



Managing the perioperative patient on direct oral anticoagulants

Jordan Leitch, MD · Janet van Vlymen, MD, FRCPC

Received: 16 November 2016/Revised: 25 January 2017/Accepted: 15 March 2017/Published online: 20 April 2017
© Canadian Anesthesiologists' Society 2017

Abstract

Purpose Patients are increasingly treated with direct oral anticoagulants (DOACs) for the prevention of stroke due to non-valvular atrial fibrillation and for the treatment of venous thromboembolism. When these patients present for urgent or emergent surgical procedures, they present a challenge to the anesthesiologist who must manage perioperative risk due to anticoagulation. The purpose of this module is to review the literature surrounding the perioperative management of DOACs. Timing, laboratory monitoring, and availability of reversal agents are important considerations to optimize patients being treated with DOACs who require emergent surgery.

Principal findings Laboratory tests are not recommended for routine monitoring of DOACs since they do not correlate well with anticoagulant activity. Most widely available laboratory tests lack the sensitivity to detect anticoagulant effects at low plasma concentrations. However, a normal thrombin time for dabigatran excludes clinically significant drug levels. If the risk of bleeding is judged to be high because of a recent dose of DOAC, various options are available to mitigate bleeding. When possible, surgery should be delayed for at least 12 hr after the last dose of DOAC. Activated charcoal may mitigate the anticoagulant effect caused by DOACs if administered less than two hours after the drug was ingested. Four-factor prothrombin complex concentrates (PCCs) may be useful to reduce life-threatening bleeding associated with factor Xa inhibitors. Activated PCCs have been shown to reverse abnormal

coagulation tests associated with all DOACs, but there is a lack of reported evidence of clinical benefit. Idarucizumab is a specific antidote that is effective for reversal of anticoagulation due to dabigatran. An antidote for rivaroxaban and apixaban (andexanet alfa) as well as a universal antidote for all DOACs and heparin (PER977) are in clinical development.

Conclusion Perioperative management of anticoagulation due to DOACs is a growing concern as the number of patients prescribed these medications increases each year. These patients can be safely optimized for urgent or emergent surgery by giving appropriate consideration to timing, monitoring, and reversal agents.

Objectives of this Continuing Professional Development (CPD) module:

After reading this module, the reader should be able to:

1. Describe the mechanism of action of direct oral anticoagulants (DOACs).
2. Describe the limitations and most appropriate laboratory tests to assess the activity of DOACs.
3. Explain the current evidence for reversal of anticoagulation by DOACs, including the dabigatran reversal agent idarucizumab (Praxbind®).
4. Describe the perioperative management of patients on DOACs.

Direct oral anticoagulants

The direct oral anticoagulants (DOACs), dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and most recently edoxaban, are

J. Leitch, MD · J. van Vlymen, MD, FRCPC (✉)
Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine,
Queen's University, Victory 2, Kingston General Hospital, 76
Stuart Street, Kingston, ON K7L 2V7, Canada
e-mail: vanvlymj@kgh.kari.net

being increasingly used for the treatment of venous thromboembolism (VTE) and prevention of stroke in patients with atrial fibrillation (AF). This has resulted in the steady decline of warfarin prescriptions—from 99% of all oral anticoagulants in 2010 to 67% in 2014.¹ Guidelines have given preference to DOACs over warfarin for stroke prevention in AF,² which has put pressure on governments to reimburse prescription costs for these more expensive drugs. Consequently, more patients taking DOACs are presenting for surgery each year, and they require preoperative optimization specific to this class of drug. Furthermore, when patients present for urgent or emergent surgery, their renal function, timing of the last DOAC dose, and the risk of bleeding for the required surgery must be weighed when evaluating the need and ability to reverse anticoagulation effectively.

When compared with warfarin, DOACs have been shown to reduce the incidence of stroke and systemic embolic events significantly, an effect driven primarily by the 50% reduction in the incidence of hemorrhagic stroke. Indeed, a meta-analysis showed that DOACs reduce all-cause mortality by approximately 10%.³ Other advantages in favour of DOACs include fixed dosing without the need for routine laboratory monitoring, faster onset and offset, absence of dietary effects on drug levels, and few drug-drug interactions. Despite these many advantages, the availability of reversal agents and the effect of renal impairment on drug metabolism are important preoperative considerations for patients presenting for urgent surgery or with severe bleeding.

Dabigatran

Dabigatran etexilate (Pradaxa[®]) is a prodrug that is rapidly converted to dabigatran, a direct factor IIa (thrombin) inhibitor with a half-life of 12–17 hr and a time to peak action of one to three hours. Dabigatran is primarily excreted by the kidneys and is not recommended for use in patients with severe renal dysfunction (i.e., creatinine clearance $\text{CrCl} < 30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$). In addition, adjustments to dabigatran cessation are required perioperatively based on renal function. The Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY (RE-LY) trial showed that low-dose (110 mg *bid*) and high-dose (150 mg *bid*) dabigatran were non-inferior and superior, respectively, to warfarin in the prevention of stroke in patients with non-valvular AF. In addition, the lower dose was less likely to cause major bleeding than warfarin, while the high dose was equally likely to cause major bleeding but more likely to cause gastrointestinal bleeding. Both doses of dabigatran resulted in lower rates of intracranial hemorrhage than warfarin.⁴ The rate of myocardial infarction (MI) in patients who received dabigatran over

warfarin was elevated but not statistically significant in RE-LY, with a large observational study showing that the incidence of MI was lower in the dabigatran-treated patients.⁵

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto[®]) is a direct factor Xa inhibitor with a half-life of nine to 13 hr and a time to peak action of one to three hours. It is used for the prevention of stroke due to non-valvular AF and the treatment of VTE. 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) study showed that rivaroxaban was non-inferior to warfarin in preventing stroke. While there were no significant differences in the rates of major or non-major clinically relevant bleeding, intracranial or fatal bleeding occurred less frequently in the rivaroxaban group. In contrast, gastrointestinal bleeding or bleeding resulting in a drop in hemoglobin occurred more frequently in the rivaroxaban group.⁶

Apixaban

Apixaban (Eliquis[®]) is a direct factor Xa inhibitor with rapid absorption, eight to ten hours half-life, time to peak action of one to three hours, and 25% renal excretion. The Apixaban for Reduction In Stroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) study found that apixaban significantly reduced the risk of stroke, major bleeding, and all-cause mortality compared with warfarin. This novel study showed superiority to warfarin in both stroke prevention and bleeding, resulting in lower mortality.⁷

Edoxaban

Edoxaban (Lixiana[®]) is a direct factor Xa inhibitor that has recently been approved for use in Canada for the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation and for the treatment and prevention of VTE. Edoxaban is rapidly absorbed within one to three hours and has an elimination half-life of 10 to 14 hr. It is 50% excreted by the kidneys, and the dosage should be lowered for patients with severe renal impairment. The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) trial compared two doses of edoxaban (30 or 60 mg once daily) with warfarin in over 21,000 patients with AF. Both doses of edoxaban were non-inferior to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism. They also had superior safety

with lower rates of bleeding and death from cardiovascular causes.⁸ Most existing published guidelines for perioperative management of DOACs do not include edoxaban because of its only very recent approval by Health Canada.

Table 1 Procedural bleeding risk of common procedures (with normal coagulation). Minor bleeding is defined as observed but non-actionable signs of bleeding such as bruising or minor hematoma. Major bleeding is associated with adverse clinical outcomes and/or requires intervention⁹

Low Risk of Bleeding 2 Day Risk of Major Bleed <2%	High Risk of Bleeding 2 Day Risk of Major Bleed 2-4%
Cholecystectomy	Heart valve replacement
Hysterectomy	Coronary artery bypass
Gastrointestinal endoscopy +/- biopsy, stenting	Abdominal aortic aneurysm repair
Pacemaker and defibrillator insertion	Vascular surgery
Electrophysiological testing	Neurosurgery
Simple dental extractions	Urologic surgery
Carpal tunnel repair	Head and neck surgery
Single joint replacement	Abdominal surgery
Dilation and curettage	Breast cancer surgery
Skin cancer excision	Bilateral knee replacement
Abdominal hernia repair	Laminectomy
Hemorrhoid surgery	Transurethral prostate resection
Axillary node dissection	Kidney biopsy
Hydrocele repair	Polypectomy, variceal treatment
Ophthalmology procedures	Biliary sphincterotomy pneumatic dilation
Non-coronary angiography	PEG placement
Bronchoscopy +/- biopsy	Multiple tooth extractions
Central venous catheter removal	
Cutaneous biopsies	

