



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



ARTICOLO ORIGINALE

Esperienza clinica nella gestione dell'emorragia intracranica spontanea in pazienti in terapia con warfarin

Clinical management of spontaneous intracranial haemorrhage associated with oral anticoagulants: a case series

Luca Masotti^{a,*}, Alessandro Pampana^a, Paolo Pennati^b, Giancarlo Landini^{a,c}

^a UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina, Cecina (LI)

^b UO Pronto Soccorso, Ospedale di Cecina, Cecina (LI)

^c UO Medicina Interna, Ospedale "Santa Maria Nuova", Firenze

Ricevuto il 4 marzo 2010; accettato il 5 luglio 2010
disponibile online il 23 novembre 2010

KEYWORDS

Intracranial haemorrhage;
Oral anticoagulant therapy;
Prothrombin complex concentrate;
Fresh frozen plasma;
Recombinant activated factor VII.

Summary

Introduction: Intracranial haemorrhage (ICH) is associated with high mortality and morbidity, and for this reason it is the most feared complication of oral anticoagulant therapy (OAT). Recommendations are available for the immediate reversal of OAT, but these measures are not always used uniformly and rapidly. The aim of this study was to critically review the treatment of spontaneous OAT-related ICH in our hospital.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the medical records of patients admitted to our ward between January 2006 and January 2010 for spontaneous OAT-related ICH.

Results: In the analyzed period, 15 patients were hospitalized for OAT-related ICH (supratentorial in 66.5%, infratentorial in 20%, acute subdural hematoma in 13.5%). In 66.5% of the patients, the INR on arrival was within the therapeutic range. In 60% of the cases, the Glasgow Coma Scale (GCS) on arrival was $\geq 8/15$. Three-factor prothrombin complex concentrate (PCC) was administered in 80% of the cases, and 30% of patients received fresh frozen plasma (FFP) and recombinant activated factor VII (FVIIra). One patient received PCC plus PFC, and another received PCC with FVIIra. FFP alone was used in 13.5% of the patients. All of the patients received intravenously administered vitamin K1. Treatment was started in the Emergency Room in 33.5% of the cases; in the other 66.5% it began on our ward. In 66.5% of the patients, the treatment was effective in reversing OAT within 8 hours. In 2 cases, the hematoma was surgically evacuated, and the patients survived. Total mortality for OAT-related ICH was 46.5% (32.9% in non-OAT-related

* Corrispondenza: UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina, via Montanara, loc. Ladronaia - 57029 Cecina (LI).
E-mail: luca.masotti@tin.it (L. Masotti).

ICH). In 71.5% of the patients with OAT-related haemorrhages, death occurred within 48 hours of arrival. Sixty percent of the patients with ICH ≥ 60 cm³ (20% in patients with ICH < 60 cm³) and 100% of those with GCS $< 7/15$ died. For survivors, the median modified Rankin Scale at discharge was 3. All survivors were still alive at 3 months after discharge.

Conclusions: Our study shows that in ICH associated with OAT, mortality is related to the size of the hematoma and to the GCS. Our study confirms that treatment of OAT-related ICH varies and is sometimes delayed. Management protocols for ICH-OAT should be implemented in clinical settings.
© 2010 Published by Elsevier Srl.

Introduzione

It is therefore time to leave the minimalist, if not nihilistic, approach to the therapy of ICH that has been the predominant attitude in the past.

Marietta M, et al. *Int Emerg Med* 2007;2:38–45.

La terapia anticoagulante orale (TAO) con farmaci vitamina K-antagonisti (VKA) rappresenta uno dei principali trattamenti in ambito cardiovascolare per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo venoso e arterioso. È stimato che circa l'1-1,5% della popolazione generale dei Paesi occidentali sia sottoposto a TAO, la cui prescrizione è quadruplicata nell'ultimo ventennio [1,2]. Nel 2004 le stime per l'Italia indicavano che circa 400.000 pazienti (0,8% della popolazione) erano in TAO [3]. L'incremento nella prescrizione della TAO verificatosi negli ultimi anni è conseguenza del miglioramento nel suo monitoraggio, della migliore gestione delle patologie che ne trovano indicazione (tipico esempio la fibrillazione atriale) e soprattutto dell'elevata prevalenza di queste patologie nella popolazione anziana [4].

La principale complicanza della TAO è costituita dalle emorragie maggiori e minori; di queste l'emorragia intracranica (EIC), che per definizione è da considerarsi come un'emorragia maggiore insieme ai sanguinamenti che si verificano in altri organi critici (peritoneo, retroperitoneo, torace, midollo spinale, tratto gastroenterico, articolazioni), e tutte le emorragie che determinano il calo di almeno 2 g/dL di emoglobina o necessitano di almeno 2 sacche di globuli rossi concentrati o manovre invasive e/o chirurgiche per arrestarle [5], rappresenta la più temibile per l'elevata mortalità e morbilità secondaria. Il rischio di EIC è dello 0,2-0,6% per anno di trattamento [6–8]. Circa il 70% delle EIC associate a TAO (EIC-TAO) è intraparenchimale; il 30% è rappresentato da emorragie in sede subaracnoidea [6]. Le EIC-TAO associate rappresentano circa il 15% delle emorragie cerebrali, con un'incidenza stimata nella popolazione generale di circa 1,8/100.000 abitanti/anno [2]. La mortalità è molto elevata e varia nelle casistiche da poco più del 10% a circa il 60% [2,6,9,10]. Nonostante il rischio relativo di emorragia associata a TAO sia criticamente dipendente dai valori di INR, aumentando di 6 volte per valori di INR $\geq 4,5$ [11], la maggioranza delle EIC-TAO associate si verifica in pazienti con INR in range terapeutico e ben monitorati; in uno studio recentemente pubblicato si evidenzia come solo il 6% dei pazienti con EIC-TAO associata avesse un valore di INR sopra-terapeutico nel periodo precedente l'emorragia [12].

Sono state evidenziate alcune condizioni che aumentano il rischio emorragico dei pazienti in TAO: età avanzata (> 75 anni), ipertensione arteriosa non controllata, precedenti

stroke, angiopatia amiloide, uso concomitante di farmaci antiaggreganti piastrinici e/o eparina non frazionata e/o eparina a basso peso molecolare, patologie epatiche e renali croniche, piastrinopenia, precedenti episodi emorragici, anemia, neoplasie, demenza ecc. [11,13]. Negli ultimi anni studi di farmacogenetica hanno evidenziato l'esistenza di polimorfismi genetici in grado di condizionare l'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci VKA; in particolare il citocromo P450 a livello epatico (CYP2C9) e l'enzima vitamina K-epossidoreduttasi (VKORC1) [14]. Variabili cliniche e genetiche sono state inserite in score che possono aiutare nell'individuare il rischio emorragico di ogni singolo paziente in TAO. Due di questi score sono rappresentati dall'*Outpatients Bleeding Risk Index* (OBRI) [15] e dal più recente HEMORR₂HAGES [16], che potrebbero essere di estrema utilità nella pratica clinica. Lo score HEMORR₂HAGES, che include tra le variabili i risultati di test genetici, non è al momento applicato in Italia; peraltro, l'applicazione di questo score non ha dimostrato di ridurre la frequenza di sanguinamenti [17].

