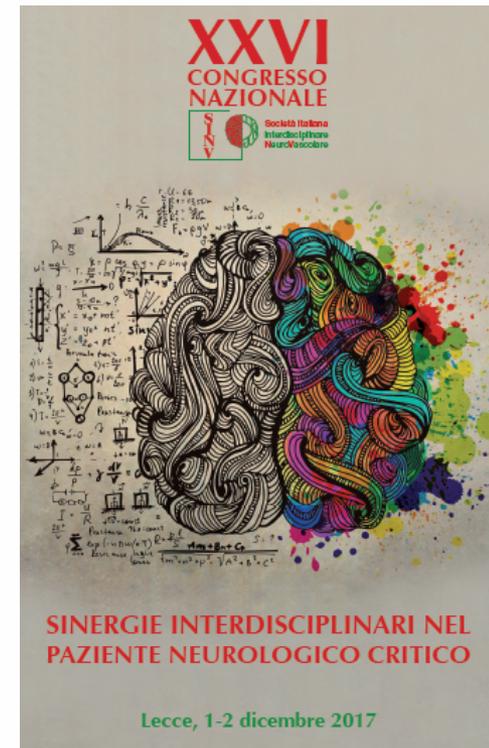




# Attualizzazione dei NAO: i traumi cranici e le emorragie cerebrali in soggetti in trattamento anticoagulante

**L. Coppo**  
**T. Fleetwood**



**Raccomandazione 11.5.d****Forte a favore****Grado A**

---

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV in pazienti che non assumevano terapia antitrombotica è raccomandato l'impiego di anticoagulanti orali (NAO o AVK)\*.

**Raccomandazione 11.5.f****Forte a favore****Grado A**

---

In caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FANV è raccomandato l'utilizzo dei NAO per la loro almeno uguale efficacia e per la loro maggiore sicurezza in confronto alla terapia con anticoagulanti AVK\*.

## **Gli attori:**

- **Dabigatran**

- **Rivaroxaban**

- **Apixaban**

- **Edoxaban**

- .....

**Cosa ci dicono i grandi studi...**

**•ROCKET-AF**

**•XANTUS**

**•ARISTOTLE**

**•AVERROES**

**•RE-LY**

**•RELY-ABLE**

**Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET-AF study).**

N Engl J Med. 2011

“ There was no significant between-group difference in the risk of major bleeding, although intracranial and fatal bleeding occurred less frequently in the rivaroxaban group. “

	<b>Rivaroxaban (N=7111)</b>	<b>Warfarin (N=7125)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<b>Major bleeding (N)</b>	395	386	1.04 (0.96- 1.11)	0.58 <i>x</i>
<b>Intracranial haemorrhage (N)</b>	55	84	0.67 (0.47- 0.93)	<b>0.02</b> * ✓

**XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation.**

Eur Heart J. 2016

“ XANTUS is the first international, prospective, observational study to describe the use of rivaroxaban in a broad NVAF patient population. Rates of stroke and major bleeding were low in patients receiving rivaroxaban in routine clinical practice. “

Rivaroxaban (N=6784):

- major bleeding (N): 128
- intracranial haemorrhage (N): 26

## **Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation (AVERROES study).**

N Engl J Med. 2011

“ In patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonist therapy was unsuitable, apixaban reduced the risk of stroke or systemic embolism without significantly increasing the risk of major bleeding or intracranial hemorrhage. “

	<b>Apixaban (N=2808)</b>	<b>Aspirin (N=2791)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<b>Major bleeding (N)</b>	44	39	1.13 (0.74- 1.75)	0.57 <i>x</i>
<b>Intracranial haemorrhage (N)</b>	11	13	0.85 (0.38- 1.90)	0.69 <i>x</i>

## **Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ARISTOTLE study).**

N Engl J Med. 2011

“ In patients with atrial fibrillation, apixaban was superior to warfarin in preventing stroke or systemic embolism, caused less bleeding, and resulted in lower mortality. “

	<b>Apixaban (N=9088)</b>	<b>Warfarin (N=9052)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<b>Major bleeding (N)</b>	327	462	0.69 (0.60-0.80)	<b>&lt;0.001 * ✓</b>
<b>Intracranial haemorrhage (N)</b>	52	122	0.42 (0.30-0.58)	<b>&lt;0.001 * ✓</b>

## **Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (RE-LY study).**

N Engl J Med. 2009

“ In patients with AF, dabigatran given at a dose of 110 mg was associated with rates of stroke and systemic embolism that were similar to those associated with warfarin, as well as lower rates of major hemorrhage. Dabigatran administered at a dose of 150 mg, as compared with warfarin, was associated with lower rates of stroke and systemic embolism but similar rates of major hemorrhage. “

	<b>Dabigatran 110 mg (N=6015)</b>	<b>Warfarin (N=6022)</b>	<b>Relative Risk (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<b>Major bleeding (N)</b>	322	397	0.80 (0.69-0.93)	<b>0.003</b> * ✓
<b>Intracranial haemorrhage (N)</b>	27	87	0.31 (0.20-0.47)	<b>&lt;0.001</b> * ✓

	<b>Dabigatran 150 mg (N=6076)</b>	<b>Warfarin (N=6022)</b>	<b>Relative Risk (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<b>Major bleeding (N)</b>	375	397	0.93 (0.81-1.07)	0.31 X
<b>Intracranial haemorrhage (N)</b>	36	87	0.40 (0.27-0.60)	<b>&lt;0.001</b> * ✓

**The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study.**

Circulation. 2013

“ During 2.3 years of continued treatment with dabigatran after RELY, there was a higher rate of major bleeding with dabigatran 150 mg twice daily in comparison with 110 mg, and similar rates of stroke and death. “

	<b>Dabigatran 150 mg (N=2508)</b>	<b>Dabigatran 110 mg (N=2511)</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>95% CI</b>
<b>Major bleeding (N)</b>	238	190	<b>1.26</b> ✓	1.04-1.53
<b>Intracranial haemorrhage (N)</b>	21	16	1.31	0.68-2.51

**Il rate annuo di emorragia intracranica** è di circa 0.3-0.6% nei pazienti in TAO e **0.1-0.2%** nei pazienti in terapia con NAO.

La terapia con NAO è stata associata a una riduzione del rischio di emorragia intracranica del **50%** circa.  
(Steiner, Stroke 2017)

L'azione scoagulante della TAO può essere facilmente valutata tramite l'INR.

Valutare l'attività dei NAO non è altrettanto semplice...

Dabigatran influenza maggiormente l'**aPTT**, mentre Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban il **PT**. Tuttavia l'effetto su tali valori è dipendente dal reagente utilizzato (Steiner, Stroke, 2017)

Alternative:

- tempo di trombina (TT) — Dabigatran
  - ecarin clot time (ECT) — Dabigatran
  - anti-Xa assay — Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
- ...ancora poco accessibili!

Antidoti...

- aspecifici → complesso protrombinico concentrato
- specifici → Idarucizumab, Aripazina/“antidoto universale” (non ancora approvato)

**Idarucizumab for Dabigatran Reversal (RE-VERSE AD study).**

N Engl J Med. 2015

“ Idarucizumab completely reversed the anticoagulant effect of dabigatran within minutes. “

12 case reports finora pubblicati (tra cui):

**Systemic Thrombolysis for Ischemic Stroke after Antagonizing Dabigatran with Idarucizumab - A Case Report.**

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016

“ After administration of the monoclonal antibody fragment idarucizumab, the anticoagulative effects of dabigatran were efficiently antagonized and application of alteplase was safe and feasible in our patient. “

# Problemi in Neurologia da NAO

Traumi cranici

Emorragie cerebrali

Traumi cranici

Emorragie cerebrali

Ictus ischemico

Rachicentesi



Quando riprendo  
la terapia AC?

# **Quando riavviare il NAO dopo uno stroke emorragico?**

## **Sintesi 11.5.d**

---

In caso di ictus emorragico in pazienti con FANV il trattamento anticoagulante orale, preferibilmente condotto con NAO per il miglior profilo di sicurezza in questa tipologia di pazienti, va iniziato o ripreso non appena possibile.

Per la ripresa del trattamento anticoagulante in pazienti con pregressa emorragia cerebrale va tenuto conto che:

A) il rischio emorragico è del 2,1%- 3,7 % annuo.

B) la ripresa della terapia anticoagulante aumenta il rischio di sanguinamento cerebrale di cinque volte ma riduce il rischio di eventi ischemici del 90%.

