

# Emorragia cerebrale intraparenchimale associata a terapia anticoagulante orale: gestione pratica della terapia di neutralizzazione in urgenza

The intracerebral haemorrhage associated to oral anticoagulant therapy: the practical management of urgent reversal therapy

Luca Masotti<sup>1</sup>, Mario Di Napoli<sup>2</sup>, Daniel Godoy<sup>3</sup>, Daniela Rafanelli<sup>4</sup>, Giancarlo Liumbruno<sup>5</sup>, Domenico Prisco<sup>6</sup>, Daniela Poli<sup>6</sup>, Giancarlo Landini<sup>7</sup>, Nicholas Koumpouros<sup>8</sup>, Paolo Pennati<sup>9</sup>, Alessandro Pampana<sup>1</sup>, Roberto Cappelli<sup>10</sup>

<sup>1</sup> UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina, Livorno, Italia

<sup>2</sup> UOC Neurologia, Ospedale Generale Provinciale San Camillo de' Lellis, Rieti, Italia

<sup>3</sup> Neurointensive Care Unit, Sanatorio Pasteur, Catamarca, Argentina

<sup>4</sup> UO Medicina TrASFusionale, Ospedale di Pistoia, Italia

<sup>5</sup> UO Medicina TrASFusionale e Patologia Clinica, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma, Italia

<sup>6</sup> Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi di Firenze, Centro Trombosi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

<sup>7</sup> UO Medicina Interna, Ospedale Santa Maria Nuova, Firenze, Italia

<sup>8</sup> UO Neurochirurgia, Ospedale S.S. Filippo e Nicola, Avezzano, L'Aquila, Italia

<sup>9</sup> UO Pronto Soccorso, Ospedale di Cecina, Livorno, Italia

<sup>10</sup> Centro Trombosi, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena, Siena, Italia

## Abstract

Intracerebral haemorrhage (ICH) represents the most feared complication of therapy with vitamin K antagonists (VKA), so-called oral anticoagulant therapy (OAT). This is a real emergency in clinical practice, being burdened by high mortality, morbidity and residual functional disability. In recent years, there have been widespread indications for the correct management of VKA associated ICH. The urgent OAT reversal represents the cornerstone of VKA associated ICH therapy. The knowledge of these guidelines is of fundamental importance in clinical practice. The urgent OAT reversal could stop the hematoma enlargement which is considered one of the main risk factor of poor outcome in this clinical setting. The aim of urgent OAT reversal is bringing the INR (International Normalized Ratio) to values  $\leq 1.4$ . It is possible by using prothrombin complex concentrate (PCC), fresh frozen plasma (FFP), recombinant activated factor VII (raFVII) together with vitamin K1 intravenous infusion. In this article the Authors review the practical management of urgent OAT reversal in patients suffering for VKA related ICH.

## Keywords

*Vitamin K antagonists; Intracerebral haemorrhage; Warfarin; Fresh frozen plasm; Prothrombin complex concentrate; Recombinant activated Factor VII; OAT reversal*

### Corresponding author

Dr. Luca Masotti  
 UO Medicina Interna. Ospedale di Cecina (LI)  
 Prof. a Contratto Scuola di Specializzazione in Geriatria,  
 Università degli Studi di Siena  
 E-mail: luca.masotti@tin.it

### Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in merito agli argomenti e ai farmaci citati nel presente articolo

## Introduzione

I farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) rappresentano ancora oggi, e verosimilmente ancora per molto tempo, nonostante i progressi della farmacologia, uno dei principali presidi terapeutici utilizzati in ambito cardiovascolare per il trattamento e la profilassi del tromboembolismo venoso e arterioso. Negli ultimi venti anni l'utilizzo della terapia anticoagulante orale (TAO), come è denominata la terapia con farmaci AVK, si è quadruplicato [1-3] e, ad oggi, stime epidemiologiche indicano che circa l'1-1,5% della popolazione generale dei Paesi Occidentali ricorre a questo tipo di cura [4]. Sebbene la TAO sia una terapia di provata efficacia [5], persistono delle resistenze, spesso immotivate, al suo utilizzo da parte dei medici. È fuori di dubbio che la scarsa maneggevolezza dei farmaci AVK, le interazioni con il cibo e con numerosi altri farmaci, la necessità di una costante aderenza a questa terapia da parte dei pazienti e di un attento monitoraggio laboratoristico mediante il dosaggio dell'*International Normalized Ratio* (INR), insieme all'aumentato rischio di complicanze emorragiche che, ancora oggi, rappresentano il più frequente e temibile effetto collaterale o indesiderato, talora fatale, della TAO, abbiano contribuito a limitarne il corretto uso, soprattutto nei soggetti anziani [6]. Tra le complicanze più temibili, l'emorragia intracerebrale (EIC) è sicuramente quella più grave in termini di mortalità e morbilità [7]. Inoltre, una volta che tale complicanza si è verificata, l'atteggiamento fatalistico dei medici e delle strutture sanitarie nei confronti dell'EIC in corso di TAO (EIC-TAO) fa sì che vengano negati ai pazienti che ne sono affetti gli opportuni provvedimenti terapeutici che possono, se ben condotti, ridurre la mortalità e limitare i danni neurologici permanenti riducendo la morbilità residua.

Scopo di questo articolo di revisione della letteratura è quello di sensibilizzare i medici in generale e gli specialisti di pertinenza in particolare, alla corretta gestione dell'EIC-TAO fornendo gli elementi utili e le linee guida per la gestione pratica dell'EIC-TAO e della relativa terapia di neutralizzazione in urgenza della coagulopatia iatrogena (*urgent reversal*, in accordo con la terminologia anglosassone).

## Farmaci AVK e rischio emorragico cerebrale

I farmaci AVK disponibili in Italia sono warfarin e acenocumarolo che differiscono tra loro per l'emivita plasmatica ( $\approx$  12 ore acenocumarolo,  $\approx$  32-46 ore warfarin) [5]. In altri Paesi Europei è disponibile anche fenprocumone a emivita più lunga ( $\approx$  60 ore). Dati gli attuali flussi migratori e la diffusione delle popolazioni, non è raro imbattersi in cittadini stranieri che ne facciano uso ed eventualmente in emorragie associate a questo dicumarolico [8].

I farmaci AVK agiscono a livello epatico inibendo la  $\gamma$ -carbossilazione dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (fattori II, VII, IX e X), inattivandoli [5]. Le principali indicazioni della TAO sono rappresentate da [5,9-11]:

- profilassi cardioembolica nei pazienti con fibrillazione atriale;
- protesi valvolari di tipo meccanico;
- cardiomiopatia dilatativa;
- trombosi murale intracardiaca;
- profilassi primaria e secondaria di episodi di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare);
- profilassi tromboembolica in pazienti affetti da gravi stati trombofilici.

L'entità dell'anticoagulazione varia a seconda della patologia embolica di base per cui trova indicazione la TAO. Nella maggioranza dei casi l'intervallo terapeutico (range), definito dai valori di INR, è compreso tra 2,0 e 3,0, con un valore di riferimento (target) di 2,5 [5,9-11].

L'efficacia e la sicurezza della TAO sono strettamente dipendenti dalla qualità del controllo (monitoraggio) della terapia. La percentuale di complicanze emorragiche aumenta con l'aumentare dei valori

di INR: raddoppia per ogni incremento di una unità nel valore di INR e diviene 6 volte maggiore per valori di INR > 4,5 [7].

L'indicazione alla TAO deriva da un attento bilancio tra indicazioni, controindicazioni e rischio emorragico. Il rischio emorragico aumenta in pazienti in TAO con età avanzata (> 75 anni), in presenza di severe patologie epatiche e renali croniche, piastrinopenia grave, precedenti episodi emorragici, anemia, demenza e rischio di caduta [5]. Inoltre, studi di farmacogenetica hanno evidenziato come l'esistenza di alcuni polimorfismi genetici, specialmente le varianti CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 del citocromo P450 e alcune varianti dell'enzima vitamina K epossido reductasi (VKORC1), possano influenzare la risposta alla TAO, in particolare identificando i pazienti a rischio di sovradosaggio terapeutico [12]. Uno studio recente, condotto su più di 4.000 pazienti, ha confermato come la valutazione dei dati farmacogenetici migliori l'identificazione, nella pratica clinica, dei pazienti che necessitano di bassi dosaggi di warfarin [13]. Molte delle variabili cliniche e genetiche sopra ricordate sono state inserite in scale predittive di rischio emorragico in pazienti in TAO. Le più note di queste scale sono l'*Outpatients Bleeding Risk Index* (OBRI) [14] e il più recente HEMORR<sub>2</sub>HAGES [15]. Al momento in Italia non è stata data alcuna indicazione dalle autorità competenti in merito allo screening genetico dei pazienti in TAO nella pratica clinica, vista la scarsa evidenza di una reale efficacia nella prevenzione dei sanguinamenti da TAO [9].