PEG = percutaneous endoscopic gastrostomy

Perioperative management of DOACs for elective surgery

Interruption of DOACs perioperatively

As with any anticoagulant, patients taking DOACs who undergo surgery or invasive procedures are at an increased risk of bleeding. This necessitates interruption of the DOAC for a specific time interval preoperatively before elective surgery. There are several available guidelines that provide recommendations for stopping periods before surgical and anesthetic procedures. The Canadian product monographs include recommendations for holding DOACs based on the risk of bleeding associated with the procedure (Table 1), the renal function, and the elimination half-life of the drug (Table 2), with a two half-life interval considered safe prior to low-risk procedures. Other published protocols have suggested a general approach and recommend stopping the thrombin inhibitor dabigatran three days and five days prior to surgery for normal to mild renal impairment and moderate renal impairment, respectively.⁹ Factor Xa inhibitors do not require dosing or cessation adjustments based on renal function; thus, rivaroxaban and apixaban can be stopped two days prior to surgery. Studies investigating standardized perioperative DOAC management protocols, such as the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) trial (clinicaltrials.gov, NCT02228798), are ongoing. They may yield further insight into the timing of DOAC interruption in the perioperative period as well as into the associated residual anticoagulant effect at the time of a surgery with the pre-specified DOAC interruption protocol.

Postoperative resumption of DOACs is again stratified based on bleeding risk. For procedures with a low risk of postoperative bleeding, most protocols recommend a 24-hr delay in resuming DOAC anticoagulation after their procedure, while high-risk surgeries necessitate a delay of 48-72 hr before restarting any DOAC.

Table 2 Guidelines for perioperative interruption of DOACs (as noted in the Canadian product monographs)

Risk of Major Bleed	Renal Function (CrCl mL·min ⁻¹)	Half Life (hr)	Stopping Interval for DOACs preoperatively (days)		Timing to resume DOACs postoperatively (days)	
			Low	High	Low	High
Dabigatran	>80	13	1	2	1	2-3
	50-80	15	1-2	3		
	30-50	18	2-3	4		
Rivaroxaban	N/A	9-13	1	2-4	1	2-3
Apixaban	N/A	12	1	2	1	2-3

CrCl = creatinine clearance; DOACs = direct oral anticoagulants

Neuraxial techniques

The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) first published guidelines on regional anesthesia and anticoagulation in 1997 and has continued to update and revise their recommendations over the years. Since their most recent guidelines, published in 2010, did not include the newer DOAC agents, ASRA published a draft of interim recommendations for managing DOACs for neuraxial procedures while work continues on the fourth edition of the guidelines.¹⁰ However, pain physicians needed specific guidelines for spine and pain procedures (e.g., central and peripheral corticosteroid injections, brachial plexus and lower limb peripheral regional anesthetic techniques) that acknowledged the broad spectrum of patients and procedures that were not adequately addressed with the neuraxial guidelines. Therefore, in 2015, ASRA published the *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications*, which were endorsed by the European Society of Regional Anaesthesia and the American Academy of Pain Medicine.¹¹ Although these guidelines are similar to the interim recommendations for DOACs in the third edition neuraxial guidelines, there are minor differences (Table 3). The ASRA Coags Pain app for smartphones is available for iPhone and Android users and offers updated easy-to-follow recommendations for the management of anticoagulation and antiplatelet medications before and after performing neuraxial and deep peripheral analgesic techniques.

The ASRA guidelines recommend that DOACs be discontinued five half-lives prior to any medium- or high-risk pain procedure, including neuraxial and deep peripheral regional procedures.¹¹ After two, three, five, and six half-lives, 25%, 12.5%, 3.2%, and 1.6% of the drug remains in the blood, respectively. The minimal difference between five and six half-lives provides little justification to hold the medication longer than five half-lives. The ASRA neuraxial

guidelines recommend a discontinuation period of five days for dabigatran and three days for apixaban and rivaroxaban (Table 3). There are no published recommendations from ASRA for the stop interval for edoxaban. Because the half-life of dabigatran increases from 12–17 to 28 hr in renal disease, ASRA recommends holding dabigatran for six days in these patients. The interim neuraxial ASRA guidelines recommend restarting DOACs no sooner than six hours after a neuraxial procedure or removal of an indwelling epidural catheter, while the interventional pain guidelines recommend waiting for 24 hr.

The timing for the interruption of DOACs prior to anticipated neuraxial procedures remains controversial, with differing opinions among experts. The interruption intervals recommended by ASRA are based on small studies (mainly in healthy volunteers) that assessed the pharmacokinetic properties of DOAC and, in some cases, used DOAC doses that are not used in clinical practice. Moreover, the ASRA recommendations are based on expert opinion and consensus conferences rather than on evidence from clinical studies assessing the safety of DOAC interruption protocols in clinical practice or on published adverse events secondary to an invasive neuraxial procedure. Many anesthesiologists use the ASRA recommendations to guide their clinical practice, although some hospitals have developed local guidelines that anesthesiologists choose to use to govern their practice. The ASRA recommendations are purposefully conservative considering the nature of the procedures performed, as they are 1) non-essential to the surgery, 2) invasive, and 3) carry the risk of the potentially catastrophic complication of neuraxial hematoma. Prospective studies are needed to define appropriate DOAC interruption regimens accurately. Indeed, the PAUSE trial employs a shorter period of DOAC interruption and aims to show a minimal-to-no residual effect from anticoagulation at the time of neuraxial

Table 3 Summary of recommendations regarding preoperative stopping interval for DOACs prior to high bleeding risk procedures/surgeries^{10,11}

	ASRA Neuraxial Guidelines (days)	ASRA Interventional Spine and Pain Guidelines (days)	Thrombosis Canada* (days)	Canadian Product Monograph (days)
Dabigatran				
Normal	5	4-5	2 or 4	2
Mild Renal Impairment		4-5	2 or 4	3
Moderate Renal Impairment		6	1-2 extra	4
Rivaroxaban	3	3	2	2-4
Apixaban	3	3-5	2	2

* *Editor's note:* These are the latest recommendations at the time of going to press. Note that some these recommendations are purposefully vague, reflecting the uncertainty surrounding early studies. Ongoing trials may allow more definitive recommendations in the near future
ASRA = American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

procedures or surgery with a high risk of bleeding (clinicaltrials.gov, NCT02228798).

Thrombosis Canada has developed an app, available for iPhone and Android users, which can guide clinicians in the perioperative management of DOACs, including preoperative cessation, monitoring, and emergency reversal options. It should be noted that ASRA supports more conservative cessation regimens prior to neuraxial procedures than those endorsed by Thrombosis Canada for the various DOACs. This module recommends and utilizes the ASRA guidelines on issues surrounding neuraxial and deep peripheral analgesic techniques.

Bridging anticoagulation

There has been no prospective study looking at perioperative bridging of DOACs, so recommendations rely on retrospective data and expert opinion. A 2014 review by Westendorf found that patients' DOAC regimens were interrupted for an average of two days pre- and one day postoperatively.¹² Only 7% of all patients were bridged with low-molecular-weight heparin (LMWH), primarily with therapeutic dosing, and these patients experienced a significantly higher risk of bleeding with no reduction in cardiovascular events. Similarly, a substudy of the RE-LY trial comparing patients on dabigatran who underwent elective procedures (bridged with LMWH or not) found that bridging significantly increased the risk of major bleeding compared with non-bridging (6.5% vs 1.8%, respectively) and did not significantly reduce the incidence of thromboembolic events (1.2% vs 0.6%, respectively).¹³

When DOACs are held for a two half-life interval prior to low-risk procedures, routine bridging is not recommended. However, if DOACs are held for a five half-life interval, ASRA recommends bridging patients who are at high risk for VTE.¹¹ The decision regarding bridging should consider the bleeding risk, thromboembolic risk, and the withdrawal period for the DOAC regimen. If bridging is planned, LMWH should be discontinued 24 hr prior to a neuraxial procedure. Postoperatively, bridging with LMWH may be required if patients are unable to take medications orally. In this case, the DOACs may be restarted within 12 hr of the last dose of LMWH.¹⁴

Perioperative management of DOACs for urgent or emergent surgery

Monitoring

Routine monitoring of coagulation is not required with DOACs, but tests may be useful in making treatment decisions for patients with acute bleeding, overdoses or

