

## BÖLÜM 9

# VARFARİN KULLANIMINDA İNTRAKRANİYAL KANAMA VE YÖNETİM İLKELERİ

Neslihan ERGÜN SÜZER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Akut ve kronik venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıkların yönetiminde birçok hasta vitamin K antagonistlerinin (VKA) antikoagülan etkilerinden yararlanır, ancak günümüzde bunların yerini kısmen yeni üretilmiş olan “yeni oral antikoagülanlar” (YOAK/NOAC) almıştır.

VKA tedavisi, birçok durumda uluslararası normalleştirilmiş oran (International Normalized Ratio, INR) dozu 2,0 ila 3,0 düzeyinde ayarlanması gereken dar terapötik penceresi nedeniyle zor korunan bir dengededir (1).

Antikoagülan ilaç kullanan hastaların yaklaşık beşte biri her yıl kanama geçirir (2). Ayrıca majör kanama komplikasyonları yıllık %1,7 ila %3,4'lük bir oran oluşturmaktadır (3). Yılda tüm VKA kullanıcılarının %0,2 ila %1'i intrakraniyal kanama (ICH) geliştirir (4,5). Başka bir bakış açısıyla, tüm ICH'lerin yaklaşık %20'si antikoagülan kullanımı ile ilişkilidir (4-6). Parry-Jones ve ark. 9 ülkedeki 16 inme kayıt sisteminden ICH ile ilgili tüm hasta verilerini (10 binden fazla hasta) toplamıştır, bu hastaların %17'si VKA kullanmaktadır (7).

Karaciğer hastalığı, VKA dışında tüm dünyada pıhtılaşma bozukluğuna neden olan bir başka önemli faktördür. 2018'de yayınlanan bir makalede Qamar ve ark. çeşitli evrelerde karaciğer hastalığı olan hastalarda artan tromboz ve kanamaya neden olan mekanizmaları bildirmiştir (8). Bu hasta grubunda, birçok farklı mekanizma sonucunda yetersiz pıhtılaşma kaskadı ve klinik olarak belirgin kanama diyatezi ortaya çıkar.

Antikoagülasyon tedavisi alan hastalar her zaman ICH yaşayabilir; bunlar subdural / epidural hematoma, subaraknoid kanama ve intraserebral kanama olarak ortaya çıkabilir. Yakın tarihli bir çalışmada, Tsivgoulis ve ark. NOAC'lerin ve VKA'ların kanama özelliklerini karşılaştırdı ve NOAC-ICH ve VKA-ICH'den sonra ilk üç aydaki fonksiyonel gidişin karşılaştırılabilir olmasına rağmen, NO-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gebze Fatih Devlet Hastanesi Acil Servisi, dr.neslihansuzer@gmail.com

AC-ICH'li hastaların başlangıçta daha küçük hematom hacimlerine ve daha az ciddi akut inme sendromlarına sahip olduğunu gösterdi (9).

Gerner ve ark. Protrombin Kompleks Konsantreleri (Prothrombin Complex Concentrate, PCC) uygulamasının, kan basıncı kontrolünün aksine, NOAC ile ilişkili ICH'de azalmış bir hematom büyümesi oranı ile ilişkili olmadığını yazdı (10). Bu bulguların, faktör Xa inhibitörüyle ilişkili ICH'si olan hastalar için yeni hemostatik tersine çevirme (reversal) stratejilerini araştıran ileri araştırmalara gereksinim olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir.

Antikoagülan tedavi kullanımı, ICH riskinde yaklaşık 10 kat artışa neden olur (11). Diğer bir nokta ise, tüm ICH olgularının yaklaşık beşte birinin antikoagülan ilaçlara bağlı serebrovasküler olaylar (SVO) olduğu tespit edilmiştir (12,13).

Freeman, ICH'nin %40 ila %60 arasında, oldukça yüksek bir ölüm oranına sahip olduğuna dikkat çekmiştir (14). Diğer yazarlar da PCC ve diğer antikoagülan tedavilere rağmen VKA-ICH mortalite oranının düşmediğini belirtmişlerdir (15,16). VKA veya NOAC'ler tarafından tetiklenen ICH, spontan kanamalardan daha fazla genişlemeye eşlik eder ve yüksek ölüm oranları kanama genişlemesinden etkilenebilir.