L'EIC rappresenta una vera e propria emergenza medica nella pratica clinica e come tale deve essere trattata. Come nello stroke ischemico e probabilmente ancor più nell'EIC-TAO associata, *time is brain*. Il fattore tempo, infatti, rappresenta la variabile più importante nella prognosi del paziente con EIC-TAO associata. È stato dimostrato, sia in modelli animali sia in studi clinici osservazionali, che nonostante il volume iniziale delle EIC-TAO associate non differisca significativamente rispetto alle EIC non TAO associate, le EIC-TAO associate presentano una maggiore espansione dell'ematoma cerebrale nelle prime ore rispetto alle EIC non TAO associate con conseguente maggiore mortalità [18–22]. L'obiettivo primario del trattamento di una EIC-TAO associata è quello di riportare l'INR a valori $\leq 1,4$, meglio se $\leq 1,2$, e dovrebbe essere raggiunto entro 4 ore dall'insorgenza dei sintomi [11,23–33].

Le misure terapeutiche a disposizione per la neutralizzazione della TAO, da effettuarsi in maniera complementare alle misure di supporto vitale (controllo delle vie aeree, monitoraggio e trattamento dei parametri vitali quali frequenza cardiaca e respiratoria, pressione arteriosa sistemica e intracranica, saturazione arteriosa di ossigeno, glicemia, temperatura corporea), sono rappresentate da:

- immediata sospensione della TAO e somministrazione per via endovenosa di concentrato di complesso protrombinico (CCP) e vitamina K1 (fitomenadione, VK1);
- qualora non disponibile il CCP, in alternativa, somministrazione per via endovenosa di plasma fresco congelato (PFC) sempre in associazione a VK1 [11,23–33].

Le moderne raccomandazioni indicano che la prima scelta terapeutica dovrebbe essere rappresentata, infatti, dalla somministrazione di CCP a dosaggio dipendente dal peso

corporeo del paziente e dai suoi valori di INR [11,23–33]. A causa della mancanza di grandi trial clinici controllati, queste raccomandazioni hanno comunque un grado di evidenza che varia da 1C [33] a IIB [31] a IV [29], a seconda delle Società Scientifiche. Il CCP infatti ha il vantaggio di poter essere somministrato rapidamente in flaconi da pochi millilitri e di correggere rapidamente i valori di INR. Come già detto, il PFC dovrebbe costituire un'alternativa al CCP, se quest'ultimo non risultasse disponibile nell'emergenza. I principali svantaggi del PFC consistono nella lenta neutralizzazione dell'INR (alcune ore) e nel non trascurabile volume di liquidi introdotto (anche 1-2 L), rischioso soprattutto in pazienti anziani e cardiopatici [11,23–33]. È da sottolineare come alcune Società Scientifiche (*Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis*) consiglino l'associazione di CCP e PFC nelle emorragie TAO correlate a rischio di vita [27].

Introdotta in commercio come farmaco per il trattamento dell'emofilia, il fattore VII ricombinante attivato (FVIIra), prodotto di sintesi, è stato valutato nel trattamento dell'EIC-TAO associata e non TAO associata con discreti risultati in termini di efficacia, ma è gravato da un aumento del tasso di complicanze tromboemboliche non trascurabili rispetto al placebo, nell'ordine del 7-8% [24,34]. Differisce dal fattore VII contenuto nel CCP e nel PFC; quest'ultimo, infatti, su cui agiscono i farmaci VKA, non è attivato (l'attivazione richiede la presenza del fattore tissutale). La somministrazione del FVIIra sposta la cascata coagulativa in senso protrombotico, fornendo immediato substrato per la formazione finale di trombina. Nonostante l'uso del FVIIra nelle emorragie maggiori TAO associate, qual è l'EIC, sia off-label, alcune Società Scientifiche lo indicano come possibile alternativa (ACCP VIII Edizione 2008) [34] o complemento (FCSA linee guida 2009, SIMTI linee guida 2009) [23,32] al CCP nelle emorragie TAO associate estremamente gravi.

CCP, PFC e FVIIra hanno tutti emivita breve, per cui è fondamentale associare a questi la somministrazione di VK1 per via endovenosa finalizzata al mantenimento della neutralizzazione dei valori di INR, data l'azione sulla sintesi de novo dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Deve essere altresì sottolineato che la somministrazione di VK1 è l'unica raccomandazione di grado 1A, dovrebbe essere effettuata nel 100% dei pazienti, ma non dovrebbe essere l'unica strategia di neutralizzazione della TAO perché, anche quando somministrata per via endovenosa, l'azione

neutralizzante inizia dopo alcune ore e diviene massima dopo circa 12-16 ore [11,23–33].

Al termine della somministrazione della terapia neutralizzante, dovrebbe essere sempre effettuato il controllo urgente dei valori di INR per verificarne l'effetto; qualora i valori di INR fossero $\geq 1,5$ dovrebbero essere somministrate dosi aggiuntive di CCP, PFC o FVIIra [11,23–33].

Dopo neutralizzazione della TAO, quando indicata, soprattutto nelle EIC sopratentoriali, dovrebbe essere presa in considerazione l'evacuazione neurochirurgica dell'ematoma, considerando tuttavia che lo studio STICH non ha dimostrato la superiorità dell'approccio neurochirurgico d'urgenza in termini di prognosi a 6 mesi rispetto alla scelta non chirurgica [28,29,35].

Tempi di neutralizzazione della TAO, dosaggi, quantità infuse, vantaggi e limiti di ogni singola misura terapeutica sono evidenziati nelle *tabelle 1 e 2*. La *tabella 3* sintetizza le raccomandazioni per la gestione pratica delle EIC-TAO associate.

Nonostante la presenza di queste raccomandazioni, ancora oggi esiste un'ampia variabilità e dispersione nella gestione della neutralizzazione della TAO in corso di emorragia maggiore; in particolare la neutralizzazione è spesso tardiva, non uniforme e/o effettuata con dosaggi non appropriati, generalmente ridotti, rispetto al peso corporeo e ai valori di INR. Uno studio recentemente pubblicato da Baldi et al. [36] dimostra che meno del 30% dei pazienti con EIC-TAO associata afferenti presso Dipartimenti di Emergenza italiani viene sottoposto a trattamento di neutralizzazione della TAO; in particolare il 6% dei pazienti viene trattato con CCP, il 20% con PFC, il 2% con FVIIra. La terapia maggiormente effettuata è rappresentata da VK1 che, tuttavia, viene somministrata nel 40% dei casi.

Dal momento che sono presenti pochi dati relativi alle EIC-TAO associate in reparti italiani di Medicina Interna, lo scopo del presente studio è stato quello di effettuare una revisione critica delle caratteristiche cliniche e del trattamento delle EIC spontanee TAO-associate verificatesi l'Ospedale di Cecina (LI).

