



EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES: GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE DES AVK

Bernard Vigué

Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du
Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex.

INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont utilisés pour diminuer les capacités de coagulation des patients à hauts risques de thrombose. Il existe trois grandes indications : valves artificielles cardiaques, thromboses veineuses ou embolie pulmonaire (EP) et fibrillation auriculaire (FA). Le vieillissement de la population augmente la fréquence des FA augmentant ainsi la proportion de patients traités [1]. Il est admis que celle-ci va bientôt représenter 2 % de la population des pays industrialisés. Sous AVK la production hépatique, dépendante de la vitamine K, des facteurs pro-coagulants II, VII, IX et X (mais aussi de deux facteurs anticoagulants, protéines C et S), est diminuée. Bien sûr, les traitements visant à diminuer les risques thrombotiques comportent des risques hémorragiques qui dépendent très étroitement de l'importance de l'anticoagulation [2].

La période péri-opératoire est évidemment une période où les risques hémorragiques mais aussi les risques thrombotiques augmentent.

La gestion du traitement chronique pendant cette période aiguë est évidemment délicate. La normalisation de la coagulation est recherchée la plupart du temps pendant la chirurgie et en postopératoire immédiat. La « balance » entre risques hémorragique et thrombotique doit être évaluée pour chaque patient et pour chaque type d'acte chirurgical pour définir la stratégie d'arrêt et de reprise du traitement chronique pour chaque patient.

Après une période où les risques thrombotiques étaient toujours mis au premier plan, il est admis aujourd'hui que les risques hémorragiques des AVK ont été sous-estimés [3]. La période péri-opératoire est une de ces situations sous-estimées avec des risques hémorragiques d'autant plus importants qu'il existe, avec le risque de l'acte lui-même, une juxtaposition de traitements anticoagulants différents [4]. La « bridge therapy » ou le relais AVK-héparine puis héparine-AVK qui permet de maintenir une anticoagulation efficace le plus longtemps possible, est un facteur maintenant reconnu de risque supplémentaire

d'hémorragie [4]. De nombreux travaux ont précisé, ces dernières années, ces risques, entraînant un profond renouvellement des recommandations pour la pratique clinique (RPC) avec des stratégies différentes, dans chaque pathologie, suivant le niveau de risque thrombotique évalué [5-7].

1. QU'EST CE QUE L'ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES (EPP) ?

Cette partie du texte s'appuie sur le travail de P. Albaladejo, E. Marret et A. Steib qui, pour le collège français d'Anesthésie Réanimation et la SFAR, ont analysé les critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles autour de la gestion péri-opératoire des AVK [8].

Un programme d'EPP consiste en l'analyse des pratiques professionnelles en référence à des recommandations selon une méthode validée par la Haute Autorité de Santé (HAS). Le programme comporte, obligatoirement, la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. Il existe de nombreuses méthodes pour les programmes d'EPP. L'HAS propose des guides d'utilisation de ces méthodes, téléchargeables sur son site (<http://www.has-sante.fr>). Les critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques reposent sur des objectifs à atteindre. Ils sont sélectionnés dans des recommandations professionnelles valides ou dans des textes réglementaires. Les critères d'évaluation doivent être des éléments simples et concrets permettant de voir si on a atteint les objectifs.

Donc, nous sommes en présence d'une situation clinique fréquente de la gestion d'un patient sous AVK devant être opéré. Cette situation clinique est associée à des modifications récentes et relativement complexes des RPC pour la prise en charge de ces patients. Ce thème est extrêmement favorable à une évaluation des pratiques d'un service et à des discussions entre collègues pour améliorer la qualité des soins de ce type de patients. Avant de revenir sur la méthode d'EPP si intéressante dans cette situation clinique, il nous faut définir plus précisément ses particularités.