VKA-ICH tanısı konan hastalarda kanama genişlemesini önlemek, doku hasarını sınırlamak ve gerektiğinde cerrahi müdahaleyi kolaylaştırmak için koagülopatinin acil olarak düzeltilmesi gerekir. Bu hastaların tedavisinde birçok farklı tedavi modalitesi olmasına rağmen, VKA'nın kronik veya akut doz aşımının etkilerini azaltmak için -kombinasyon halinde veya tekil olarak- en sık kullanılan tedavi modaliteleri olarak K vitamini, PCC ve TDP sayılmaktadır.

ABD'de VKA-ICH tedavisinde 3 faktörlü PCC (aktif ve inaktive) ve rFVIIa'nın kullanımı endikasyon dışı (off-label) kullanılabilen seçeneklerdir (11). Bununla birlikte, 2013'ten beri akut majör kanamada VKA-ICH'nin acil geri dönüşü için 4 faktörlü PCC onaylı tedavidir. ABD'de bu endikasyon için onaylanan diğer ürün TDP'dir (17).

Bu makale, varfarin kullanan hastalarda VKA-ICH'nin tedavi ilkeleri ile birlikte klinik özelliklerini vurgulamak için güncel literatürü gözden geçirmeyi ve analiz etmeyi amaçlamaktadır.

## **VKA-ICH'NİN PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Brekelmans ve ark. Hollanda'da VKA tedavisi sırasında kanama ile başvuran ardışık tüm hastaları inceledi (18). Örneklemdeki hastaların ortalama yaşı 74 idi, %54'ü erkekti ve %79'u atriyal fibrilasyon nedeniyle VKA alıyordu. Hastaların çoğu ICH ile başvurmuştu (%41), bunu GI kanama (%36) izlemektedir (Tablo 1).

**Tablo 1: VKA tedavisi alırken majör kanama ile acil servise başvuran hastaların özellikleri**

VKA alırken majör kanama ile başvuran hastaların özellikleri.	Değer-notlar
Ort. yaş	74 (yıl)
E/K oranı	Yaklaşık 1
VKA endikasyonu	Atrial fibrilasyon (%80)
Kanama yeri	ICH ve/veya GIK %80
Tedavi öncesi INR	4
1 aylık mortalite	%5.8 ila %60 (ICH'lılarda diğerlerinden daha yüksek)

Genel ICH kohortlarıyla karşılaştırıldığında, OAC-ICH'li hastalar daha yaşlıdır, daha büyük ICH hacimleri bulunur, daha sık intraventriküler kanama görülür ve daha da önemlisi hematoma ekspansiyonu (HE) sıklığı daha yüksektir; bunların tümü daha da kötü bir prognoza işaret eden belirleyicilerdir (19-21). VKA-ICH olgularında ise, antikoagülasyon durumu tersine çevrilmezse HE, 24 saati aşan uzun süreli olarak ortaya çıkabilir. HE, VKA-ICH'li hastalarda önemli bir ölüm nedenidir. Genel olarak, ICH geçiren her üç hastadan birinde “erken” HE olur ve bu risk VKA-ICH'de iki katına çıkar (22).

### **Hastanın kanaması ne kadar şiddetli?**

Bir hastada bu faktörlerden bir veya birkaçı bulunursa, kanama ‘majör kanama’ olarak kabul edilir.

- Kritik bölgede kanama: ICH, perikardiyal tamponad, hava yolunda hemoraji, epistaksis (posterior), hemotoraks, karın içi / retroperitoneal kanama, majör ekstremita kanamaları
- Hemodinamik instabilite: ortalama arter basıncı <65 mm Hg; idrar çıkışı <0,5 mL/kg/saat
- $\geq 2$  g/dL hemoglobin düşüşüne yol açan belirgin kanama veya  $\geq 2$  Ü paketlenmiş RBC uygulaması

VKA tedavisi sırasındaki kanama atakları dört sınıfa ayrılmıştır. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde şiddetli klinik tablo (çoğunlukla kategori 3) gözlenmiştir (23). Kategori 4, başvuru anında fatal veya buna yakın olayları tanımlar ve hastaların yaklaşık %1 ila %5'ini içerir.