Materiali e metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati dei pazienti ricoverati nel reparto di Medicina Interna dell'Ospedale di

Tabella 1 Dosaggi della terapia procoagulante per la neutralizzazione della TAO in un paziente medio del peso di 70 kg.

Agente terapeutico	Dosaggio	Quantità e volume infusi	Tempi di neutralizzazione
CCP flaconi 500 UI/20 mL			15-30'
INR < 2,0	20 UI/kg	3 flaconi/60 mL	
INR 2,0-4,0	30 UI/kg	4 flaconi/80 mL	
INR > 4,0	40-50 UI/kg	6-7 flaconi /120-140 mL	
PFC sacche 250 mL circa	15-30 mL/kg	1.000-2.000 mL	2-6 h
FVIIra flaconi 1,2 mg/2,2 mL	10-90 µg/kg	1-5 flaconi/2,2-11 mL	15-30'
VK1 fiale 10 mg (1 mg/min) da ripetere ogni 3-6 h nelle prime 24 h	1-2 fiale	In soluzione fisiologica 250 cc	Inizio d'azione 2 h, massimo effetto dopo 12-16 h

Legenda: CCP = concentrato di complesso protrombinico; PFC = plasma fresco congelato; FVIIra = fattore VII ricombinante attivato; VK1 = vitamina K1; ' = minuti primi; h = ore.

Tabella 2 Vantaggi e limiti delle possibili strategie terapeutiche per la neutralizzazione della TAO.

	CCP	PFC	FVIIra	VK1
Vantaggi	Veloce somministrazione, Rapida neutralizzazione della TAO, Scarso volume introdotto, Basso rischio infettivo	Ampiamente disponibile, Disponibilità di tutti i fattori vitamina K-dipendenti, Basso rischio trombotico	Veloce somministrazione, Rapida neutralizzazione della TAO, Scarso volume introdotto, Basso rischio infettivo	Ampiamente disponibile, Basso costo, Scarso volume introdotto, Assenza di rischio infettivo
Limiti	Spesso non disponibile, Rischio trombotico non trascurabile, Assenza di un fattore vitamina K-dipendente in quelli a 3 componenti, Costo elevato	Sovraccarico di volume, Lenta somministrazione, Lenta neutralizzazione della TAO, Rischio infettivo, Attesa dello scongelamento TRALI	Spesso non disponibile, Rischio trombotico, Costo molto elevato, Off-label	Neutralizzazione della TAO molto lenta, Potenziali allergie severe

Legenda: TAO = terapia anticoagulante orale; CCP = concentrato di complesso protrombinico; PFC = plasma fresco congelato; FVIIra = fattore VII ricombinante attivato; VK1 = vitamina K1; TRALI = Trasfusion Acute Lung Injury.

Cecina (LI) da gennaio 2006 a gennaio 2010 per EIC-TAO associata. Di questi pazienti sono stati analizzati dati demografici, indicazione alla TAO, sede, dimensioni e severità dell'EIC valutata mediante Glasgow Coma Scale (GCS, *Allegato 1*), valori di INR all'arrivo in ospedale, setting e tipo di trattamento effettuato, tempi di normalizzazione della TAO, mortalità e tempi del decesso, deficit neurologico residuo valutato mediante scala di Rankin modificata (*Allegato 2*), follow-up a 3 mesi. È stato ottenuto il consenso informato scritto da parte dei pazienti e/o dei loro familiari.

La dimensione della EIC è stata calcolata mediante il metodo ABC/2, ampiamente validato in letteratura per la stima delle EIC mediante TC. Ponendo che il volume di una EIC possa essere approssimato a quello di un ellissoide, il metodo prevede di moltiplicare il diametro maggiore dell'emorragia (A) x il diametro a esso perpendicolare (B) per il numero di immagini TC ("tagli") encefalo con scansione di 0,5 cm in cui è visibile l'EIC stessa, il tutto diviso per il denominatore 2 [37,38]. Per esempio: se una EIC ha come dimensioni massimo diametro 5 cm (A) e diametro

perpendicolare (B) 4 cm ed è visibile per 8 strati, il volume di tale EIC è $5 (A) \times 4 (B) \times 8 (C) / 2 = 80 \text{ cm}^3$. Come nel lavoro originale di Broderick et al. abbiamo considerato tre volumi: $< 30 \text{ cm}^3$, $30-60 \text{ cm}^3$ e $> 60 \text{ cm}^3$ [37].

Risultati

Nel periodo analizzato sono stati ricoverati nel nostro reparto 11.143 pazienti. Di questi, 105 (0,94% dei ricoveri) erano affetti da EIC spontanea (femmine 51,5%; maschi 48,5%). La mortalità totale per EIC spontanea è risultata del 34,2%. Erano in TAO 15 pazienti (14,2% delle EIC totali), 60% femmine e 40% maschi, di età (media \pm DS) $77,5 \pm 10,1$ anni (range 46-89).

Il 60% eseguiva TAO per fibrillazione atriale cronica, il 20% per tromboembolismo venoso, il 13,5% per valvulopatia cardiaca, il 6,5% per cardiomiopatia ischemica.

Nel 66,5% dei casi l'EIC era sopratentoriale, nel 20% sottotentoriale, nel 13,5% si trattava di ematoma subdurale

Tabella 3 Punti chiave nella gestione terapeutica della EIC-TAO associata.

- È d'obbligo l'immediato ripristino di normali livelli di coagulazione: l'obiettivo è $\text{INR} \leq 1,4$
- Prima scelta terapeutica: CCP in infusione rapida
20 UI/kg di peso corporeo se $\text{INR} < 2,0$
30 UI/kg di peso corporeo se $\text{INR} 2,0-3,0$
40-50 UI/kg di peso corporeo se $\text{INR} > 4,0$
- Alternativa, solo se non disponibile il CCP, PFC al dosaggio di 15 mL/kg di peso corporeo
NB: in alcuni casi (molto gravi) può essere presa in considerazione l'associazione di CCP al PFC o la somministrazione, in associazione al CCP, di FVIIra che ha comunque un uso off-label in questa condizione al dosaggio di 80-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Contemporanea infusione di VK1 1-2 fiale in soluzione fisiologica 250 cc in 15-30' per stimolare la nuova produzione endogena di fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (fattori II, VII, IX e X) inibiti dalla TAO
- Ripetere il dosaggio di INR dopo 10-15' dalla fine dell'infusione di CPC, PFC o FVIIra.
Se $\text{INR} \geq 1,5$ infondere aggiunta di CPC, PFC o FVIIra
- Eventuale contemporaneo trattamento per via endovenosa con antipertensivi (urapidil, labetalolo), antiedemigeni (cortisonici, diuretici osmotici) e monitoraggio/trattamento dei parametri vitali
- Dopo la neutralizzazione della TAO e la stabilizzazione del paziente, prendere in considerazione il drenaggio neurochirurgico dell'ematoma

Legenda: CCP = concentrato di complesso protrombinico; PFC = plasma fresco congelato; FVIIra = fattore VII ricombinante attivato; VK1 = vitamina K1.

Allegato 1 Glasgow Coma Scale.