Le emorragie in corso di TAO sono divise in maggiori e minori [16]. Le emorragie maggiori rappresentano i sanguinamenti fatali e quelli che si verificano in organi critici (cervello, retro-peritoneo, peritoneo, torace, midollo spinale, articolazioni, tratto gastroenterico), che determinano uno shock emorragico, che richiedono la trasfusione di almeno due unità di emazie concentrate per il loro trattamento o manovre chirurgiche e/o invasive per arrestarli. Il resto delle emorragie è definito minore [16].

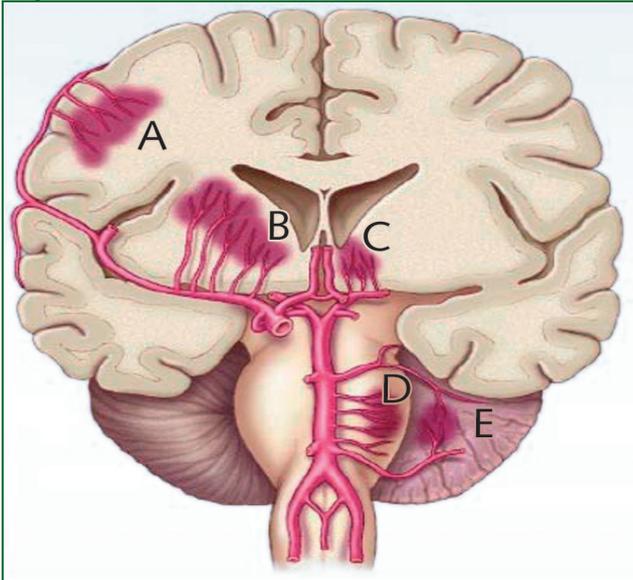
L'EIC-TAO rappresenta quindi un'emorragia maggiore; essa mette a rischio la vita del paziente, spesso è fatale e, quando non lo è, determina esiti invalidanti in un'elevata percentuale di soggetti [17]. Il rischio di EIC è dello 0,2-0,6% per anno in corso di trattamento con TAO [18,19]; il tasso di mortalità intraospedaliero è variabile tra il 12% [20] e il 60% [17,21] a seconda degli studi. Circa il 70% delle EIC-TAO è intraparenchimale, il 30% sub-aracnoideo; esse rappresentano circa il 15% delle emorragie cerebrali con un'incidenza stimata nella popolazione generale di circa 1,8/100.000 abitanti/anno [4,22,23].

L'ipertensione arteriosa, con le modificazioni che cronicamente induce a livello delle arteriole cerebrali, e l'angiopatia amiloide rappresentano i principali substrati anatomopatologici delle emorragie cerebrali primarie. Questo è valido anche per i pazienti in TAO [24,25].

Il rischio di EIC, oltre alle condizioni predisponenti viste sopra, aumenta significativamente quando la TAO è associata ad altre terapie antitrombotiche (acido acetilsalicilico, ticlopidina, clopidogrel, eparine) [7]. Recentemente è stato dato molto risalto alla presenza dei cosiddetti microsanguinamenti intraparenchimali cerebrali (*microbleeds*) quale fattore di rischio aggiuntivo per EIC spontanea [26]. Essi sono l'espressione di piccoli gemizi ematici visibili mediante specifiche sequenze di risonanza magnetica (FLAIR) e sono secondari a lipoalinosi delle arteriole cerebrali [26]. Anatomopatologicamente rappresentano depositi di emosiderina perivascolare associati alla presenza di una microangiopatia. Il rischio di EIC aumenterebbe nettamente (OR = 12,1; 95% IC = 3,4-42,5) in pazienti in TAO che presentano microsanguinamenti cerebrali [27,28].

Nonostante in molti casi la EIC-TAO si verifichi in soggetti con sovradosaggio di AVK dimostrato da un INR elevato al di fuori dell'intervallo terapeutico, in molti casi l'emorragia si verifica in condizioni di INR entro i limiti terapeutici; un recente studio ha dimostrato che solo il 6% delle EIC-TAO si verifica in pazienti con valori di INR indicativi di sovradosaggio terapeutico [29]. Altri studi confermano che, in pazienti con INR al di sopra dell'intervallo terapeutico, l'EIC-TAO si verificano in una bassa percentuale di casi, valutabile tra il 20 e il 35% [20,30-32].

L'EIC-TAO può essere causata da fattori scatenanti contingenti quali una crisi ipertensiva oppure un'ipertensione arteriosa non controllata, traumi o fattori scatenanti concomitanti sconosciuti (ad



**Figura 1.** Principali sedi di emorragia cerebrale [24]

A = lobare; B = nucleo-capsulare; C = talamo;  
D = tronco-encefalo; E = cervelletto

esempio antibiotici, antiaritmici, antinfiammatori per citare i più comuni), che possono determinare un incremento nei valori di INR oppure l'assunzione, spesso non riportata spontaneamente dai pazienti, di alcuni prodotti da banco o di erboristeria [17,24,25,33].

esempio rottura di aneurismi o malformazioni artero-venose, sanguinamento di neoplasie primitive cerebrali o metastatiche conosciute od occulte) [24,25]. Come già ricordato, l'ipertensione arteriosa può favorire la rottura delle arteriole cerebrali per l'induzione di lipoalinosi arteriolare che induce la formazione di microaneurismi di Charcot-Bouchard, che di fatto rappresentano zone di minore resistenza [24,25]. Le sedi principalmente colpite da EIC nei casi di ipertensione arteriosa sono rappresentate dai nuclei della base, talamo, tronco-encefalo e cervelletto [24]. Nell'anziano il substrato anatomico-patologico favorente l'EIC è rappresentato dall'angiopatia amiloide [24,25]. In questi casi la sede lobare cerebrale è quella di più frequente riscontro [24]. La Figura 1 riporta le sedi cerebrali di più frequente interessamento in caso di EIC spontanea.

Tra i fattori scatenanti, da non trascurare, sono da ricordare le interazioni con farmaci inseriti in terapia per patologie acute o croniche (ad

## La gestione dell'emorragia cerebrale intraparenchimale in corso di TAO

L'EIC è caratterizzata da 4 fasi temporali [25]:

1. la fase della rottura vascolare che si verifica nell'arco di pochi secondi/alcuni minuti;
2. la fase della formazione dell'ematoma, di circa 1 ora;
3. la fase dell'espansione dell'ematoma che, nella maggioranza dei casi, si svolge in 1-6 ore;
4. la fase della formazione dell'edema (24-72 ore).

Per migliorare la comprensione dell'utilità della terapia di neutralizzazione della TAO, è fondamentale un approfondimento sulle fasi di formazione e progressione dell'ematoma [24,25,34]. Indipendentemente dall'eziologia dell'EIC, una volta verificatasi la rottura vascolare, il sangue stravasato determina l'iniziale formazione dell'ematoma; in circa il 38% dei casi l'ematoma mostra una progressiva espansione nelle prime 24 ore; il 26% presenta un'espansione dell'ematoma entro un'ora dall'insorgenza dei sintomi, mentre il restante 12% entro le rimanenti 20 ore [25,35]. L'espansione dell'ematoma rappresenta uno dei principali fattori prognostici negativi nei pazienti con EIC [25,35], determinando la compressione delle strutture circostanti per l'effetto massa dato dal volume dell'ematoma stesso con possibili fenomeni di inondamento ventricolare e/o sub-aracnoideo, *shift* della linea mediana e deterioramento rostrocaudale. Clinicamente l'espansione dell'ematoma può associarsi a rapido deterioramento neurologico e in molti casi determina il decesso dei pazienti [17,24,25,35]. È stato evidenziato infatti che un terzo dei pazienti con EIC presenta un deterioramento neurologico entro un'ora dall'esecuzione della prima TC encefalo e un restante 25% entro le successive 20 ore [35]. La TAO rappresenta un fattore di rischio di