Table 4 Assays to monitor activity of direct oral anticoagulants¹⁶

Test	Result and Interpretation
Dabigatran	
aPTT	No linear correlation Anticoagulant effect may still be present with normal results
TT	Too sensitive. May be elevated with no clinically important anticoagulation Normal – no anticoagulant effect
dTT	Linear and sensitive. Most accurate measure of dabigatran levels in blood, not widely available
ECT	Linear and sensitive Normal – No significant anticoagulation. Not widely available
Rivaroxaban	
PT	Linear and sensitive but variable between assays
Anti-Factor Xa Assays	Most accurate measure of Factor Xa levels in blood Not widely available
Apixaban	
PT	Insensitive. Little effect on PT
Anti-Factor Xa Assays	Most accurate measure of Factor Xa levels in blood Not widely available

aPTT = activated partial thromboplastin time; dTT = dilute thrombin time; ECT = ecarin clotting time; PT = prothrombin time; TT = thrombin time

those requiring urgent or emergent surgery.¹⁵ Most standard laboratory tests lack the sensitivity to detect clinically significant anticoagulant activity of DOACs at low drug levels (Table 4). Specialized laboratory tests improve the ability to exclude clinically relevant drug concentrations but are often not widely available.¹⁶ Thrombin time (TT) is overly sensitive to dabigatran and can be elevated with insignificant drug levels. However, a normal TT will exclude clinically relevant dabigatran levels. Activated partial thromboplastin time (aPTT) is elevated in a curvilinear fashion with dabigatran therapy, but commercial reagents differ widely in their sensitivity and may be normal when dabigatran is still present. Both the dilute thrombin time (dTT) (commercially marketed as Hemoclot[®]), which overcomes the excessive sensitivity of TT, and the ecarin clotting time (ECT) have a high degree of linearity with plasma dabigatran concentrations but are not widely available in Canada. Anti-Xa activity assays, calibrated with drug-specific standards, have a high degree of linear correlation with rivaroxaban and apixaban over a broad range of concentrations; however, most laboratories do not have established drug-specific standard curves. The prothrombin time (PT) is prolonged with rivaroxaban in a linear fashion but is not useful for monitoring

Table 5 Reversal options for DOACs¹⁸

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Comment
Activated Charcoal	Yes	Yes		25-100 g orally If ingestion < 2 hr
Tranexamic Acid	Unclear	Unclear		1 g No studies on DOACs, but good safety profile
Hemodialysis	Yes	No		
Idarucizumab	Yes	No		5 g intravenous push Specific antidote for reversal of dabigatran
aPCC	Unclear	Unclear		Probably beneficial for all DOACs
4-factor PCC	No	Unclear		50 IU·kg ⁻¹ Possibly beneficial for factor Xa inhibitors
rFVIIa	Unclear	Unclear		Possibly beneficial for all DOACs
Andexanet alfa	No	Yes		Specific antidote for factor Xa inhibitors; not yet available (Phase III trials)
PER977	Yes	Yes		Specific antidote for all DOACs and heparins; not yet available (Phase II trials)

aPCC = activated prothrombin complex concentrates; DOAC = direct oral anticoagulant; IU = international units; PCC = prothrombin complex concentrates; rFVIIa = recombinant factor VIIa

apixaban. The reagents used vary markedly in their sensitivity to rivaroxaban, and the drug may be present even with a normal PT. Viscoelastic coagulation assays, including thromboelastography (TEG[®]) and rotational thromboelastometry (ROTEM[®]), use the elastic properties of clotting blood to quantify the coagulability of whole blood in a variety of potential clinical settings (e.g., cardiac surgery, trauma, obstetrics, malignancy and anti-coagulation, and antiplatelet drug monitoring). While the utility for these point-of-care tests to give such information is clear in the context of a patient who is critically bleeding, they have not yet been widely validated for monitoring DOACs and thus are not recommended by the current evidence.¹⁷

Timing

Depending on the urgency of surgery required, a 12-hr delay before the procedure is recommended following the last dose of any DOAC. As these drugs all have relatively short half-lives, this temporal delay, along with supportive care, achieving local hemostatic control, and withholding further doses, is typically sufficient for most patients at low bleeding risk. However, in cases of severe bleeding or emergent surgery that cannot be delayed, the clinician needs to consider reversal options that would be appropriate for the given patient and the specific DOAC.¹⁸

Reversing Anticoagulation of DOACs

In the context of emergent surgery that cannot be delayed or for severe life-threatening bleeding, there are several

options for reversal of the anticoagulation effect due to DOACs. The recommendations are based on a small number of studies evaluating primarily laboratory results rather than observed hemostasis. When choosing reversal options, it is important to consider the bleeding risk of the procedure, the timing of the last dose of DOAC, and the specific DOAC taken.¹⁹ Table 5 summarizes the suggested management for patients on DOACs who require urgent or emergent surgery.

Activated charcoal may be effective in preventing additional drug absorption if it is ingested within two hours of the last DOAC dose, but it is most useful when overdose is suspected.²⁰ Hemodialysis may be used for patients taking dabigatran, particularly those with renal impairment prolonging the half-life of the drug. While clinical experience is limited, one study showed that hemodialysis removed over 60% of dabigatran in patients with end-stage renal disease.²¹ Hemodialysis is not an option for rivaroxaban or apixaban, as these drugs are too highly protein-bound to be effectively removed. The antifibrinolytic agent tranexamic acid can be used as it has a favourable safety profile, is inexpensive, and has shown efficacy in decreasing surgical blood loss. However, its efficacy for DOAC-associated bleeding has not been studied.¹⁹

Prothrombin complex concentrates (PCCs) are traditionally administered to patients who either are receiving a vitamin K antagonist or have factor deficiencies where specific factor concentrates are not available. More recently, the utility of PCCs in reversing anticoagulation has been described with warfarin and to a far lesser extent with DOACs.^{22,23} Four-factor PCCs containing factors II, VII, IX, and X are available in Canada as

Octaplex[®] and Beriplex[®]. Activated PCCs, such as factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA) or recombinant activated factor VII (rFVIIa – Novoseven[®], NiaStase RT[®]), are also available. Studies exploring the clinical value of these products are limited, but they may prove useful in bypassing the DOAC inhibitory effect on the coagulation cascade, providing large quantities of coagulation factors, and potentially decreasing DOAC-related severe bleeding. An investigation by Marlu *et al.* (2012) in healthy volunteers compared 4-factor PCC, FEIBA, and rFVIIa and found that both FEIBA and rFVIIa reversed all laboratory measures of anticoagulation attributed to dabigatran and rivaroxaban.²⁴ Another study showed that 4-factor PCC (50 IU·kg⁻¹) normalized PT when administered after rivaroxaban, but it did not reverse abnormal coagulation tests in patients taking dabigatran.²² Due to the small number of high-quality clinical studies regarding these products, as well as their pro-coagulant properties and high cost, their use should be limited to life-threatening bleeding and emergency surgery with a high risk of bleeding.

Finally, specific antidotes for each of the available DOACs are in development. In April 2016, Health Canada granted approval for idarucizumab (Praxbind[®]), a specific antidote for dabigatran. Idarucizumab is a monoclonal antibody fragment that binds dabigatran with 350 times the affinity of thrombin, effectively binding both free and thrombin-bound dabigatran and neutralizing its anticoagulant effect in minutes. Health Canada's approval is based on an interim analysis of 90 patients from the phase III Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (RE-VERSE AD) study.²⁵ The RE-VERSE AD study investigated 51 patients with severe bleeding and 39 patients requiring emergent surgery, all of whom were taking dabigatran for either stroke prevention due to non-valvular AF or VTE treatment. After a 5-g dose of idarucizumab *iv*, the median anticoagulation reversal was 100% in patients with an abnormal dTT and ECT, and the surgeon reported normal hemostasis in 33 of the 36 patients who did go on to surgery. Importantly, idarucizumab is not prothrombotic (unlike PCCs), and the five thrombotic events that occurred within 72 hr of idarucizumab administration were in patients who had not restarted anticoagulant medication. Idarucizumab is now available in Canada and can be obtained from participating hospital pharmacies with restrictions for use, including cases involving life-threatening bleeding or emergency surgery. Idarucizumab is available as two 2.5-g vials that must be reconstituted in

normal saline and should be administered as a 5-g rapid infusion via minibag or direct *iv* bolus.