Risposta verbale	Apertura degli occhi	Risposta motoria
5 = Orientata	4 = Spontanea	6 = Obbedisce
4 = Confusa	3 = Agli ordini verbali	5 = Localizzazione
3 = Parole inappropriate	2 = Al dolore	4 = Evitamento
2 = Suoni incomprensibili	1 = Nessuna	3 = In flessione
1 = Nessuna		2 = In estensione
		1 = Nessuna

Allegato 2 Scala di Rankin modificata (mRS).

0	Nessuna sintomatologia
1	Nessuna disabilità significativa nonostante la presenza di sintomatologia: capacità di svolgere tutte le attività e di provvedere all'igiene personale
2	Lieve disabilità: incapacità di svolgere le precedenti attività, ma capacità di provvedere ai propri bisogni senza assistenza
3	Disabilità moderata: necessità di alcuni aiuti, ma capacità di camminare senza assistenza
4	Disabilità moderata-severa: incapacità di camminare senza assistenza e incapacità di provvedere alla propria igiene personale e ai bisogni fisici senza assistenza
5	Disabilità severa: paziente allettato, incontinente e bisognoso di assistenza e attenzione costanti
6	Paziente deceduto

acuto. Nel 66,5% dei casi l'EIC aveva un volume $> 60 \text{ cm}^3$ alla TC dell'encefalo, nel 33,5% $< 30 \text{ cm}^3$; nessun paziente presentava un volume compreso tra 30 e 60 cm^3 . Nel 66,5% dei pazienti l'INR all'arrivo era compreso nel range terapeutico $\pm 0,2$ di variazione (per esempio, indicazione nel tromboembolismo venoso, range consigliato 2-3, valore all'arrivo 3,1). Nel 60% dei casi la GCS all'arrivo era $\geq 8/15$.

Nell'80% dei pazienti è stato somministrato CCP a 3 fattori, nel 30% dei casi associato a PFC e FVIIra, in un caso solo a PFC, in un altro solo a FVIIra. Nel 13,5% è stato utilizzato PFC, nel 6,5% è stata somministrata solo VK1 ev. Nel 100% dei casi è stata somministrata VK1 ev. Il dosaggio di CCP è stato di 1.500 UI in 3 pazienti, 1.000 UI in 7 pazienti e 500 UI in un paziente; il dosaggio di PFC è stato di 2 sacche (500 mL) nei 4 pazienti trattati; quello di FVIIra di 1,2 mg (1 flacone) nei 3 pazienti trattati. Tutti i pazienti hanno ricevuto 20 mg (2 fiale) di VK1.

Il trattamento è stato iniziato in Pronto Soccorso nel 33,5% dei casi e in reparto nel 66,5%. Negli ultimi 9 casi verificatisi, il 55% dei pazienti ha iniziato il trattamento in Pronto Soccorso (negli ultimi 4 casi il 75%). Nel 66,5% dei pazienti l'INR è risultato $\leq 1,4$ entro 8 ore dalla fine del trattamento. 2 pazienti (13,5%) sono stati sottoposti a evacuazione neurochirurgica dell'ematoma dopo il trattamento procoagulante, con successiva sopravvivenza.

La mortalità totale per EIC-TAO associata è risultata del 46,5% (32,9% nei pazienti con EIC non TAO associata). Nel 71,5% il decesso si è verificato entro 48 ore dall'arrivo in Ospedale (51,7% entro 24 ore), in un caso si è verificato dopo 96 ore, in un altro caso dopo 7 giorni; la mortalità attribuibile direttamente all'EIC si è verificata in 6 pazienti su 7 (85,7%). Il decesso è avvenuto nel 60% dei pazienti con EIC $> 60 \text{ cm}^3$ (20% nei pazienti con EIC $< 30 \text{ cm}^3$) e nel 100% dei pazienti con CGS $< 7/15$. 6 pazienti su 7 deceduti avevano una EIC sopratentoriale; nell'unica paziente deceduta con EIC sottotentoriale, il decesso è avvenuto dopo 7 giorni per cause internistiche. In nessun caso il decesso è avvenuto per eventi trombotici riferibili al trattamento procoagulante eseguito, né sono stati rilevati eventi trombotici correlati a tale terapia nei pazienti sopravvissuti. La mediana della scala di Rankin modificata (modified Rankin Scale, mRS) alla dimissione nei pazienti sopravvissuti è risultata 3. Il 100% dei pazienti non deceduti è risultato in vita al follow-up a 3 mesi, con una mRS mediana di 2,5.

In nessun paziente è stata ripresa la TAO nei primi 3 mesi dopo il ricovero. Nel primo anno dopo l'EIC, in 2 pazienti su 8 sopravvissuti (25%) è stata ripresa la terapia con warfarin per episodi di embolia periferica agli arti inferiori; entrambi i pazienti erano affetti da fibrillazione atriale cronica ed entrambi avevano presentato un ematoma subdurale (caso 1 e caso 3). Uno di questi due pazienti (caso 3) è stato recentemente ricoverato nel nostro reparto per trauma cranico con conseguente esteso ematoma extracerebrale della regione fronto-parieto-orbitaria destra ed è stato trattato nuovamente con CCP (1.000 UI); è stata sospesa definitivamente la TAO. A un paziente in terapia con warfarin per pregresso episodio di embolia polmonare secondario a trombosi venosa profonda, è stato proposto il posizionamento di filtro cavale, che il paziente ha rifiutato; è stata praticata enoxaparina 40 mg/die a scopo profilattico per i primi 3 mesi dopo la dimissione.

La *tabella 4* riassume le caratteristiche generali, il trattamento e la prognosi della nostra casistica clinica.

Discussione

L'EIC rappresenta un evento temibile e potenzialmente fatale nel paziente in TAO, anche quando tale terapia è ben condotta e monitorata. Il suo trattamento dovrebbe essere tempestivo, appropriato e completo, come si conviene alle emergenze mediche. Nonostante siano presenti in letteratura raccomandazioni per la corretta gestione della neutralizzazione della TAO nell'EIC associata a farmaci vitamina K-antagonisti [10,23–33], raccomandazioni peraltro basate fondamentalmente sul consenso di esperti e/o su studi di piccole dimensioni e/o su un approccio fisiopatologico e con obiettivo consistente nel correggere i valori di INR, troppo spesso il trattamento risulta deficitario e in molti casi

Tabella 4 Caratteristiche generali e cliniche dei pazienti analizzati.