2. QUE VEUT DIRE NORMALISER LA COAGULATION ?

On peut difficilement raisonner en matière de surveillance de l'action d'un médicament si nous n'avons pas d'examen susceptible de suivre l'effet de ce traitement. Pour les AVK, c'est « l'International Normalized Ratio » (INR) qui est l'examen de référence. L'INR est le rapport entre le temps de Quick (TQ) du patient et un TQ témoin avec en puissance un facteur appelé indice de sensibilité internationale (ISI) propre au réactif utilisé par le laboratoire (une thromboplastine calcique) pour déclencher la cascade de la coagulation ($INR = [TQ/TQ_{\text{témoin}}]^{ISI}$). Des études précisent pour chaque pathologie le niveau d'INR à atteindre [9-10]. La plupart du temps, l'anticoagulation la plus satisfaisante est obtenue pour un INR entre 2 et 3 mais certaines pathologies nécessitent une anticoagulation plus profonde (entre 2,5 et 3,5). En théorie, l'INR démontrant la normalisation complète de la coagulation est 1 (TP du patient = TP du témoin). Ce seuil n'est pas forcément facile à obtenir. Il est donc plus utile de définir une valeur maximale au-dessous de laquelle la coagulation est suffisante en cas de situation hémorragique. Cette cible est encore mal étudiée, les recommandations reposent sur les avis des experts préconisant, en urgence, un INR inférieur ou égal à 1,5 [6-7, 11]. Ce seuil,

qui correspond à un TP autour de 40 à 50 %, est aussi le niveau recommandé comme seuil transfusionnel pour prescrire des facteurs sous forme de plasma frais congelé en traumatologie [12]. Dans les situations moins urgentes et pour des raisons de marge de sécurité, certaines recommandations (dont les RCP françaises) préconisent de rechercher un INR autour de 1,2 [7].

3. LES SITUATIONS HÉMORRAGIQUES GRAVES OU LES SITUATIONS PRÉOPÉRATOIRES URGENTES

Il est donc nécessaire d'obtenir le plus rapidement possible un INR inférieur à 1,5. L'association de PPSB (facteurs II, VII, IX et X manquants) et de vitamine K est le traitement « gold standard ». Le PPSB apporte les facteurs manquants corrigeant l'INR immédiatement et la vitamine K permet leur production endogène hépatique en 5 à 6 heures [13]. Une dose probabiliste de PPSB (25 UI.kg⁻¹ d'équivalent facteur IX = 1 ml.kg⁻¹) et de 10 mg de vitamine K permet de répondre le plus rapidement possible à cet impératif sans perdre le temps d'attendre le résultat d'un INR pré-réversion [7, 13]. Plus qu'un INR avant réversion, c'est l'INR après la réversion qui permettra de juger que la dose probabiliste perfusée permet une hémostase efficace. Il est donc impératif de vérifier l'efficacité du traitement institué. Après la perfusion de la dose probabiliste, si la cible est non atteinte (INR > 1,5), il est possible de prescrire une nouvelle dose de PPSB. L'INR post-réversion servant de base, une dose moindre sera le plus souvent suffisante (0,5 ml.kg⁻¹).

En l'absence de vitamine K relançant la production endogène des facteurs de coagulation, l'INR remonte à des doses d'anticoagulation susceptibles de provoquer un re-saignement [13]. On comprend que le contrôle de l'INR à la 6^{ème} heure de la réversion est impératif pour vérifier l'efficacité du relais entre facteurs exogènes et facteurs endogènes.

Ce qu'il faut retenir, c'est que nous disposons d'un traitement très rapide et efficace de normalisation de la coagulation en cas d'urgence hémorragique mettant en cause la vie d'un patient.