Antidotes for factor Xa inhibitors are not yet approved for use in Canada. Factor Xa inhibitor antidote, andexanet alfa, is a recombinant inactivated form of factor Xa engineered to be an antidote to factor Xa inhibitors (including rivaroxaban and apixaban). It acts as a decoy factor, mimicking factor Xa but binding to factor Xa inhibitors with higher affinity. Andexanet alfa does not have any known procoagulant activity, as a serine to alanine mutation was added to the protease catalytic triad. Complete results from phase III trials are anticipated.²⁶ PER977 is a reportedly universal antidote to all DOACs and heparin. While little is published regarding the exact mechanism of action, PER977 is a small synthetic cationic molecule that binds factor Xa and thrombin inhibitors as well as heparin through non-covalent hydrogen bonds and charge-charge interactions.²⁷ Plans for phase III trials have been announced.

Conclusions

The perioperative management of DOACs is rapidly evolving with the introduction of new medications, monitoring tests, and reversal agents. Important considerations include drug half-life, renal function, as well as the bleeding risk and urgency of the surgery or procedure. Expert opinions differ regarding the appropriate stop interval for DOACs, particularly prior to neuraxial procedures. The results of ongoing clinical trials will help inform future guidelines. There is an increasing number of efficacious and specific options to decrease the bleeding caused by DOACs in the clinical situation of emergency surgery or life-threatening bleeding. A specific dabigatran antidote, idarucizumab (Praxbind), is now available in Canada for emergent surgery or life-threatening bleeding. A factor Xa antidote, andexanet alfa, and an antidote for all DOACs and heparins, PER977, are undergoing trials and are not yet available in Canada.

Clinical scenario

A 76-yr-old male fell from a ladder while cleaning the eavestrough at his home and suffered a right intracranial hemorrhage. He has a medical history of atrial fibrillation, hypertension, type 2 diabetes, and dyslipidemia. His medications include dabigatran, bisoprolol, perindopril, metformin, and rosuvastatin. He is drowsy and disoriented

with a Glasgow Coma Score of 12. His blood pressure is 110/70, heart rate is 66 beats·min⁻¹, and oxygen saturation is 97%. His neurosurgeon has booked him for an urgent craniotomy.

Instructions for completing the continuing professional development (CPD) module:

1. Read the current article and the references indicated in **bold (4)**.
2. Go to: <http://www.cas.ca/Members/CPD-Online> and select the current module (Managing the Perioperative Patient on Direct Oral Anticoagulants).
3. Answer the multiple-choice questions regarding the case scenario.
4. Once you have entered all of your answers, you will have access to experts' explanations for all the possible choices.
5. Participants may claim up to four hours of CPD, for a total of 12 credits under Section 3 of the CPD program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

La prise en charge du patient périopératoire sous anticoagulants oraux directs

Résumé

Objectif Les patients sont de plus en plus souvent traités à l'aide d'anticoagulants oraux directs (AOD), autrefois appelés nouveaux anticoagulants oraux (ou NACO), que ce soit pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux provoqués par une fibrillation auriculaire non valvulaire ou pour le traitement des thromboembolies veineuses. Lorsque ces patients se présentent pour subir une intervention chirurgicale urgente ou très urgente, l'anesthésiologiste se retrouve souvent face à une situation difficile car il doit gérer le risque périopératoire provoqué par l'anticoagulant. L'objectif de ce module est de passer en revue la littérature abordant la prise en charge périopératoire des AOD. Le moment choisi pour l'administration, le monitoring et la disponibilité des antidotes sont d'importantes considérations lorsqu'il faut prendre en charge de façon optimale les patients traités à l'aide d'AOD et nécessitant une chirurgie très urgente.

Constatations principales Les analyses de laboratoire ne sont pas recommandées pour le monitoring de routine des AOD étant donné que leur corrélation à l'activité anticoagulante n'est pas très élevée. Les essais de

laboratoire les plus répandus ne disposent pas de la sensibilité suffisante pour détecter des effets anticoagulants à de faibles concentrations plasmatiques. Toutefois, si un temps de thrombine normal est observé pour le dabigatran, cela exclut des taux médicamenteux significatifs d'un point de vue clinique. Si le risque de saignement est estimé comme étant élevé en raison de l'administration récente d'une dose d'AOD, diverses options existent pour mitiger le saignement. Lorsque cela est possible, la chirurgie devrait être retardée d'au moins 12 h après la dernière dose d'AOD. Le charbon activé pourrait mitiger l'effet anticoagulant provoqué par les AOD s'il est administré moins de deux heures après l'ingestion du médicament. Les concentrés de complexe prothrombique (CCP) contenant quatre facteurs peuvent être utiles pour réduire les saignements potentiellement fatals associés aux inhibiteurs du facteur Xa. Il a été démontré que les CCP activés neutralisaient les tests de coagulation anormaux associés à tous les AOD, mais les données probantes rapportant un bienfait clinique font encore défaut. L'idarucizumab est un antidote spécifique efficace pour neutraliser l'anticoagulation provoquée par le dabigatran. Un antidote du rivaroxaban et de l'apixaban (andexanet alfa) ainsi qu'un antidote universel des AOD et des héparines (PER977) sont en cours de développement clinique.

Conclusion La prise en charge périopératoire de l'anticoagulation provoquée par les AOD est une préoccupation croissante étant donné l'augmentation annuelle du nombre de patients auxquels ces médicaments sont prescrits. Ces patients peuvent être pris en charge de façon sécuritaire et optimale pour toute chirurgie urgente ou très urgente en évaluant soigneusement le moment choisi, le monitoring et les antidotes.

Objectifs de ce module de Développement professionnel continu (DPC):

Après avoir lu ce module, le lecteur devrait être en mesure de :

1. Décrire le mécanisme d'actions des anticoagulants oraux directs (AOD).
2. Décrire les limites et les analyses de laboratoire les plus adaptées pour évaluer l'activité des AOD.
3. Commenter les données probantes actuelles concernant la neutralisation de l'anticoagulation provoquée par les AOD, notamment avec l'idarucizumab (Praxbind[®]), un antidote spécifique du dabigatran.
4. Décrire la prise en charge périopératoire des patients sous traitement d'AOD.

Les anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) tels que le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, et plus récemment l'édoxaban, sont de plus en plus fréquemment utilisés pour le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) et la prévention de l'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA). On a donc assisté à une baisse constante des prescriptions de warfarine – de 99 % de tous les anticoagulants oraux en 2010 à 67 % en 2014.¹ Les guides d'exercice ont préféré les AOD à la warfarine pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral en cas de FA, ce qui a exercé une pression sur les gouvernements afin qu'ils remboursent les coûts de prescription de ces médicaments plus onéreux. Un nombre croissant de patients prenant des AOD se présente par conséquent chaque année pour subir des chirurgies, et ces patients nécessitent une optimisation préopératoire spécifique à cette classe de médicaments. En outre, lorsque ces patients doivent subir une chirurgie urgente ou très urgente, leur fonction rénale, le moment d'administration de la dernière dose d'AOD et le risque de saignement lié à la chirurgie requise doivent être pris en compte lors de l'évaluation du besoin et de la capacité à neutraliser l'anticoagulation efficacement.

Comparativement à la warfarine, il a été démontré que les anticoagulants oraux directs réduisaient significativement l'incidence d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique, un effet qui s'explique principalement par la réduction de 50 % de l'incidence d'accident vasculaire cérébral hémorragique. En effet, une méta-analyse a démontré que les AOD réduisaient la mortalité toutes causes confondues d'environ 10 %.³ Parmi les autres avantages en faveur des AOD, citons la posologie fixe qui ne nécessite aucun monitoring de laboratoire de routine, leurs délais d'action et d'inaction plus courts, l'absence d'effets diététiques sur les niveaux médicamenteux, et le peu d'interactions médicamenteuses. Malgré ces nombreux avantages, la disponibilité d'antidotes et l'effet d'une insuffisance rénale sur le métabolisme du médicament sont d'importantes considérations préopératoires pour les patients se présentant pour une chirurgie urgente ou en état hémorragique.