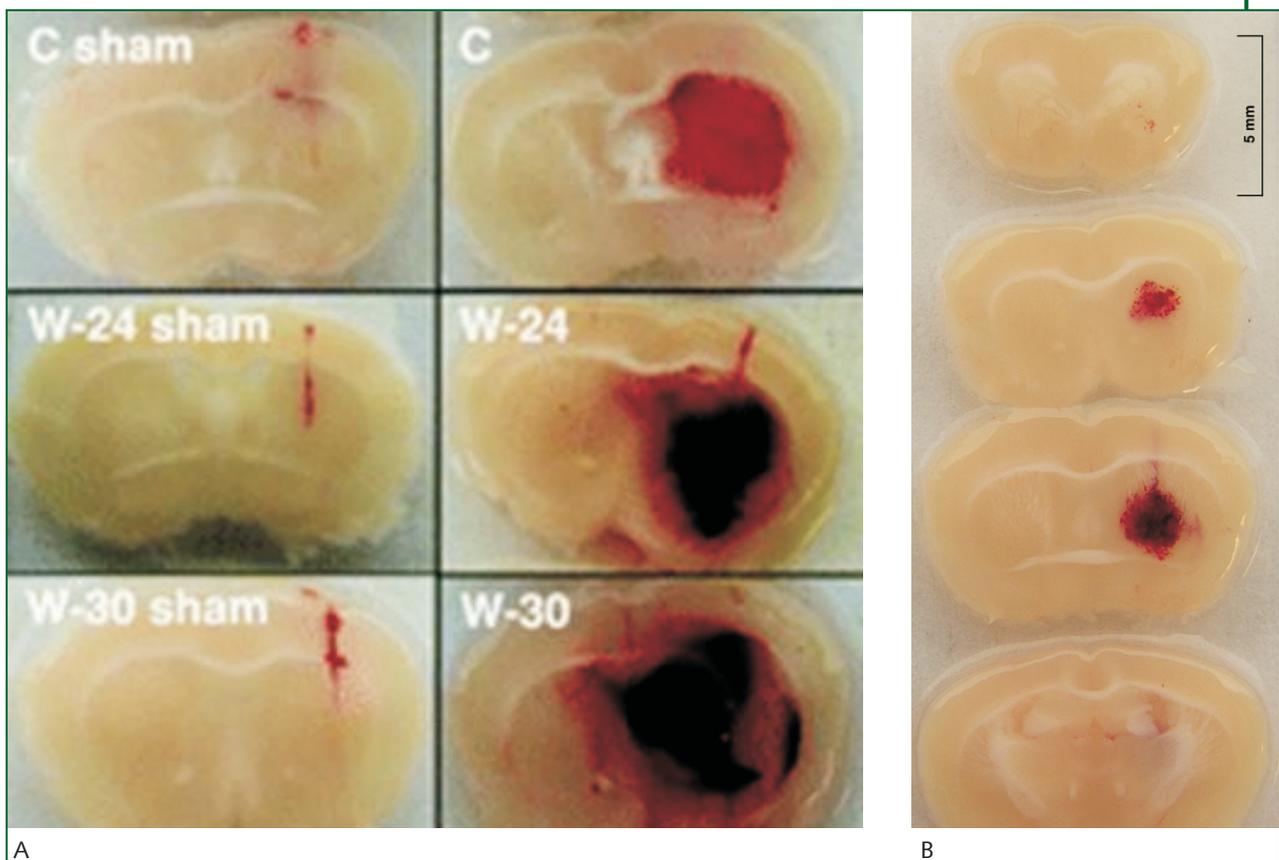
espansione dell'ematoma nei pazienti con EIC, con un odds ratio di 3,66 (IC 95% = 1,39-9,65) [36]. È stato dimostrato, in un modello animale, che il volume iniziale dell'EIC-TAO in ratti è maggiore rispetto a ratti non pretrattati con TAO e che, se non viene effettuata la neutralizzazione della TAO, l'espansione dell'EIC è maggiore nei ratti pretrattati con TAO [37] (Figura 2A). Nella pratica clinica in vivo c'è discordanza sul volume iniziale dell'EIC-TAO rispetto ai pazienti non TAO; alcuni studi dimostrano che il volume iniziale in millilitri dell'EIC misurato alla TC encefalo mediante il metodo [38]:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{2}$$

dove:

A = diametro maggiore; B = diametro minore; C = numero di scansioni in cui è evidenziabile l'ematoma

è significativamente maggiore nei pazienti in TAO, mentre altri studi non evidenziano variazioni per lo meno per valori di INR  $\leq$  3,0 [39,40]. Analoga discordanza è presente sulla forma dell'ematoma in pazienti con EIC-TAO; alcuni studi evidenziano che la forma dell'EIC è più frequentemente irregolare nell'EIC-TAO soprattutto se di grandi dimensioni rispetto alle EIC-non TAO, mentre altri studi non rilevano questa differenza [41,42]. Studi clinici invece sono concordi nel dimostrare che i pazienti in TAO mostrano una maggiore e più rapida espansione dell'ematoma cerebrale con una conseguente più alta percentuale di mortalità, circa doppia, rispetto alle EIC-non TAO [36].



**Figura 2.** Modelli animali di emorragia cerebrale da TAO e trattamento con concentrato di complesso protrombinico (CCP). A. Significativa differenza del volume dell'emorragia cerebrale in ratti pretrattati con warfarin (destra) rispetto ratti non pretrattati con warfarin (sinistra) [37]. B. Effetto del CCP nel contenere il volume dell'emorragia cerebrale in ratti pretrattati con warfarin [59]

Gli studi che hanno valutato il fenomeno dell'espansione dell'ematoma hanno dimostrato che nella stragrande maggioranza dei casi l'espansione avviene comunque entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, ed è quindi proprio in questo lasso di tempo che è possibile agire efficacemente interrompendo questa evoluzione, spesso drammatica [35]. Sono state identificate alcune possibili strategie per interrompere l'espansione dell'ematoma nei pazienti con EIC; tra queste vi è sicuramente la rapida neutralizzazione (*reversal*) della TAO nei pazienti con EIC-TAO [43]. Gli altri fattori identificati sono rappresentati dal trattamento aggressivo dell'ipertensione arteriosa sistemica e/o endocranica, dall'evacuazione neurochirurgica dell'ematoma e dal trattamento pro-emostatico mediante la somministrazione endovenosa di fattore VII ricombinante attivato (FVIIra) [43].

Fattori prognostici negativi nelle EIC-TAO sono il volume dell'ematoma, la sua velocità di espansione e il basso livello di coscienza rilevato al momento dell'arrivo in ospedale mediante la *Glasgow Coma Scale* [31,32,44,45]; questi elementi costituiscono fattori prognostici negativi anche delle EIC-non TAO associate [46].

È pertanto fondamentale, nei pazienti con sospetta o accertata EIC-TAO, che siano intraprese le misure terapeutiche – atte a determinare la neutralizzazione urgente della TAO – che determinino il loro effetto in tempi brevi, come si conviene alle vere emergenze mediche. È ritenuta ottimale, per le considerazioni sopra riportate, una finestra terapeutica di 4-6 ore dall'insorgenza dei sintomi [17,21,47-49].

Elemento fondamentale nella terapia è quindi la rapida neutralizzazione della TAO, tale da riportare i valori di INR  $\leq 1,4$ , meglio se  $\leq 1,2$  [7,9,10,47-54].

Le misure terapeutiche fondamentali della neutralizzazione della TAO in soggetti con EIC-TAO sono rappresentate da [7,9,10,47-55]:

- **immediata sospensione della terapia anticoagulante orale +**
- **somministrazione endovenosa di vitamina K1 (fitomenadione, VK1) e concentrato di complesso protrombinico (CCP) a 3 o 4 fattori oppure plasma fresco congelato (PFC) oppure FVIIra.**

Le misure di neutralizzazione della TAO dovrebbero essere utilizzate in maniera complementare a misure terapeutiche generali per l'EIC (monitoraggio dei parametri vitali, gestione dell'ipertensione endocranica, gestione dell'ipertensione arteriosa, dell'iperglicemia, della febbre, ecc.) preferibilmente in Stroke Units [47]. Una volta raggiunto l'obiettivo della neutralizzazione della TAO, la gestione dell'EIC dovrebbe prevedere, quando indicato, il trattamento neurochirurgico urgente (Tabella I) [47,48]. È comunque da sottolineare come lo studio STICH (*Surgical Treatment for Intracerebral Hemorrhage*) non abbia evidenziato una superiorità dell'intervento neurochirurgico in fase precoce rispetto al trattamento medico conservativo in termini di prognosi nei pazienti con EIC [56], in particolare in pazienti senza inondamento ventricolare e idrocefalo [57]. Una meta-analisi di 10 trial clinici randomizzati ha tuttavia evidenziato una lieve superiorità della neurochirurgia sul trattamento conservativo nei pazienti con EIC sopratentoriale in termini di mortalità e disabilità residua (OR = 0,71; 95% IC = 0,58-0,88) [58]. Lo studio STICH II, attualmente in fase di reclutamento pazienti [59], valuterà se esi-

Indicazione	Tempistica	Tipo di intervento	Grado di raccomandazione/ Livello di evidenza
Idrocefalo	Urgente	Drenaggio ventricolare	Ila/B
Emorragia cerebellare con deterioramento neurologico o con compressione troncocefalica e/o idrocefalo da ostruzione ventricolare	Urgente	Drenaggio ventricolare esterno $\pm$ evacuazione chirurgica	IB
Emorragia lobare $\geq 30$ ml entro 1 cm dalla superficie cranica	Urgente	Evacuazione chirurgica	IIbB

**Tabella I.** Principali indicazioni e tipo di intervento neurochirurgico [47]

stono vantaggi dell'intervento neurochirurgico in fase precoce rispetto al trattamento conservativo nei pazienti con EIC lobare.

Le misure terapeutiche specifiche sopra riportate hanno tempi medi di neutralizzazione della TAO differenti e ciò è fondamentale per la scelta delle singole misure. I tempi medi di neutralizzazione della TAO con CCP e con FVIIra sono dell'ordine di circa 15 minuti, con il PFC dell'ordine di 4-6 ore almeno, con vitamina K1 ev l'effetto neutralizzante inizia dopo 2 ore circa e diviene massimo dopo 12-16 ore [5,9,21,49,51,55]. Nella EIC-TAO è da preferire il trattamento di neutralizzazione della TAO che determini il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico nel più breve tempo possibile [47]. Questo aspetto è fondamentale nel contrastare l'espansione dell'ematoma che rappresenta uno dei momenti cruciali del deterioramento rostro-caudale dell'EIC in generale e in particolare nell'EIC-TAO. In un modello animale, la somministrazione di CCP riduce significativamente l'espansione dell'ematoma in ratti sottoposti a TAO in cui viene indotta una EIC [60] (Figura 2B).

