LES NACO DANS LA VIE DE TOUS LES JOURS (poids, insuffisance rénale sous jacente, traitement du surdosage, choix du produit…)

Charles-Marc Samama (1), Gilles Pernod (2), Pierre Albaladejo (3) et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP)
(1) Service d'anesthésie-réanimation, Groupe Hospitalier Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris.
E-mail : marc.samama@htd.aphp.fr
(2) Médecine Vasculaire, CHU Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble.
E-mail : GPernod@chu-grenoble.fr
(3) Pôle d'Anesthésie Réanimation, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble.
E-mail : PAlbaladejo@chu-grenoble.fr

INTRODUCTION

Les cinq dernières années auront été riches dans le domaine de la pharmacologie des anticoagulants. En 2013, ces nouveaux agents auront terminé leur phase de développement et ils vont à présent être utilisés à large échelle. L'arrivée sur le marché du dabigatran (Pradaxa®), du rivaroxaban (Xarelto®) et de l'apixaban (Eliquis®) doit être comprise comme un vrai progrès pour les patients, mais aussi comme une difficulté supplémentaire pour la pratique quotidienne des praticiens. Beaucoup d'enthousiasme émerge de la part des utilisateurs, en particulier des cardiologues, car ils envisagent le remplacement progressif des antivitamines K et de leur cortège d'effets indésirables… Toutefois les ennuis pourraient commencer si l'on ne réfléchit pas à la gestion péri-procédurale de ces agents. Déjà, des accidents hémorragiques ont été rapportés [1-3].

1. PROPOSITIONS POUR UNE PROCÉDURE RÉGLÉE

L'analyse par Healey et al. des données de l'étude RE-LY (dabigatran versus warfarine chez des patients porteurs d'une arythmie complète par fibrillation atriale) montre que durant les deux ans de suivi, environ 25 % d'entre eux ont bénéficié d'une procédure invasive, allant de la pose de pacemaker à la chirurgie majeure en passant par l'endoscopie digestive [4]. C'est une proportion importante de patients traités par des doses thérapeutiques de NACO qui est

concernée. Il est donc essentiel de prévoir cet afflux de patients (par projection, environ 75 000 par an en France) et de définir une conduite à tenir.

Que faire devant une dose thérapeutique de ces médicaments chez un patient traité pour une fibrillation atriale ou une thrombose veineuse profonde ? Que faire quand on a prévu une anesthésie neuraxiale ou un bloc profond ?

1.1. FIBRILLATION ATRIALE ET TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

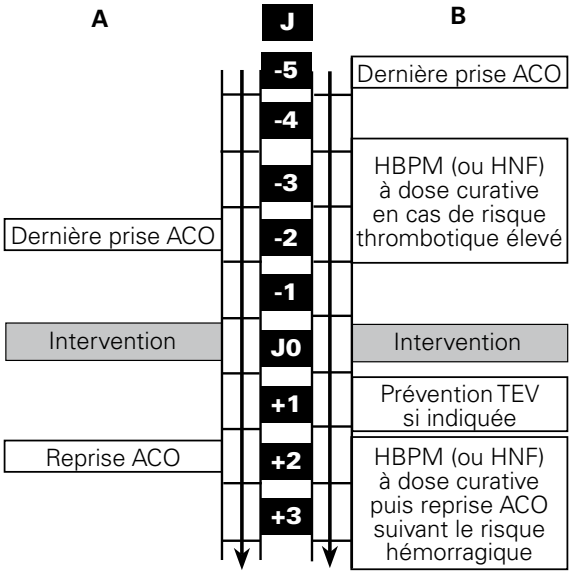
Les excellents résultats présentés par le dabigatran (étude RE-LY) [5], le rivaroxaban (étude ROCKET-AF) [6] et l'apixaban (étude ARISTOTLE) [7] comparés aux AVK dans l'arythmie complète par fibrillation atriale, et ceux du rivaroxaban pour le traitement des thromboses veineuses (étude EINSTEIN-DVT) [8], suivis de l'obtention d'autorisations de mise sur le marché, vont très certainement conduire à une augmentation très conséquente du volume de prescription des NACO.

Une réflexion s'est établie au sein du Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP), à l'initiative de Pierre Sié et Pierre Albaladejo [9].