# Quando riavviare il NAO dopo uno stroke emorragico?

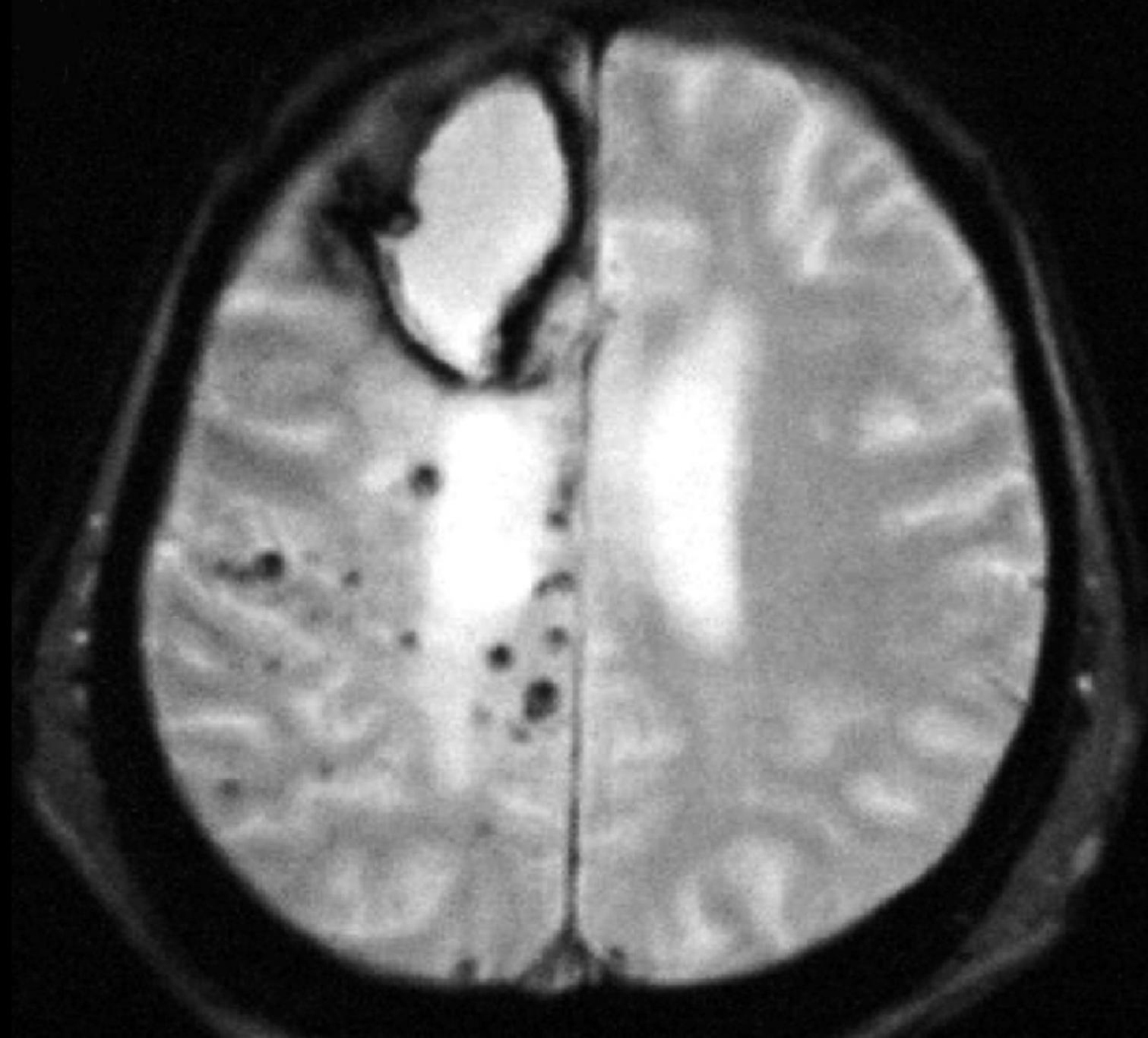
- Controindicazioni assolute alla ripresa della TAO: emorragia lobare correlabile ad angiopatia amiloidea
- Ripresa della TAO dopo tre settimane: nel paziente a rischio tromboembolico elevato per:  $CHA_2DS_2-VASc \geq 5$  o  $CHADS_2 \geq 4$ , protesi valvolare meccanica mitralica, trombosi delle camere cardiache, tromboembolismo venoso e arterioso < 30 giorni
- Ripresa della TAO dopo la trentesima settimana: pazienti ad alto rischio emorragico per: microbleeds multiple alla RM-gradient ECHO, leucoaraiosi, emorragie lobari non correlabili ad angiopatia amiloidea
- In tutti gli altri casi ripresa della TAO tra la decima e la trentesima settimana.



# RIPRESA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOPO EMORRAGIA CEREBRALE

emorragie cerebrali profonde talora definite anche come “a sede tipica”,

è necessario uno stretto controllo dell'eventuale ipertensione arteriosa (con proporzionale riduzione di rischio di recidiva) e la terapia anticoagulante può essere ripresa a 14 giorni dall'evento acuto (anche se taluni ritengono più prudente attendere 10 settimane)