4. LES SITUATIONS PRÉOPÉRATOIRES NON URGENTES

4.1. IL FAUT ABSOLUMENT NORMALISER LA COAGULATION

Depuis 2 ans, chacune des trois indications (FA, valves, thromboses veineuses) a donc été révisée par de nouvelles RPC précisant les risques thrombotiques et hémorragiques et redéfinissant les indications dans chacune de ces pathologies [5-7]. La prise de conscience des risques hémorragiques a poussé à abandonner certaines indications chroniques où le risque est défini comme faible (patient de 60 ans en FA sans facteur de risque) ou à limiter la durée de traitement (thrombose veineuse ou EP après 3 mois quand la cause de la thrombose est guérie).

Pour les patients dont la nécessité d'un traitement chronique a été confirmée, le risque thrombotique est classé en risques intermédiaire faible, intermédiaire fort et risque fort. Ceci détermine l'attitude dans les situations où le risque hémorragique peropératoire implique une normalisation de la coagulation (procédures chirurgicale ou diagnostique).

La marche à suivre recommandée chez les patients à risque thrombotique intermédiaire est d'interrompre l'anticoagulation 5 jours avant sans substitu-

tion [5, 7]. Cependant, pour les risques intermédiaires forts, le choix est laissé de pratiquer ou non un relais avec les héparines. Des différences dans ce groupe de patients sont possibles entre les RPC de différents pays (exemple des valves mécaniques : pas de relais pour les RPC américaines et relais pour les françaises) [7, 14].

Si le patient est à très haut risque thrombotique : antécédents d'accident ischémique pour les FA et valves mitrales ; thrombose ou EP récente (< 3 mois) ou récidivante, il est recommandé d'utiliser en préopératoire l'héparine non fractionnée et, surtout, les HBPM si la clairance de la créatinine est > 30 ml par minutes [5, 7].

Le tableau I présente un exemple des recommandations (USA) pour les FA en fonction des risques thrombotiques [5]. Si nécessaire, l'héparinothérapie est débutée 2 jours après l'arrêt des AVK [7, 15]. En préopératoire, l'arrêt de l'héparine s'effectue 4 à 6 heures avant le bloc pour l'héparine en intraveineuse ou en omettant la dernière injection la veille du bloc pour les héparines sous-cutanées. Des règles simples mais très importantes prévalent : utiliser les héparines sous cutanées pour éviter des hospitalisations inutiles donc dangereuses favorisant les infections nosocomiales [15-16], hospitaliser le patient la veille au soir pour contrôler la normalisation de l'INR (vitamine K 5 mg si la cible INR de 1,5 n'est pas atteinte), prévoir le patient en début de programme opératoire [7].

Si le patient n'a pas besoin d'un relais d'anticoagulation préopératoire, les mêmes règles de prise en charge s'imposent : hospitalisation la veille, contrôle de l'INR, position en début de programme.

Le développement inévitable d'appareils de mesure délocalisés au domicile des patients pourrait remettre en cause ces pratiques mais la France, à la différence d'autres pays (Allemagne, Australie, Corée, Italie, Royaume Uni, Suisse, USA...), n'a pas encore d'expérience en ce domaine [17].

Tableau I

Exemple (USA) des recommandations de traitement chronique et de relais éventuel AVK-héparines en fonction des risques pour la fibrillation auriculaire [5, 15]. CHADS₂ : score où chaque item présent compte 1 point : C pour insuffisance cardiaque, H pour hypertension, A pour âge > 75 ans, D pour diabète et S pour accident vasculaire même transitoire (stroke) qui compte pour 2 points [18-19].

