



www.fcsa.it

Federazione
Centri per la diagnosi
della trombosi e la
Sorveglianza delle terapie
Antitrombotiche

PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE CHE COSA FARE IN CASO DI:

Emorragia intracranica

Emorragie maggiori

Chirurgia di emergenza

Emorragie minori

(con o senza eccessiva anticoagulazione)

**Correzione di eccessiva anticoagulazione
in assenza di emorragie**

Indicazioni pratiche a cura della FCSA

(Settembre 2010)

Hanno collaborato

<i>Luciano Crippa</i>	<i>(Milano)</i>
<i>Nicoletta Erba</i>	<i>(Lecco)</i>
<i>Anna Falanga</i>	<i>(Bergamo)</i>
<i>Guido Finazzi</i>	<i>(Bergamo)</i>
<i>Cesare Manotti</i>	<i>(Parma)</i>
<i>Marco Marietta</i>	<i>(Modena)</i>
<i>Francesco Marongiu</i>	<i>(Cagliari)</i>
<i>Marco Moia</i>	<i>(Milano)</i>
<i>Gualtiero Palareti</i>	<i>(Bologna)</i>
<i>Vittorio Pengo</i>	<i>(Padova)</i>
<i>Daniela Poli</i>	<i>(Firenze)</i>
<i>Sergio Siragusa</i>	<i>(Palermo)</i>
<i>Sophie Testa</i>	<i>(Cremona)</i>
<i>Eros Tiraferri</i>	<i>(Rimini)</i>
<i>Alberto Tosetto</i>	<i>(Vicenza)</i>
<i>Armando Tripodi</i>	<i>(Milano)</i>

INTRODUZIONE

Scopo principale della Terapia Anticoagulante Orale (TAO) è quello di deprimere in modo controllato e reversibile la coagulabilità del sangue al fine di ottenere la massima protezione dagli eventi trombotici con un accettabile rischio emorragico (1-3)

Il difetto emostatico indotto da un farmaco anticoagulante orale Vitamina K- correlato persiste fino a quando persiste la sua azione ed in caso di eventi avversi deve essere considerato sia il tempo di dimezzamento del farmaco (per il Warfarin è in media di 40 ore, 12 ore per l'acenocumarolo) che il tempo necessario per la sintesi epatica dei fattori vitamina k dipendenti bloccati dal farmaco in uso.

Nella gestione del paziente in TAO possono emergere sia condizioni di emergenza clinica (in cui è vitale il rapido ripristino di una normale attività emostatica definito "reverse") che complicanze in cui è sufficiente adottare misure conservative (emorragie minori) o aggiustamenti di dosaggio (eccessiva anticoagulazione in assenza di emorragie) (4-7)

CONDIZIONI DI EMERGENZA NEL PAZIENTE IN TAO

Durante un trattamento con anticoagulanti orali Vitamina K-correlati una condizione di emergenza può verificarsi in caso di :

- Emorragia intracranica (indipendentemente dalla sede, tipo, entità, causa)
- Emorragia maggiore non endocranica
- Necessità di intervento chirurgico immediato e non differibile (con o senza emorragia maggiore associata) (1)(5).

MODALITÀ DI INTERVENTO NELLE CONDIZIONI DI EMERGENZA

- a. Sospensione della TAO
 - b. Infusione di Vitamina k 1
 - c. Plasma fresco congelato
 - d. Fattore VII ricombinante (rFVIIa)
 - e. Concentrati del Complesso Protrombinico (CCP)
-
- a. Sospensione della Terapia Anticoagulante Orale.

La sospensione della TAO è una misura ovvia in caso di evento emorragico maggiore ma da sola non è sufficiente perché il reverse è eccessivamente lento e sono necessari almeno 4-5 giorni prima che l'INR ritorni a un livello di sicurezza emostatica (8).

b. Infusione di Vitamina k1

Tutti i pazienti con emorragia maggiore o che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di emergenza devono ricevere almeno 10 mg di Vitamina k1 per via venosa per permettere la ripresa della sintesi epatica dei fattori del complesso protrombinico.