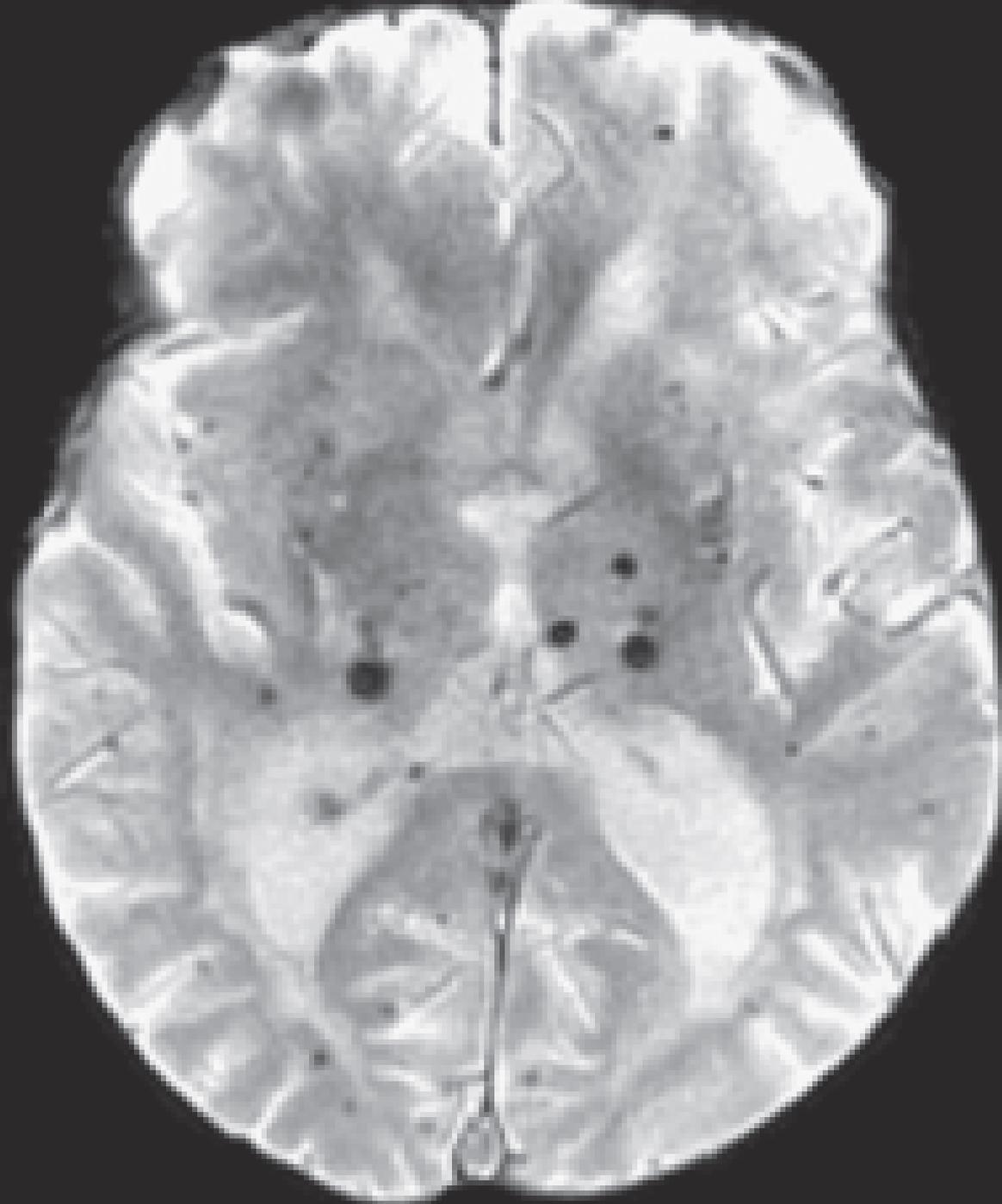


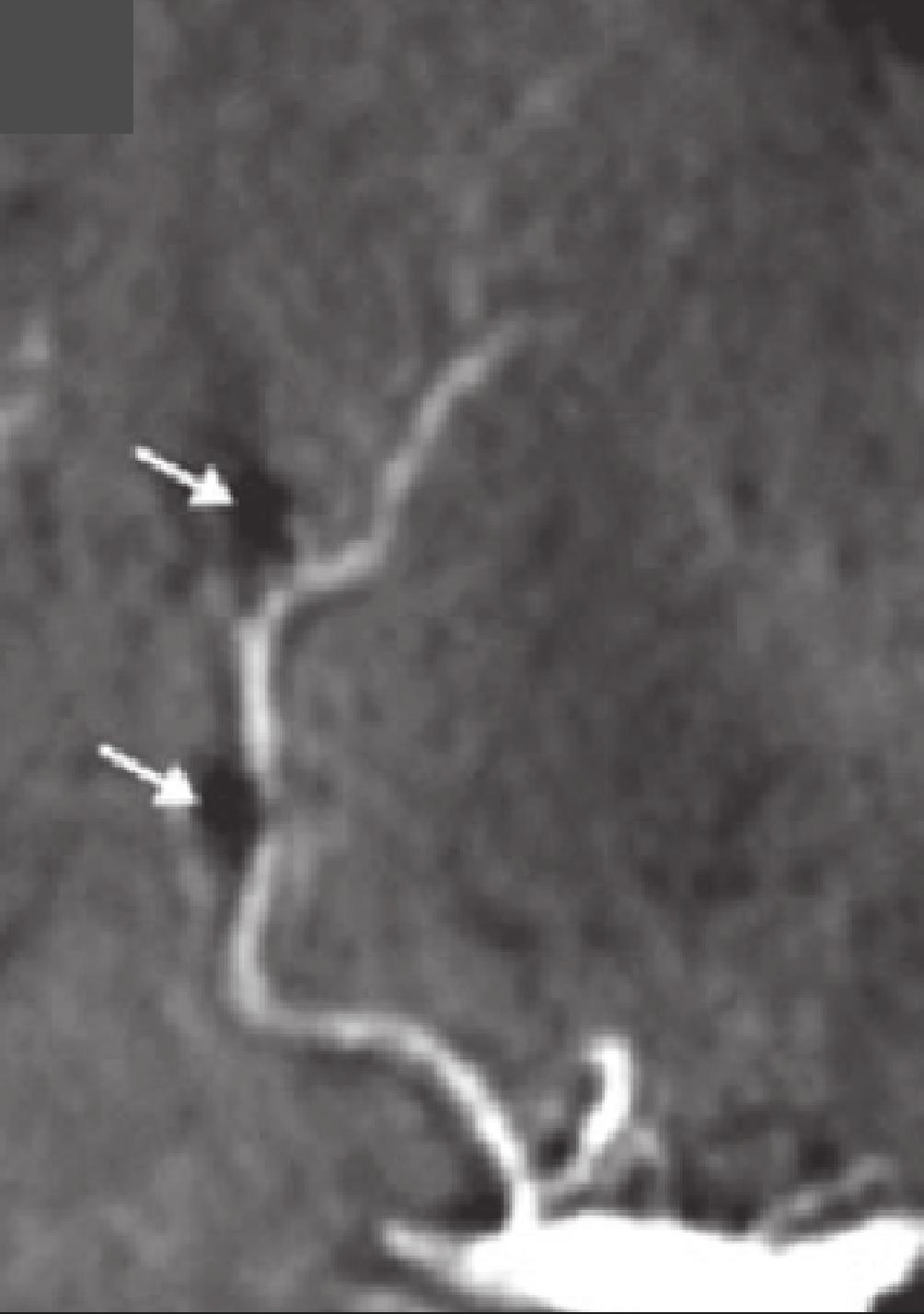
# RIPRESA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOPO EMORRAGIA CEREBRALE

emorragie cerebrali lobarie talora definite anche come “a sede atipica”,

è fortemente sconsigliata la ripresa o l'inserimento di terapia anticoagulante, persino in presenza di sorgenti emboliche, stante l'alto rischio di recidiva (22% a 2 anni in soggetti non trattati)







microemorragie e  
vaso perforante

S.J. van Veluw et al.

2014

# RIPRESA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE DOPO EMORRAGIA CEREBRALE

Pur se reperti di **leucoaraiosi** associati a reperti RM di **microsanguinamenti** rappresentino un fattore di rischio indipendente per emorragie cerebrali,

i dati disponibili indicano un utilizzo di TAO senza restrizioni.

Non vi sono dati sufficienti per i tre nuovi anticoagulanti orali, per cui si possono solo estrapolare le indicazioni di cui sopra, adattando eventualmente i dosaggi

Situazione	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Fase acuta	Sospendere Rapida normalizzazione dell'INR (vit. K 10mg EV, PCC, rFVIIa) Mantenere PAs < 140 mmHg	Sospendere Somministrare carbone attivo se < 2 ore dall'ultima assunzione Somministrare 30–50 U/kg di PCC EV Mantenere PAs < 140 mmHg Se possibile valutare la concentrazione del farmaco	Sospendere Somministrare carbone attivo se < 2 ore dall'ultima assunzione Somministrare 30–50 U/kg di PCC EV Mantenere PAs < 140 mmHg Se possibile valutare la concentrazione del farmaco	Sospendere Somministrare carbone attivo se < 3 ore dall'ultima assunzione Somministrare 30–50 U/kg di PCC EV Mantenere PAs < 140 mmHg Se possibile valutare la concentrazione del farmaco
Incremento precoce		Considerare la somministrazione di aPCC o di rFVIIa		
Profilassi embolie	<p>Considerare:</p> <p>eparina 36-72 ore dopo normalizzazione dell'INR, obiettivo aPTT 1.5 – 2 volte necessaria accurata monitorizzazione della terapia con aPTT</p> <p>oppure</p> <p>EBPM a dose profilattica / terapeutica in base a caratteristiche cliniche necessaria accurata monitorizzazione della dose pro-Kg</p>			
Emorragia sub-aracnoidea	Se rottura di aneurisma, procedere a intervento neurochirurgico dopo avere normalizzato i parametri dell'emostasi			
Ripresa terapia	<p>Se emorragie cerebrali profonde ripresa di terapia anticoagulante non prima di 14 giorni dall'evento acuto (eventuale uso di profilassi eparinica)</p> <p>Se emorragie cerebrali lobarie fortemente sconsigliati la ripresa o l'inserimento di terapia anticoagulante</p>			

The image shows four human skulls, each with several large, circular holes drilled into the top of the cranium. The skulls are arranged in a 2x2 grid. The top two skulls are shown from a superior view, while the bottom two are shown from an inferior view. The background is a solid, warm brown color. A black rectangular box with white text is centered over the skulls.

Cos'è un trauma cranico?

- Per definizione si intende con il termine di trauma cranico un urto della scatola cranica che determini tumefazione e dolore in sede di impatto.
- Possono però verificarsi danni cerebrali (tutti tranne fratture ed ematomi extradurali) per brusche accelerazioni o decelerazioni o rotazioni della testa in assenza di impatto, purché abbiano procurato una perdita di conoscenza.

Classificazione		Clinica	
(US)	(Piemonte)	(US)	(Piemonte)
Mild 0	Minore o Lieve 0	GCS 15 no perdita di coscienza no amnesia post-traumatica no segni focali o lesioni penetranti no fattori di rischio	anche: no cefalea ingravescente no vomito
Mild 1	Minore o Lieve 1	GCS 15 perdita di coscienza (<30') oppure amnesia post-traumatica (<60') no fattori di rischio	oppure anche: cefalea ingravescente vomito
Mild 2	Minore o Lieve 0 a rischio	GCS 15 con fattori di rischio	GCS 15 no perdita di coscienza no amnesia no cefalea ingravescente no vomito con fattori di rischio
	Minore o Lieve 1 a rischio		GCS 15 perdita di coscienza oppure amnesia oppure cefalea ingravescente oppure vomito con fattori di rischio
Mild 3	Minore o Lieve 2	GCS 13 – 14 perdita di coscienza (<30') oppure amnesia post-traumatica (<60') con o senza fattori di rischio	GCS 13 – 14 con o senza fattori di rischio
Moderate	Medio	GCS 9 – 12	GCS 8 – 12
Severe	Grave	GCS < 9	GCS < 8
Critical	Critico	GCS 3 – 4 areflessia pupillare risposta motoria assente o in	GCS 3 – 4

## I fattori di rischio sono rappresentati da condizioni di aumentato rischio

- di emorragie (etilismo cronico, coagulopatie, soggetti in trattamento con anticoagulanti - eparina, AVK o NAO, da inserire anche soggetti in trattamento con clopidogrel per rischio di emorragie precoci)

e/o

- di tardivo deterioramento neurologico non facilmente riconoscibile (tossicodipendenti, dementi, psicotici, pazienti con pregressi interventi neurochirurgici).