Age	CHADS ₂	Risque thrombotique	Thrombose	Traitement AVK chronique	Relais AVK-héparine préop.
<60 ans	0	Faible	1,3 % par an	Non	
>60 ans	1	Intermédiaire faible	3 % par an	Possible	Non
≥75 ans	2-3	Intermédiaire fort	5 % / an	Oui	Possible
	>3	Fort	10 % / an	Oui	Plutôt Oui

Une autre situation clinique fréquente est la correction de l'INR en situation préopératoire d'une chirurgie semi-urgente (col du fémur par exemple). En l'absence d'hémorragie grave, la prescription de PPSB n'est pas recommandée. Mais le délai pour atteindre la cible d'un INR < 1,5 après prescription de vitamine K isolée semble très aléatoire. Il y a peu de travaux sur ce sujet et il apparaît que la posologie de 5 mg per os ne soit pas suffisante pour obtenir la normalisation

en 24 heures de la moitié des patients [20]. La cinétique de correction après vitamine K, sans perfusion préalable de PPSB, pourrait dépendre du facteur à la demi-vie la plus longue (facteur II). De nouveaux travaux cliniques sont nécessaires pour comprendre la cinétique d'apparition des facteurs endogènes après vitamine K seule et améliorer la prise en charge de ces patients et l'organisation programmée de leur chirurgie.

4.2. IL NE FAUT PAS FORCÉMENT NORMALISER LA COAGULATION

Il existe des situations chirurgicales à faible risque hémorragique où la normalisation de la coagulation est discutée (cataracte ou dentisterie) [21-22]. Cette attitude permet de conserver une logique ambulatoire chez ces patients pour lesquels une simple hospitalisation peut perturber le contrôle de l'anticoagulation [23]. C'est, encore une fois, surtout le risque hémorragique, chez des patients à fort risque thrombotique où un relais héparine-AVK serait nécessaire, qui pousse à cette attitude clinique. En effet, le maintien des AVK permet d'éviter la phase dangereuse de relais préopératoire et surtout la phase de reprise de l'anticoagulation, période de déséquilibre à très haut risque hémorragique [4]. Il se peut donc, dans des situations chirurgicales à très faible risque hémorragique, que la balance bénéfique/risque soit toujours en faveur de la prescription continue d'AVK pour les risques thrombotiques mais aussi pour les risques hémorragiques [4]. Il est parfois aussi discuté de diminuer pendant le temps chirurgical la cible thérapeutique d'INR autour de 1,5 à 2 chez les patients âgés de plus de 75 ans dans des situations de faible augmentation du risque hémorragique [5, 24]. Dans tous les cas, un contrôle de l'INR la veille de l'intervention est toujours nécessaire pour vérifier l'absence de surdosage [15].

De savoir l'antidote (PPSB + Vitamine K) rapide et efficace en quelques minutes en cas d'urgence est un argument supplémentaire qui doit aider au maintien d'une anticoagulation minimale dans certaines situations à faible risque hémorragique et à haut risque thrombotique. Il faut bien comprendre que c'est le risque hémorragique des relais héparines-AVK en préopératoire et surtout en postopératoire qui a poussé à recommander le maintien d'une anticoagulation efficace pour certains gestes. Il est donc admis que pour certains gestes, ce risque hémorragique est moins grand quand il est pratiqué sous anticoagulation efficace contrôlée et maîtrisée.

5. QUAND REPREDRE LES AVK EN POSTOPÉRATOIRE ?

L'anticoagulation efficace, si les risques thrombotiques sont importants, est reprise rapidement avec des agents héparinés (HBPM, héparine ou héparine sous-cutanée en cas d'insuffisance rénale). Après la reprise d'une anticoagulation efficace, le problème délicat est la période de relais entre héparine et AVK. Cette période où les anticoagulations se chevauchent est très propice aux accidents hémorragiques [4]. Il n'est donc pas forcément urgent de reprendre un traitement AVK, dont les risques hémorragiques s'additionnent aux risques postopératoires proprement dits et aux risques liés à l'héparinothérapie. Ce relais sera donc prévu à distance des risques postopératoires. L'héparine sera arrêtée après 2 INR consécutifs dans la zone thérapeutique. Si un relais par héparine n'a pas été jugé utile (risques thrombotiques modérés), il est possible de redémarrer les AVK plus rapidement, dans les 24 heures postopératoires. Même chez un patient à haut risque thrombotique et dans le cadre d'un relais, il peut être