Paziente	Anno	Età (anni)	Sesso	Motivo TAO	Esito	INR arrivo	INR dopo terapia	Prima dimostrazione INR ≤ 1,4 (ore)	GCS	Sede EIC	Dimensioni EIC (cm ³)	Terapia e dosaggio	Reparto terapia	mRS dimissione	mRS a 3 mesi
1	2006	81	M	FA	V	2,0	1,3	4	15	ESD	> 60	PFC 500 mL + VK1 20 mg	MI	3	2
2	2007	78	F	FA	D	2,3	1,1	9	3	SOPRA	> 60	CCP 1.000 UI + VK1 20 mg	MI	6	–
3	2008	78	F	FA	V	4,3	1,4	4	15	ESD	> 60	CCP 500 UI + VK1 20 mg	MI	2	1
4	2008	82	F	TEV	D	2,8	1,9	NV	3	SOPRA	> 60	VK1 20 mg	MI	6	–
5	2008	76	F	FA	V	3,2	0,7	3	10	SOPRA	> 60	CCP 1.000 UI + PFC 500 mL + FVIIra 1,2 mg + VK1 20 mg	MI	5	5
6	2008	79	M	FA	D	3,1	0,6	3	4	SOPRA	> 60	CCP 1.500 UI + PFC 500 mL + FVIIra 1,2 mg + VK1 20 mg	MI	6	–
7	2008	83	F	FA	V	3,6	1,0	12	15	SOPRA	< 30	CCP 1.500 UI + VK1 20 mg	PS	3	3
8	2008	82	M	CI	V	3,0	1,4	12	15	SOTTO	< 30	CCP 1.000 UI + VK1 20 mg	MI	2	1
9	2008	76	M	TEV	V	7,3	0,8	4	15	SOPRA	< 30	CCP 1.500 UI + FVIIra 1,2 mg + VK1 20 mg	PS	4	3
10	2008	81	M	FA	D	3,1	1,4	6	8	SOPRA	> 60	CCP 1.000 UI + VK1 20 mg	MI	6	–
11	2009	46	M	VALV	V	5,1	1,4	12	15	SOPRA	< 30	CCP 1.500 UI + VK1 20 mg	MI	4	3
12	2009	73	F	VALV	V	3,1	1,2	6	15	SOTTO	< 30	CCP 1.000 UI + VK1 20 mg	PS	2	2
13	2009	86	F	FA	D	2,2	1,2	8	4	SOTTO	< 30	PFC 500 mL + VK1 20 mg	MI	6	–
14	2009	89	F	FA	D	2,1	1,4	6	3	SOPRA	> 60	CCP 1.000 UI + VK1 20 mg	PS	6	–
15	2010	73	F	TEV	D	4,1	1,3	9	3	SOPRA	> 60	CCP 1.000 UI + VK1 20 mg	PS	6	–

Legenda: EIC = emorragia intracranica; TAO = terapia anticoagulante orale; FA = fibrillazione atriale; CI = cardiopatia ischemica; TEV = tromboembolismo venoso; VALV = valvulopatia; INR = International Normalized Ratio; GCS = Glasgow Coma Scale; ESD = ematoma subdurale; SOPRA = sopratentoriale; SOTTO = sottotentoriale; mRS = modified Rankin Scale; V = sopravvissuto; D = deceduto; PS = Pronto Soccorso; MI = Medicina Interna; CCP = concentrato di complesso protrombinico; PFC = plasma fresco congelato; FVIIra = fattore VII ricombinante attivato; VK1 = vitamina K1; NV = non valutabile.

addirittura non viene effettuato, come indica il già citato studio di Baldi et al. svolto nei Dipartimenti di Emergenza italiani [36].

Le strategie per la neutralizzazione della TAO nell'EIC-TAO associate sono sostanzialmente costituite da antidoti quali CCP, PFC e FVIIra, oltre alla somministrazione di VK1 endovena, che, come già sottolineato, dovrebbe essere effettuata nel 100% dei casi fin dall'evidenza dell'EIC e che rappresenta l'unica strategia con un grado di raccomandazione 1A [23–33]. L'utilizzo dell'una o dell'altra strategia

varia considerevolmente in base alla disponibilità in loco delle stesse, all'esperienza del singolo operatore o del singolo Centro, alla prescrivibilità (FVIIra ha un impiego off-label in questo contesto) e al costo di ogni singola strategia, ai rischi connessi e in ultima analisi al bagaglio culturale del singolo operatore. La scelta di ciascuna delle singole strategie dovrebbe invece fondarsi sulla rapidità di neutralizzazione della TAO, che rappresenta una delle principali azioni per ridurre l'espansione dell'ematoma cerebrale [39,40]. Anche se non esistono trial clinici che abbiano

confrontato tra loro le singole strategie di neutralizzazione della TAO, il CCP è raccomandato come prima scelta terapeutica, neutralizzando efficacemente la TAO in pochi minuti [23–33]. Una recente metanalisi sull'uso del CCP nelle emorragie maggiori TAO associate, che ha preso in considerazione 14 studi pubblicati negli ultimi trent'anni per un totale di 460 pazienti analizzati (80 circa con EIC-TAO associata), ha dimostrato che il CCP è più efficace del PFC nella rapidità di neutralizzazione della TAO, a fronte di una bassa percentuale di eventi trombotici successivi al suo utilizzo [41].

È da sottolineare che il CCP disponibile fino al gennaio 2010 (periodo di studio della nostra analisi) in Italia è composto da 3 fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (fattore II, IX, X) e non contiene il fattore VII. Per tale ragione alcune Società Scientifiche raccomandano l'associazione di CCP a 3 componenti con il FVIIra o con il PFC nelle situazioni di estrema urgenza [27]. Un recente studio prospettico di Imberti et al. [10] su 92 pazienti con EIC-TAO associata (nel 56% dei casi spontanea) ha però dimostrato che l'uso del CCP (a 3 fattori) a dosaggio variabile tra 35 e 50 UI/kg in base ai valori di INR produce una neutralizzazione della TAO (INR \leq 1,4%) nel 75% dei pazienti e tale neutralizzazione si mantiene per 96 ore nel 98% dei casi, con una mortalità totale di circa il 12% e senza eventi trombotici secondari. È comunque da sottolineare, in questo contesto, la recente immissione in commercio, in Italia, del CCP a 4 fattori, contenente anche il fattore VII oltre ai fattori II, IX e X.

Il PFC, che ancora oggi rappresenta la prima scelta terapeutica per la neutralizzazione della TAO in alcuni Paesi occidentali, in particolare negli Stati Uniti dove il CCP non vede riconosciuta l'indicazione della TAO reversal [42], oltre al più lento inizio d'azione e ai ritardi nella neutralizzazione della TAO, comporta svantaggi in termini di sovraccarico di volume, potenzialmente gravi nei pazienti anziani con comorbidità cardiorespiratoria, che del resto sono quelli più frequentemente trattati con TAO e più frequentemente afferenti in Pronto Soccorso o nei reparti di Medicina Interna [32,43].

La nostra analisi retrospettiva, pur con limitazioni insite negli studi retrospettivi basati sull'analisi delle cartelle cliniche, offre un'importante panoramica sulla gestione pratica dell'EIC-TAO associata nelle realtà ospedaliere italiane. Innanzitutto, confermando precedenti studi della letteratura [10,12,36], il nostro studio evidenzia che l'EIC-TAO associata si verifica in più del 60% dei pazienti che all'arrivo in Ospedale presentano valori di INR nel range terapeutico o non significativamente aumentati.