# TAO/NAO - traumi cranici

- chiedere a tutti i soggetti se utilizzano farmaci anticoagulanti
- eseguire INR a tutti i soggetti che utilizzano farmaci anticoagulanti orali
- Tutti questi soggetti devono essere sottoposti a TAC cranio urgente ed osservazione neurologica
- Se la TAC evidenzia un'ematoma intracranico è necessario correggere immediatamente l'INR
- Nei casi complessi (comorbidità – coagulopatie) è indicata consulenza con esperto della coagulazione

Adults presenting to emergency department who have sustained a head injury

Are any of the following risk factors present?\*

- GCS <13 on initial assessment
- GCS <15 at 2 hours after injury on assessment in emergency department
- Suspected open or depressed skull fracture
- Any sign of basal skull fracture
- Post-traumatic seizure
- Focal neurological deficit
- More than one episode of vomiting since head injury

Yes

No

Perform CT head scan within 1 hour of risk factor being identified

Provisional written radiology report should be available within 1 hour of CT taking place

Perform CT head scan within 8 hours of head injury

Current warfarin treatment?†

Yes

No

Is there loss of consciousness or amnesia since head injury?

Yes

No

No imaging or further imaging required

Are any of the following risk factors present?\*

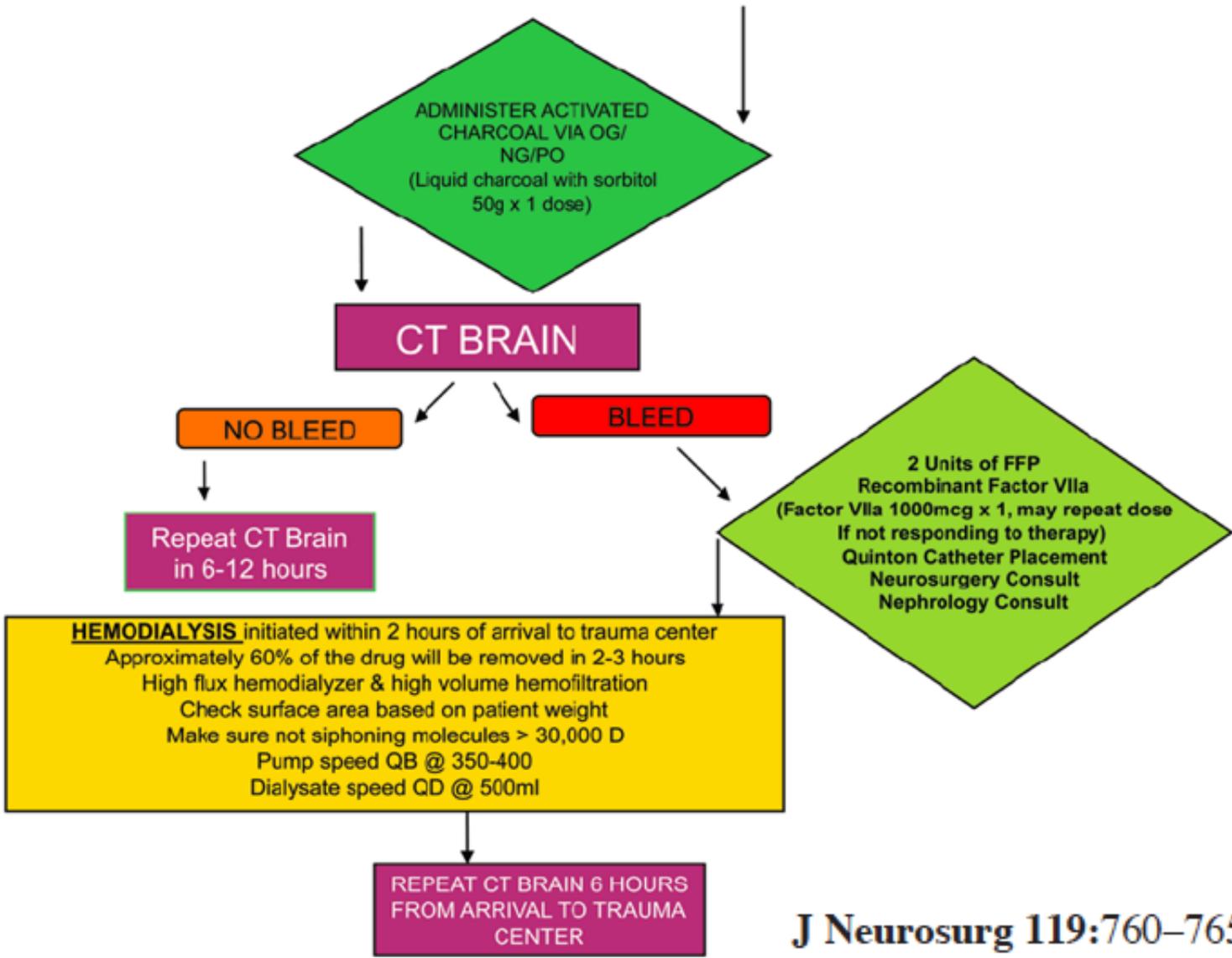
- Age ≥65 years
- History of bleeding or clotting disorder
- Dangerous mechanism of injury (pedestrian or cyclist struck by motor vehicle or fall from height of >1 metre or 5 stairs)
- >30 minutes retrograde amnesia of events immediately before head injury

Yes

**BMJ 2014**

# Dabigatran bleed risk with closed head injuries: are we prepared?

## DABIGATRAN REVERSAL GUIDELINE FOR CLOSED HEAD INJURY



# Grado 0 a rischio

- osservazione per almeno 24 ore per i soggetti in terapia con anticoagulanti (12 ore per gli altri)
- TAC encefalo al momento dell'accettazione per i soggetti in terapia con anticoagulanti o clopidogrel (entro le 6 ore per gli altri) 
- per i soggetti in terapia con anticoagulanti se TAC negativa ripetizione TAC encefalo dopo 24 ore di osservazione e quindi se nuovamente negativa dimissione
- se TAC encefalo positiva per la presenza di ematomi ricovero in neurochirurgia
- per i soggetti in terapia con clopidogrel se TAC negativa 24 ore di osservazione e quindi, in assenza di variazioni cliniche, dimissione

<b>Farmaco</b>	<b>Comportamento</b>	<b>TAC</b>
	<i>chiedere a tutti i soggetti colpiti da trauma cranico se utilizzano farmaci anticoagulanti.</i>	
<i>AVK</i>	<i>eseguire INR urgente osservazione 24 ore proseguire la terapia salvo complicanze ricoagulazione se emorragie</i>	<i>al momento dell'accettazione e dopo 24 ore</i>
<i>NAO: Dabigatran</i>	<i>somministrare carbone liquido con sorbitolo prima ancora di sottoporre il soggetto a TAC osservazione 24 ore riprendere la terapia dopo la seconda TAC salvo complicanze ricoagulazione se emorragie</i>	<i>al momento dell'accettazione e dopo 6 – 12 ore</i>
<i>NAO: Rivaroxaban</i>	<i>osservazione 24 ore proseguire la terapia salvo complicanze ricoagulazione se emorragie</i>	<i>al momento dell'accettazione e dopo 12 – 24 ore</i>
<i>NAO: Apixaban</i>	<i>non vi sono dati: comportamento come per rivaroxaban?</i>	<i>non vi sono dati: comportamento come per rivaroxaban?</i>
<i>Clopidogrel</i>	<i>osservazione 24 ore proseguire la terapia salvo complicanze emorragiche</i>	<i>al momento dell'accettazione</i>
<i>AVK e NAO</i>	<i>necessario mantenere un sistema di sorveglianza (modelli informativi con istruzioni comprensibili) domiciliare per i primi 8 giorni dopo il trauma</i>	











Traumi cranici

Emorragie cerebrali

**Ictus ischemico**

Rachicentesi



Quando posso  
fare la  
trombolisi?