PCC ile tedavi edilen VKA ile ilişkili majör kanamaların klinik seyri, hastaların %50'sinde yukarıda belirtilen kriterler ile şiddet açısından 3 veya 4 olarak kategorize edilmiştir (15).

### **Tedavi İlkeleri:**

ICH yönetiminde antikoagülan etkinin tersine çevrilmesi, ciddi sonuçlarla kesinlikle ilişkili olan HE riskinin hafifletilmesinde kritik rol oynar (19,24-26).

Optimum hemostatik yönetim tartışmalı olsa da, yönetiminde INR'nin normalleştirilmesi esastır (27).

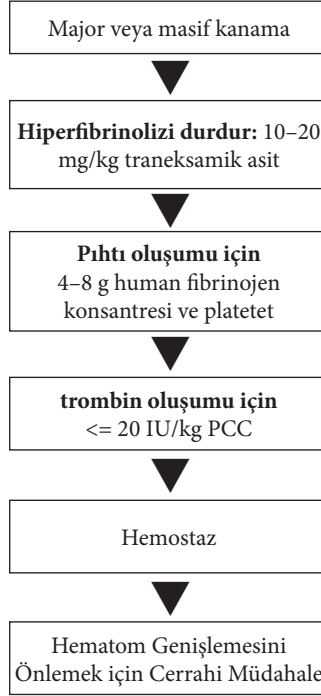
K vitamininin yeterli endojen pıhtılaşma faktörü üretimini başlatması birkaç saat alır. Bu nedenle, PCC ve TDP, K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerini (II, VII, IX, X) hızlı bir şekilde replase edebilmek için, farklı merkezler ve ülkeler arasında değişse de, acil koşullarda yaygın kullanılmaktadır (28).

Dört faktörlü PCC (4 F-PCC) solüsyonu, faktör II, VII, IX ve X'in yanı sıra anti-trombotik faktörler olan proteinler C ve S'yi içerir. 4-F PCC, güncel kılavuzlara göre herhangi bir vücut kısmından VKA kaynaklı majör kanama stratejisinde ana tedavi olarak önerilen aktive olmamış bir ajandır. (29-31). Varfarin etkisinin hızla geri çevirilmesi için sadece 4 faktörlü PCC'ler lisanslanmıştır. Ajan, kan grubu testi gerektirmediği için de avantajlıdır. Liyofilize toz halinde oda sıcaklığında saklanabilir. Dozu INR ve vücut ağırlığına bakarak ayarlanır (32,33).

Bir hasta aktif olarak kanıyorsa veya acil bir invaziv prosedür gerektiriyorsa, örneğin PCC ve IV vitamin K 1 (5-10 mg) gibi K vitaminine bağımlı 4 faktörü içeren plazma kökenli bir pıhtılaşma faktörü konsantresi infüzyonu uygun olacaktır (Şekil 1). PCC uygulaması, VKA ile ilişkili majör kanaması olan hastaların %68 ila %72'sinde etkili hemostaz ile sonuçlanmıştır (15,34). Bu bulgu, mevcut kılavuzlardaki PCC önerileriyle uyumludur (29,35).

Yakın zamandaki bir meta-analizde de 7 çalışmada 594 hasta analiz edilmiş ve araştırmacılar 4-F PCC'nin TDP'ye göre daha fazla hastada INR normalizasyonunu sağladığı, ek bir yan etki riskinin de gösterilemediğini bildirmişlerdir (36).

Vitt ve ark. üç yıllık bir süre içinde VKA-ICH'de koagülopatinin daha hızlı geri çevrilmesini kolaylaştırmak ve standardize etmek için tasarlanmış bir elektronik order setinin etkisini değerlendirdi (37). Order seti kullanımının, görüntüleme ICH'nin tanımlanmasından PCC tedavisine (83'e karşı 45 dakika; p=.02), daha doğru dozlamaya kadar geçen sürede önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirdiler (%29.4'e karşı %92.9; p< .01). Kısacası, VKA-ICH için PCC uygulamasına yönelik bir e-order seti, PCC uygulamasına kadar geçen sürenin kısalmasına ve artan dozlama doğruluğuna eşlik etmiştir.