astucieux de démarrer immédiatement les AVK à la dose habituelle avec une HBPM prophylactique au 1^{er} jour postopératoire, en prévoyant un INR au 2^{ème} et 4^{ème} jour, moment où l'anticoagulation devrait être efficace [25]. Les horaires précis d'introduction des anticoagulants et les différents choix postopératoires (héparine IV, HBPM, AVK avec HBPM prophylactique) dépendent des risques thrombotiques et hémorragiques de chaque patient dans chaque situation chirurgicale. La première semaine postopératoire est la semaine la plus délicate à maîtriser et, bien sûr, celle où le chemin est encore le moins bien défini. Les différentes options doivent avoir été réfléchies et clairement énoncées dans le dossier, mais c'est seulement après le temps chirurgical que la décision définitive peut être prise.

6. COMMENT CONSTRUIRE L'ÉVALUATION ET L'AMÉLIORATION DES PRATIQUES DANS CE CONTEXTE [8] ?

Plusieurs types de démarches sont possibles pour améliorer les pratiques cliniques d'un service. L'HAS a publié de nombreuses méthodes visant à sélectionner des critères puis évaluer la pratique de l'équipe puis rechercher l'amélioration de cette pratique. Ces démarches peuvent être :

- Auditer un certain nombre de dossiers avec une grille précise de critères prédéfinis puis fixer un plan d'amélioration.
- Un chemin clinique dans des situations où le temps compte (arrêt cardiaque, traitement antibiotique en urgence, réversion des AVK en cas d'hémorragie grave) est intéressant analysant précisément les délais de prise en charge.
- Un staff morbidité-mortalité où se discute à l'occasion d'un décès ou d'une complication la prise en charge d'un type de patient.
- Un staff EPP à travers une revue de dossiers sur un thème avec des critères précis et une recherche d'amélioration de la prise en charge avec un contrôle.
- Un programme d'amélioration de la qualité qui reprend en équipe toute la prise en charge en redéfinissant le rôle de chacun des acteurs et en décrivant en détail le processus répondant à des critères de qualité.

Ces outils peuvent aussi être utilisés pour construire des outils d'amélioration sous la forme de protocoles écrits ou mémos.

Dans notre situation d'organisation d'une prise en charge hors urgence d'une normalisation de la coagulation d'un patient sous AVK pour une chirurgie programmée, l'audit d'une vingtaine de dossiers tirés au sort après définition d'une grille de critères précis semble une solution idéale. Les oublis et erreurs relevés, il est intéressant que l'équipe en discute et s'organise pour améliorer ses pratiques avec un nouvel audit après quelque temps.

Le choix des critères attendus dans un dossier est évidemment l'étape première la plus importante. Une feuille récapitulative de ces critères permettra d'aborder les dossiers plus facilement.

Au vu des différentes étapes prévues et de l'ensemble des changements intervenus dans la prise en charge, il est facile de définir des critères vérifiant une prise en charge optimale définie dans les dossiers mais aussi prévue dans la structure même du service d'accueil. Quelques exemples pour construire la fiche de recueil :

1. EN PRÉOPÉRATOIRE :

- Situation de risque clairement défini dans le dossier: bas, intermédiaire ou fort avec décision thérapeutique motivée : relais ou non. Si maintien des AVK en péri opératoire, justification claire.
- Si hémorragie vitale avec INR $\geq 1,5$: traitement de réversion PPSB 25 UI.kg⁻¹ + Vitamine K 10 mg
- Modalités de relais s'il y a lieu sont clairement prescrits (ordonnance ou prescription dans le dossier) avec doses curatives précises prescrites
- Deux injections par jour si HBPM ou si calciparine
- Respect de prescriptions de la calciparine si insuffisance rénale ($cl_{\text{rein}} < 30$ ml/min)
- Héparine débutée 48 heures après arrêt des AVK
- Arrêt des héparines prévu suivant le type d'héparine prescrite (cf. texte au dessus)
- INR préopératoire prescrit la veille au soir avec cible respectée (1,5 ou 1,2) ou correction si nécessaire.
- Programmation prévue en début de journée