La riduzione dell'INR inizia entro poche ore ma si raggiunge una completa normalizzazione entro le 24 ore.

La somministrazione di Vitamina k1 ev non è pertanto sufficiente come unico trattamento in caso di emorragia maggiore ma deve essere sempre associata alle procedure di ripristino dei fattori della coagulazione (9-10)

c. Plasma fresco congelato (PFC)

La dose raccomandata è 15 ml /kg (corrispondenti a 3-4 unità di plasma per un peso medio di 70 kg). Considerato il volume infuso, il rischio di un sovraccarico volumetrico con edema polmonare (anche fatale in caso di TRALI -Transfusion Related Lung Injury-) è l'effetto negativo più frequentemente rilevato soprattutto in pazienti con cardiopatia di base .

Inoltre :

- è variabile la concentrazione dei fattori della coagulazione infusi e notevole è l'effetto di diluizione.
- sono possibili reazioni allergiche e trasmissione di agenti infettivi (nella formulazione non sottoposta a processo di inattivazione virale).
- il tempo medio necessario fra la preparazione ed infusione è in media di 4-6 ore. e ciò ne limita fortemente l'efficacia nella riduzione dell'entità del sanguinamento
- l'apporto di Fattore IX è insufficiente per un reverse completo (11-13).

d. Fattore VII ricombinante (rFVIIa)

Il suo uso non è attualmente autorizzato nel reverse della emorragia critica TAO-correlata ponendosi come uso “off-label”.

Inoltre:

- sono segnalate complicanze trombotiche nei pazienti trattati .
- Il costo per singolo trattamento è elevato ed il dosaggio non è standardizzato.
- Sono necessari boli ripetuti per la sua breve emivita.
- In studi su modello animale rFVIIa è risultato meno efficace rispetto al concentrato del complesso protrombinico (CCP) nel ripristinare la funzione emostatica e sembra dimostrarsi una minore stabilità della struttura del coagulo con minore attività antifibrinolitica nei pazienti trattati rispetto a quelli trattati con CCP (14-15).

Potrebbe essere preso in considerazione solo in una situazione di estrema gravità ma sempre in un' ottica di indicazione non approvata.

e. Concentrati del Complesso Protrombinico (CCP)

Emoderivati in cui sono concentrati i fattori del complesso protrombinico la cui sintesi epatica è inibita dal trattamento anticoagulante orale .

Sono disponibili sotto forma di prodotti liofilizzati immediatamente infondibili una volta ricostituiti e non presentano il rischio di sovraccarico di liquidi per il piccolo volume di ricostituzione complessivo. L'effetto è immediato.

Rappresentano attualmente il trattamento di scelta per il reverse rapido della TAO (16-18).

Storicamente sul mercato Italiano erano disponibili solo due prodotti a tre fattori : Uman Complex® (contenente Fattore II, IX, X) e Protromplex TIM3®, entrambi privi di Fattore VII.

L'immissione in commercio di un CCP a 4 fattori contenente anche Fattore VII (Confidex®) ha ampliato ulteriormente le possibilità terapeutiche nel trattamento delle emergenze TAO-correlate soprattutto nei pazienti con livelli di INR eccessivamente elevati in cui il dato di laboratorio perde di correlazione clinica ed il Fattore VII presente nel prodotto infuso è discriminante per un reverse completato in breve tempo secondo la modalità " one-shot".

E' recentissima l'immissione in commercio di un altro concentrato a 4 fattori (Pronativ®).

I CCP sono somministrati a dosaggio correlato al peso corporeo ed all'entità del livello di anticoagulazione valutato con l'INR al momento dell'evento acuto con l'obbiettivo di raggiungere nel più breve tempo possibile un INR <1.5 (vedi oltre).

E' mandatorio che i CCP siano disponibili h24 e per tutti i giorni della settimana in Pronto Soccorso (o in altra sede dipendentemente dalla realtà locale) ma comunque disponibili ed utilizzabili immediatamente senza alcun ritardo.