Le dabigatran

Le dabigatran etexilate (Pradaxa[®]) est un promédicament rapidement converti en dabigatran, un inhibiteur direct du facteur IIa (thrombine) avec une demi-vie de 12-17 h et un délai jusqu'à concentration maximale de une à trois heures. Le dabigatran est principalement éliminé par les reins et son utilisation n'est pas recommandée chez les patients

atteints d'insuffisance rénale grave (c.-à-d., une clairance de la créatinine $\text{ClCr} < 30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$). En outre, l'interruption du dabigatran doit être ajustée selon la fonction rénale en période périopératoire. L'essai RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) a montré que le dabigatran à faible dose (110 mg *bid*) et à dose élevée (150 mg *bid*) était non inférieur et supérieur, respectivement, à la warfarine pour prévenir l'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de FA non valvulaire. En outre, la dose moins élevée avait moins de propension à provoquer l'hémorragie que la warfarine, alors que la dose élevée était tout aussi encline à provoquer l'hémorragie, et plus encline à provoquer des saignements gastro-intestinaux. Les deux posologies de dabigatran ont entraîné des taux plus bas d'hémorragie intracrânienne que la warfarine.⁴ Le taux d'infarctus du myocarde (IM) chez les patients ayant reçu du dabigatran plutôt que de la warfarine était élevé mais non significatif d'un point de vue statistique dans l'essai RE-LY, une importante étude observationnelle montrant que l'incidence d'IM était plus basse chez les patients traités sous dabigatran.

Le rivaroxaban

Le rivaroxaban (Xarelto[®]) est un inhibiteur direct du facteur Xa avec une demi-vie de neuf à 13 h et un délai jusqu'à concentration maximale d'une à trois heures. Il est utilisé pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral dû à une FA non valvulaire et pour le traitement de la TEV. L'étude ROCKET-AF (*Rivaroxaban—Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) a démontré que le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral. Alors qu'aucune différence significative n'a été observée en matière de saignement majeur ou non majeur significatif d'un point de vue clinique, la fréquence des saignements intracrâniens ou fatals était moindre dans le groupe rivaroxaban. En revanche, les saignements gastro-intestinaux et les saignements entraînant une chute de l'hémoglobine étaient plus fréquents dans le groupe rivaroxaban.⁶

L'apixaban

L'apixaban (Eliquis[®]) est un inhibiteur direct du facteur Xa à absorption rapide qui possède une demi-vie de huit à dix heures, un délai jusqu'à concentration maximale d'une à trois heures et un taux d'élimination rénale de 25 %. L'étude ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) a découvert que l'apixaban réduisait de manière significative

le risque d'accident vasculaire cérébral, les saignements majeurs et la mortalité toutes causes confondues par rapport à la warfarine. Cette étude innovante a montré la supériorité de cet agent comparativement à la warfarine tant dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral que de l'hémorragie, entraînant un taux de mortalité plus bas.⁷

L'édoxaban

L'édoxaban (Lixiana[®]) est un inhibiteur direct du facteur Xa récemment approuvé pour utilisation au Canada pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral lors de fibrillation auriculaire non valvulaire et pour le traitement et la prévention des TEV. L'édoxaban est rapidement absorbé en une à trois heures et possède une demi-vie d'élimination de 10 à 14 h. Il est éliminé à 50 % par les reins, et la posologie doit être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*) a comparé deux doses d'édoxaban (30 ou 60 mg une fois par jour) à la warfarine chez près de 21 000 patients atteints de FA. Les deux doses d'édoxaban étaient non inférieures à la warfarine pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique. Elles présentaient également une innocuité supérieure, avec des taux de saignements et de décès liés à des causes cardiovasculaires plus bas.⁸ La plupart des directives publiées existantes portant sur la prise en charge périopératoire des AOD n'incluent pas l'édoxaban en raison de son approbation très récente par Santé Canada.

Prise en charge périopératoire des AOD en cas de chirurgie non urgente

Interruption périopératoire des AOD

Les patients sous AOD et subissant une chirurgie ou une intervention invasive courent un risque plus élevé de saignement – comme avec tout autre anticoagulant. C'est pourquoi il faut interrompre le traitement aux AOD pour un délai préopératoire spécifique avant une chirurgie non urgente. Il existe plusieurs directives disponibles qui donnent des recommandations concernant les périodes de cessation avant les interventions chirurgicales et anesthésiques. Les monographies de produit canadiennes comprennent des recommandations pour l'interruption des AOD selon le risque de saignement associé à l'intervention (tableau 1), la fonction rénale, et la demi-vie d'élimination du médicament (tableau 2); dans ces directives, un

intervalle de deux demi-vies est considéré comme sécuritaire avant toute intervention à faible risque. D'autres protocoles publiés ont suggéré une approche générale et recommandent l'interruption de l'inhibiteur de thrombine dabigatran trois et cinq jours avant la chirurgie selon qu'il y a atteinte rénale normale à légère ou insuffisance rénale modérée, respectivement.⁹ Les inhibiteurs du facteur Xa ne nécessitent pas d'ajustement posologique ou d'interruption selon la fonction rénale; par conséquent, le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être cessés deux jours avant la chirurgie. Plusieurs études sont en cours pour évaluer divers protocoles normalisés de prise en charge périopératoire des AOD, comme par exemple l'essai PAUSE (*Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation* - clinicaltrials.gov, NCT02228798). Ces études pourraient mettre au jour des connaissances supplémentaires quant au meilleur moment pour interrompre l'AOD en période périopératoire ainsi que concernant l'effet anticoagulant résiduel associé au moment d'une chirurgie avec le protocole d'interruption de l'AOD spécifié au préalable.

La reprise postopératoire des AOD est elle aussi stratifiée selon le risque de saignement. En cas d'intervention présentant un faible risque de saignement postopératoire, la plupart des protocoles préconisent un délai de 24 h avant de réamorcer l'anticoagulation par AOD après l'intervention, alors que les chirurgies à risque élevé requièrent un délai de 48-72 h avant d'amorcer à nouveau tout AOD.

Les techniques neuraxiales

L'*American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* (ASRA) a été la première à publier des directives sur l'anesthésie régionale et l'anticoagulation en 1997 et continue de mettre à jour et de réviser ses recommandations au fil des années. Étant donné que leurs dernières directives, publiées en 2010, n'incluaient pas les AOD les plus récents, l'ASRA a publié une version préliminaire de recommandations intermédiaires pour la prise en charge des AOD lors d'interventions neuraxiales pendant qu'elle continue de rédiger la quatrième version de ses directives.¹⁰ Ceci étant dit, les médecins de la douleur avaient besoin de recommandations spécifiques pour les interventions sur la colonne vertébrale et en médecine de la douleur (pour les injections centrales et périphériques de corticostéroïdes, les blocs du plexus brachial ou les techniques d'anesthésie régionale périphériques dans les membres, par exemple) qui tiendraient compte du large éventail de patients et d'interventions qui n'étaient pas abordés avec suffisamment de détails dans les directives neuraxiales. Ainsi, en 2015, l'ASRA a publié un document intitulé *Interventional Spine and Pain Procedures in*

Tableau 1 Risque d'hémorragie procédurale d'interventions fréquentes (avec une coagulation normale). Un saignement mineur est défini par des signes de saignement observés mais ne donnant pas lieu à une action, comme par exemple un hématome mineur. Un saignement majeur est associé à des pronostics cliniques défavorables et/ou nécessite une intervention⁹

Risque faible de saignement <i>Risque de saignement majeur durant les 2 jours suivant l'intervention < 2 %</i>	Risque élevé de saignement <i>Risque de saignement majeur durant les 2 jours suivant l'intervention 2-4 %</i>
Cholécystectomie	Remplacement d'une valve cardiaque
Hystérectomie	Pontage aortocoronarien
Endoscopie gastro-intestinale +/- biopsie, implantation d'endoprothèse	Réparation d'anévrisme aortique abdominal
Insertion d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur	Chirurgie vasculaire
Analyses électrophysiologiques	Neurochirurgie
Extractions dentaires simples	Chirurgie urologique
Réparation du canal carpien	Chirurgie de la tête et du cou
Arthroplastie simple	Chirurgie abdominale
Dilatation et curetage	Chirurgie de cancer du sein
Excision d'un cancer de la peau	Arthroplastie bilatérale des genoux
Réparation d'une hernie abdominale	Laminectomie
Chirurgie des hémorroïdes	Résection transurétrale de la prostate
Évidement ganglionnaire axillaire	Biopsie rénale
Réparation de l'hydrocèle	Polypectomie, traitement des varices
Interventions d'ophtalmologie	Sphinctérotomie biliaire par dilatation pneumatique
Angiographie non coronarienne	Positionnement d'une gastrostomie endoscopique percutanée
Bronchoscopie +/- biopsie	Extractions dentaires multiples
Retrait d'un cathéter veineux central	
Biopsies cutanées	

Tableau 2 Directives pour l'interruption périopératoire des AOD (telles que décrites dans les monographies de produit canadiennes)

	Fonction rénale (ClCr mL·min ⁻¹)	Demi-vie (h)	Intervalle d'interruption préopératoire des AOD (jours)		Choix du moment pour reprendre les AOD en postopératoire (jours)	
			<i>Bas</i>	<i>Élevé</i>	<i>Bas</i>	<i>Élevé</i>
<i>Risque de saignement majeur</i>						
Dabigatran	>80	13	1	2	1	2-3
	50-80	15	1-2	3		
	30-50	18	2-3	4		
Rivaroxaban	N/A	9-13	1	2-4	1	2-3
Apixaban	N/A	12	1	2	1	2-3

ClCr = clairance de la créatinine; AOD = anticoagulants oraux directs

Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Procédures interventionnelles sur la colonne et en médecine de la douleur chez les patients recevant des médicaments antiplaquettaires et anticoagulants). Ces recommandations ont été approuvées par la Société européenne d'anesthésie locorégionale (ESRA) et l'*American Academy of Pain Medicine*.¹¹ Bien que ces directives soient semblables aux recommandations intérimaires pour les AOD publiées dans la troisième édition des directives neuraxiales, elles comportent quelques différences mineures (tableau 3).