# TROMBOLISI SISTEMICA

è praticabile trombolisi sistemica se:

- INR non  $> 1.7$  e PT non  $> 15''$ ,  
possibile correzione farmacologica
- il soggetto non assume dabigatran  
rivaroxaban od apixaban
- rispetta gli altri criteri di inclusione e di  
esclusione per trombolisi

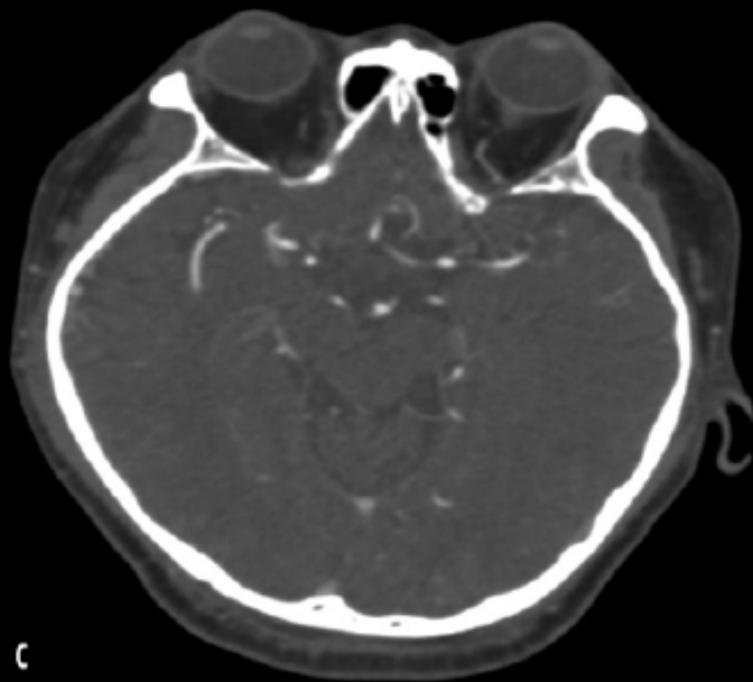


a

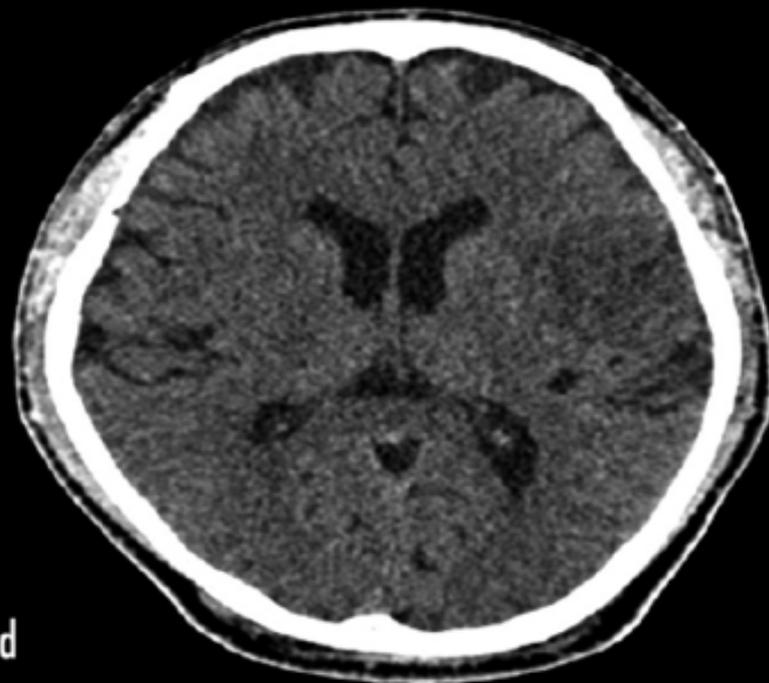


b  
PTAL SENSATION 16

A57



c



d

# Trombolisi - NAO

## APIXABAN : pazienti sottoposti a trombolisi

Età/sexo	Dose (mg)	Tempo da ultima dose (h)	Coagulazione	Tempo ictus - R-TPA (min)	Esito
74 M	10	8.5	PT, PTT, PLTS, fibrinogeno normali	270	Migliorato

## DABIGATRAN: pazienti sottoposti a trombolisi

Età/sexo	Dose (mg)	Tempo da ultima dose (h)	APTT (sec)	Tempo ictus - R-TPA (min)	Esito/ref
51 M	150 x 2	9.8	26.4	120	Migliorato/4
73 M	110 x 2	7	38	153	Migliorato/7
64 M	150 x 2	10	37.1	205	Migliorato/2
62 M	110 x 2	3	37.1	190	Emorragia fatale/4
46 F	110 o 150 x 2	7	34.8	270	Migliorato/3
76 F	220	15	30.6	120	Migliorato/8
78 F	110 x 2	10	39.1	105	Migliorato/4
72 M	110 x 2	7	39.1	160	Migliorato/4
79 M	110 x 2	10	37.1	113	Migliorato/4
61 M	150 x 2	10	normale	180	Migliorato/1
67 M	150 x 2	?	28	120	Emorragia fatale/5
77 F	150 x 2	?	20	90	Migliorato/6

## RIVAROXABAN: pazienti sottoposti a trombolisi

Età/sexo	Dose (mg)	Tempo da ultima dose (h)	Coagulazione	Tempo ictus - R-TPA (min)	Esito/Ref
79 F	20	15 - 17	Anti-fattore X attivato spec 25	185	Migliorato/7
76 F	15	5 e ¾	INR 1.51 PTT normale	210	Remissione/10
71 M	?	4	INR e aPTT normali	?	Migliorato/4
83 M	15	21	APTT 41.9 INR 1.41 Anti-fattore X attivato spec assente	210	Migliorato/5
74	20	18	Anti-fattore X attivato spec 10	> 45	Migliorato/8
78	20	22	[rivaroxaban] 67	> 50	Infarto rosso Migliorato/8
80 M	20	24	INR 1.8 aPTT 29.4	135	Ematuria Migliorato/6
80 M	10	6	INR 2.03 aPTT 46	165	Migliorato/9
81 M	20	24 - 26	INR e aPTT normali	195	Infarto rosso Migliorato/2
61 M	20	8	Non eseguiti	180	Migliorato/1
83 F	10	15	INR e aPTT normali	265	Migliorato/3

# Intravenous thrombolysis for stroke in patients taking non-VKA oral anticoagulants: an update

Manuel Cappellari; Paolo Bovi

< 48 ore da ultima assunzione (n=28)

ma anche:

< 12 ore da dabigatran (n=5)

< 12 ore da apixaban (n=1)

< 24 ore da rivaroxaban (n=2)

	Verona SU Case report	De Smedt et al.	Inaishi et al.	Matute et al.	Casado Naranjo et al.	Sangha et al.	Marrone et al.	Lee et al.	Pfeilschifter et al.
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Age, years	72	46	72	76	62	51	73	64	77
Sex	F	F	M	F	M	M	M	M	F
Pre-stroke NOAC	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran
Indication	NVAF	NVAF	NVAF	DVT	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF
Dose	150 mg bid	-	110 mg bid	220 mg oid	110 mg bid	150 mg bid	110 mg bid	150 mg bid	150 mg bid
Interval last dose to thrombolysis	13 h	7 h	7 h and 10 m	15 h	6 h	18 h	-	-	-
Coagulation test									
TT, ECT, HTT, calibrated anti-Xa Activity	-	-	-	-	-	Normal TT	-	-	Normal TT
aPTT	Normal	> limit	39.1 s	30.6 s	Normal	Normal	> limit	> limit	< limit
PT	-	Normal	-	11.4 s	> limit	-	-	-	-
INR	1.15	Normal	-	1.0	> limit	Normal	1.13	1.10	Normal
Renal function	Cr (normal)			-		-	Cr (0.8 mg/dl)	-	Cr (>limit)
Use of P glycoprotein inhibitors	No			-		-	-	-	-
Baseline NIHSS score	20	19	11	4	18	6	14	8	15
Intracranial bleeding	No	No	No	No	sICH	No	No	No	No
Post-treatment outcome	NIHSS 26 at 24 h	NIHSS 12 at 24 h	NIHSS 0 at discharge	NIHSS 0 at 24 h	Death at 3 d	mRS 1 at 6 mo	mRS 0 at 7 d	-	NIHSS 5 at 24 h