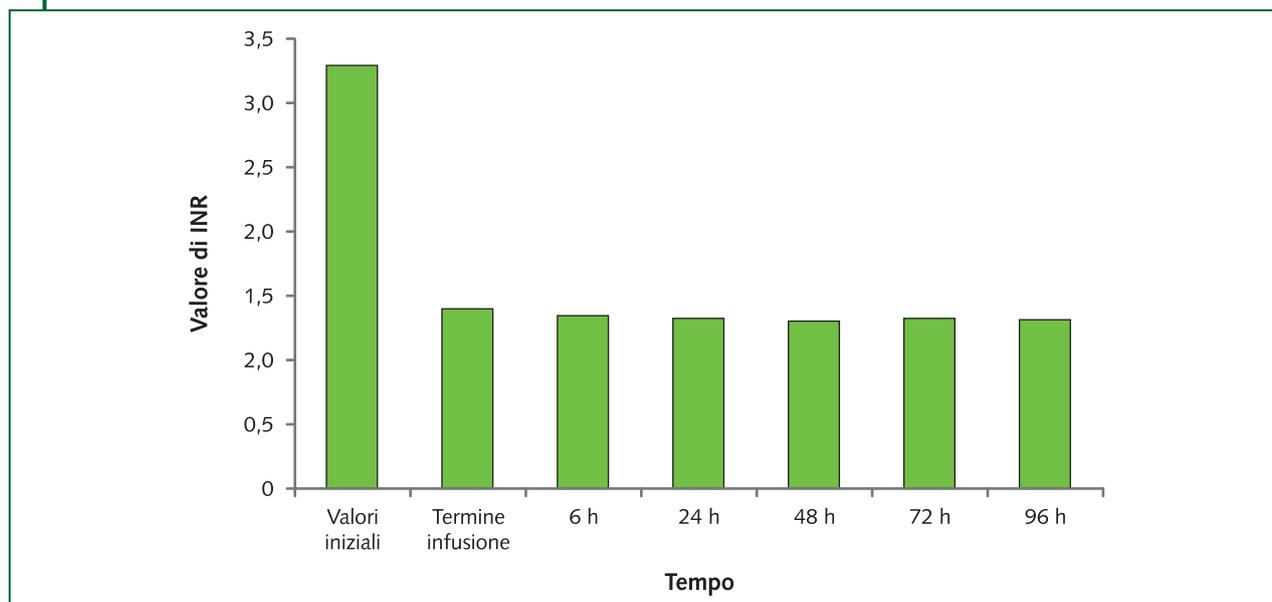
Il CCP è considerato la prima scelta terapeutica nell'EIC-TAO e tale asserzione è ormai recepita nella maggior parte delle linee guida delle Società Scientifiche di Neurologia, di Emostasi/Trombosi e di Medicina TrASFusionale, soprattutto le più recenti [5,9,10,47-55] (Tabella II).

Una recente meta-analisi di 14 studi clinici pubblicati negli ultimi 30 anni relativi a 460 pazienti totali, di cui circa 80 affetti da EIC, ha dimostrato l'efficacia del CCP nel determinare la rapida neutralizzazione della TAO e una superiorità del CCP rispetto al PFC e/o alla vitamina K1 in termini di riduzione nei tempi di neutralizzazione a fronte di un basso rischio trombotico secondario, stimato in circa 1,4% [61]. La riduzione nei tempi di neutralizzazione della TAO è fondamentale sia nelle EIC spontanee che post-traumatiche, sia sottoposte a trattamento medico conservativo che da sottoporre a intervento neurochirurgico [62]. Esistono molti tipi di CCP, che differiscono per la quantità di fattori della coagulazione vitamina K dipendenti; i più diffusi CCP contengono generalmente 3 o 4 fattori vitamina K dipendenti [63]. Fino allo scorso anno, in Italia gli unici due CCP disponibili contenevano 3 fattori della coagulazione (fattore II, IX e X), essendo privi del fattore VII. A questi CCP da pochi mesi si sono affiancati

Società Scientifica [Riferimento bibliografico]	Anno di pubblicazione	Strategia raccomandata (sempre in associazione a vitamina K1 ev)	Grado di raccomandazione	Livello di evidenza
ASTH [50]	2004	CCP ± PFC	Esperti	/
BSH [10]	2006	CCP	III	B
ACCP VIII Edizione [5]	2008	CCP o PFC o FVIIra	I	C
SIMTI [52]	2009	CCP	II	C+
FCSA [9]	2010	CCP	Esperti	/
French Clinical Practice Guidelines [55]	2010	CCP	III	C
<b>ESO [48]</b>	<b>2006</b>	<b>CCP</b>	<b>IV</b>	<b>/</b>
<b>NICE [54]</b>	<b>2008</b>	<b>CCP</b>	<b>III</b>	<b>/</b>
<b>AHA/ASA [47]</b>	<b>2010</b>	<b>CCP o PFC</b>	<b>Ila</b>	<b>B</b>
<b>SPREAD [53]</b>	<b>2010</b>	<b>CCP o PFC</b>	<b>Esperti</b>	<b>D</b>

**Tabella II.** Sintesi delle raccomandazioni delle principali Società Scientifiche nazionali e internazionali sulla terapia di neutralizzazione della TAO. In grassetto le Società Scientifiche Neurologiche

ACCP = American College of Chest Physicians; AHA/ASA = American Heart Association/American Stroke Association; ASTH = Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis; BSH = British Society for Haematology; ESO = European Stroke Organisation; FCSA = Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche; NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence; SIMTI = Società Italiana di Medicina TrASFusionale e Immunoematologia; SPREAD = Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion



**Figura 3.** Effetto del CCP a 3 fattori sulla TAO reversal e sul suo mantenimento [30]

altri due CCP a 4 fattori contenenti tutti i fattori vitamina K dipendenti, oltre a proteina C e proteina S [64]. Se da un lato alcune segnalazioni della letteratura dimostrerebbero che i CCP contenenti 3 fattori potrebbero determinare una neutralizzazione della TAO meno efficace [65], giustificando in alcune situazioni di estrema gravità, come appunto l'EIC, l'aggiunta di PFC o FVIIra [9,50], dall'altro è da sottolineare che un recente studio di Imberti e colleghi dimostra come il CCP a 3 fattori sia assai efficace quando è somministrato in tempi rapidi (entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi dell'EIC) e a dosaggi di 35-50 UI/kg in associazione a 10 mg di vitamina K1 somministrata per via endovenosa; in questo studio, infatti, la mortalità è risultata del 11,9% in 92 pazienti con EIC-TAO (52 pazienti con EIC spontanea, 40 con EIC post-traumatica). Questa è la più bassa percentuale di mortalità mai rilevata negli studi sul trattamento delle EIC-TAO e inoltre, in questo stesso studio, più del 90% dei pazienti ha mantenuto un INR  $\leq 1,5$  per 92 ore dopo la somministrazione del CCP (Figura 3) [20].

Il dosaggio del CCP da infondere è dipendente dal peso corporeo, è correlato ai valori di INR ed è riferito alla dose di fattore IX da infondere [49]. La Tabella III mostra i CCP disponibili attualmente in Italia e la quantità da infondere nelle EIC-TAO. È da sottolineare che la somministrazione del CCP è controindicata nel paziente con coagulazione intravascolare disseminata (CID) [49,52,66].

Il PFC è ancora oggi la misura terapeutica più diffusa nelle EIC-TAO, soprattutto negli USA [67], dove il 60% del PFC consumato è impiegato nella terapia di correzione della TAO [68]. Le unità standard di plasma ( $\approx 250$  ml, se da sangue intero,  $\approx 600$  ml se da aferesi) contengono al momento dello scongelamento circa 80 UI/ml di fattore II, 90 di fattore VII, 100 di fattore IX e 85 di fattore X oltre a quantità variabili di altri fattori della coagulazione non vitamina K dipendenti, nonché fibrinogeno e antitrombina III (Tabella IV) [69].