L'application pour téléphone intelligent *ASRA Coags Pain* est disponible pour les utilisateurs d'iPhone et d'Android et propose des recommandations mises à jour et faciles à suivre pour la prise en charge des médicaments anticoagulants et antiplaquettaires avant et après la réalisation de techniques analgésiques périphériques profondes et neuraxiales.

Les directives de l'ASRA recommandent d'interrompre les AOD cinq demi-vies avant toute intervention de douleur à risque modéré à élevé, y compris lors d'interventions régionales périphériques profondes et

Tableau 3 Résumé des recommandations concernant l'intervalle d'interruption préopératoire des AOD avant une intervention / chirurgie à risque hémorragique élevé^{10,11}

	Directives neuraxiales de l'ASRA (jours)	Directives interventionnelles pour la colonne et la douleur de l'ASRA (jours)	Thrombose Canada* (jours)	Monographies de produits canadiennes (jours)
Dabigatran				
Normal	5	4-5	2 ou 4	2
Atteinte rénale légère		4-5	2 ou 4	3
Atteinte rénale modérée		6	1-2 extra	4
Rivaroxaban	3	3	3	2-4
Apixaban	3	3-5	3	2

* *Note de la rédaction*: Ces recommandations sont les plus récentes recommandations disponibles au moment de la publication. Veuillez noter que certaines de ces recommandations sont intentionnellement vagues afin de refléter l'incertitude entourant les premières études réalisées. Il est possible que les résultats d'études en cours puissent nous permettre, dans un avenir proche, d'émettre des recommandations plus définitives

ASRA = *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*

neuraxiales.¹¹ Après deux, trois, cinq et six demi-vies, 25 %, 12,5 %, 3,2 % et 1,6 % du médicament demeure dans le sang, respectivement. La différence minime entre cinq et six demi-vies ne justifie pas vraiment d'interrompre le médicament pour plus de cinq demi-vies. Les directives neuraxiales de l'ASRA préconisent une période d'interruption de cinq jours pour le dabigatran et de trois jours pour l'apixaban et le rivaroxaban (tableau 3). Il n'existe pas de recommandation publiée de l'ASRA concernant l'intervalle d'interruption de l'édoxaban. Étant donné que la demi-vie du dabigatran augmente de 12-17 à 28 h en cas de néphropathie, l'ASRA recommande d'interrompre le dabigatran pendant six jours chez ces patients. Les directives neuraxiales intérimaires de l'ASRA recommandent de réamorcer les AOD au plus tôt six heures après une intervention neuraxiale ou le retrait d'une sonde péridurale à demeure, alors que les directives pour les interventions de douleur recommandent d'attendre 24 h.

Le moment opportun pour interrompre les AOD avant une intervention neuraxiale prévue demeure controversé, et les opinions des experts divergent. Les intervalles d'interruption recommandés par l'ASRA se fondent sur de petites études (principalement réalisées auprès de volontaires sains) évaluant les propriétés pharmacocinétiques des AOD et, dans certains cas, se servant de doses d'AOD non utilisées dans la pratique clinique. En outre, les recommandations de l'ASRA se fondent sur des opinions d'experts et des conférences de consensus plutôt que sur des données probantes tirées d'études cliniques évaluant l'innocuité de protocoles d'interruption des AOD dans la pratique clinique ou sur les effets secondaires indésirables publiés suite à une intervention neuraxiale invasive. Plusieurs anesthésiologistes utilisent les recommandations de l'ASRA pour orienter leur pratique clinique, bien que certains hôpitaux aient mis au point des directives locales que les anesthésiologistes

préfèrent utiliser pour guider leur pratique. Les recommandations de l'ASRA sont intentionnellement conservatrices au vu de la nature des interventions réalisées, étant donné qu'elles sont 1) non essentielles à la chirurgie, 2) invasives, et 3) porteuses du risque d'une complication potentiellement catastrophique, l'hématome neuraxial. Des études prospectives sont nécessaires afin de déterminer de façon précise des régimes adaptés d'interruption des AOD. L'étude PAUSE, par exemple, évalue une période plus courte d'interruption des AOD et vise à montrer que l'anticoagulation n'a qu'un effet résiduel minimal à nul au moment de l'intervention neuraxiale ou de la chirurgie accompagnée d'un risque élevé de saignement (clinicaltrials.gov, NCT02228798).

L'anticoagulation relais

Aucune étude prospective ne s'est intéressée au relais périopératoire des AOD, et les recommandations s'appuient par conséquent sur des données rétrospectives et des opinions d'experts. Un compte rendu de Westendorf publié en 2014 a noté que les régimes d'AOD des patients étaient interrompus en moyenne pendant deux jours en préopératoire et un jour en postopératoire.¹² Seuls 7 % des patients ont été relayés par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), principalement à une posologie thérapeutique, et ces patients ont manifesté un risque hémorragique significativement plus élevé sans pour autant bénéficier de réduction des complications cardiovasculaires. De la même manière, une étude secondaire de l'essai RE-LY comparant les patients sous dabigatran subissant des interventions non urgentes (relayés par HBPM ou non) a trouvé qu'un relais augmentait de manière significative le risque de saignement majeur par rapport au groupe sans relais (6,5 % vs 1,8 %, respectivement) et ne réduisait pas de manière significative

l'incidence de complications thromboemboliques (1,2 % vs 0,6 %, respectivement).¹³

Lorsque les AOD sont interrompus pendant un intervalle de deux demi-vies avant une intervention à faible risque, le relais de routine n'est pas recommandé. Toutefois, si les AOD sont suspendus pendant un intervalle de cinq demi-vies, l'ASRA recommande le relais des patients qui courent un risque élevé de TEV.¹¹ La décision de faire un relais doit tenir compte du risque de saignement, du risque thromboembolique et de la période de sevrage du régime d'AOD. Si l'on prévoit un relais, il convient d'interrompre la HBPM 24 h avant une intervention neuraxiale. En postopératoire, le relais par HBPM pourrait s'avérer nécessaire si les patients sont incapables de prendre des médicaments par voie orale. Dans ce cas, les AOD peuvent être réamorçés dans les 12 h suivant la dernière dose de HBPM.¹⁴

Prise en charge périopératoire des AOD en cas de chirurgie urgente ou très urgente

Monitoring

Le monitoring de routine de la coagulation n'est pas nécessaire avec les AOD, mais des tests peuvent être utiles dans le choix du traitement des patients souffrant de saignements aigus, de surdoses ou nécessitant une chirurgie urgente ou très urgente.¹⁵ La plupart des analyses de laboratoire standard manquent de sensibilité pour détecter

une activité anticoagulante significative d'un point de vue clinique d'un AOD à de faibles taux médicamenteux (tableau 4). Les analyses de laboratoire spécialisées sont davantage capables d'exclure les concentrations médicamenteuses pertinentes d'un point de vue clinique mais sont rarement disponibles.¹⁶ Le temps de thrombine (TT) est excessivement sensible au dabigatran et peut être élevé même avec des taux médicamenteux négligeables. Ceci étant dit, un TT normal exclura un taux de dabigatran pertinent d'un point de vue clinique. Le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) est élevé de façon curvilinéaire avec un traitement au dabigatran, mais la sensibilité des réactifs commerciaux peut considérablement varier et ils pourraient être normaux même lorsque le dabigatran est encore présent. Le temps de thrombine dilué (dTT) (commercialisé sous le nom de Hemoclot®), qui surmonte la sensibilité excessive du TT, et le temps de coagulation par l'écarine (ECT) possèdent un degré élevé de linéarité avec les concentrations plasmatiques de dabigatran; par contre, ces tests sont peu disponibles au Canada. Les analyses de l'activité anti-Xa, calibrées à l'aide de normes spécifiques à l'agent, ont une très bonne corrélation linéaire avec le rivaroxaban et l'apixaban à une gamme étendue de concentrations; toutefois, la plupart des laboratoires ne disposent pas de courbes de normes spécifiques à chaque médicament. Le temps de prothrombine (TP) est prolongé de façon linéaire avec le rivaroxaban mais n'est pas utile pour monitorer l'apixaban. La sensibilité au rivaroxaban des réactifs utilisés varie grandement, et cet agent pourrait être présent même avec un TP normal. Les analyses de coagulation viscoélastiques, y