Şekil 1. Antikoagulan kullanan hastalarda ICH durumunda önerilen yönetim algoritmi

### Tedavide Alternatif Ajanlar:

“Ekstrinsik” pıhtılaşma faktörlerinin herhangi birinin eksikliği, doğrudan K vitamini verilerek tedavi edilebilir. Ajan oral veya parenteral (IV) olarak verilebilir, ivedilik gerektiren durumlarda oral uygulamaya göre daha hızlı başlangıcı nedeniyle 5 ila 10 mg IV K vitamini tercih edilir (30). Bununla birlikte, hekim bununla da koagülopatinin hemen düzelmeyeceğini ve bu nedenle majör kanamaların yönetiminde PCC veya TDP’nin de düşünülmesi gerektiğini akılda tutmalıdır. Tablo 2’de yayınlanmış literatür bilgileriyle TDP ve PCC arasındaki ana farklılıkları gösterilmektedir.

Tablo 2: Yayınlanan verilere göre TDP ve PCC arasındaki farklar

	TDP	PCC
Ne zaman verilir?	Çözülme ve testler sonrasında	Hemen
Kullanım kolaylığı-pratiklik	+	++
Bedel etkinlik	+	++
Etki başlangıcı	Geç	Erken
INR geri çevirme	Yavaş	Daha hızlı

Tablo 2: Yayınlanan verilere göre TDP ve PCC arasındaki farklar (Devamı)

	TDP	PCC
<b>İnfüzyon süresi</b>	Saatler	<20 dak
<b>İnfüzyon hacmi</b>	Büyük	Küçük
<b>Enfeksiyon riski</b>	Ciddi	Minimal
<b>transfusion-related acute lung injury (TRALI) riski</b>	Yüksek	Düşük
<b>Sıvı yüklenmesi riski</b>	Ciddi	Yok
<b>Trombotik olay riski</b>	Minimal	Düşük

TDP çoğunlukla diğer tedavi seçeneklerinden daha kolay ve daha az maliyetlidir. Öte yandan, insandan elde edildiğinden alerjik reaksiyonları tetikleyebilir, enfeksiyon bulaşına yol açabilir veya transfüzyona bağlı akut akciğer hasarına (transfusion related acute lung injury, TRALI) neden olabilir. TDP'ler soğukta saklandığından erime işlemi uzun sürebilir, ayrıca ABO uyumluluk testi gereklidir. Pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonlarını artırmak için yüksek infüzyon hacmi (>1,5 L) ve uzun süreli infüzyon gerekebilir (38). Eby ve ark. K vitamini-ne bağlı faktör düzeylerini kısmen ve geçici olarak replase edebilmek için gerekli olan büyük transfüzyon hacmi (10-20 mL/kg) nedeniyle TDP'nin dezavantajına işaret etmiştir (39).

Bu faktörler, acil durumlarda TDP'nin kullanılabilirliğini sınırlayabilir. Ayrıca, yüksek infüzyon hacmi, böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan hastalar için bir dezavantaj oluşturuyor.

Traneksamik asit (TXA), hemen hemen her tür ICH'nin tedavisinde son yıllarda dikkat çekmiştir. Yakın zamanda Lancet, 2325 katılımcıyla 'Hiperakut Primer İntraSerebral Kanama için Traneksamik asit (TICH-2)' adlı uluslararası bir randomize, plasebo kontrollü, faz 3 üstünlük çalışmasını yayınladı (40). ICH'dan 90 gün sonra erken ölümlerde azalmaya rağmen, fonksiyonel durumun TXA alan hastalar ile plasebo alanlarda anlamlı farklılık göstermediğini bildirdiler. Özetle, TXA'nın şimdiye kadar ICH ile başvuran hastalarda kan kaybını azalttığı veya klinik sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmamıştır.

PCC ve TDP'nin bir meta-analitik karşılaştırmasında, Brekelmans ve ark. 70 yıllık bir dönemde 19 çalışma ve VKA ile ilişkili kanaması olan 2878 hastayı incelemiştir (18). PCC ve TDP ile tedavi edilen hastaların ortalama ölüm oranları istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p=0.73).