	Jayathissa et al.	Breuer et al.	Kate et al.		Diogo et al.	Tabata et al.	Govindarajan et al.	Staikov et al.	Fluri et al.
	Patient 10	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15 **	Patient 16	Patient 17	Patient 18
Age, years	67	48	-	-	61	79	59	72	83
Sex	M	M	-	-	M	M	M	F	M
Pre-stroke NOAC	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Dabigatran	Rivaroxaban
Indication	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF
Dose	150 mg bid	150 mg bid	-	-	150 mg bid	110 mg bid	150 bid	150 bid	15 mg oid
Interval last dose to thrombolysis	-	-	-	-	13 h	10 h	-	6 h and 49 m	24 h and 30 m
Coagulation test									
TT, ECT, HTT, calibrated anti-Xa activity	-	HTT (0 ng/ml) *	-	TT <38 s	Normal TT	-	-	-	Normal TT, calibrated anti-Xa activity (0 ng/ml)
aPTT	Normal	-	<37 s	<37 s	Normal	37.1 s	Normal	Normal	> limit
PT	-	-	-	-	Normal	17 s	-	-	-
INR	-	-	-	-	Normal	1.26	Normal	1.1	> limit
Renal function	-	CrCl (>limit)	-	-	CrCl (109.7 ml/min)	Cr (0 mg/dl)	Normal	Cr (normal)	CrCl (28.2 ml/min)
Use of P glycoprotein inhibitors	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Baseline NIHSS score	-	-	-	-	2	10	9	15	9
Intracranial bleeding	sICH	No	ICH	No	No	No	ICH	No	No
Post-treatment outcome	Death at 3 d	-	-	-	-	NIHSS 1 at 20 h ***	NIHSS 2 at 4 d	NIHSS 0 at 7 d	NIHSS 1 at discharge

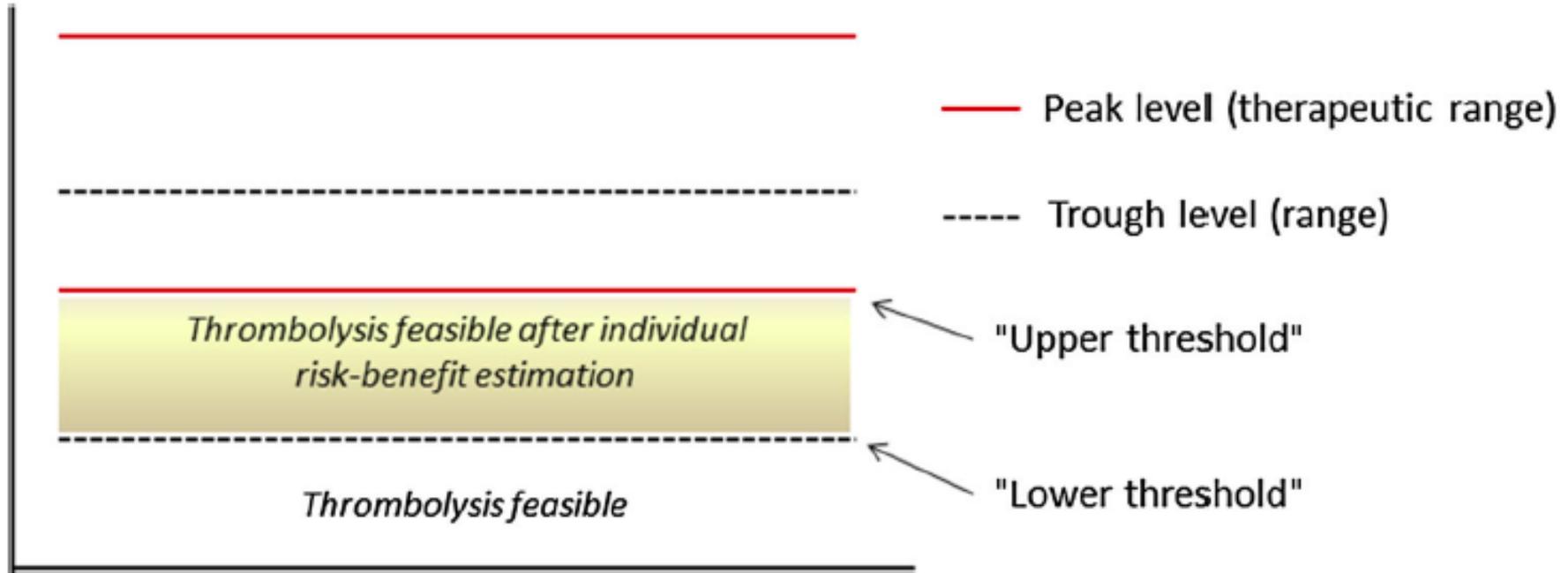
	Kawiorski et al.	Seiffge et al.		Van Hooff et al.	Bornkamm et al.	Ishihara et al.	Neal et al.	De Smedt et al.	Kimura et al.	Korya et al.
	Patient 19	Patient 20	Patient 21	Patient 22	Patient 23	Patient 24 **	Patient 25	Patient 26	Patient 27 *****	Patient 28
Age, years	83	74	78	80	81	80	79	74	83	71
Sex	F	-	-	M	M	M	F	M	F	M
Pre-stroke NOAC	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Apixaban
Indication	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF
Dose	15 mg oid	20 mg oid	20 mg oid	20 mg oid	20 mg oid	10 mg oid	20 mg oid	5 mg bid	10 mg oid	-
Interval last dose to thrombolysis	23 h	18 h and 45 m	22 h and 50 m	26 h and 15 m	24–26 h	6 h	15–17 h	8 h and 30 m	-	-
Coagulation test										
TT, ECT, HTT, calibrated anti-Xa activity	-	TT (15 s), calibrated anti-Xa activity (10 ng/ml)	TT (18 s), calibrated anti-Xa activity (67 ng/ml)	-	-	-	Calibrated anti-Xa activity (25 ng/ml)	-	-	-
aPTT	36.9 s	25 s	29 s	Normal	Normal	>limit	Normal	Normal	Normal	Normal
PT	10.7 s	83 s	62 s	<limit	-	22.6 s	-	Normal	13 s	>limit
INR	0.9	1.1	1.3	>limit	Normal	2.03	Normal	-	Normal	1.2
Renal functional	GFR (46 ml/min)	CrCl (80 ml/min)	CrCl (88 ml/min)	Normal	-	Cr (1.11 mg/dl)	-	Normal	-	-
Use of P glycoprotein inhibitors	-	-	-	-	-	-	No	-	-	-
Baseline NIHSS score	18	18	8	19	19	10	27	8	24	7
Intracranial bleeding	No	No	No	No	No ****	No	No	No	No	No
Post-treatment outcome	mRS 2 at 9 d	NIHSS 7 at 24 h	NIHSS 4 at 24 h	NIHSS 8 at 24 h	NIHSS 9 at discharge	mRS 2 at 3 mo	mRS<2 at 1 mo	NIHSS 1 at discharge	-	mRS<2 at discharge



Farmaco	Comportamento
Dabigatran	se farmaco assunto > 48 ore prima oppure TT oppure ECT oppure Hemoclot sono normali, si può procedere a trombolisi informando il paziente
	se farmaco assunto < 48 ore prima e TT aumentato sino a < 4 volte il limite superiore, oppure ECT aumentato sino a < 2 volte il limite superiore, oppure Hemoclot positivo <50ng/ml di dabigatran, oppure questi test non sono disponibili e aPTT è normale, si possono valutare i rischi/benefici e procedere a trombolisi informando il paziente (situazione equiparabile ad INR < 1.7 per i soggetti in warfarin)
	se clearance creatinica < 30ml/h informare il soggetto del rischio emorragico
Rivaroxaban	se farmaco assunto > 48 ore prima oppure un test cromogenico anti-fattore Xa è normale, si può procedere a trombolisi informando il paziente
	se farmaco assunto < 48 ore prima e test cromogenico anti-fattore Xa risulta aumentato sino a < 2 volte il limite superiore, oppure il valore plasmatico del farmaco è < 100ng/ml e PT e aPTT sono normali, si possono valutare i rischi/benefici e procedere a trombolisi informando il paziente (situazione equiparabile ad INR < 1.7 per i soggetti in warfarin)
	se clearance creatinica < 30ml/h informare il soggetto del rischio emorragico
Apixaban	se farmaco assunto > 48 ore prima oppure un test cromogenico anti-fattore Xa è normale, si può procedere a trombolisi informando il paziente
	se farmaco assunto < 48 ore prima e test cromogenico anti-fattore Xa risulta aumentato sino a < 2 volte il limite superiore, oppure il valore plasmatico del farmaco è < 10ng/ml e PT e aPTT sono normali, si possono valutare i rischi/benefici e procedere a trombolisi informando il paziente (situazione equiparabile ad INR < 1.7 per i soggetti in warfarin)
	se clearance creatinica < 30ml/h informare il soggetto del rischio emorragico
<i>In caso di occlusione carotidea distale o dell'arteria cerebrale media prossimale si può sempre procedere a trombolisi intra-arteriosa</i>	