2. EN POSTOPÉRATOIRE :

- Décision justifiée de reprise des AVK après intervention si possible
- Décision de reprise de l'héparinothérapie 48 h après la chirurgie si nécessaire
- Arrêt héparine si INR mesuré à 2 reprises (24 heures d'intervalle) dans sa zone cible

Chaque critère doit se voir appliquer une réponse simple : Oui ; Non ou Non applicable. Les 20 dossiers sont, après analyse, présentés en staff et la prise en charge décryptée. La prise en charge globale, les écarts par rapport aux RPC sont discutés et étudiés par rapport aux conditions locales de travail. Enfin des décisions collectives sont prises pour essayer d'améliorer la prise en charge de ces patients. L'intérêt de la méthode est de retourner pratiquer un audit après quelque temps avec 20 nouveaux dossiers pour mesurer l'amélioration obtenue et discuter de nouveaux changements.

CONCLUSION

Deux pour cent de la population traités par AVK: la gestion péri-opératoire des risques hémorragiques et thrombotiques de ces patients est donc une situation fréquente. De plus les RPC ont récemment fait l'objet de nombreuses modifications.

Les techniques d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles semblent particulièrement adaptées pour aider les cliniciens à comprendre, s'approprier et appliquer ces recommandations.

Si nous voulons que les débats sur l'économie de la santé passent obligatoirement par une discussion sur la qualité des soins médicaux que nous produisons, ces outils risquent de devenir indispensables à la défense de notre éthique professionnelle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarine use. A prevalent adverse adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-1419
- [2] Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of the anticoagulant and thrombotic treatment. *Chest* 2008;133:257S-298S
- [3] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleinorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:116-121
- [4] Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, Hylek EM. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168(1):63-69
- [5] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ASC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-Executive Summary. *Circulation* 2006;114:700-752
- [6] Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th édition) *Chest* 2008;133:299-339
- [7] Haute autorité de santé: Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et en milieu hospitalier Available from: <http://www.has-sante.fr>
- [8] Albaladejo P, Marret E, Steib A. Critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles : gestion périopératoire des AVK. Document de travail, pp1-15, 2008
- [9] Hull R, Hirsh J Jay R et al. Different intensities of oral anticoagulation therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-1681
- [10] Turpie AGC, Gunstensen J, Hirsh J et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulation after tissue heart valve replacement. *Lancet*, 1988;1:1242-1245.
- [11] Schulman S: Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675-83
- [12] Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2006 Jun;53:S40-S58
- [13] 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. *Int Care Med* 2007;33:721-725
- [14] Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2008; 118:e523-e661
- [15] Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am fam Physician* 2007;75:1031-42
- [16] Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A, Frost FJ; REGIMEN Investigators. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4:1246-52
- [17] Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, Song F. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technology Assessment* 2007;11: 1-63
- [18] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870
- [19] Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumora K, Lee JD, Shimizu A. Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with non valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2006;70:651-656
- [20] Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE: A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol* 2001;115:145-9
- [21] Dunn AS, Turpie AGG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. A systematic Review. *Arch Intern Med*. 2003;163:901-908

- [22] Malden N. Dental procedures can be undertaken without alteration of oral anticoagulant regimen. *Evid Based Dent.* 2005;6:11
- [23] van Walraven C, Austin PC, Oake N, Wells P, Mamdani M, Forster AJ. The effect of hospitalization on oral anticoagulation control; a population-based study. *Thrombosis Research* 2007;117:705-714
- [24] Larson BJG, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest* 2005;127:922-927
- [25] Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AGG, Bates SM, Desjardin, Diuketis J, Kahn SR, Solymoss S, Wells PS. Single arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-1663