Il nostro studio conferma che le misure terapeutiche suggerite dalle raccomandazioni della letteratura sono efficaci in termini di neutralizzazione della TAO: tutti i pazienti "neutralizzati" con CCP, da solo o in associazione con PFC e/o FVIIra, hanno raggiunto l'obiettivo di un INR \leq 1,4. I valori più bassi di INR raggiunto si sono verificati nei pazienti in cui il CCP è stato associato a FVIIra più PFC (valori di INR al termine del trattamento $<$ 1). È altresì da sottolineare che, anche nei 2 pazienti trattati solo con PFC, l'obiettivo neutralizzante è stato conseguito in tempi relativamente brevi (4 ore e 8 ore, rispettivamente). L'obiettivo neutralizzante non è stato raggiunto nell'unica paziente trattata con sola VK1 endovenosa (caso 4 in *tabella 4*), nella quale, verosimilmente, la presenza di segni di decerebrazione avevano sconsigliato l'uso di

ulteriori strategie terapeutiche. Il nostro studio, però, evidenzia due aspetti significativi, relativi al trattamento, che meritano di essere sottolineati:

- la non uniformità e la dispersione nelle strategie di neutralizzazione della TAO;
- il probabile sottodosaggio terapeutico nelle strategie di neutralizzazione.

I motivi della dispersione di trattamento non sono completamente deducibili; è possibile che la disponibilità immediata delle singole strategie, la maneggevolezza e la conoscenza delle stesse possa aver influito nella scelta delle singole strategie da parte del personale di turno.

Nonostante non sia stato possibile, data la retrospettività dello studio, valutare se il dosaggio delle singole strategie sia stato adeguato al peso corporeo, è verosimile che, in molti pazienti, esso sia stato inferiore a quello atteso, soprattutto per il PFC e il FVIIra. Dato che il dosaggio raccomandato del PFC è di 15 mL/kg, il dosaggio di 500-600 mL di PFC (2 sacche) potrebbe essere inferiore della metà per un paziente di peso medio (70 kg); allo stesso tempo 1,2 mg di FVIIra rappresenta la posologia per un paziente di 60 kg se fosse somministrato al dosaggio di 20 μ g/kg (il dosaggio utilizzato negli studi clinici più recenti è di 80-90 μ g/kg). È altresì probabile che in alcuni pazienti, soprattutto quelli con valore di INR più elevato, anche il dosaggio del CCP possa essere stato inferiore a quello previsto.

Il nostro studio dimostra che, nonostante il trattamento effettuato nel 93,5% dei casi secondo valide strategie derivanti dalla letteratura [23–33], la prognosi di questi pazienti è fortemente influenzata dalla sede (sopratentoriale), dalla dimensione ($>$ 60 cm³ alla TC dell'encefalo basale) e dalla gravità clinica (GCS $<$ 7/15) dell'EIC-TAO associata, indipendentemente dal setting di trattamento. Risultati simili erano stati precedentemente dimostrati da Zubkov et al. e nel già citato studio di Baldi et al. [20,36]. Se, da un lato, questo nostro risultato induce a indirizzare gli sforzi verso una sempre maggiore rapidità e appropriatezza d'azione nella neutralizzazione della TAO in pazienti che si presentano con EIC avente le caratteristiche sopra menzionate, dall'altro lato ciò potrebbe comportare crude decisioni di tipo costo-efficacia, eticamente e deontologicamente non facili da adottare nel paziente con EIC massiva sopratentoriale determinante coma profondo [44]. È oltremodo da sottolineare come in 2 pazienti, una con EIC sopratentoriale (caso 5 in *tabella 4*) e uno con ematoma subdurale (caso 1 in *tabella 4*), l'efficace e pronta neutralizzazione della TAO abbia permesso il drenaggio chirurgico con secondaria sopravvivenza, sebbene nel primo caso (EIC sopratentoriale) associata a gravissime sequele neurologiche (tracheotomia e gastrostomia endoscopica percutanea permanenti, sindrome da immobilizzazione, completa dipendenza da altre persone).

Una delle principali aree di incertezza riguardo al trattamento è rappresentata dal dubbio se la prognosi e il deficit neurologico residuo dei pazienti con EIC-TAO associata siano influenzati dalla scelta terapeutica praticata. Il nostro studio non permette di suggerire una conclusione a questo proposito. Il nostro studio permette invece di asserire che, dato che 5 pazienti su 8 sopravvissuti presentavano alla dimissione una mRS \leq di 3 (deficit neurologico moderato) e tutti erano vivi al follow-up a 3 mesi (a quella data 7 pazienti su 8, eccetto il caso 5 già descritto in precedenza, presentavano mRS \leq 3), la prognosi funzionale dei pazienti che riescono a

sopravvivere è buona e probabilmente potrebbe essere non diversa da quella di pazienti affetti da EIC non TAO associata.

Un aspetto di rilevante interesse è costituito dalla ripresa della TAO nel paziente con EIC TAO associata. Non esistono linee guida per la ripresa della TAO dopo un episodio di EIC

associata a trattamento con farmaci VKA. Esperti raccomandano che la decisione sulla ripresa della TAO avvenga valutando ogni paziente singolarmente e basando la decisione su tipo di EIC (spontanea o traumatica), indicazione alla TAO (le protesi valvolari meccaniche sono ad alto rischio embolico),