La quantità di fattore IX è nulla a 24 ore dallo scongelamento, mentre persistono a tale distanza di tempo i livelli degli altri fattori vitamina K dipendenti [69]. Il dosaggio iniziale da infondere è di 15 ml/kg [5,9,10,47-52,65] e pertanto i volumi da infondere per neutralizzare la TAO sono dell'ordine di almeno 1-1,5 litri, che possono determinare importanti sovraccarichi di volume, pericolosi soprattutto in pazienti anziani e/o con patologie cardio-respiratorie. Il dosaggio di PFC dipende in ogni modo dal monitoraggio della situazione clinica e dei parametri laboratoristici. Esistono peraltro segnalazioni della letteratura che evidenziano la necessità di infondere un dosaggio di 30 ml/kg a causa della non completa

CCP	Numero di fattori presenti	Tipo di fattori presenti	Altri fattori presenti	Contenuto	Dose raccomandata
Uman Complex® (Kedrion, Castelvecchio Pascoli, Lucca, Italia)	3	II,IX,X	Proteina C, proteina S, antitrombina, eparina	Fattore II 25 UI/ml Fattore IX 25 UI/ml Fattore X 20 UI/ml	INR < 2,0; 20 UI/kg INR 2,0-3,0; 30 UI/kg INR 3,0-4,0; 40 UI/kg INR > 4,0; 50 UI/kg
Protromplex TIM 3® (Baxter, Vienna, Austria)	3	II,IX,X	Proteina C, antitrombina	Fattore II 30 UI/ml Fattore IX 30 UI/ml Fattore X 30 UI/ml	INR < 2,0; 20 UI/kg INR 2,0-3,0; 30 UI/kg INR 3,0-4,0; 40 UI/kg INR > 4,0; 50 UI/kg
Pronativ® (Octapharma, Pisa, Italia)	4	II,VII,IX,X	Proteina C, proteina S, eparina	Fattore II 11-38 UI/ml Fattore VII 9-24 UI/ml Fattore IX 25 UI/ml Fattore X 18-30 UI/ml	INR 2,0-2,5; 0,9-1,3 ml/kg INR 2,5-3,0; 1,3-1,6 ml/kg INR 3,0-3,5; 1,6-1,9 ml/kg INR > 3,5; > 1,9 ml/kg
Confidex® (CSL Behring, Marburg, Germania)	4	II,VII,IX,X	Proteina C, proteina S, antitrombina, eparina	Fattore II 20-48 UI/ml Fattore VII 10-25 UI/ml Fattore IX 20-31 UI/ml Fattore X 22-60 UI/ml	INR 2,0-3,9; 1 ml/kg INR 4,0-5,9; 1,4 ml/kg INR ≥ 6,0; 2,0 ml/kg

**Tabella III.** Concentrati protrombinici disponibili in Italia, composizione e dosaggi

neutralizzazione della TAO con il dosaggio minore [70-74]. Dopo lo scongelamento il plasma deve essere trasfuso al più presto e, comunque, non oltre 24 ore, se conservato a  $4 \pm 2^\circ\text{C}$  [69]. La velocità di infusione del PFC è di almeno 1 litro all'ora, ma deve essere adeguata alle condizioni cliniche del paziente, visto il notevole rischio di sovraccarico circolatorio, specialmente nei pazienti cardiopatici; tuttavia, la necessità di infusione più lenta, comporta un ritardo nella neutralizzazione della TAO [69]. Da ricordare, tra gli effetti collaterali del PFC, la pericolosa sindrome da distress respiratorio acuto secondaria alla trasfusione (*Trasfusion Respiratory Acute Lung Injury*, TRALI) e la possibilità, seppur limitata, di trasmissione di infezioni virali, peraltro nettamente ridotta grazie all'introduzione dei metodi di screening molecolare

	Quantità dopo lo scongelamento	Quantità dopo 24 ore	Quantità dopo 5 giorni
Fibrinogeno	260-270 mg/dl	220-230 mg/dl	220-230 mg/dl
Fattore II	80 UI	80 UI	80 UI
Fattore V	80 UI	75 UI	65 UI
Fattore VII	90 UI	80 UI	70 UI
Fattore VIII	90 UI	50 UI	40 UI
Fattore IX	100 UI	/	/
Fattore X	85 UI	85 UI	80 UI
Fattore XI	100 UI	/	/
Fattore XII	80 UI	/	/
Fattore XIII	100 UI	/	/
Antitrombina	100 UI	/	/
Fattore Von Willebrand	80 UI	/	/

**Tabella IV.** Composizione media dei fattori della coagulazione in una sacca di plasma fresco congelato dopo scongelamento a  $4^\circ\text{C}$  [69]

delle donazioni [49,66,69,74-79]. Per molte Società Scientifiche il PFC dovrebbe essere somministrato nelle EIC-TAO solo se non vi è disponibilità del CCP [5,9,50,52,55]. Peraltro è da sottolineare che alcune Società Scientifiche raccomandano l'associazione CCP-PFC nelle emorragie TAO associate gravi, come sono appunto alcune EIC, soprattutto se il CCP utilizzato è quello a 3 fattori [9,50].

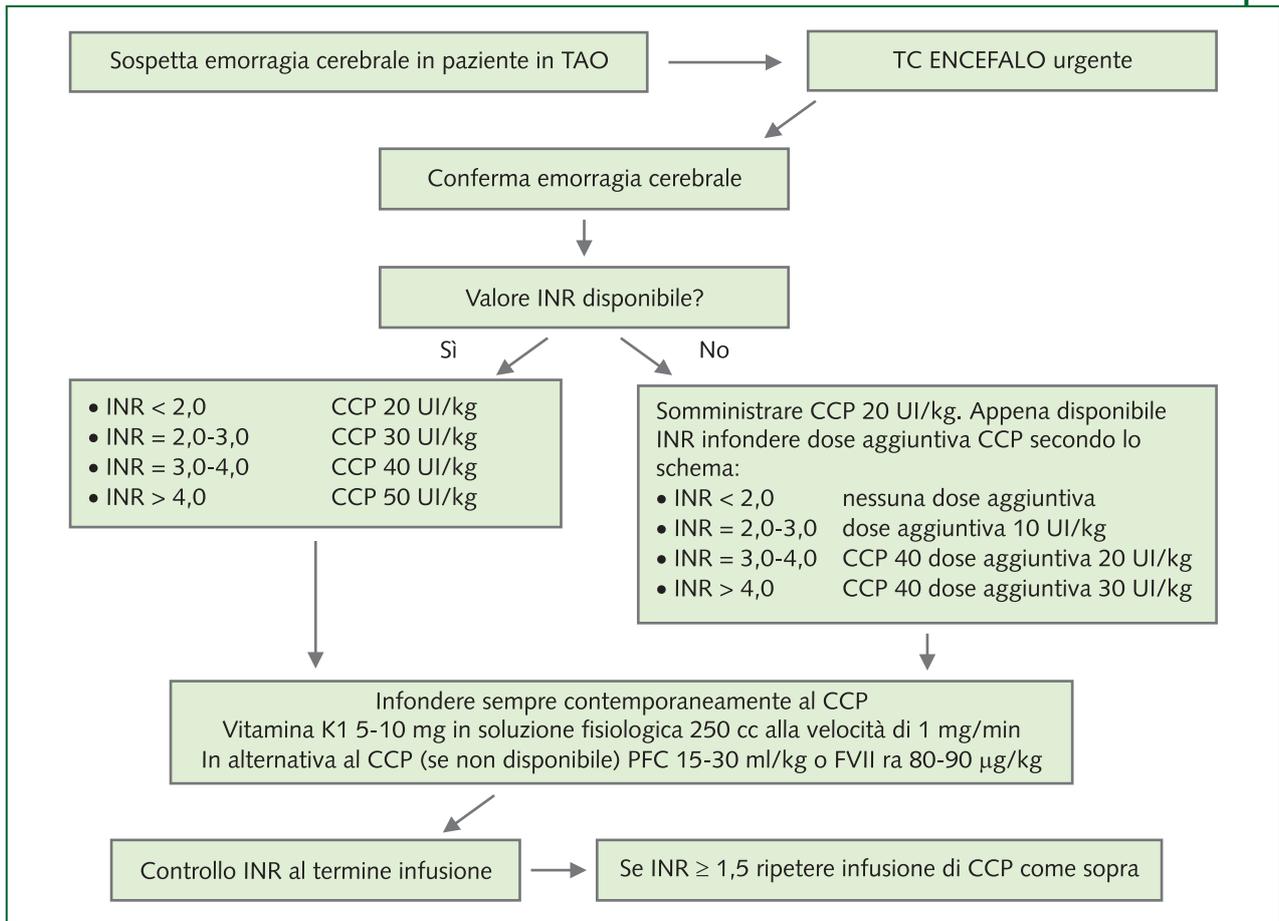
Il FVIIra, farmaco utilizzato nella pratica clinica per il trattamento dei pazienti emofilici, è stato valutato in trial clinici di fase III nelle EIC spontanee non TAO con risultati non completamente soddisfacenti in termini di riduzione della mortalità e della disabilità a 3 mesi a fronte di una significativa riduzione dell'espansione dell'ematoma a dosaggi di 80 µg/kg [80]. Il farmaco è stato altresì valutato in studi clinici non randomizzati di limitate dimensioni, con promettenti risultati, nella gestione delle EIC-TAO sia nel paziente con emorragia spontanea che post-traumatica [81-85]. Come nel caso del CCP, il FVIIra ha il vantaggio del limitato volume somministrato. Tuttavia, il dosaggio del FVIIra nelle EIC-TAO non è ancora standardizzato; gli studi clinici effettuati infatti hanno utilizzato dosaggi diversi, compresi tra 10 e 125 µg/kg di peso corporeo. Recentemente è stato impiegato nelle EIC-TAO al dosaggio di 80 µg/kg, dosaggio utilizzato nei trial sull'EIC spontanea non TAO [86]. Il FVIIra non ha indicazione riconosciuta in scheda tecnica per il trattamento sia delle EIC-TAO sia non TAO e pertanto attualmente il suo uso nelle EIC-TAO associate, seppur indicato anche nelle linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) 2008, come alternativa al CCP o al PFC [5], è off-label [87]. È altresì da sottolineare che, data la breve emivita del FVIIra, la normalizzazione dell'INR osservabile dopo pochi minuti dall'infusione, può essere solo temporanea e portare a un nuovo innalzamento dei valori di INR con il rischio di successivi ri-sanguinamenti a meno di ripetute infusioni [66].