Tableau 4 Analyses pour surveiller l'activité des anticoagulants oraux directs¹⁶

Test	Résultat et interprétation
Dabigatran	
aPTT	Aucune corrélation linéaire Effet coagulant peut encore être présent avec des résultats normaux
TT	Trop sensible. Peut être élevé même sans aucune anticoagulation importante d'un point de vue clinique Normal – aucun effet anticoagulant
dTT	Linéaire et sensible. Mesure la plus précise des taux de dabigatran dans le sang, peu disponible
ECT	Linéaire et sensible Normal – Aucune anticoagulation significative. Peu disponible
Rivaroxaban	
TP	Linéaire et sensible mais variable d'une analyse à l'autre
Analyses du facteur anti-Xa	Mesure la plus précise des taux de facteur Xa dans le sang Peu disponible
Apixaban	
TP	Non sensible. Peu d'effet sur le TP
Analyses du facteur anti-Xa	Mesure la plus précise des taux de facteur Xa dans le sang Peu disponible

aPTT = temps de thromboplastine partielle activée; dTT = temps de thrombine dilué; ECT = temps de coagulation par l'écarine; TP = temps de prothrombine; TT = temps de thrombine.

compris la thromboélastographie (TEG[®]) et la thromboélastométrie rotationnelle (ROTEM[®]), utilisent les propriétés élastiques du sang coagulant afin de quantifier la coagulabilité du sang total dans divers contextes cliniques potentiels (par ex., chirurgie cardiaque, trauma, obstétrique, malignité et anticoagulation, et monitoring de l'agent antiplaquettaire). Bien que l'utilité de ces analyses au chevet soit évidente dans le contexte d'un patient hémorragique, elles n'ont pas encore été validées partout pour monitorer les AOD et ne sont donc pas recommandées par les données probantes actuelles.¹⁷

Choix du moment opportun

Selon l'urgence de la chirurgie requise, un délai de 12 h avant l'intervention est recommandé après la dernière dose d'AOD. Étant donné la demi-vie relativement courte de tous ces agents, ce délai temporel, lorsqu'il est accompagné de soins de soutien, d'un équilibre hémostatique local et de la retenue de doses supplémentaires, suffit généralement à la plupart des patients courant un risque faible de saignement. Cependant, dans les cas de saignements graves ou de chirurgie très urgente qui ne peut être retardée, le clinicien doit envisager les options de neutralisation adaptées à chaque patient et à l'AOD spécifique.¹⁸

La neutralisation de l'anticoagulation par AOD

En cas de chirurgie très urgente qui ne peut être retardée ou de saignements graves menaçant le pronostic vital, plusieurs options existent pour neutraliser l'effet anticoagulant

provoqué par les AOD. Les recommandations se fondent sur un petit nombre d'études évaluant principalement des résultats de laboratoire plutôt qu'une hémostase observée. Lors du choix des options de neutralisation, il est important de tenir compte du risque de saignement lié à l'intervention, du moment d'administration de la dernière dose d'AOD, et de l'AOD spécifique utilisé.¹⁹ Le tableau 5 résume la prise en charge suggérée pour les patients prenant des AOD et nécessitant une chirurgie urgente ou très urgente.

Le charbon activé pourrait être efficace pour prévenir toute absorption médicamenteuse supplémentaire s'il est ingéré dans les deux heures suivant la dernière dose d'AOD, mais il est le plus utile lorsqu'on soupçonne une surdose.²⁰ On peut utiliser une hémodialyse chez les patients prenant du dabigatran, particulièrement chez ceux souffrant d'atteinte rénale, une condition qui prolonge la demi-vie du médicament. Bien que l'expérience clinique soit limitée, une étude a montré que l'hémodialyse avait éliminé plus de 60 % du dabigatran chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale.²¹ L'hémodialyse n'est pas une option pour le rivaroxaban et l'apixaban, étant donné que ces agents sont trop fortement liés aux protéines pour être éliminés efficacement. L'acide tranexamique, un agent antifibrinolytique, peut être utilisé étant donné son profil d'innocuité favorable et son bas coût; en effet, son efficacité a été démontrée pour réduire les pertes sanguines chirurgicales. Toutefois, son efficacité pour mitiger les saignements associés aux AOD n'a pas été étudiée.¹⁹

Les concentrés de complexe prothrombique (CCP) sont traditionnellement administrés aux patients qui reçoivent un antagoniste de la vitamine K ou aux patients déficients

Tableau 5 Options de neutralisation des AOD¹⁸

	Dabigatran	Rivaroxaban Apixaban	Remarque
Charbon activé	Oui	Oui	25-100 g par voie orale Si ingestion < 2 h
Acide tranexamique	Peu clair	Peu clair	1 g Aucune étude sur les AOD, mais bon profil d'innocuité
Hémodialyse	Oui	Non	
Idarucizumab	Oui	Non	5 g bolus intraveineux Antidote spécifique pour neutraliser le dabigatran
CCP activés	Peu clair	Peu clair	Probablement bénéfique pour tous les AOD
CCP à 4 facteurs	Non	Peu clair	50 IU·kg ⁻¹ Possiblement bénéfique pour tous les inhibiteurs du facteur Xa
rFVIIa	Peu clair	Peu clair	Possiblement bénéfique pour tous les AOD
Andexanet alfa	Non	Oui	Antidote spécifique aux inhibiteurs du facteur Xa Pas encore disponible (études de phase III)
PER977	Oui	Oui	Antidote spécifique pour tous les AOD et héparines

CCPa = concentrés de complexe prothrombique activés; AOD = anticoagulants oraux directs; IU = unités internationales; CCP = concentrés de complexe prothrombique; rFVIIa = facteur recombinant VIIa

en facteurs lorsque des concentrés de facteurs spécifiques ne sont pas disponibles. Plus récemment, l'utilité des CCP pour neutraliser l'anticoagulation a été décrite avec la warfarine et, dans une bien moindre mesure, avec les AOD.^{22,23} Des CCP à quatre facteurs contenant les facteurs II, VII, IX et X sont disponibles au Canada sous les noms d'Octaplex[®] et de Beriplex[®]. On trouve également des CCP activés, tels le FEIBA (un facteur de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII) ou le facteur VII activé recombinant (rFVIIa – Novoseven[®], NiaStase RT[®]). Les études examinant la valeur clinique de ces produits sont limitées, mais ils pourraient s'avérer utiles pour court-circuiter l'effet inhibiteur des AOD sur la cascade d'anticoagulation, fournir d'importantes quantités de facteurs de coagulation, et peut-être même réduire les saignements graves liés aux AOD. Une étude de Marlu *et coll.* (2012) auprès de volontaires sains a comparé le CCP à quatre facteurs, le FEIBA et le rFVIIa, et a découvert que le FEIBA et le rFVIIa neutralisaient toutes les mesures de laboratoire de l'anticoagulation attribuées au dabigatran et au rivaroxaban.²⁴ Une autre étude a montré que le CCP à quatre facteurs (50 IU·kg⁻¹) normalisait le TP lorsqu'il était administré après le rivaroxaban, mais qu'il ne neutralisait pas les tests de coagulation anormaux des patients sous dabigatran.²² En raison du nombre limité d'études cliniques de bonne qualité examinant ces produits, ainsi que de leurs propriétés procoagulantes et de leur coût élevé, leur utilisation devrait se limiter aux saignements menaçant le pronostic vital et aux chirurgies très urgentes accompagnées d'un risque élevé de saignement.