INDICAZIONI PRATICHE PER IL TRATTAMENTO

A) EMORRAGIA INTRACRANICA (EIC)

Paziente in TAO con evento neurologico acuto e sospetta / possibile EIC

- a) Garantire un accesso venoso adeguato, come da protocolli ACLS (o in uso)
- b) Eseguire prelievo venoso per esami ematochimici: INR (in precedenza), PTT, Emocromo, Creatinina.
- c) Eseguire TAC cerebrale. L'indagine TAC è indispensabile in tutti i casi con sospetto clinico e/o dopo trauma cranico (da ripetere dopo 24 ore di osservazione ospedaliera se negativa nel trauma cranico minore) e quando persiste/compare cefalea, disorientamento e/o sintomatologia neurologica compatibile.

Trattamento se TAC positiva per emorragia

L'entità del sanguinamento endocranico è cruciale per la sopravvivenza e l'outcome a distanza . Mentre nelle emorragie endocraniche non-TAO correlate il sanguinamento si arresta spontaneamente (in media dopo circa otto ore), nel paziente in TAO il sanguinamento è maggiore e persiste per un periodo più lungo (in media oltre le venti ore) . In quest' ottica è d'obbligo l'immediato e rapido ripristino di normali livelli emostatici.

I CCP rappresentano la scelta terapeutica consigliata (19-30)

I dosaggi proposti sono unici per i CCP a quattro fattori (Confidex®) che a tre fattori (Uman Complex®, Pro-tromplex TIM3®).

Per i dosaggi del Pronativ® (concentrato a quattro fattori) si consiglia di uniformarsi alla scheda tecnica attualmente disponibile per questo prodotto.

Procedura

1. Infusione di Concentrato del Complesso Protrombinico (CCP) ai seguenti dosaggi :
 - 20 UI/Kg di peso corporeo se INR 1.5 - 2
 - 30 UI/kg di peso corporeo se INR 2.1- 3.9
 - 40 UI/kg di peso corporeo se INR 4.0 -5.9
 - 50 UI/Kg di peso corporeo se INR >6

La dose complessiva può essere infusa in 15-20 minuti. E' richiesto il consenso informato come per tutti gli emoderivati.

2. Controllo INR dopo 5 minuti dalla fine della infusione.
3. In attesa del risultato dell'INR di controllo, infondere Vitamina K1 (Konaktion®) 10 mg, diluita in 100 ml di soluzione fisiologica, in almeno 30 minuti.
4. Valutazione del risultato del reverse:
 - se INR < 1.5 il reverse è considerato concluso.
 - se INR > 1.5 infondere CCP al dosaggio corrispondente all'INR residuo.

La dose totale infusa non dovrebbe superare 100 UI/Kg.

5. In caso di emorragia endocranica confermata alla TAC/RMN e se non ancora disponibile il risultato dell'INR si ritiene indispensabile :
 - Infusione immediata di CCP 20 UI/Kg .
 - Vitamina K 10 mg ev diluita in 100 ml di soluzione fisiologica .
 - Una volta ottenuto il risultato dell'INR completare il reverse con il dosaggio mancante all'INR di riferimento .

6. Manovre cruenta e/o interventi chirurgici possono essere effettuati subito dopo la normalizzazione dei livelli emostatici.
7. Sospendere tutti i trattamenti antitrombotici in atto.

Il ripristino di un normale livello emostatico fa emergere il rischio trombotico di base.

È necessario effettuare una profilassi del tromboembolismo venoso secondo le linee guida attualmente in uso.

In particolare è consigliato l'uso di calze elastiche e/o, se disponibile, posizionare compressione pneumatica intermittente.

Quando si evidenzia una stabilità dell'evento emorragico (stabilità della emorragia endocranica al controllo TAC) a 48-72 ore può essere iniziata profilassi farmacologica con eparina a basso peso molecolare (EBPM) in quanto il paziente rientra nella categoria di rischio trombotico corrispondente al paziente medico ricoverato.

La possibilità di aumentare progressivamente il dosaggio dell'EBPM e/o la ripresa della TAO andrà valutata caso per caso in base al rapporto individuale rischio/beneficio.