L'efficacia di CCP, PFC e FVIIra è limitata nel tempo e, per tale motivo, occorre sempre effettuare, contemporaneamente alla loro infusione, la somministrazione endovenosa di vitamina K1 (10 mg in soluzione fisiologica 250 cc alla velocità di 1 mg/minuto) con lo scopo di indurre la sintesi epatica *de novo* dei fattori vitamina K dipendenti e la stabilizzazione della neutralizzazione della TAO. Come già evidenziato, dopo 2-4 ore dall'infusione di vitamina K1 il valore di INR inizia a ridursi, per normalizzarsi nell'arco di 12-16 ore [5]. Pertanto, nonostante la vitamina K1 sia efficace nella normalizzazione dell'INR e sia l'unico prodotto di TAO *reversal* ad avere un grado di raccomandazione 1B in tutte le linee guida sull'argomento [5], essa non può essere di fatto l'unico trattamento somministrato [5,9,10,47-55,66,67].

	CCP	PFC	FVIIra	VK1
Vantaggi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veloce infusione</li> <li>• Veloce neutralizzazione della TAO</li> <li>• Scarso volume infuso</li> <li>• Basso rischio infettivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampiamente disponibile</li> <li>• Presenza di tutti i fattori vitamina K dipendenti</li> <li>• Basso rischio trombotico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veloce infusione</li> <li>• Veloce neutralizzazione della TAO</li> <li>• Scarso volume infuso</li> <li>• Basso rischio infettivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampiamente disponibile</li> <li>• Basso costo</li> <li>• Scarso volume introdotto</li> <li>• Assenza di rischio infettivo</li> </ul>
Limiti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non sempre subito disponibile</li> <li>• Rischio trombotico</li> <li>• Assenza di uno dei fattori vitamina K dipendenti quando usato il CCP a 3 componenti</li> <li>• Costi non trascurabili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pericolo di sovraccarichi di volume</li> <li>• Lenta neutralizzazione della TAO</li> <li>• Rischio infettivo ridotto ma non assente</li> <li>• Necessità di attendere lo scongelamento</li> <li>• TRALI (<i>Trasfusion Acute Lung Injury</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spesso non disponibile</li> <li>• Rischio trombotico</li> <li>• Alti costi</li> <li>• Uso off-label</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molto lenta neutralizzazione della TAO</li> <li>• Potenziali severe allergie</li> </ul>

**Tabella V.** Vantaggi e limiti delle strategie terapeutiche per la neutralizzazione della TAO

CCP = concentrato di complesso protrombinico; FVIIra = fattore VII ricombinante attivato; PFC = plasma fresco congelato; TAO = terapia anticoagulante orale; VK1 = vitamina K 1



**Figura 4.** Flow chart per la corretta neutralizzazione dell'INR nelle emorragie cerebrali TAO correlate

Vantaggi e limiti di CCP, PFC, FVIIra e VK1 sono riassunti in Tabella V.

Dopo 5-10 minuti dal termine dell'infusione di CPC, PFC o FVIIra deve essere controllato il valore dell'INR e successivamente ogni tre ore quando l'INR è corretto per confermarne la stabilità. Se ai controlli il valore dell'INR risulta  $\geq 1,5$  è indicato infondere una dose aggiuntiva della terapia neutralizzante [5,9,50,52,55]. La Figura 4 riporta una proposta di diagramma a blocchi per il trattamento delle EIC-TAO.

## Rischio trombotico associato al trattamento pro-coagulante e ripresa della TAO

Le misure di neutralizzazione della TAO agiscono riportando alla normalità il processo coagulativo e quindi spostandolo sul versante trombotico in pazienti già a rischio di fenomeni tromboembolici, data la loro indicazione a effettuare la TAO. Il rischio di eventi trombotici dopo neutralizzazione della TAO è un problema che ha condizionato per anni questo tipo di strategia terapeutica in fase acuta nei pazienti con emorragia maggiore TAO associata. Il rischio tromboembolico arterioso e/o venoso nei pazienti con EIC-TAO in cui viene sospesa la TAO è del 5% circa nella fase acuta ospedaliera, risultando inferiore al rischio che si verifica nei pazienti con EIC-non TAO che è del 7,2% [88]. Il rischio trombotico associato alle misure terapeutiche di neutralizzazione della TAO è presente, con diverse percentuali, per tutte le misure terapeutiche sopra descritte. Nello studio FAST

relativo all'infusione del FVIIra nelle EIC spontanee, il dosaggio di 80 µg/kg è risultato associato a un'incidenza di eventi trombotici arteriosi e venosi del 32% contro il 25% nel gruppo placebo [89]. Percentuali più basse sono state osservate nelle EIC-TAO dove l'incidenza di eventi trombotici è risultata del 7,9% a 2 settimane dall'infusione e del 13,2% a 3 mesi [86]. Una recente meta-analisi di Dentali e colleghi ha dimostrato che il rischio di eventi trombotici conseguenti all'infusione di CCP è del 1,9% [90]. È peraltro da riportare che nel già citato studio di Imberti e colleghi in fase acuta ospedaliera non si verificarono eventi trombotici, mentre dopo la dimissione l'incidenza di questi fu del 5,1% a 3 mesi [20].

Aspetto controverso è quello relativo alla ripresa della TAO dopo una EIC-TAO. L'eventuale ripresa della TAO e il suo *timing* dopo una EIC dovrebbero essere attentamente valutati e ponderati. Questa decisione dovrebbe essere valutata con attenzione e dovrebbe essere personalizzata su ciascun paziente, bilanciando il rischio trombotico dovuto alla specifica indicazione alla TAO con il rischio emorragico. Il rischio tromboembolico maggiore si verifica nei pazienti con protesi valvolare cardiaca di tipo meccanico; minore è il rischio nella fibrillazione atriale valvolare. Un recente studio ha dimostrato che la ripresa della TAO in pazienti con EIC-TAO potrebbe determinare un basso rischio di recidiva emorragica, mentre la non ripresa della TAO comporterebbe un rischio non trascurabile di eventi tromboembolici [91]. Romualdi e colleghi hanno effettuato recentemente una revisione critica della letteratura su pazienti con protesi valvolare meccanica che riprendevano la TAO dopo un primo episodio di EIC-TAO (range di ripresa 2 giorni-3 mesi), evidenziando un rischio di recidiva emorragica cerebrale di 2,9% [92]. I tempi di ripresa della TAO in pazienti che hanno manifestato una EIC-TAO sono controversi. Alcuni esperti suggeriscono di riprendere la TAO in pazienti con protesi valvolare cardiaca meccanica che hanno presentato EIC [7,21], mentre il rischio emorragico potrebbe non giustificare la ripresa della TAO nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare [7,21,47]. Gli Autori delle linee guida ACCP VIII Edizione suggeriscono eventualmente di riprendere la TAO con intervallo terapeutico più basso, monitorando l'INR il più frequentemente possibile [7]. In casi selezionati, ad esempio pazienti ad altissimo rischio tromboembolico ed emorragico, potrebbe essere giustificato sostituire una protesi valvolare cardiaca di tipo meccanico con una protesi biologica [7].

Un'alternativa percorribile nei pazienti con episodi di tromboembolismo venoso affetti da EIC-TAO potrebbe essere il posizionamento di un filtro cavale [93].

## Conclusioni

La TAO rappresenta una scelta terapeutica di indubbio valore in campo cardiovascolare, utile ed efficace in termini di profilassi tromboembolica venosa o arteriosa. Tuttavia, soprattutto quando non adeguatamente monitorata, essa è gravata da potenziali effetti collaterali emorragici, dei quali l'EIC è uno dei più temibili. La rapida correzione e neutralizzazione dell'effetto terapeutico della TAO mediante l'uso di antidoti rappresentati da vitamina K1, CCP, FVIIra e/o PFC deve essere bagaglio culturale di ogni medico che si trovi di fronte un paziente trattato con tale terapia. La non corretta o tardiva adozione delle misure terapeutiche di neutralizzazione della TAO in caso di EIC potrebbe oltretutto esporre il medico a ripercussioni medico-legali, dal momento che, come visto, esistono misure efficaci e nella maggioranza dei casi sicure. Non è quindi tollerabile che, ancora oggi, di fronte a una EIC-TAO, la terapia di neutralizzazione della TAO venga ritardata o non sia completa o sia omessa. Purtroppo studi recenti dimostrerebbero che in Italia la percentuale di pazienti con EIC-TAO correttamente trattati è bassa.