Enfin, des antidotes spécifiques à chacun des AOD disponibles sont en cours de développement. En avril 2016, Santé Canada a donné son autorisation à l'idarucizumab (Praxbind[®]), un antidote spécifique au dabigatran. L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal qui se lie au dabigatran avec une affinité 350 fois plus forte que la thrombine, liant efficacement tant le dabigatran libre que le dabigatran lié à la thrombine et neutralisant son effet anticoagulant en quelques minutes seulement. L'autorisation de Santé Canada se fonde sur une analyse intérimaire de 90 patients de l'étude de phase III RE-VERSE AD (*Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*).²⁵ L'essai RE-VERSE AD a étudié 51 patients atteints de saignements graves et 39 patients nécessitant une chirurgie très urgente qui prenaient tous du dabigatran, soit pour la prévention d'un accident vasculaire cérébral en raison d'une FA non valvulaire ou pour le traitement d'une TEV. Après une dose de 5 g d'idarucizumab *iv*, la neutralisation médiane de l'anticoagulation était de 100 % chez les patients présentant un dTT et un ECT anormal, et le chirurgien a rapporté une hémostasie normale chez 33 des 36 patients qui se sont fait opérer (à noter que 3 des 39 patients nécessitant une chirurgie

ne sont pas allés en salle d'opération). Fait important, l'idarucizumab n'est pas prothrombotique (au contraire des CCP), et les cinq complications thrombotiques survenues dans les 72 h suivant l'administration d'idarucizumab ont affecté des patients qui n'avaient pas encore réamorcé leur traitement anticoagulant. L'idarucizumab est désormais disponible au Canada et peut être obtenu dans les pharmacies d'hôpital participantes avec certaines restrictions d'emploi, notamment dans les cas impliquant une hémorragie menaçant le pronostic vital ou une chirurgie très urgente. Cet agent est disponible sous forme de deux flacons de 2,5 g qui doivent être reconstitués dans une solution physiologique salée et administrés sous forme de perfusion rapide de 5 g via minisac ou bolus *iv* direct.

Aucun antidote aux inhibiteurs du facteur Xa n'est présentement approuvé pour utilisation au Canada. L'andexanet alfa, un antidote à l'inhibiteur du facteur Xa, est une forme recombinante inactivée du facteur Xa mise au point comme antidote aux inhibiteurs du facteur Xa (notamment le rivaroxaban et l'apixaban). Il agit comme un facteur leurre, imitant le facteur Xa mais se liant aux inhibiteurs du facteur Xa avec une affinité plus forte. L'andexanet alfa ne possède pas d'activité procoagulante connue, étant donné qu'une mutation de sérine à alanine a été ajoutée à la triade catalytique de la protéase. On attend les résultats complets d'études de phase III.²⁶ Le PER977 semble être un antidote universel à tous les AOD et à l'héparine. Bien que peu de données soient publiées concernant son mécanisme d'action exact, le PER977 est une petite molécule cationique synthétique qui lie le facteur Xa et les inhibiteurs de thrombine ainsi que l'héparine via des liaisons d'hydrogène non covalentes et des interactions de charge à charge.²⁷ Des études de phase III ont été annoncées.

Thrombose Canada a mis au point une application disponible pour les utilisateurs d'iPhone et d'Android, qui peut guider les cliniciens lors de la prise en charge périopératoire des AOD, en abordant notamment l'interruption préopératoire, le monitoring et les options de neutralisation d'urgence. Il convient de noter que l'ASRA préconise des régimes d'interruption plus conservateurs avant une intervention neuraxiale que ceux recommandés par Thrombose Canada pour les divers AOD. Ce module recommande et utilise les directives de l'ASRA sur les questions touchant aux techniques neuraxiales et analgésiques périphériques profondes.

Conclusion

La prise en charge périopératoire des AOD évolue rapidement grâce à l'introduction de nouveaux médicaments, de nouveaux tests de monitoring, et

d'antidotes innovants. Les éléments importants dont il faut tenir compte comprennent la demi-vie du médicament, la fonction rénale ainsi que le risque d'hémorragie et l'urgence de la chirurgie ou de l'intervention. Les experts divergent dans leurs opinions quant à l'intervalle d'interruption adapté des AOD, particulièrement avant une intervention neuraxiale. Les résultats d'études cliniques actuellement en cours aideront à guider les directives futures. Il existe un nombre croissant d'options efficaces et spécifiques pour réduire les saignements provoqués par les AOD dans la situation clinique d'une chirurgie très urgente ou d'une hémorragie menaçant le pronostic vital. Un antidote spécifique au dabigatran, l'idarucizumab (Praxbind), est désormais disponible au Canada pour les chirurgies très urgentes ou les saignements menaçant le pronostic vital. Un antidote au facteur Xa, l'andexanet alfa, et un antidote à tous les AOD et héparines, le PER977, sont à l'étude et ne sont pas encore disponibles au Canada.

Cas clinique

Un homme de 76 ans est tombé d'une échelle alors qu'il nettoyait la gouttière de sa maison et souffre d'une hémorragie intracrânienne droite. Il présente des antécédents de fibrillation auriculaire, d'hypertension, de diabète de type 2 et de dyslipidémie. Ses médicaments comprennent le dabigatran, le bisoprolol, le péridopril, la metformine, et la rosuvastatine. Il est somnolent et désorienté, avec un score de 12 sur l'échelle de Glasgow. Sa tension artérielle est de 110/70, sa fréquence cardiaque de 66 battements·min⁻¹, et sa saturation en oxygène de 97 %. Son neurochirurgien planifie une craniotomie urgente.

Directives pour compléter le module de développement professionnel continu (DPC):

1. Lisez cet article et les références **en gras (4)**.
2. Allez à : <http://www.cas.ca/Membres/modules-de-DPC> et choisissez le module actuel (La prise en charge du patient périopératoire sous nouveaux anticoagulants oraux)
3. Répondez aux questions à choix multiples portant sur le cas clinique.
4. Une fois que vous aurez répondu à toutes les questions, vous aurez accès aux explications d'experts pour tous les choix possibles.
5. Les participants peuvent réclamer un maximum de quatre heures de DPC pour un total de 12 crédits sous la Section 3 du programme de DPC du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada.

Conflicts of interest The authors have no conflicts of interest related to publication of this CPD module.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. A. Stéphane Lambert, CPD Editor, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Funding sources No external funding sources were obtained for the preparation of this CPD module.

Conflit d'intérêt Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt lié à la publication de ce module de DPC.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr A. Stéphane Lambert, rédacteur des DPC, *Journal canadien d'anesthésie*.

Sources de financement Aucune source de financement externe n'a été obtenue pour la préparation de ce module de DPC.

References

1. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, et al. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther* 2015; 37: 2506-14.
2. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125-36.
3. Hanley CM, Kowey PR. Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation? *J Thorac Dis* 2015; 7: 165-71.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
5. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264-73.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-104.
9. Spyropoulos AC, Douketis JD. **How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954-62.**
10. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64-101. Interim update available from URL: <https://www.asra.com/advisory-guidelines/article/1/anticoagulation-3rd-edition> (accessed January 2017).
11. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International

- Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. 2015; 40: 182-212.
12. *Beyer-Westendorf J, Michalski F, Thieme C, Tittl L.* Effectiveness, safety and management of novel direct oral anticoagulants in daily care - Updated results of the prospective Dresden noac registry (NCT01588119). *J Thromb Haemost* 2014; 12(Suppl. 1): A21 (abstract).
 13. *Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al.* Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. *J Thromb Haemost* 2015; 113: 625-32.
 14. *Liew A, Douketis J.* Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 477-84.
 15. *Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM.* **Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting.** *Anesthesiology* 2013; **118**: 1466-74.
 16. *Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA.* **Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants.** *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 1128-39.
 17. *Hans GA, Besser MW.* The place of viscoelastic testing in clinical practice. *Br J Haematol* 2016; 173: 37-48.
 18. *Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J.* Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg* 2014; 101: 742-9.
 19. *Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ.* **Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab.** *Vasc Health Risk Manag* 2016; **12**: 35-44.
 20. *Wang X, Mondal S, Wang J, et al.* Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 147-54.
 21. *Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M.* Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1790-8.
 22. *Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M.* Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-9.
 23. *Levi M, Moore KT, Castillejos CF, et al.* Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1428-36.
 24. *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. *J Thromb Haemost* 2012; 108: 217-24.
 25. *Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-20.
 26. *Connolly SJ Jr, Milling TJ, Eikelboom JW, et al.* Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131-41.
 27. *Laulicht B, Bakhru S, Lee C, et al.* Small molecule antidote for anticoagulants. *Circulation* 2012; 126: A11395 (abstract).