# Standardized use of novel oral anticoagulants plasma level thresholds in a new thrombolysis decision making protocol

Jessica Keplinger<sup>1</sup> · Alexandra Prakapenia<sup>1</sup> · Kristian Barlind<sup>1</sup> · Gabriele Siegert<sup>2</sup> ·  
Siegmond Gehrish<sup>2</sup> · Charlotte Zerna<sup>1</sup> · Jan Beyer-Westendorf<sup>3</sup> · Volker Puetz<sup>1</sup> ·  
Heinz Reichmann<sup>1</sup> · Timo Siepmann<sup>1</sup> · Ulf Bodechtel<sup>1</sup>



\* thrombolysis after individual risk-benefit estimation

\*\* measured with Neoplastin

## Dabigatran

Last intake > 48 hours and CrCl > 50

Last intake unknown

TT ≤ 21 seconds

TT > 21 seconds

Dabigatran < 31 ng/ml

Dabigatran < 62 ng/ml  
+ aPTT < 36 seconds \*

## Rivaroxaban

Last intake > 48 hours and CrCl > 50

Last intake unknown

INR < 1.4\*\*

INR ≥ 1.4\*\*

Rivaroxaban < 20 ng/ml

Rivaroxaban < 91 ng/ml \*

## Apixaban

Last intake > 48 hours and CrCl > 50

Last intake unknown

INR < 1.4\*\*

INR ≥ 1.4\*\*

Apixaban < 21 ng/ml

Apixaban < 40 ng/ml \*

T  
h  
r  
o  
m  
b  
o  
l  
y  
s  
i  
s

# Intravenous Thrombolysis in Patients with Stroke Taking Rivaroxaban Using Drug Specific Plasma Levels: Experience with a Standard Operation Procedure in Clinical Practice

David J. Seiffge,<sup>a</sup> Christopher Traenka,<sup>a</sup> Alexandros A. Polymeris,<sup>a</sup> Sebastian Thilemann,<sup>a</sup> Benjamin Wagner,<sup>a</sup> Lisa Hert,<sup>a</sup> Mandy D. Müller,<sup>a</sup> Henrik Gensicke,<sup>a</sup> Nils Peters,<sup>a</sup> Christian H. Nickel,<sup>b</sup> Christoph Stippich,<sup>c</sup> Raoul Sutter,<sup>d</sup> Stephan Marsch,<sup>d</sup> Urs Fisch,<sup>e</sup> Raphael Guzman,<sup>e</sup> Gian Marco De Marchis,<sup>a</sup> Philippe A. Lyrer,<sup>a</sup> Leo H. Bonati,<sup>a</sup> Dimitrios A. Tsakiris,<sup>f</sup> Stefan T. Engelter<sup>a,g</sup>

<sup>a</sup>Stroke Center and Department of Neurology, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

<sup>b</sup>Emergency Department and Stroke Center, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

<sup>c</sup>Neuroradiology and Stroke Center, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

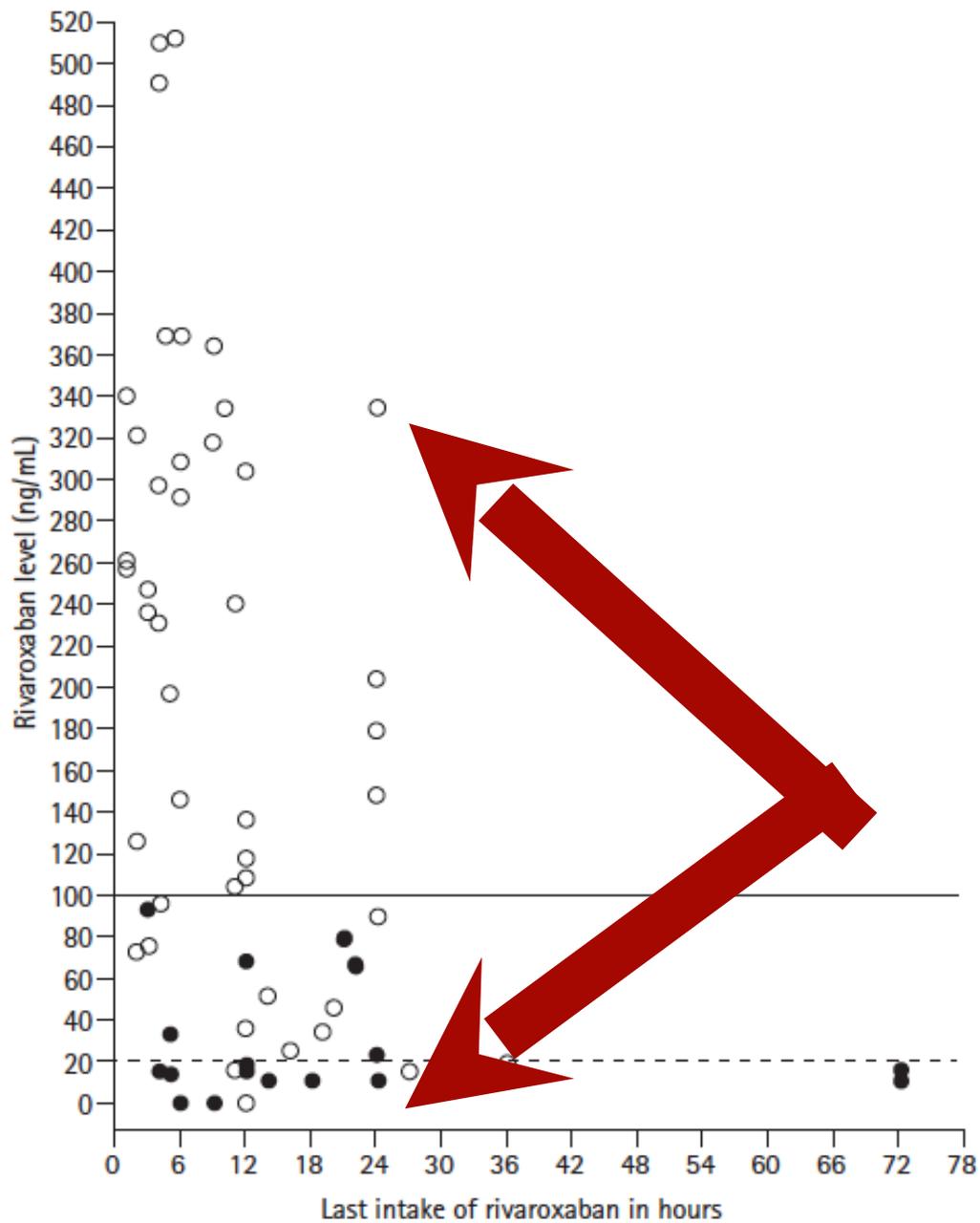
<sup>d</sup>Intensive Care Unit and Stroke Center, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

<sup>e</sup>Neurosurgery and Stroke Center, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