Un certain nombre d'idées peuvent être résumées de la manière suivante :

- Comme déjà vu, il est très difficile de prévoir la demi-vie des nouveaux ACO car il existe une énorme variabilité inter- et intra-individuelle dans l'effet pharmacodynamique mesurable de ces médicaments. Par ailleurs leur métabolisme passe par une protéine, la PGP et le cytochrome 3A4. De nombreux médicaments, notamment à visée cardio-vasculaire, interfèrent avec cette protéine et ce cytochrome, induisant ainsi des modifications d'absorption, de métabolisme et de demi-vie. L'âge, la fonction rénale, le poids, sont aussi des facteurs confondants. Il est dès lors extrêmement compliqué d'essayer de construire un modèle prédictif. En conséquence, décider d'appliquer la même règle pour tout le monde, avec une interruption d'une durée de deux demi-vies, n'est pas réaliste pour les doses thérapeutiques.
- Aujourd'hui il n'existe pas d'antagonistes disponibles permettant de reverser l'effet de ces médicaments. Si les concentrés de complexe prothrombinique et le FEIBA ont déjà été utilisés chez l'animal [10] et le volontaire sain [11-13] avec une efficacité sur les tests biologiques, notamment pour les anti-Xa, les données sont contradictoires sur le saignement chez l'animal [14, 15] et les données cliniques chez le patient traité sont absentes.
- Le temps de thrombine dilué (Haemoclot®) pour le dabigatran [16] et l'activité anti-Xa pour le rivaroxaban [17] et l'apixaban sont réalisables à présent dans la majorité des laboratoires, mais l'interprétation des résultats n'est pas facile. En d'autres termes, les valeurs rendues par le laboratoire ne permettent pas toujours au clinicien de gérer ces médicaments en péri-opératoire.
- Il semble donc qu'il faille globaliser l'ensemble des nouveaux anticoagulants oraux : dabigatran, rivaroxaban, apixaban, et bientôt édoxaban, pour simplifier leur gestion péri-opératoire et adopter une seule politique commune.
- En chirurgie réglée, une interruption des traitements 5 jours avant la procédure semble suffisante au vu de la pharmacocinétique de ces produits. Le dabigatran, dont l'élimination est essentiellement rénale et la demi-vie atteignent 17 heures, il n'est (le plus souvent…) plus présent dans la circulation plasmatique au-delà des 4 jours. Pour le rivaroxaban dont la demi-vie oscille entre 7 et 13 heures, le délai est un peu plus court. L'apixaban a, quant à lui, une demi-vie de 10 à 15 heures [18].

- Les patients pourraient être gérés en adoptant une stratégie mimant les recommandations de la Haute Autorité de Santé française sur les AVK. La même stratification pourrait être proposée mettant d'un côté des patients à risque thrombotique élevé qui vont bénéficier d'un relais par HBPM, deux injections sous cutanées par jour… et les autres. Il s'agit des patients en arythmie complète avec un score de CHADS ≥ 2 ou des patients traités récemment pour un événement thrombo-embolique veineux. Pour les autres patients, traités pour un risque thrombotique moins important, l'arrêt simple du traitement anticoagulant oral 5 jours semble suffisant, sans relais HBPM (Figure 1). Enfin, un certain nombre de procédures actuellement réalisées sans interruption des AVK comme la chirurgie bucco-dentaire ou la plupart des



endoscopies digestives, doivent très probablement pouvoir également être réalisées sous traitement, ou après une interruption de 24 heures.

- En ce qui concerne la reprise péri-opératoire des ACO, le GIHP propose la reprise à dose prophylactique le soir suivant l'intervention, jusqu'à ce que l'hémostase chirurgicale soit stabilisée et/où que le cathéter d'ALR soit enlevé, pour reprendre ensuite à dose plus importante, étant entendu que les patients valvulaires ne sont pas traités, du moins en théorie par les nouveaux anticoagulants.