## Appendice. Illustrazione di casi clinici di EIC-TAO associata

### Caso clinico 1

Emorragia cerebrale fatale TAO associata (INR all'ingresso 4,1). La Figura 5 mostra un voluminoso ematoma lobare di forma irregolare emisfero sinistro (volume stimato > 90 ml), con deviazione della linea mediana e interessamento ventricolare. GCS (*Glasgow Coma Score*) all'arrivo in PS 5/15, ridotto a 3/3 dopo 3 ore. Trattamento praticato 2.000 UI CCP (Uman Complex®, Kedrion) + vitamina K1 10 mg ev; INR dopo 3 ore = 1,3.



Figura 5. Caso clinico 1

### Caso clinico 2

Notevole incremento dell'ematoma a 12 ore di distanza in paziente con emorragia cerebrale nucleo-capsulare in trattamento con warfarin (INR all'arrivo in PS = 3,1; Figura 6)

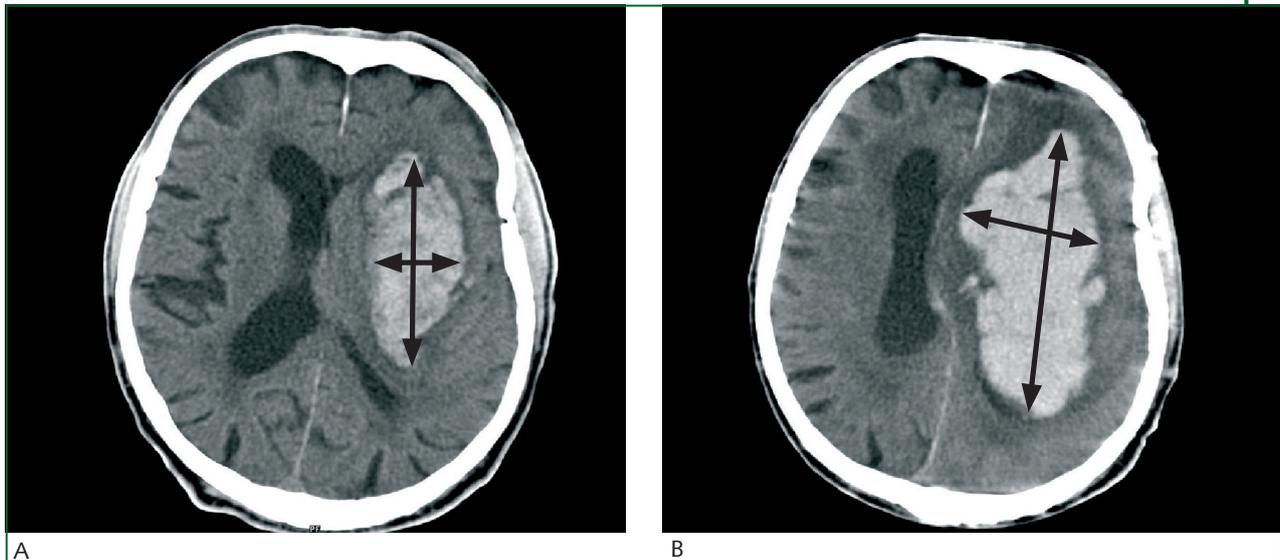


Figura 6. Caso clinico 2

### Caso clinico 3

Figura 7A. Voluminoso ematoma cerebrale lobare emisferico destro con effetto massa INR all'arrivo in PS 3,2; GCS all'arrivo = 12/15. Trattamento 1.500 UI CCP (Uman Complex®, Kedrion) + 1,2 mg FVIIra (Novosen®, Novonordisk). Figura 7B. A 3 ore netto incremento dell'ematoma con deviazione della linea mediana e quota ematica intraventricolare, GCS = 7/15, INR = 0,7. Paziente sottoposta a evacuazione neurochirurgica d'urgenza. Dopo 2 anni e mezzo la paziente è viva nonostante la presenza di importanti sequele neurologiche. *Modified Rankin Scale* 4.