B) EMORRAGIE MAGGIORI

Le seguenti indicazioni si applicano a pazienti in trattamento anticoagulante orale che presentano eventi emorragici che per sede e/o entità possono mettere a rischio la vita o funzioni fondamentali. Di norma, in queste condizioni è opportuno un immediato ripristino di normali livelli di coagulazione, da associare agli ulteriori trattamenti specifici. In casi particolari potrà essere valutato un approccio più moderato e graduale, tenendo conto della gravità, rapidità di evoluzione e del rischio legato all'emorragia, ma anche, dall'altra parte, del rischio tromboembolico del paziente.

SONO DEFINIBILI EMORRAGIE MAGGIORI:

- Ematoma retroperitoneale
- Emoperitoneo (spontaneo/post traumatico)
- Emotorace (spontaneo/post traumatico)
- Ematoma spinale
- Ematemesi/melena
- Emartri (in articolazioni maggiori)
- Shock emorragico da qualunque causa
- Tutte le emorragie con perdita acuta di almeno 2 g/dl di Emoglobina .
- Tutte le emorragie per le quali è richiesto il ricorso a chirurgia e/o manovre invasive

Procedura

1. Garantire un accesso venoso adeguato, come da protocolli ACLS (o in uso).
2. Prelievo per Emocromo, Creatinina, INR (in precedenza)
3. Infusione di CCP con i seguenti dosaggi:

- 20 UI/Kg di peso corporeo se INR 1.5 - 2
- 30 UI/kg di peso corporeo se INR 2.1- 3.9
- 40 UI/kg di peso corporeo se INR 4.0 -5.9
- 50 UI/Kg di peso corporeo se INR >6

La dose complessiva può essere infusa in 15-20 minuti. E' richiesto il consenso informato come per tutti gli emoderivati.

4. Controllo INR dopo 5 minuti dalla fine della infusione.
5. In attesa del risultato dell'INR di controllo infondere Vitamina K1 (Konakion®) 10 mg diluita in 100 ml di soluzione fisiologica in almeno 30 minuti.
6. Valutazione del risultato del reverse:
 - se INR < 1.5 il reverse è considerato concluso.
 - se INR > 1.5 infondere CCP al dosaggio corrispondente all'INR residuo.

La dose totale infusa non dovrebbe superare 100 UI/Kg.

7. Trattamento dello shock, dell'ipovolemia e dell'anemia come da protocolli in uso.
8. Manovre cruenta e/o interventi chirurgici possono essere effettuate subito dopo la normalizzazione dei livelli emostatici.
9. Dosi profilattiche di EBPM possono essere iniziate a partire da 24-48 ore dall'evento acuto e comunque dopo un completo arresto dell'emorragia.
10. La ripresa della TAO dovrà essere valutata caso per caso in base al rapporto rischio/ beneficio individuale.

C) CHIRURGIA DI EMERGENZA

In condizioni di emergenza in cui è richiesto un intervento chirurgico immediato, il reverse della TAO assume un ruolo considerevole.

Procrastinare l'intervento chirurgico aumenta le complicanze ed i costi globali ed è possibile che l'intervento chirurgico debba essere effettuato con una emorragia maggiore in atto (Cerebrale, Peritoneale, Retroperitoneale e/o Toracica) che si associa e complica ulteriormente la criticità complessiva del paziente.

La procedura di reverse è sovrapponibile alle precedenti.

In particolare:

1. Garantire un accesso venoso adeguato, come da protocolli ACLS (o in uso).
2. Determinazione dell' INR in precedenza . Altri esami di laboratorio rientrano nella necessità degli esami preoperatori.
3. Infusione di CCP ai seguenti dosaggi:
 - 20 UI/Kg di peso corporeo se INR 1.5 - 2
 - 30 UI/kg di peso corporeo se INR 2.1- 3.9
 - 40 UI/kg di peso corporeo se INR 4.0 -5.9
 - 50 UI/Kg di peso corporeo se INR >6

La dose complessiva può essere infusa in 15-20 minuti. E' richiesto il consenso informato come per tutti gli emoderivati.

4. Controllo INR dopo 5 minuti dalla fine della infusione.
5. In attesa del risultato dell'INR di controllo infondere Vitamina K1 (Konaktion®) 10 mg diluita in 100 ml di soluzione fisiologica in almeno 30 minuti.