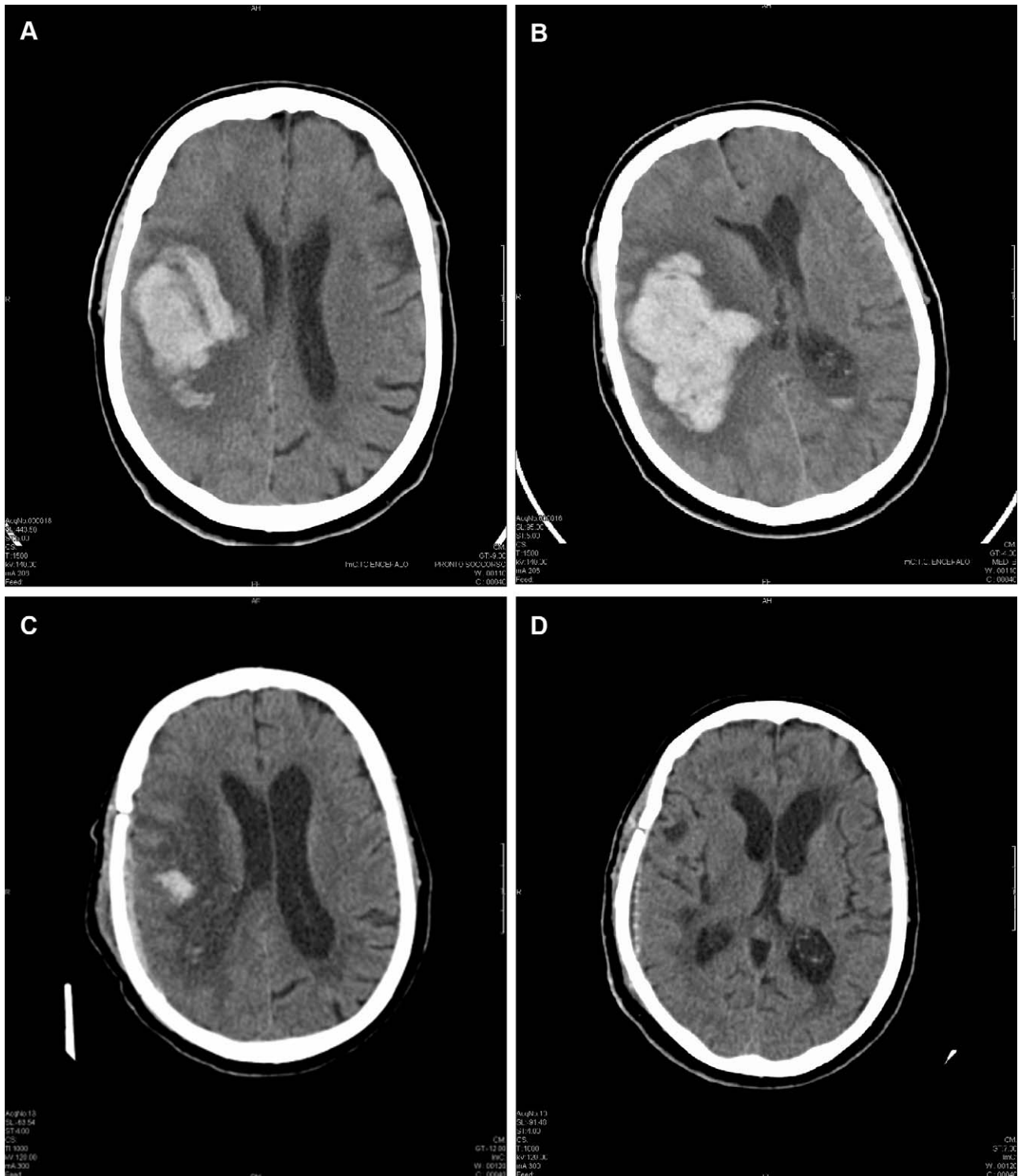


Figura 1 Caso clinico 5: A) TC dell'encefalo all'arrivo in Pronto Soccorso; B) TC dell'encefalo dopo 3 ore; C) TC dell'encefalo dopo evacuazione neurochirurgica dell'ematoma; D) TC dell'encefalo dopo 20 giorni circa dall'evento.



Figura 2 Caso clinico 14: vasta emorragia sopratentoriale intraparenchimale con completa inondazione del ventricolo laterale omolaterale.

tempo intercorso dall'evento, sede dell'EIC, precedenti eventi emorragici [11,24,25,33]. Le indicazioni suggerite dagli esperti indicano di riprendere eventualmente la TAO non prima di 7-14 giorni dall'evento [24,25,33], possibilmente riducendo l'INR target [24,33]; in alcuni pazienti selezionati con protesi meccaniche, può essere presa in considerazione la sostituzione valvolare con protesi biologica [33]. Il rischio di nuove emorragie quindi dovrebbe essere soppesato insieme al rischio di eventi embolici. Una recente revisione della letteratura operata da Romualdi et al. [45] su

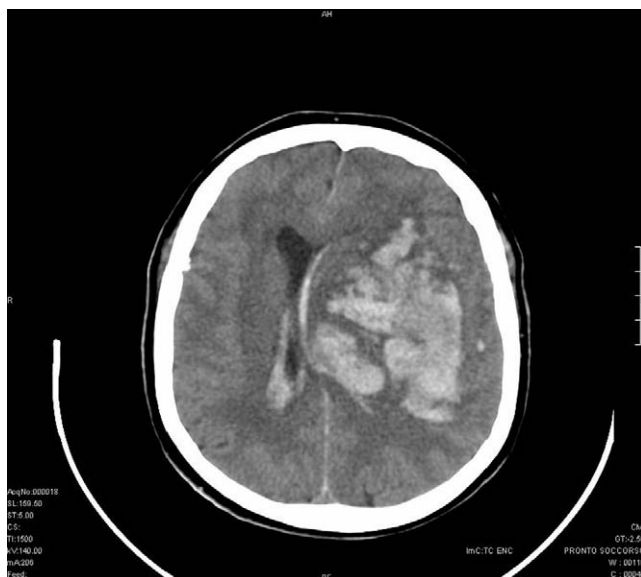


Figura 3 Caso clinico 15: vasta emorragia sopratentoriale intraparenchimale con dislocazione della linea mediana, inondazione del ventricolo laterale omolaterale e compressione sul ventricolo laterale controlaterale.

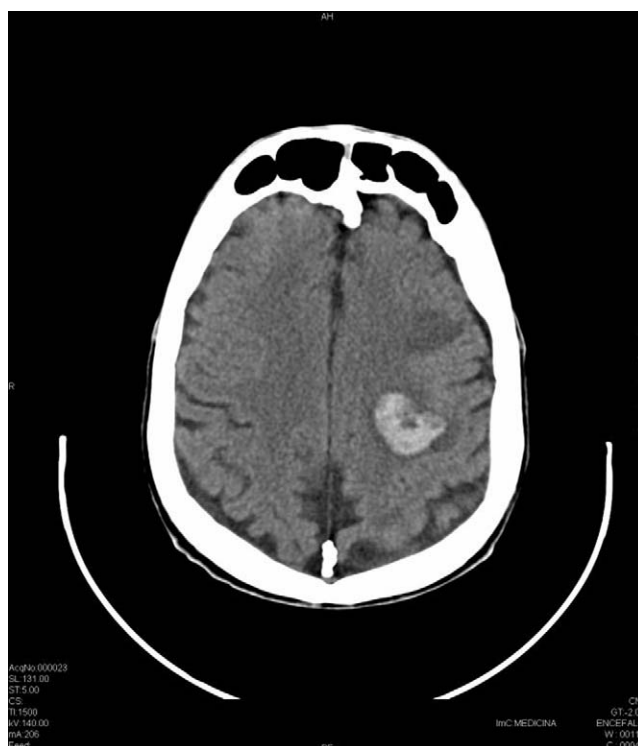


Figura 4 Caso clinico 11: emorragia sopratentoriale intraparenchimale di moderate dimensioni $<30 \text{ cm}^3$ senza effetto massa.



Figura 5 Caso clinico 12: Emorragia cerebrale sottotentoriale di moderate dimensioni ($<30 \text{ cm}^3$ circa) senza effetto massa.

circa 140 pazienti con protesi valvolari meccaniche che avevano presentato EIC e avevano ripreso la TAO stessa, dimostra che solo il 2,9% dei pazienti presenta una recidiva di EIC. Evidenze della letteratura dimostrano, al contrario, che il rischio di eventi embolici dopo sospensione della TAO è del 5% circa [46]. Nella nostra analisi, 2 pazienti sopravvissuti (25%) hanno ripreso la TAO nell'anno successivo all'EIC, in entrambi i casi in conseguenza a eventi embolici.