2015 yılında yayınlanan bir Cochrane makalesinde yazarlar, kanıtlanmış bir mortalite yararı olmamasına karşın, PCC'nin TDP transfüzyonuna ihtiyaç duy-

madan VKA'nın neden olduğu koagülopatiyi tersine çevirme olasılığını gösterdiğini bildirdiler (41). Benzer şekilde, çok uluslu bir kayıt çalışmasında Parry-Jones ve ark. TDP ve PCC kombinasyonunun, VKA-ICH geri çevirilmesinde en düşük vaka ölümüyle ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır (7).

2010 yılında Woo ve ark. şiddetli ICH olgularında varfarin koagülopatisinin geri çevrilmesinde üç yöntemin - TDP, aktive faktör VIIa ve PCC'nin güvenlik ve etkinliğini karşılaştırdı (42). Varfarin etkisini hızlı geri çevirmek için Vit K'ya ek olarak, FVIIa ve PCC, TDP'den daha etkili görünmektedir. FVIIa veya PCC, çevirme için makul seçeneklerdir, ancak FVIIa çok daha pahalıdır ve INR geri tepme (rebound, tekrar yükselme) riski daha yüksektir.

Steiner ve ark. 2009 ve 2015 yılları arasında VKA-ICH tedavisinde PCC ve TDP'nin çok merkezli randomize prospektif bir çalışmasını yürütmüştür (27). VKA-ICH'li hastalarda, 4-F PCC, INR'yi normalleştirme açısından TDP'den üstün görünmektedir ve daha iyi INR normalizasyonu, daha küçük HE ile ilişkilendirilmiştir. Post-hoc analizde, ilaç infüzyonunun başlamasından 30 dakika sonra, PCC grubundaki 26 hastanın 17'sinde (%65) INR 1.2 veya daha düşüktü, ancak TDP grubundaki 19 hastanın hiçbirinde değildi. Bu veriler, VKA-ICH'de TDP yerine PCC kullanımını destekledi.

**Yan etkiler ve güvenlik:** Trombotik olaylar, tedavinin ana istenmeyen etkileri olarak bilinir ve yüksek dozda PCC verilen hastalarda arttığı bildirilmiştir (43). Birçok çalışmada trombotik komplikasyon oranlarının %4 ile %6,2 aralığında olduğu bildirilmiştir (18,32,34,44,45).

2016 yılında Steiner ve ark. TDP ve PCC'yi tromboembolik olaylar ve ters tedavinin diğer istenmeyen etkileri açısından karşılaştırdı (27). 3 gün içinde üç tromboembolik olay (biri TDP grubunda ve ikisi PCC grubunda) ve 12. günden sonra altı olay meydana geldi. 26 hastada 43 ciddi advers olay (TDP grubunda 20 ve PCC grubunda 23) meydana geldi. Altı ciddi advers olayın TDP ile ilişkili (dört hematoma genişlemesi, bir anafilaktik reaksiyon ve bir iskemik inme vakası) ve iki PCC ile ilişkili (iskemik inme ve pulmoner emboli) olduğu bildirildi.

Bir meta-analizde, PCC'nin %0 ila 18'inde (ortalama %2,5) ve TDP alanların %6,4'ünde trombotik komplikasyonlar kaydedilmiştir (18).

**Dozlama sorunları:** Farklı markalar tarafından kullanılan PCC formülasyonlarının ana dezavantajlarından biri, standardizasyon sorunları olabilir. Farklı PCC kaynakları, faktör IX seviyelerine göre standardize edilmiştir. Öne çıkan sorunlardan biri, sonuçlar üzerindeki etkisi net olarak belirlenmemiş olan bileşimsel farklılıklarıdır (46). Üç faktörlü PCC bileşiklerinin VKA kaynaklı koagülopati tedavisinde daha az etkili olduğu düşünülmektedir (47).