1.2. DOSES PRÉVENTIVES EN ORTHOPÉDIE ET ANESTHÉSIE LOCO-RÉGIONALE AXIALE (RACHIANESTHÉSIE, PÉRIDURALE)

Les recommandations 2010 de la Société Européenne d'Anesthésiologie (ESA) [19] proposent des attitudes simples qui reposent sur une hypothèse pharmacocinétique [20] : avant de réaliser une anesthésie axiale, il est proposé d'attendre deux demi-vies du médicament si celui-ci est prescrit uniquement à dose préventive (par exemple, demi-vie du rivaroxaban 9-13 h, délai de 18-26 h). Puis l'on recommence le traitement au minimum après un délai de 8 heures après la fin de l'intervention (temps nécessaire pour une hémostase, consensus d'experts), délai auquel on retranche le temps pour arriver au pic de concentration ou Tmax (par exemple Tmax du dabigatran 2 h, délai 8 h-2 h = 6 h).

	Délai avant la ponction ou l'ablation du cathéter	Délai après la ponction ou l'ablation du cathéter	Tests biologiques
Rivaroxaban (Xarelto®) (prophylaxie, 10 mg.j^{-1})	18-26 h	4-6 h	Anti-Xa spécifique
Apixaban (Eliquis®) (prophylaxie, 2,5 mg X 2)	20-30 h	4-6 h	Anti-Xa spécifique
Dabigatran (Pradaxa®) (prophylaxie, 150-220 mg)	34 h	6 h	Temps de thrombine diluée (Haemoclot®)

Toutefois, ces recommandations ne concernent que les doses préventives et elles restent théoriques en ne mettant pas complètement à l'abri d'une complication hémorragique. En effet, plusieurs paramètres, déjà détaillés plus haut, compliquent la gestion de ces produits.

- La variabilité intra- et interindividuelle.
- Les nombreuses interactions médicamenteuses.
- Les variations dans le temps de la fonction rénale.
- Enfin la dose préventive élevée du dabigatran en chirurgie orthopédique (220 mg en une prise) qui n'est pas différente de la dose curative basse pour la fibrillation atrial (220 mg en deux prises de 110 mg).

Il convient donc de gérer au cas par cas en pesant le bénéfice-risque de l'anesthésie locorégionale axiale vis-à-vis d'une anesthésie générale éventuellement associée à des blocs nerveux périphériques. Dans un certain nombre de cas, les héparines de bas poids moléculaire pourront également être préférées. La prudence doit rester la règle eut égard à la gravité des conséquences en cas de survenue d'un hématome. Au maximum, puisque la procédure est réglée, on préférera une interruption de 5 jours avec ou sans relais.

2. PROPOSITIONS POUR UNE PROCÉDURE EN URGENCE OU POUR LA GESTION D'UNE HÉMORRAGIE

De nombreuses questions demeurent, dont celle de l'arrivée en urgence d'un patient traité à dose efficace (dose thérapeutique) avec un nouvel anticoagulant oral : le dabigatran est éventuellement dialysable ; ce n'est pas le cas du rivaroxaban et pour l'instant aucun antidote n'est disponible. Les concentrés de complexe prothrombinique pourraient avoir une utilité, surtout pour les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban), mais sans preuve formelle. Les concentrés activés du même complexe (FEIBA) ont également été testés chez l'animal et chez le volontaire sain avec des résultats variables [13].

Le GIHP a fait des propositions fin novembre 2012 pour la prise en charge des hémorragies graves et de la chirurgie urgente pour des patients bénéficiant d'un traitement par dabigatran ou rivaroxaban dans un schéma curatif (hors prévention en chirurgie orthopédique majeure).

L'absence de données dans ces situations ne permet pas d'émettre des recommandations, mais seulement des propositions pour la meilleure gestion possible. Une validation de ces protocoles sera nécessaire.

Il est proposé de doser la concentration plasmatique des médicaments. En l'absence de dosage spécifique, il est proposé de définir les conduites à tenir sur

la base de tests classiques (TP/TCA). Il s'agit d'une solution dégradée, les tests classiques ne permettant pas d'évaluer réellement les concentrations précises d'anticoagulant. La détermination des seuils hémostatiques est empirique.