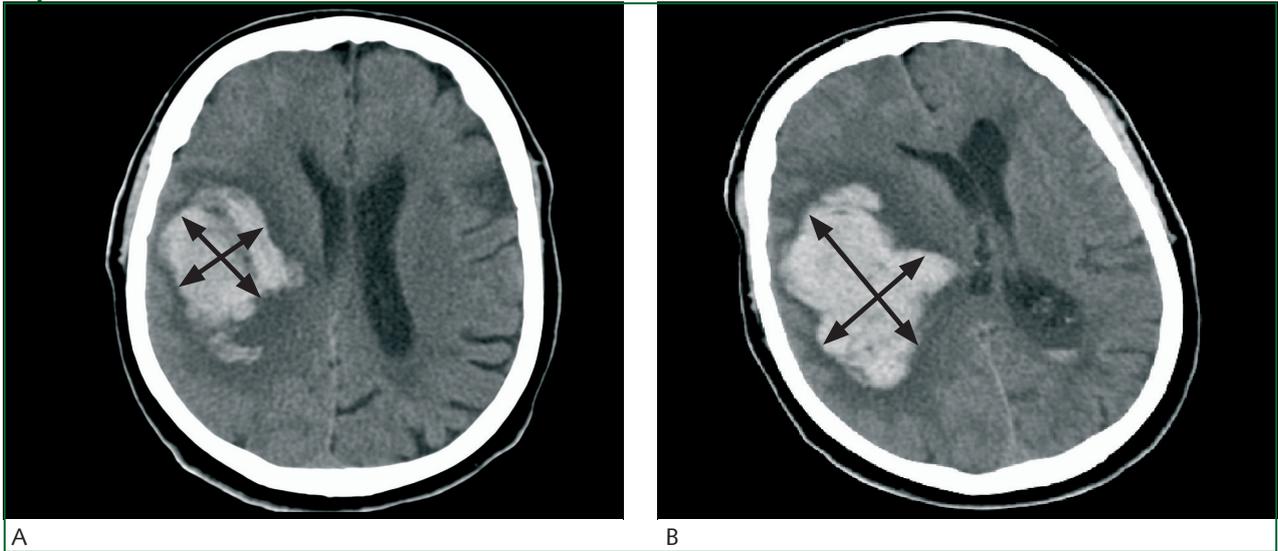


Figura 7. Caso clinico 3

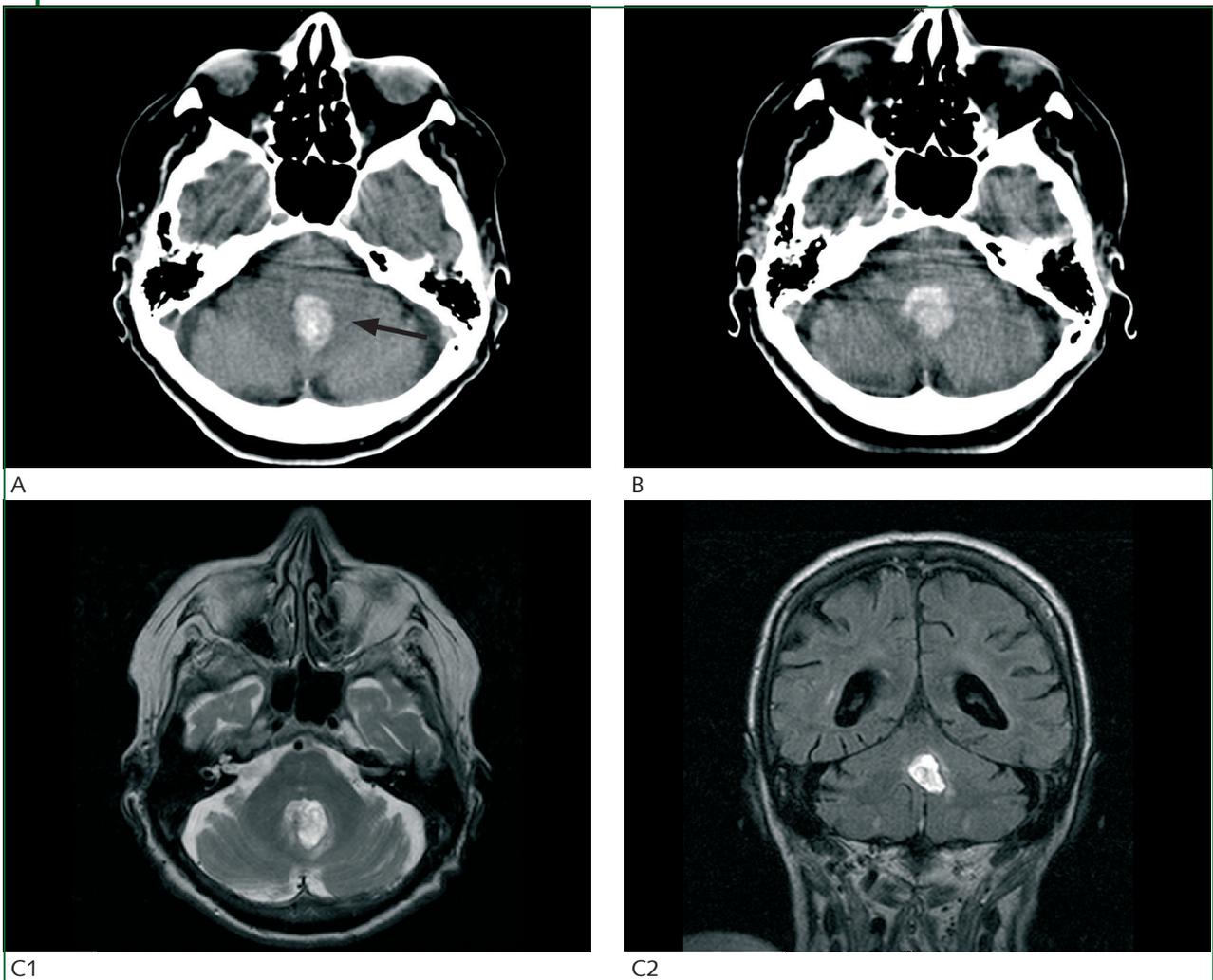


Figura 8. Caso clinico 4

## Caso clinico 4

Figura 8A. Emorragia sottotensoriale in paziente in TAO. Volume stimato < 30 ml. INR all'arrivo in PS = 2,2. GCS all'arrivo = 15/15. Somministrato 1.000 UI CCP (Uman Complex®, Kedrion) + 10 mg ev VK1. Al termine infusione INR = 1,1. GCS = 15/15.

Figura 8B. Controlli TC encefalo lieve incremento dell'ematoma. Figure 8C1 e 8C2. Controlli RM encefalo a 10 giorni di distanza.

## Bibliografia

1. 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
2. Robert-Ebadi E, Le Gal G, Righini M. Use of anti-coagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 165-77
3. Salamat A, Seaton J, Watson HG. Impact of introducing guidelines on anticoagulant reversal. *Transfusion Medicine* 2005; 15: 99-105
4. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwil K, Sekar P, et al. The increasing incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116-21
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133: 160-98
6. Wittkowsky AK. Effective anticoagulation therapy: defining the gap between clinical studies and clinical practice. *Am J Manag Care* 2004; 10 (Suppl): S297-306
7. 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 (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133: 257-98
8. Behr S, Andersohn F, Garbe E. Risk of intracerebral hemorrhage associated with phenprocoumon exposure: a nested case-control study in a large population-based German database. *Pharmacoe-pidemiol Drug Saf* 2010; 19: 722-30
9. Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA). Guida alla terapia con anticoagulanti orali. Raccomandazioni. VIII Edizione 2009
10. 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
11. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711
12. Gage BF. Pharmacogenetics-based coumarin therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 467-73
13. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-64
14. 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: 91-9
15. 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: 713-9

16. Schulman S, Kearon C on behalf of the SubCommittee on Control of the Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee 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
17. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. Current practice and unresolved questions. *Stroke* 2006; 17: 256-62
18. Levi M. Epidemiology and management of bleeding in patients using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 103-6
19. Palareti G, Leali N, Coccheri S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8
20. Imberti D, Barillari G, Biasoli C, Bianchi M, Contino 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
21. 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
22. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. Current practice and unresolved questions. *Stroke* 2006; 17: 256-62
23. Appelboom R, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 2009; 23: 1-9
24. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 2001; 344: 1450-60
25. Rincon F, Mayer SA. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 94-100
26. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 165-74
27. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009; 72: 171-6
28. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al Shari Salman R, Sudlow CL, et al; Edinburgh Stroke Study Groups. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010; 41: 1222-8
29. Jeffrey RL, Gordon DH, Sivasubramaniam 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
30. Sjöblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlén M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001; 32: 2567-74
31. Baldi G, Altomonte F, Altomonte M, Ghirarduzzi A, Brusasco C, Parodi RC, et al. Intracranial Haemorrhage in Patients on Antithrombotics: Clinical Presentation and Determinants of Outcome in a Prospective Multicentric Study in Italian Emergency Departments. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 286-93
32. Masotti L, Pampana A, Pennati P, Landini GC. Esperienza clinica nella gestione dell'emorragia intracranica spontanea in pazienti in terapia con farfari. *Ital J Med* 2011 [In press]
33. Wittkowsky AK. Dietary supplements, herbs and oral anticoagulants: the nature of evidence. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 72-7

34. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph A, Engel C, Snider R, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 151-5
35. Wartenberg K, Mayer SA. Reducing the risk of ICH enlargement. *J Neurol Sci* 2007; 261: 99-107
36. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P and for CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2293-6
37. 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
38. 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
39. Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, Benoit BG. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physician* 2008; 54: 1138-9
40. 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
41. Huttner HB, Steiner T, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Mueller S, et al. Comparison of ABC/2 estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 404-8
42. 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
43. Steiner T, Bösel J. Options to Restrict Hematoma Expansion After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 402-9
44. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059-64
45. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008; 65: 1320-5
46. Hemphill JC, Bonovich Dc, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC, Tuhim S. The ICH score: a simple, reliable, grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891-7
47. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing.. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-29
48. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part 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
49. Goldstein JN, Rosand J, Schwamm LH. Warfarin reversal in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 9: 277-83
50. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM; Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004; 181: 492-7
51. 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, Part 2 treatment. *Am J Hematol* 2009; 84: 584-8
52. 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
53. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD). Disponibile su: <http://www.spread.it>
  54. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Stroke. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). Disponibile su: <http://www.nice.org.uk>
  55. Pernod G, Godier A, Gozalo G, Tremey B, Siè P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 2010; 126: e167-e174
  56. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al; STICH investigators. 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
  57. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD; STICH Investigators. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 96: 65-8
  58. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial hematoma: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Stroke* 2009; 40: e624-e626
  59. STICH II. Surgical trial in lobar intracerebral hemorrhage. Disponibile su: <http://www.research.ncl.ac.uk/stich/> ISRCTN22153967
  60. 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
  61. Leissing 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
  62. Kalina M, Tinkoff G, Gbadebo A, Veneri P, Fulda G. A protocol for the rapid normalization of INR in trauma patients with intracranial hemorrhage on prescribed warfarin therapy. *Am Surg* 2008; 74: 858-61
  63. Bershady EM, Suarez JI. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of literature. *Neurocrit Care* 2010; 12: 403-13
  64. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrate: an update. *Blood Transfus* 2010; 8: 149-54
  65. Holland L, Warkentin TE, Refaai M, Crowther MA, Johnston MA, Sarode R. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion* 2009; 49: 1171-7
  66. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev* 2007; 21: 37-48
  67. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1853-63
  68. 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
  69. 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
  70. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph A, Engel C, Snider R, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral haemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 151-5

71. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33
72. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; 125: 69-73
73. Santagostino E, Mancuso ME, Morfini M, Schiavoni M, Tagliaferri A, Barillari G, et al. Solvent/detergent plasma for prevention of bleeding in recessively inherited coagulation disorders: dosing, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Haematologica* 2006; 91: 634-9
74. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 133-9
75. Liumbruno GM, Sodini ML, Grazzini G, Tuscan Transfusion System. Recommendations from the Tuscan Transfusion System on the appropriate use of solvent/detergent-inactivated fresh-frozen plasma. *Blood Transfus* 2008; 6: 25-36
76. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7: 132-50
77. Velati C, Romanò L, Fomiatti L, Baruffi L, Zanetti AR; SIMTI Research Group. Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey. *Transfusion* 2008; 48: 2205-13
78. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 316-20
79. Popovsky MA. Transfusion and the lung: circulatory overload and acute lung injury. *Vox Sang* 2004; 87: 62-5
80. Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current concepts and misconceptions. *Blood Rev* 2009; 23: 245-55
81. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358: 2127-37
82. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, Castillo PR, Deen HG Jr, Czervionke LF, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1495-500
83. Ingerslev J, Vanek T, Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J Postgrad Med* 2007; 53: 17-22
84. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, Scalea TM, Hess JR. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth* 2008; 20: 276-9
85. Stein DM, Dutton RP, Kramer ME, Scalea TM. Reversal of coagulopathy in critically ill patients with traumatic brain injury: recombinant factor VIIa is more cost-effective than plasma. *J Trauma* 2008; 66: 63-72
86. Robinson MT, Rabinstein AA, Meschia JF, Freeman WD. Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin-associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke* 2010; 41: 1459-63
87. Rosovsky RP, Crowther MA. What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of warfarin? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 36-8
88. 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

89. Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA, Steiner T, Davis SM, Brun NC, et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke* 2010; 41: 48-53
90. Dentali F et al. *Blood*. Submitted
91. Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008; 65: 1313-8
92. 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
93. Crowther MA. Inferior vena cava filters in the management of venous thromboembolism. *Am J Med* 2007; 120: S13-S17