) ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom®) ».

« La réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée. Il est suggéré que les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine K per os. Dans ce cas, un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention ».

« L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie,
- HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie,
- HBPM : dernière dose 24 heures avant l'intervention.

Le contrôle du TCA ou de l'activité anti-Xa le matin de la chirurgie n'est pas nécessaire ».

3.2. EN PEROPÉRATOIRE

Le patient est alors opéré. L'hémostase chirurgicale est réalisée, comme à l'accoutumée, avec soin.

3.3. EN POSTOPÉRATOIRE

Après l'intervention, « les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires selon le risque hémorragique et le risque

thrombo-embolique. Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines à dose curative avant la 6^e heure. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris dès la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles ».

Les AVK sont repris après l'intervention dès que possible (idéalement dans les 24 premières heures) en fonction du risque hémorragique, aux posologies habituelles et sans dose de charge. « Le traitement par héparine est interrompu après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle ».

4. SYNTHÈSE PAR PATHOLOGIE POUR UNE CHIRURGIE PROGRAMMÉE À RISQUE HÉMORRAGIQUE

4.1. VALVE CARDIAQUE MÉCANIQUE

Les patients porteurs d'une valve mécanique cardiaque sont considérés à haut risque thrombo-embolique. Le relais pré et postopératoire est donc recommandé. Les RPC formalisent ce relais, qui « peut être effectué par HBPM à dose curative en deux injections sous-cutanées quotidiennes, par HNF intraveineuse à la seringue électrique, ou par HNF sous-cutanée (2-3 injections/jour) à dose curative ». La place donnée aux HBPM a été l'objet de discussions et représente une avancée dans la prise en charge péri-opératoire des patients porteurs de valve mécanique. Les RPC précisent que « les HBPM étudiées dans cette situation sont l'énoxaparine et la dalteparine et qu'en l'absence de données dans la littérature en péri-opératoire, l'utilisation à dose curative d'HBPM en une injection par jour ou du fondaparinux ne peut être recommandée ». En postopératoire, les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires, selon le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique.

4.2. ARYTHMIE COMPLÈTE PAR FIBRILLATION AURICULAIRE

Chez les patients à risque thrombo-embolique élevé, « un relais préopératoire des AVK par HBPM ou HNF à dose curative est recommandé, préférentiellement par des HBPM ».

Chez les autres patients, les AVK peuvent être interrompus sans relais préopératoire.

Comme pour les patients porteurs de valve mécanique, les RPC précisent que l'utilisation d'HBPM en une injection quotidienne ou du fondaparinux ne peut être recommandée en péri opératoire.

4.3. ANTÉCÉDENT DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

La prise en charge d'un patient traité par AVK dans ce cadre présente quelques particularités. Puisqu'après un événement thrombo-embolique veineux, le risque de récurrence, d'abord majeur, diminue au cours du temps, « il est recommandé de différer une chirurgie réglée si cela est possible, au minimum au-delà du 1^{er} mois suivant un épisode thrombo-embolique veineux, de préférence au-delà du 3^e mois ».

Pendant le premier mois, le risque de récurrence est considéré comme très élevé. Le relais par héparines peut sembler insuffisant. Par conséquent, « si la chirurgie a lieu dans le 1^{er} mois après un épisode thrombo-embolique veineux, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée, ainsi que

le choix éventuel d'un filtre optionnel ». Cette recommandation s'appuie sur les quelques séries de cas concernant la place des filtres cave en péri opératoire et surtout sur l'étude prospective randomisée PREPIC. Cette étude a inclus 400 patients avec thromboses veineuses profondes proximales, associées à une embolie pulmonaire dans la moitié des cas. Les patients étaient traités par anticoagulants et étaient randomisés en deux groupes : 200 patients avec filtre et 200 patients sans filtre. Au douzième jour, 2 patients (1,1 %) dans le groupe filtre versus 9 (4,8 %) dans le groupe sans filtre avaient une embolie pulmonaire (OR : 0,22 ; IC95 = 0,05 - 0,90). Cet argument justifie de discuter la place des filtres cave dans le premier mois suivant la thrombose.

Pour le relais préopératoire, les HBPM, l'HNF intraveineuse à la seringue électrique ou sous-cutanée sont les molécules utilisables, à dose curative.

Pour les patients à risque thromboembolique modéré, les AVK peuvent être interrompus sans relais préopératoire.