4F-PCC'nin dozlama ilkeleri bazal INR'ye göre ayarlanır. Örneğin, hastanın INR'si 2 ile 4 arasındaysa, INR'yi normalleştirmek için muhtemelen 25 ünite/kg yeterli olacaktır. INR 6'nın üzerindeyse, 50 ünite/kg gerekli olacaktır. Varfarinin geri çevrilmesi için maksimum doz 5.000 ünite'dir (100 kg vücut ağırlığı için).

VKA-ICH ile ilgili 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada Abdoellakhan ve ark. hematoma büyümesini sınırlamak amacıyla INR'yi 1,5'in altına düşürmek için PCC tedavisi uygulamıştır (48). PCC dozlamasını kolaylaştırmak için bu hastane yakın zamanda vücut ağırlığına, bazal ve hedef INR'ye dayalı değişken bir dozdan ICH için sabit 1000 IU PCC dozlama protokolüne geçmiştir. Öncesi ve sonrası (pre- post) tasarımında, VKA tedavisi alırken ICH ile başvuran hastalarda sabit dozlama stratejisiyle INR  $\leq$  1.5'e başarılı bir şekilde ulaşılmasını PCC'nin değişken dozlama stratejisiyle karşılaştırdılar. Sabit doz protokolünün, 1.5'in altındaki hedef INR'ye ulaşmak için daha sık ek PCC infüzyonları gerektirdiğini bildirdiler.

2022 tarihli bir meta-analitik çalışmada ise sabit dozlama stratejisiyle daha düşük mortalite oranı (RR= 0.65, 95% CI 0.47 to 0.9, p= 0.009), daha hızlı uygulama, hedef INR'ye daha hızlı ulaşım kaydedilmiştir (49). Bu arada tromboembolik olaylarda anlamlı artış olmamıştır.

## SONUÇ

Varfarin gibi VKA grubundaki ajanlar tüm dünyada, özellikle de Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde hem tedavi amacıyla hem de kaza ile alımlar sonucunda koagulopatiye yol açabilmektedir. VKA kullanımına bağlı ortaya çıkan VKA-ICH yönetimi, kaynaklara ve hastaların durumuna göre uyarlanması gereken K vitamini, PCC veya TDP uygulaması yoluyla K vitamini antagonizmasının hızlı bir şekilde geri çevrilmesini içerir. VKA-ICH'yi geri çevirmek için uzun süredir PCC kullanılmaktadır. PCC'nin TDP'ye göre çözülmeye veya cross-match işlemine gerek kalmadan pratik kullanım gibi avantajları vardır. PCC'nin olumsuz ve istenmeyen etkileri, VKA-ICH hastalarında ajanın yararlarından daha ağır basmaz.

## KAYNAKLAR

1. Jonas DE, Bryant Shilliday B, Laundon WR, et al. Patient time requirements for anticoagulation therapy with warfarin. *Med Decis Making*. 2010;30:206–216.
2. R. Sarode, K. Matevosyan, R. Bhagat, C. Rutherford, C. Madden, and J. E. Beshay. Rapid warfarin reversal: A 3-factor prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa cocktail for intracerebral hemorrhage: *J Neurosurg*. 2012;116,3:491–497.
3. S. Schulman, R. J. Beyth, C. Kearon, M.N. Levine. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition), *Chest*, 2008. 133(6):257S–298S.
4. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*. 2005;36:1588–93.



5. Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands. *Stroke*. 2014;45:268–70.
6. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:116–21.
7. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2015;78(1):54–62.
8. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71 (19): 2162-2175.
9. Tsigoulis G, Wilson D, Katsanos AH, et al. Neuroimaging and clinical outcomes of oral anti-coagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018;84(5):694-704.
10. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al; RETRACE II (German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage II) Investigators. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):186-196.
11. Le Roux P, Pollack CV, Milan M, Schaefer A. Race against the clock: Overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage *J Neurosurg (Suppl)* 121:1–20, 2014.
12. Bechtel BF, Nunez TC, Lyon JA, et al. Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: a structured literature review. *Int J Emerg Med*. 2011;4(1):40.
13. Flaherty ML, Adeoye O, Sekar P, et al. The challenge of designing a treatment trial for warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:1738–1742.
14. Freeman WD, Aguilar MI. Management of warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:271–90.
15. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, et al. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2993–2996.
16. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012;43:1812–1817.
17. US Food and Drug Administration. FDA approves Kcentra for the urgent reversal of anticoagulation in adults with major bleeding. April 29, 2013. Available at: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Pressannouncements/ucm350026.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Pressannouncements/ucm350026.htm).
18. Brekelmans MPA, Ginkel KV, Daams JG, Hutten BA, Middeldorp S, Coppens M. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(1):118-129.
19. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63:1059–64.
20. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313:824–36.
21. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008; 71(14):1084–9.
22. Brouwers HB, Chang Y, Falcone GJ, et al. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol* 2014;71:158–164.
23. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol*. 2012;259:212–224.
24. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:170–6.
25. Kuramatsu JB, Sembill JA, Huttner HB. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2019;23(1):206. Published 2019 Jun 6. doi:10.1186/