6. Valutazione del risultato del reverse:
 - se $INR < 1.5$ il reverse è considerato concluso.
 - se $INR > 1.5$ infondere CCP al dosaggio corrispondente all'INR residuo.La dose totale infusa non dovrebbe superare 100 UI/Kg.
7. Trattamento dello shock, dell'ipovolemia e dell'anemia come da protocolli in uso.
8. L'intervento chirurgico potrà avvenire immediatamente dopo la conclusione della procedura di reverse.
9. Dosi profilattiche di EBPM possono essere iniziate 12 ore dopo la fine dell'intervento se non era presente una emorragia maggiore associata. In caso di emorragia maggiore associata seguire le indicazioni precedentemente definite.

D) EMORRAGIE MINORI

Le seguenti raccomandazioni si applicano ad eventi emorragici che, per sede e/o entità, non richiedono la normalizzazione del difetto coagulativo.

Indicazioni generali

Nel paziente che segnala un'emorragia minore occorre valutare:

- Sede, durata, ultimo valore di INR, compliance alla TAO, assunzione occasionale o abituale di altri farmaci (ASA, FANS, steroidi...), possibili cause locali (traumatismo, iniezione s.c. o i.m., altro), patologie concomitanti (ipertensione, piastrinopenia, epatopatia, insufficienza renale, altro)

In tutti i pazienti nei quali l'emorragia minore costituisca un elemento di novità inattesa occorre controllare l'INR

Non sono da considerare inattesi eventi quali: ecchimosi/ematoma dopo traumatismo modesto, ma chiaramente identificabile; ecchimosi nel Cushing; ematochezia nel paziente con emorroidi (in cui siano state comunque escluse altre lesioni organiche).

Nei pazienti con risultato di INR superiore all'intervallo programmato occorre riportare l'INR al target con le consuete procedure (riduzione/transitoria sospensione del farmaco, o vitamina K per os se INR >6.0).

Sedi di più frequente riscontro

Cute

Ecchimosi e petecchie.

Frequenti nei soggetti anziani: nessun trattamento.

Sottocute/muscolo

Ematomi.

In fase acuta, applicare borsa del ghiaccio.

Per ridurre dolore e possibilità di complicanze locali, considerare eventuale evacuazione chirurgica per raccolte di discrete dimensioni (ad esempio ≥ 3 cm, molto superficiali, con piano osseo sottostante; oppure più profondi e colliquati, se ≥ 6 cm, sotto guida ecografica). Eventuale medicazione compressiva a seguire. Considerare tali manovre come procedure invasive, evitando di eseguirle con INR ≥ 3.0

Naso

Epistassi

a) Rinorragia di lieve entità (gocciolamento lento):

- tamponamento esterno mediante compressione ala nasi; testa reclinata in avanti. Verifica esaurimento dopo 10-15 minuti;
- eventuale terapia topica emolliente/disinfettante o antibiotica (Abiostil[®], Bactroban[®]).

b) Rinorragia di entità medio-grave (gocciolamento veloce o fiotto):

- tamponamento esterno mediante compressione ala nasi; testa reclinata in avanti;
- tamponamento anteriore con tampone emostatico o garza imbevuti di antifibrinolitico (ad es. ac. tranexamico);
- eventuale trattamento antifibrinolitico (ad es. ac. tranexamico per os, 3 fiale x 4 volte al dì per max 72 ore)

- avvio del paziente a specialista ORL (anche in urgenza in caso di possibile /sospetta emorragia arteriosa e/o che richieda un tamponamento nasale posteriore).

Occhio

Emorragia congiuntivale. Nessun trattamento specifico. Controllare pressione arteriosa e glicemia (paziente diabetico). Se coesistono altri segni o sintomi (dolore, flogosi, disturbo del visus) inviare per visita specialistica.

Ecchimosi palpebrale: vedi cute.

In tutte le altre emorragie: inviare per visita specialistica.