En fonction de nouvelles données cliniques, ces propositions sont susceptibles d'évoluer. Elles seront mises à jour sur le site du GIHP : www.eurekapro.fr

L'ensemble de la démarche apparaît dans les tableaux suivants :

CHIRURGIE URGENTE, PRISE EN CHARGE DES HEMORRAGIES ET NACO

Dans tous les cas:

- **Noter : âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication**
- **Prélever :**
  - **créatininémie (calculer une clairance selon Cockcroft)**
  - **dosage spécifique:**
    - **temps de thrombine modifié pour dabigatran**
    - **activité antiXa spécifique pour le rivaroxaban**
- **Contacter le laboratoire d'hémostase pour informer du niveau d'urgence et discuter des examens et prélèvements à effectuer**
- **Interrompre le traitement**

Une comédication par de l'aspirine ne change rien au raisonnement

La surveillance postopératoire doit être prolongée

Version 1.0 , 27_11_2012

CHIRURGIE URGENTE et DABIGATRAN (PRADAXA®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de DABIGATRAN (Pradaxa®)

[Dabigatran] ≤ 30 ng /ml	• Opérer
30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml	• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***
200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml	• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage** **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Discuter la dialyse, notamment si Cockcroft < 50 ml/mn • Opérer, si saignement anormal :antagoniser***
[Dabigatran] > 400 ng/ml	• Surdosage – Risque hémorragique majeur • Discuter la dialyse avant la chirurgie

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée

*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »
**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml
***Cette proposition s'applique essentiellement aux situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :
CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Version 1.0 , 27_11_2012

CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXAN (XARELTO®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de RIVAROXABAN (Xarelto®)

[Rivaroxaban] ≤ 30 ng/ml	• Opérer
30 ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 200ng/ml	• Attendre jusqu'à 12 h* puis nouveau dosage** **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser l'effet anti-coagulant***
200ng/ml < [Rivaroxaban] ≤ 400 ng/ml	• Attendre 12 – 24 h puis nouveau dosage** **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal : antagoniser***
[Rivaroxaban] > 400 ng/ml	• Surdosage – Risque hémorragique majeur

*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil de 30 ng/ml, d'où la mention « jusqu'à 12 h »
**Ce deuxième dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire à l'obtention du seuil de 30 ng/ml
***Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre :
CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA
L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Version 1.0 , 27_11_2012

CHIRURGIE URGENTE et DABIGATRAN (PRADAXA®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique. Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques

TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 80 %	• Opérer
1.2 < TCA ≤ 1.5 ou TP < 80 %	• Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser ***
TCA > 1.5	• Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Si Cockcroft < 50 ml/mn, obtenir un dosage spécifique, pour dépister un surdosage et/ou discuter une dialyse • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal :antagoniser***

En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie du dabigatran est nettement augmentée
* Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 70-80 %, d'où la mention « jusqu'à 12 h »
** Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:
CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Remarque : ***Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse du temps de thrombine (TT) , si disponible, qui s'il est normal, permet d'exclure la présence de dabigatran.***

Version 1.0 , 27_11_2012

CHIRURGIE URGENTE et RIVAROXABAN (Xarelto®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique. Elle ne garantit pas de manière formelle l'absence de complications hémorragiques

TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 80 %	• Opérer
1.2 < TCA ≤ 1.5 ou TP < 80 %	• Attendre jusqu'à 12 h* et obtenir un dosage spécifique / nouveau TP-TCA **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Opérer, si saignement anormal : antagoniser ***
TCA > 1.5	• Attendre 12 – 24 h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage **ou** (si délai incompatible avec l'urgence) • Retarder au maximum l'intervention • Opérer, si saignement anormal : antagoniser***

*Il n'est pas possible de déterminer avec précision le délai d'obtention d'un seuil TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 70-80 %, d'où la mention « jusqu'à 12 h »
**Cette proposition s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:
CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase
Le rFVIIa est une option en dernier recours

Remarque : ***Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse de l'activité antiXa , si disponible, qui si elle est normale, permet d'envisager une concentration de rivaroxaban < 30 ng / ml.***