s13054-019-2492-8

26. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1175–81.
27. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016;15(6):566–73.
28. Neal M, Crowther M, Douketis J, et al. Reversal of vitamin K antagonist-associated coagulopathy: a survey of current practice. *Thromb Res* 2008;122:864–866.
29. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin –fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311–24.
30. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S
31. Hörer T, DuBose JJ, Rasmussen TE, White JM. Editors. Endovascular Resuscitation and Trauma Management; Bleeding and Haemodynamic Control. Springer Nature Switzerland AG 2020
32. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Siegal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016;116(5):879–890.
33. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):3042–3067.
34. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234–43.
35. Morgenstern LB, Hemphill JC III, Anderson C, et al. 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.
36. Pagano MB, Foroutan F, Goel R, et al. Vitamin K antagonist reversal strategies: Systematic review and network meta-analysis from the AABB. *Transfusion*. 2022;62(8):1652–1661. doi: 10.1111/trf.17010.
37. Vitt JR, Do LV, Shah NH, Fong G, Nguyen NY, Kim AS. Before-After Study of an Electronic Order Set for Reversal of Vitamin K Antagonist-Associated Intracerebral Hemorrhage. *Neurohospitalist*. 2018;8(1):18–23. doi:10.1177/1941874417714706
38. Di Fusco SA, Lucà F, Benvenuto M, et al. Major bleeding with old and novel oral anticoagulants: How to manage it. Focus on reversal agents. *Int J Cardiol*. 2018;268:75–79.
39. Eby CS. Bleeding and Vitamin K Deficiency. In: Teruya J. Management of Bleeding Patients. Springer International Publishing Switzerland 2016.
40. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. TICH-2 Investigators. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018 May 26;391(10135):2107–2115.
41. Johansen M, Wikkelsø A, Lunde J, Wetterslev J, Afshari A. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:Cd010555.
42. Woo CH, Patel N, Conell C, et al. Rapid Warfarin Reversal in the Setting of Intracranial Hemorrhage: A Comparison of Plasma, Recombinant Activated Factor VII, and Prothrombin Complex Concentrate. *World Neurosurg*. 2014;81(1):110–5.
43. Dager WE. Using prothrombin complex concentrates to rapidly reverse oral anticoagulant effects. *Ann Pharmacother* 2011;45:1016–20.
44. Joseph R, Burner J, Yates S, Strickland A, Tharpe W, Sarode R. Thromboembolic outcomes after use of a four-factor Prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal in a

- real-world setting. *Transfusion (Paris)*. 2015;56:799–807.
45. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates–evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15:201.
  46. Sadeghi N, Kahn D, Cunanan J, et al. Compositional differences in commercially available prothrombin complex concentrates. *Blood* 2012;120.
  47. Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? *Thromb Res* 2012;130:833–40.
  48. Abdoellakhan RA, Miah IP, Khorsand N, Meijer K, Jellema K. Fixed Versus Variable Dosing of Prothrombin Complex Concentrate in Vitamin K Antagonist-Related Intracranial Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Neurocrit Care*. 2017;26(1):64–69.
  49. Mohammadi K, Yaribash S, Sani MA, Talasaz AH. Efficacy and Safety of the Fixed-Dose Versus Variable-Dose of 4-PCC for Vitamin K Antagonist Reversal: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(3):533–546. doi: 10.1007/s10557-021-07192-0.