Cavo orale

Gengivorragia. Sciacqui orali con acido tranexamico (2 fiale per 5 minuti ogni 4-6 ore); fornire istruzioni sull'igiene orale, detartrasi, clorexidina.

Emorragia post estrattiva: idem; eventuale tampone imbevuto di acido tranexamico e invio all'odontoiatra se necessari applicazione/revisione sutura.

Emottisi: se singolo episodio di modesta entità (escreato ematico) nessun provvedimento. Negli altri casi, avviare indagini internistiche, pneumologiche e/o ORL, a seconda della sintomatologia

Orecchio

Otorragia.

- In caso di traumatismo evidente (introduzione di corpo estraneo), nessun provvedimento specifico (detersione, follow-up clinico).
- In assenza di traumatismo evidente, inviare per visita e parere ORL.

Tubo digerente.

Ematemesi e melena: non sono mai da considerare emorragie minori.

Proctorragia: Se primo episodio o causa non nota (esempi di causa nota: emorroidi, riacutizzazione di rettocolite) avviare il paziente a indagini mirate.

Ematochezia in presenza di accertate emorroidi: nessun provvedimento specifico. In caso di dubbio sulla natura del sanguinamento, o in caso di frequente ripetizione dell'evento, avviare il paziente a indagini mirate.

Apparato genito-urinario.

Ematuria microscopica: nessun provvedimento in acuto. Indagare le cause.

Ematuria macroscopica: controllo INR (se elevato, riportare al target; se perdura l'emorragia considerare normalizzazione), emocromo; valutare altri sintomi urinari (stranguria, pollachiuria, disuria, dolore lombare), ed anamnesi (note patologie prostatiche o vescicali, litiasi ureterale). Ulteriori indagini in conseguenza.

Menorragia/metrorragia: controllo INR (se elevato, riportare al target; se perdura l'emorragia considerare normalizzazione), emocromo. Eventuale trattamento antifibrinolitico (ad es. ac. tranexamico per os, 3 fiale x 4 volte al dì per max 72 ore). Nessun altro provvedimento se episodio isolato. In caso contrario, inviare per visita ginecologica.

Emospermia: nessun provvedimento specifico. Inviare per visita urologica, soprattutto in caso di episodi ripetuti.

E) CORREZIONE DELL'ECCESSO DI ANTICOAGULAZIONE ASINTOMATICO: RISCANTRO CASUALE DI VALORI MOLTO ELEVATI DI INR IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI EMORRAGICHE

Deve essere condotta un'accurata indagine anamnestica per identificare le cause della eccessiva anticoagulazione, spesso dovuta ad errori di assunzione, interferenze farmacologiche o alla presenza di patologie associate che possono condizionare la prosecuzione del trattamento.

La scelta del comportamento terapeutico più adatto va effettuata dopo un'attenta valutazione del rischio emorragico e trombotico del singolo paziente. In generale una condotta più aggressiva è consigliabile nel paziente di età >75 anni o con rischio emorragico aumentato.

Comportamento consigliabile a seconda del valore di INR

INR <5 = ridurre la dose del 1° giorno (dal 50% fino alla sospensione in relazione al rischio emorragico individuale) e continuare con una dose ridotta del 10-20%, controllo INR entro 7 giorni;

INR tra 5 e 6 = sospendere TAO per 1 giorno e continuare con una dose ridotta del 10-20%, controllo INR entro 4-7 giorni:

INR >6= sospendere TAO per 1 giorno e somministrare 2 mg di vitamina K1 per os (non ammissibile la via sublinguale in quanto non assorbita) .

La cessata produzione del Konakion® gocce per os rende indispensabile l'uso del Konakion fiale prima infanzia® (fiale 2 mg/0.2 ml) utilizzabili anche per os. Il controllo dell'INR dovrà essere effettuato il giorno successivo (comunque non appena possibile, riprendendo la TAO dal 2° giorno con la dose ridotta del 20%);

INR >8= possono essere somministrate dosi superiori di vitamina K1 (3-5 mg). Nei soggetti in trattamento con acenocumarolo, farmaco che ha un'emivita più breve, può essere considerata la sola sospensione o la somministrazione di vitamina K1 1 mg per os.