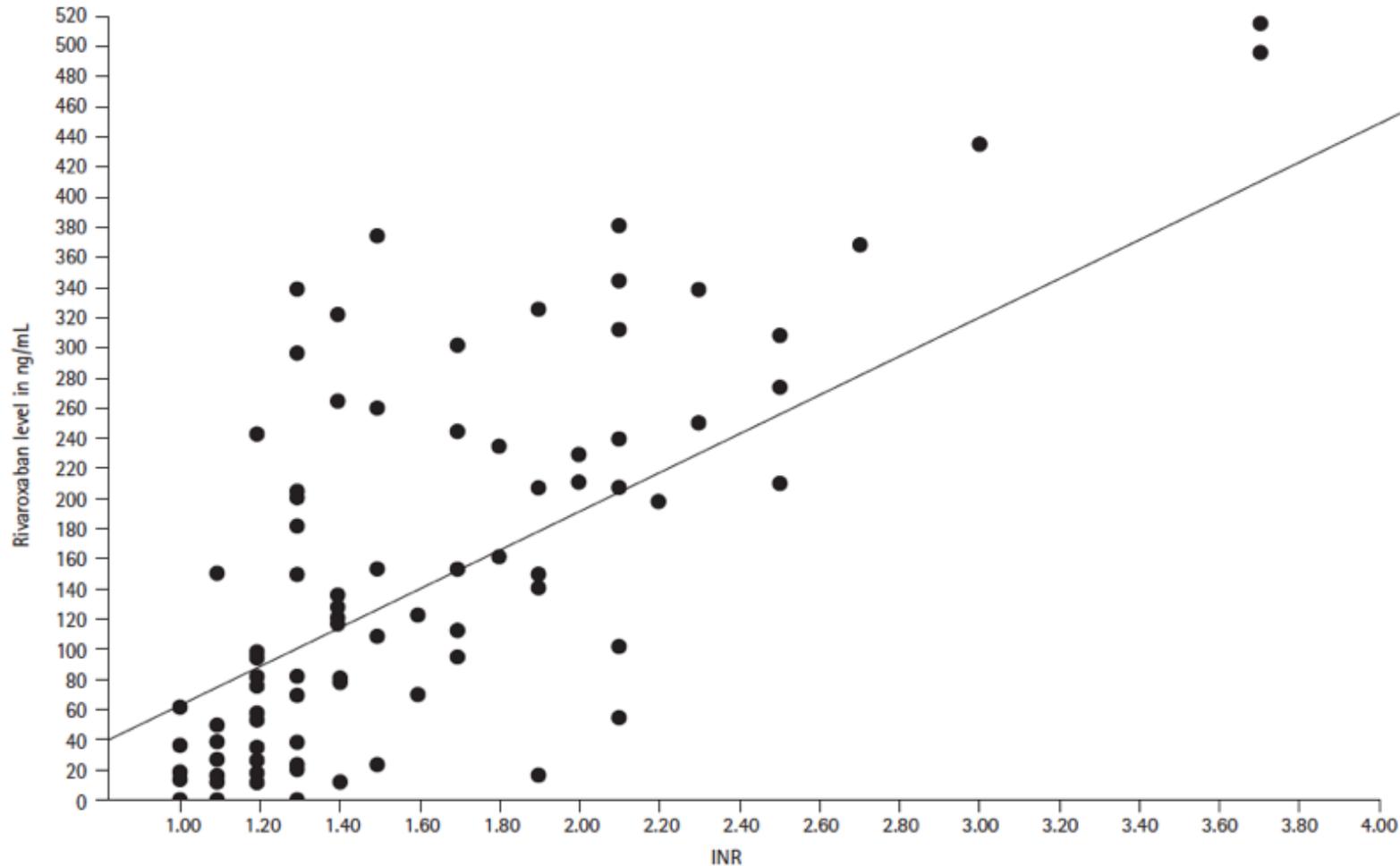
<sup>f</sup>Department of Diagnostic Hematology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

<sup>g</sup>Neurorehabilitation Unit, University Center for Medicine of Aging and Rehabilitation, Felix Platter Hospital, University of Basel, Basel, Switzerland

Journal of Stroke 2017 Sep 6. [Epub ahead of print]



*Correlation between RivLev and INR was statistical significant with a  $P < 0.01$*



**Figure 1.** Distribution of rivaroxaban plasma level and international normalized ratio (INR).

	Any intravenous thrombolysis* <sup>†</sup> (n=18)	Endovascular treatment only <sup>†</sup> (n=4)	No recanalization therapy (n=41)
Rivaroxaban plasma levels (ng/mL)	15 (10–22)	125 (102–218)	204 (75–313)
INR	1.2 (1.0–1.3)	1.2 (1.1–1.4)	1.5 (1.2–2.1)
Time since last intake of rivaroxaban in hours	12 (6–22)	14 (7–20)	10 (4–12)
<b>Outcome</b>			
Any ICH	2 (11)	0	3 (7)
Hemorrhagic transformation type 1 or 2	2 (11)	0	3 (7)
Parenchymal hemorrhage type 1 or 2	0	0	0
sICH <sub>NINDS</sub>	0	0	0
sICH <sub>ECASS</sub>	0	0	0
mRS at 3 months	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (1–4)
Good outcome <sup>‡</sup> at 3 months	8 (44)	1 (25)	16 (39)
Death at 3 months	3 (17)	0	3 (7)

# Conclusions

Our study shows that using RivLev to select patients with acute ischemic stroke taking rivaroxaban for MT/EVT can offer recanalization therapies to about one-third of those patients, who were not eligible for this treatment based on current guidelines. The absence of major safety concerns justifies using this approach in larger studies. Such future studies could also analyze factors influencing RivLev in patients with acute stroke.

# Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke

Ying Xian, MD, PhD  
Jerome J. Federspiel, MD,  
PhD  
Adrian F. Hernandez, MD,  
MHS  
Daniel T. Laskowitz, MD,  
MHS  
Lee H. Schwamm, MD  
Deepak L. Bhatt, MD,  
MPH  
Eric E. Smith, MD, MPH  
Gregg C. Fonarow, MD  
Eric D. Peterson, MD,  
MPH

42,887 Patients from 1,289 hospitals

251 NOACs

1500 Warfarin with an INR<1.7

41,136 No receiving any anticoagulant before stroke

*Circulation.* 2017;135:1024–1035.

	No. Events/Total No. of Patients (%)			Adjusted OR* NOACs vs No (95% CI)	Adjusted OR* Warfarin vs No (95% CI)
	NOACs (n=251)	Warfarin With INR<1.7 (n=1500)	No Oral Anticoagulant (n=41 136)		
Primary outcomes					
Symptomatic intracranial hemorrhage <36 h	12/251 (4.8)	73/1500 (4.9)	1587/41 136 (3.9)	0.92 (0.51–1.65)	0.85 (0.66–1.10)
Life-threatening or serious systemic hemorrhage <36 h	1/251 (0.4)	14/1500 (0.9)	347/41 136 (0.8)	0.38 (0.05–2.71)	0.78 (0.45–1.37)
Any rt-PA complication†	17/251 (6.8)	152/1500 (10.1)	3140/41 136 (7.6)	0.64 (0.39–1.05)	0.90 (0.75–1.08)

However, our observations must be considered as preliminary because of the absence of coagulation parameters, timing of the last NOACs intake, and whether or not nonspecific reversal strategies may have been applied

Traumi cranici

Emorragie cerebrali

Ictus ischemico

**Rachicentesi**

# RACHICENTESI E ANTICOAGULANTI: SOSPENSIONE DELLA TERAPIA

- non vi sono linee-guida o raccomandazioni universalmente accettate (Heitz et al. 2014); è attualmente attivo un sito (<http://www.surveymonkey.com/s/hemopl>) per la raccolta dati sui comportamenti e le complicanze delle rachicentesi in soggetti in trattamento anticoagulante od antiaggregante
- estrapolazioni da indicazioni anestesiolgiche e dall'epidemiologia degli ematomi spinali

- In sintesi la rachicentesi in soggetti in trattamento anticoagulante od antiaggregante rappresenta un fattore di rischio per emorragie spinali (ematomi epidurali, ematomi subdurali, emorragie subaracnoidee)
- Poichè non sono disponibili raccomandazioni o linee-guida dedicate all'argomento, possono essere utilizzate le indicazioni esistenti per le anestesie spinali, con un lieve eccesso di prudenza poiché la rachicentesi ne è meno invasiva

Farmaco	Tempi per rachicentesi
Warfarin	INR < 1.4 – 1.5
Eparina non frazionata SC o EV	Sospensione 2 - 4 ore prima o ad APTT normale Ripresa 1 ora dopo
Eparina basso peso molecolare (dose profilattica / terapeutica)	Sospendere 10 / 24 ore prima Riprendere 4 - 8 ore dopo
Fondaparinux (post-rachicentesi)	Iniziare 6 - 12 ore dopo
ASA e FANS	Sospensione non necessaria*- Sospendere 3 giorni prima
Clopidogrel	Sospendere 7 giorni prima
Ticlopidina	Sospendere 10 - 14 giorni prima
Dabigatran	Sospendere 36 ore prima e riprendere 12 ore dopo
Rivaroxaban	Sospendere 20 ore prima e riprendere 6 ore dopo

\* Cuellar et al. 2015 (15) hanno evidenziato la stessa percentuale di complicanze emorragiche in 200 soggetti sottoposti a chirurgia del rachide, con o senza sospensione di ASA assunta per coronaropatia – stent



	<b>Apixaban (N=9088)</b>	<b>Warfarin (N=9052)</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<b>Major bleeding (N)</b>	327	462	0.69 (0.60- 0.80)	<b>&lt;0.001</b> * ✓
<b>Intracranial haemorrhage (N)</b>	52	122	0.42 (0.30- 0.58)	<b>&lt;0.001</b> * ✓