Il nostro studio infine evidenzia un importante dato; il cambiamento di setting del trattamento iniziale avvenuto nel tempo, con spostamento sempre maggiore verso il Pronto Soccorso nell'ultimo periodo. Ciò è dovuto all'applicazione, dalla metà del 2008, di un protocollo di gestione delle emorragie maggiori associate a farmaci antitrombotici. Indirettamente, questo dato conferma che, laddove vengano istituiti protocolli di management validi e condivisi, l'aderenza alle raccomandazioni e/o linee guida può migliorare. Questo nostro dato, peraltro di limitate dimensioni, conferma studi precedentemente pubblicati ed effettuati in altre realtà europee quali Francia e Gran Bretagna, dove programmi di educazione sanitaria e la diffusione di linee guida hanno nettamente migliorato l'approccio alle emorragie maggiori TAO associate, soprattutto incrementando le strategie con più rapida insorgenza d'azione quali l'uso dei CCP [47,48].

Le figg. 1–5 mostrano alcuni esempi di EIC-TAO associata relativi alla nostra casistica clinica.

Conclusioni

L'EIC-TAO associata rappresenta un'emergenza medica di non trascurabile importanza nella pratica clinica. Il nostro studio evidenzia l'alto tasso di mortalità, che si associa alla sede, alla dimensione e alla gravità clinica dell'EIC e che la mortalità nella maggioranza dei casi si verifica rapidamente, risultando quindi conseguenza diretta dell'EIC stessa. I pazienti che sopravvivono hanno generalmente un buona prognosi funzionale, probabilmente simile all'EIC non TAO associata. Anche nel nostro studio emerge l'ampia dispersione nelle strategie di intervento, la non tempestività e il probabile sottodosaggio nel trattamento. È pertanto auspicabile che protocolli di gestione dell'EIC e in generale delle emorragie maggiori TAO associate siano implementati nelle realtà ospedaliere italiane al fine di poter gestire in un prossimo futuro il 100% dei pazienti con strategie validate ed efficaci nelle primissime ore dall'inizio dei sintomi.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Ringraziamenti

Si ringrazia il personale medico del reparto di Medicina Interna, Pronto Soccorso, Radiodiagnostica dell'Ospedale di Cecina, il personale medico dei reparti di Neuroradiologia e Neurochirurgia dell'Ospedale di Livorno e il personale Infermieristico del reparto di Medicina Interna, Pronto Soccorso e Radiodiagnostica dell'Ospedale di Cecina per la

collaborazione nella gestione pratica quotidiana della patologia oggetto dell'articolo.

Bibliografia

- [1] Salamat A, Seaton J, Watson HG. Impact of introducing guidelines on anticoagulant reversal. *Transfusion Med* 2005;15:99–105.
- [2] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral haemorrhage. *Neurology* 2007;68:116–21.
- [3] Filippi A, Sessa E, Trifirò G, Mazzaglia P, Pecchioli S, Caputi AP, et al. Oral anticoagulant therapy in Italy: Prescribing prevalence and clinical reasons. *Pharmacol Res* 2004;50:601.
- [4] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults; national implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
- [5] Schulman S, Kearon C, on behalf of the Subcommittee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4.
- [6] Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. Current practice and unresolved questions. *Stroke* 2006;17:256–62.
- [7] Levi M. Epidemiology and management of bleeding in patients using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):103.
- [8] Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423.
- [9] Appelboom R, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 2009;23:1–9.
- [10] Imberti D, Barillari G, Biasoli C, Bianchi M, Cortino L, Duce R, et al. Prothrombin complex concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial haemorrhage. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007-08;36:259–65.
- [11] Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complication of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl):257–98.
- [12] Jeffrey RL, Gordon DH, Sivasubramanian R, Chapman A. Warfarin related intracranial haemorrhage: a case-controlled study on anticoagulation monitoring prior to spontaneous subdural or intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosc* 2009;16:882–5.
- [13] Marietta M, Pedrazzi P, Girardis M, Torelli G. Intracerebral haemorrhage: An often neglected medical emergency. *Int Emerg Med* 2007;2:38–45.
- [14] Gage BF. Pharmacogenetics-based coumarin therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;467–73.
- [15] Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91.
- [16] Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713.
- [17] Garcia D, Ageno W, Bussey H, Eikelboom J, Margaglione M, Marongiu F, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists. Pt 1: Prevention. *Am J Hematol* 2009;84:579–83.

- [18] Foerch C, Arai K, Jin G, Park KP, Pallast S, van Leyen K, et al. Experimental model of warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008;39:3397–404.
- [19] Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology* 2008;71:1084–9.
- [20] Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008;65:1320–5.
- [21] Sheth KN, Cushing TA, Wendell L, Lev MH, Romero JM, Schwab K, et al. Comparison of hematoma shape and volume estimates in warfarin versus non-warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;12:30–4.
- [22] Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63:1059–64.
- [23] Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA). Guida alla terapia con anticoagulanti orali. Raccomandazioni. VII Edizione. 2008.
- [24] Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, García RC, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: Literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82:82–92.
- [25] Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, Douketis J, Finazzi G, Imberti D, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists. Pt 2: Treatment. *Am J Hematol* 2009;84:584–8.
- [26] Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Path* 2004;57:1132–9.
- [27] Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *MJA* 2004;181:492–7.
- [28] Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly Jr ES, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41:2108–29.
- [29] Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage. Pt I: Spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294–316.
- [30] Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD). www.spread.it.
- [31] Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, for the British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Hematol* 2006;132:277–85.
- [32] Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G, as the Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus* 2009;7:325–34.
- [33] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl):160–98.
- [34] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 2008;358:2127–37.
- [35] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomized trial. *Lancet* 2005;365:387–97.
- [36] Baldi G, Altomonte F, Altomonte M, Ghirarduzzi A, Brusasco C, Parodi RC, et al. Intracranial haemorrhage in patients on anti-thrombotics: Clinical presentation and determinants of outcome in a prospective multicentric study in Italian emergency departments. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:286–93.
- [37] Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987–93.
- [38] Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996;27:1304–5.
- [39] Steiner T, Bösel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009. Epub ahead of print.
- [40] Foerch C, Arai K, van Cott EM, van Leyen K, Lo EH. Rapid reversal of anticoagulation reduces hemorrhage volume in a mouse model of warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *J Cereb Flow Metab* 2009;29:1015–21.
- [41] Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *Am J Hematol* 2008;83:137–43.
- [42] Ozgonenel B, O'Malley B, Krishen P, Eisenbrey AB. Warfarin reversal emerging as the major indication for fresh frozen plasma use at a tertiary care hospital. *Am J Hematol* 2007;82:1091–4.
- [43] British Committee for Standards in Hematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Hematol* 2004;126:11–28.
- [44] Hemphill 3rd JC. Do-not-resuscitate orders, unintended consequences, and the ripple effect. *Crit Care* 2007;11(2):121.
- [45] Romualdi E, Micieli E, Ageno W, Squizzato A. Oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve and intracranial haemorrhage. A systematic review. *Thromb Haemost* 2009;101:290–7.
- [46] Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, Chang Y, Rost NS, Snider R, et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009;10:28–34.
- [47] Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J, et al. Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation-related severe bleeding in the emergency department. *Intensive Care Med* 2009;35:1444–8.
- [48] Evans SJ, Biss TT, Welss RH, Hanley JP. Emergency warfarin reversal with prothrombin complex concentrates: UK wide study. *Br J Hematol* 2008;141:268–9.