5. PRISE EN CHARGE PÉRI-OPÉATOIRE POUR UNE PROCÉDURE NON PROGRAMMÉE

5.1. RISQUE HÉMORRAGIQUE

En premier lieu, et comme précédemment, il faut évaluer le risque hémorragique de la procédure non programmée. Si le risque hémorragique de la procédure est faible, cette dernière peut être réalisée sans arrêt ni antagonisation des AVK, après contrôle de l'INR et en absence de risque hémorragique médical associé. Si le risque hémorragique est élevé alors l'antagonisation des AVK est nécessaire. Sa modalité dépend du degré d'urgence.

5.2. DÉFINITION D'UN ACTE URGENT

Les recommandations définissent un acte urgent « par sa réalisation indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif d'un INR < 1,5 et 1,2 en cas de neurochirurgie) par la seule administration de vitamine K ». Ce délai correspond à un intervalle de 6 à 24 heures.

5.3. PRISE EN CHARGE POUR UNE PROCÉDURE NON PROGRAMMÉE SEMI URGENTE À RISQUE HÉMORRAGIQUE

Lorsque la procédure peut être réalisée dans un délai de 6 à 24 heures, alors l'anticoagulation peut être reversée par la vitamine K seule. Il est alors recommandé d'administrer la vitamine K « à la dose de 5 à 10 mg, si possible par voie entérale » avec mesures répétées de l'INR toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention.

5.4. PRISE EN CHARGE POUR UNE PROCÉDURE URGENTE À RISQUE HÉMORRAGIQUE

L'antagonisation des AVK est alors une urgence et les concentrés de Complexes prothrombiniques (CCP) ont une place essentielle.

5.4.1. CONCENTRÉS DE COMPLEXES PROTHROMBINIQUES

Les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) sont des produits dérivés du plasma contenant des facteurs humains de la coagulation purifiés. Ils contiennent pour les préparations disponibles en France la Prothrombine (facteur II), la Proconvertine (facteur VII), le facteur Stuart (facteur X), le facteur

anti-hémophilique B (facteur IX), raison pour laquelle les CCP sont aussi habituellement appelés en France les PPSB [6]. Des protéines inhibitrices, protéine C, protéine S et protéine Z sont aussi présentes en quantité variable d'une préparation à l'autre.

5.4.1.1. Efficacité des CCP

L'efficacité des CCP à antagoniser les AVK a été mise en évidence dans plusieurs études. Dans une étude réalisée chez 20 patients traités par AVK et présentant pour la moitié d'entre eux un saignement majeur et pour l'autre une indication à une chirurgie urgente, Lubetsky et al ont montré que l'administration de PPSB permettait une baisse rapide en 10 minutes de l'INR qui passait de $6,1 \pm 2,8$ à $1,5 \pm 0,3$ [7].

Les CCP sont plus efficaces que les plasmas frais congelés (PFC) pour corriger l'INR comme l'a montré Cartmill et al dans une étude de cohorte historique comparant l'efficacité des PFC à celle des CCP pour corriger l'INR chez 12 patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne [8]. La correction de l'INR était plus marquée dans le groupe CCP puisque tous les patients ont vu leur INR se corriger sous le seuil de 1,5 pour seulement 1 patient sur 6 dans le groupe plasma. La correction était aussi plus rapide : 41 minutes versus 115 minutes dans le groupe PFC. Dans l'étude prospective randomisée contrôlée de Boulis et al, réalisée chez des patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne objectivée en TDM, deux traitements ont été comparés : vitamine K et PFC versus vitamine K, PFC et CCP [9]. Comme précédemment, la correction dans le groupe des patients recevant des CCP était plus marquée et plus rapide que dans le groupe n'en recevant pas.

Outre les arguments d'efficacité, le volume liquidien apporté et sa tolérance cardio-vasculaire sont des critères importants à prendre en compte dans le choix des thérapeutiques permettant l'antagonisation des AVK en urgence. Pour un adulte de poids standard (70 kg par exemple), l'antagonisation des AVK par des Plasmas Frais Congelés (qui ne sont pas recommandés en première intention) à la posologie standard de 15 ml.kg^{-1} nécessite l'apport de plus de 1 l contre 70 ml de CCP. Par conséquent, les CCP n'exposent pas aux risques de surcharge cardiovasculaire contrairement aux plasmas.

Les CCP ont aussi pour avantage d'être de préparation rapide, simple, ne nécessitant pas de délai de décongélation.