Bibliografia essenziale

1. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG (2005) Guidelines on oral anticoagulation (Warfarin): third edition -2005 update. *Br J Haematol* 132:277-285
2. Guida alla terapia con anticoagulanti orali. Raccomandazioni della Federazione Centri per la diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche. Edizione 2010
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G (2008) Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 133: 160S-198S
4. Schulman S., Beyth R.J, Kearon C. Levine M.N. (2008) Hemorrhagic complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment American College of Chest physicians evidence - based clinical practice guidelines (8th edition) *Chest* 133 : 257S-298S)
5. Levy J.H, Tanaka KA, Dietrich W. (2008) Perioperative hemostatic management of patients treated with Vitamin K antagonists. *Anesthesiology* 109: 918-926
6. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM (2006) Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate . *J Thromb Haemost* 4:967-970
7. Hanley JP (2004) Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 57:1132-1139
8. Pengo V, Banzato A, Garelli E, Biasiolo A (1993) Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coag Fibrinol* 4: 739-741
9. Wiedermann C, Stockner I, (2008) Warfarin-induced bleeding complications, clinical presentation and therapeutic options. *Throm Res.* 122 Sup 2: 513-518
10. Makris M, Watson H.G (2001) . The management of coumarin-induced over-anticoagulation . *Br. J . Haemat* 114 : 271-280
11. Dentali F, Ageno W, Crowther M (2006) Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 4: 1853-1863

12. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF (1997) Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy *Thromb Haemost* 77: 477-480
13. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H(2002) Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin k in patients with warfarin related hemorrhagic complications. *Thromb Research* 108 : 235-30
14. O'Connell K.A, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM (2006) Thromboembolic adverse events after use of recombinant human Coagulation Factor VIIa . *Jama* 295: 293-298
15. Dickneite G. (2007) Prothrombin complex Concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thrombosis Research* 119; 643-651.
16. Taketomi T, Szlam F, Levy JH, Tanaka KA(2008) Warfarin reversal with prothrombin complex concentrate confers better antifibrinolytic activity compared with recombinant activated Factor VII. *Blood Coag Fibr.* 19: 106-108
17. Bershad EM, Suarez JI.(2009) Prothrombin Complex Concentrate for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neuroc. Care.* Published online 05 December 2009
18. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H,(2008) Prothrombin complex Concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. 6 : 622-631
19. Appelboom R, Thomas E.O (2009) Warfarin and Intracranial hemorrhage. *Blood Review* 23:1-9
20. Qureshi AJ, Mendelow AD, Hanley DF. (2009) Intracerebral Hemorrhage *Lancet* 373 : 1632-1644
21. Zazulia AR, Diringer MN, Derdeyn CP, Powers WJ.(1999) Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage . *Stroke* 30: 1167-1173
22. Rost NS, Smith EE, Chang YC, Snider RW, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, Wendel L, Goldstein JN, Grenberg SM, Rosand J (2008). Prediction of Functional Outcome in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. The FUNC Score *Stroke* 39: 1-6

23. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, Garcia RC, Ansell JE, Mayer SA, Norrving B, Rosand J, Steiner T, Wijidicks EF, Yamaguchi T, Yasaka M (2007) Treatment of Warfarin-associated intracerebral haemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 82: 82-92
24. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T (2003) Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb. Haemost* 89; 278-283
25. Flibotte JJ, Hagan BA, O'Donnel RN, Greensberg SM, Rosand J (2004) Warfarin, hematoma expansion and outcome of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 35: 1059-1064
26. Rosand J, Eckman M, Knudsen KA, Singer DE, Greensberg SM (2004). The effect of Warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 164: 880-884
27. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P, for the CHANT Investigators (2008) Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 39:2993-2996
28. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults (2007) update. *Circulation* 116 : 391 -413
29. Geerts V, Bergqvist D, Pineo GF, Heit J,, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW (2008) Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians evidence based practice guidelines (8th edition) 133; 381s-453s
30. Garcia D, Crowther M, Ageno W. (2010) Practical management of coagulopathy associated with warfarin. *BMJ* 340 c1813.