Version 1.0 , 27_11_2012

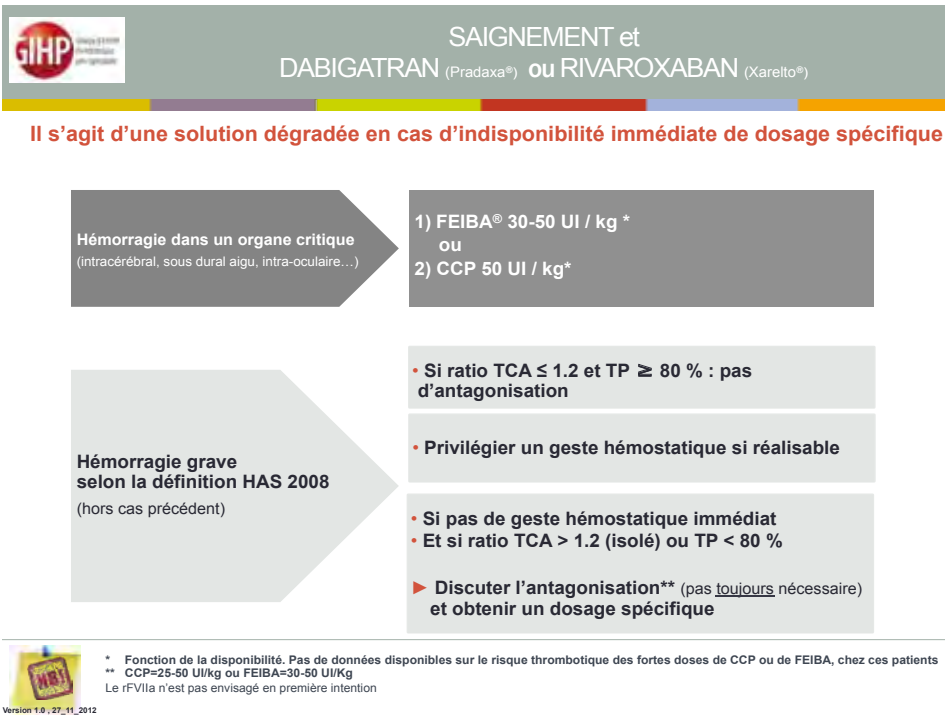
SAIGNEMENT et DABIGATRAN (Pradaxa®) ou RIVAROXABAN (Xarelto®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de DABIGATRAN (Pradaxa®) ou RIVAROXABAN (Xarelto®)

Hémorragie dans un organe critique (intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire…)	**1) FEIBA® 30-50 UI / kg*** **ou** **2) CCP 50 UI / kg***
Hémorragie grave selon la définition HAS 2008 (hors cas précédent)	• **Si [ ]** ≤ 30 ng / ml : pas d'antagonisation** • **Privilégier un geste hémostatique si réalisable** • **Si pas de geste hémostatique immédiat et si [ ]** > 30 ng / ml** ► **Discuter l'antagonisation***** (pas toujours nécessaire)

* **Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients**
** **[ ] signifie concentration**
*** **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg**
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Version 1.0 , 27_11_2012



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PTB, et al. The use of dabigatran in elderly patients. Archives of Internal Medicine 2011;171(14):1285-86

[2] Lillo-Le Louët A, Wolf M, Soufir L, Galbois A, Dumenil A-S, Offenstadt G, et al. Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: implications for emergency surgery and resuscitation. Thromb Haemost 2012;108(3):583-85

[3] Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. Blood 2012;119(9):2172-74

[4] Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin: Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. Circulation 2012;126(3):343-48

[5] Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51

[6] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91

[7] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981-92

[8] EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363(26):2499-510

[9] Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Arch Cardiovascular Dis 2011;104(12):669-76
[10] Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer A-M, Emmerich J, et al. Evaluation of Prothrombin Complex Concentrate and Recombinant Activated Factor VII to Reverse Rivaroxaban in a Rabbit Model. Anesthesiology 2012;116(1):94-102
[11] Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Büller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011;124(14):1573-79
[12] Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropolous AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. Am J Hematol 2012;87 Suppl 1:S141-5
[13] Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. Thromb Haemost 2012;108(2):217-24
[14] Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. J Thromb Haemost 2012;10(9):1830-40
[15] Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. J Thromb Haemost 2012;10(9):1841-48
[16] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010;103(6):1116-27
[17] Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost 2010;103(4):815-25
[18] Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):234S-56S
[19] Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010;27(12):999-1015
[20] Rosencher N, Bonnet M-P, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. Anaesthesia 2007;62(11):1154-60