5.4.1.2. Modalités d'administration des CCP

Posologies : l'étude prospective randomisée de Van Aart et al a comparé deux schémas posologiques d'administration des CCP : une dose fixe de 20 ml quel que soit le poids du patient et son INR et une dose de CCP adaptée au poids, à l'INR initial et à l'INR cible du patient [10]. L'administration des CCP avec une posologie adaptée aux poids et aux INR permettait une correction de l'INR plus marquée qu'avec une posologie fixe et ce dès la 15e minute. Par ailleurs, l'augmentation de posologies de CCP entraînait également une correction plus marquée de l'INR. En absence de valeur d'INR disponible, une dose unique de 20 UI.kg^{-1} permet de ramener l'INR sous le seuil de 1,5 en 3 minutes [11].

Les recommandations pour la pratique clinique reprennent ces résultats et les posologies des CCP s'adaptent au poids et à l'INR en fonction de la disponibilité de ces données :

- Si l'INR contemporain de l'urgence est disponible, la posologie est fonction des recommandations du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité utilisée.
- Si l'INR contemporain de l'urgence n'est pas disponible, les CCP sont administrés à la posologie de 25 UI.kg⁻¹ d'équivalent facteur IX, soit 1 ml.kg⁻¹ dans le cas des CCP actuellement disponibles en France.

5.4.2 PLACE DE LA VITAMINE K

La vitamine K corrige lentement l'hémostase d'un patient sous AVK. L'administration de vitamine K seule ne permet qu'une correction très lente et progressive de l'INR après la 6^e heure, comme l'illustre l'étude de Yasaka concernant les accidents hémorragiques majeurs sous AVK [12]. Par conséquent un traitement par vitamine K seule pour l'antagonisation des AVK en urgence est un mauvais choix. L'association de vitamine K et de CCP permet une correction rapide, marquée et prolongée de l'INR. En cas d'oubli de vitamine K, l'INR augmente après la 6^e heure rappelant que la durée d'action des CCP est très brève, puisque la demi-vie des facteurs varie de 4 à 6 heures pour le facteur VII à 50 à 80 heures pour le facteur II [13]. L'étude de Yasaka montre que l'administration de CCP doit toujours être réalisée en association à celle de la vitamine K pour une correction prolongée de l'INR au-delà de la 6^e heure [12]. En ce qui concerne la voie d'administration, la méta analyse de Dezee et al conclut à une efficacité identique de la voie intraveineuse à la voie orale et à leur supériorité sur la voie sous cutanée [14]. Néanmoins, la voie intraveineuse a comme inconvénient d'exposer au risque anaphylactoïde, ce qui la réserve par conséquent aux cas où la voie entérale n'est pas disponible.

5.4.3. SYNTHÈSE

Les recommandations formalisent ces données : « La mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient. L'administration de CCP est recommandée. Il est recommandé d'associer 5 mg de vitamine K à l'administration des CCP (sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures). L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible. La réalisation d'un INR est recommandée dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou de l'acte invasif. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée ».

CONCLUSION

Les Recommandations pour la Pratique Clinique concernant les AVK n'ont rien de révolutionnaire. Elles ont pour avantage de formaliser une prise en charge en simplifiant les schémas thérapeutiques et en privilégiant les aspects pratiques. Les nouveautés concernent la place majeure donnée aux HBPM chez les patients porteurs de valves mécaniques, l'absence de relais à l'arrêt des AVK chez les patients porteurs d'une ACFA à risque thromboembolique modéré (c'est-à-dire la grande majorité de nos patients) et la discussion concernant les filtres cave le premier mois suivant un épisode thromboembolique veineux. Il

faut noter aussi que le fondaparinux ne trouve aujourd'hui aucune place dans le relais des AVK.

En urgence, les plasmas frais congelés n'ont plus d'indication en première intention et les CCP doivent être associés à de la vitamine K.

Ces recommandations sont donc une aide pour mettre en balance les risques thromboemboliques et hémorragiques pour chaque patient et chaque intervention afin de déterminer la prise en charge optimale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations pour la pratique clinique. HAS 2008
- [2] Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-11
- [3] Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:81-7
- [4] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70
- [5] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8
- [6] Dargaud Y, Desmurs-Clavel H, Marin S, Bordet JC, Poplavsky JL, Negrier C. Comparison of the capacities of two prothrombin complex concentrates to restore thrombin generation in plasma from orally anticoagulated patients: an in vitro study. *J Thromb Haemost* 2008;6:962-8
- [7] Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004;113:371-8
- [8] Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458-61
- [9] Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarine-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113-8
- [10] Van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, Ploeger B, Strengers PF. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006;118:313-20
- [11] Vigué B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, Martin L, Benhamou D. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007;33:721-5
- [12] Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K. Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. *Ann Hematol* 2003;82:121-3
- [13] Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation. *Br J Haematol* 2001;114:271-80
- [14] Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006;166:391-7