

L'EMORRAGIA CEREBRALE NEL PAZIENTE FIBRILLANTE: IMPIEGHIAMO I NAO SENZA ATTENDERE TROPPO?

G. Vassiliki Coutsoumbas*, G. Di Pasquale°

*Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna.

°Coordinamento rete cardiologica e chirurgica cardiovascolare
Regione Emilia-Romagna.

Abstract

L'Emorragia Intracranica (ICH) è la complicanza emorragica più temibile della Terapia Anticoagulante Orale (TAO), anche se il rischio è significativamente più basso con gli AntiCoagulanti Orali Diretti (DOAC) rispetto al warfarin. La ICH è generalmente considerata dal clinico una controindicazione assoluta all'inizio o alla ripresa della TAO nei pazienti con Fibrillazione Atriale (FA). D'altra parte i trial registrativi con gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) hanno escluso i pazienti con pregressa ICH. Gli studi osservazionali indicano in realtà un beneficio clinico netto a favore della TAO nei pazienti con FA e pregressa ICH. Questo beneficio è confermato da studi clinici randomizzati che hanno tuttavia il limite dell'esiguità della casistica, ma sono in corso trial clinici di più ampie dimensioni di confronto tra DOAC vs aspirina o nessuna terapia.

Mentre la TAO è sicuramente controindicata nei pazienti con ICH lobare e angiopatia amiloide cerebrale, negli altri casi la decisione deve avvenire nel singolo paziente attraverso un accurato bilancio tra rischio tromboembolico e rischio emorragico ed una valutazione multidisciplinare cardio-neurologica.

I nuovi anticoagulanti orali, oggi meglio definiti come AntiCoagulanti Orali Diretti (DOAC) hanno consentito di assicurare una profilassi efficace dello stroke ad un maggior numero di pazienti con Fibrillazione Atriale (FA), soprattutto anziani, che venivano spesso esclusi dalla Terapia Anticoagulante Orale (TAO) con il warfarin. Nonostante i DOAC abbiano un profilo di sicurezza migliore rispetto al warfarin, persiste tuttavia, anche se significativamente ridotto, il rischio di emorragie ed in particolare di Emorragia Intracranica (ICH).

La ICH rappresenta la complicanza più temibile della TAO, associata a significativa morbidità e mortalità (stimata intorno al 43% a 30 giorni) ¹. Quando si verifica una ICH in paziente con FA, si pone al medico il dilemma clinico se riprendere o meno la TAO per la prevenzione dell'ictus ischemico, con quale farmaco e con quale tempistica.

Rischio di ICH in corso di terapia anticoagulante in pazienti con FA

In corso di terapia con warfarin l'incidenza di ICH è stimata intorno a 0.8%/anno ed è influenzata da diversi fattori, in primo luogo l'età e la concomitante assunzione di antiaggreganti piastrinici. Dopo ICH il rischio di recidiva risulta variabile, dall'1.3 al 7.4% sulla base di studi osservazionali. Gli studi sui DOAC in pazienti con FA hanno documentato, a parità di riduzione degli eventi ischemici, una minore incidenza di emorragie severe rispetto al warfarin, dato particolarmente significativo per quanto riguarda la riduzione delle ICH che risultano quasi dimezzate a costo di un lieve incremento delle emorragie gastrointestinali ². L'esclusione dei pazienti con pregressa ICH nei trial registrativi dei DOAC, tuttavia, non ha contribuito a chiarire il ruolo di questi farmaci in pazienti che hanno avuto una complicanza emorragica cerebrale.

L'identificazione del processo patogenetico alla base della ICH ha rilevanti informazioni prognostiche con conseguenti ripercussioni sulle scelte terapeutiche. Le ICH spontanee sono generalmente conseguenza della malattia dei piccoli vasi cerebrali, le cui due forme più frequenti sono rappresentate dall'arteriolosclerosi (ialinizzazione concentrica della parete vascolare delle arteriole penetranti di gangli della base, ponte e cervelletto – definiti territori profondi – associata ad età, diabete ed ipertensione arteriosa) e dall'Angiopatia Amiloide Cerebrale (CAA) (deposizione di proteina beta-amiloide in tunica media ed avventizia dei vasi leptomeningei e corticali cerebrali – definiti territori lobari – associata ad età e genotipi specifici di apolipoproteina E).

Il rischio di recidiva di ICH appare nettamente più elevato nei pazienti con CAA (7.4%/anno) rispetto ai pazienti con arteriolosclerosi (1.1%/anno) ¹.

La CAA ha un'estesa prevalenza nella popolazione anziana, massima nei malati di Alzheimer, e non si associa ad amiloidosi sistemica. Può rimanere asintomatica o determinare ICH lobare, disfunzione cognitiva o episodi simili ad attacco ischemico transitorio. La diagnosi di certezza di CAA è solo autptica, ma va sospettata in pazienti di età >55 anni con storia di ICH lobare o corticale, emorragia subaracnoidea della convessità, microsanguinamenti sottocorticali e siderosi marginale. Un elevato numero di microsanguinamenti sottocorticali, in particolare >5, si associa ad un maggiore rischio di ICH e ad un rapporto rischio/beneficio sfavorevole per la TAO. Mentre non vi sono dati a supporto dell'utilizzo routinario della RM cerebrale prima di iniziare la TAO, tale esame risulta importante ai fini diagnostico-terapeutici in paziente con pregressa ICH ³.

Timore di ICH con inizio precoce della TAO dopo stroke ischemico in pazienti con FA

Esiste da tempo un ampio dibattito sulla tempistica ottimale di ripresa

della TAO dopo uno stroke ischemico in pazienti con FA, poiché nei primi giorni dopo lo stroke appaiono particolarmente elevati sia il rischio di recidiva di eventi ischemici cerebrali (stimato 1% per giorno nelle prime due settimane) che quello di evoluzione emorragica dell'infarto cerebrale. Le Linee Guida disponibili al riguardo sono basate in gran parte sul consenso di esperti e si basano principalmente sulla valutazione della gravità clinica dello stroke valutata tramite la scala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ⁴⁻⁶.

Solo di recente alcuni trial clinici randomizzati hanno fatto luce sul timing dell'inizio/ripresa dei DOAC in pazienti con FA e stroke ischemico acuto. Il più importante di questi trial è lo studio ELAN ⁷ che ha arruolato 2.013 pazienti (età media 67 anni) con FA ricoverati per stroke ischemico randomizzandoli in aperto a ricevere ripresa precoce di TAO con DOAC (entro 48 ore dopo stroke minore o moderato, entro 6-7 giorni in stroke maggiore) rispetto ad una ripresa più tardiva (3-4 giorni dopo stroke minore, 6-7 giorni dopo stroke moderato e 12-14 giorni dopo stroke maggiore). L'incidenza dell'endpoint composito di recidiva di stroke ischemico, embolia sistemica, emorragia maggiore extracranica, ICH sintomatica e morte cardiovascolare entro 30 giorni è risultata significativamente più elevata nei pazienti con inizio ritardato della TAO (4.1%) rispetto alla ripresa precoce (2.9%), differenza guidata principalmente dalla riduzione degli eventi embolici cerebrali e periferici. In aggiunta è stata osservata una bassa incidenza di ICH (0.2% in ogni gruppo), anche nei pazienti con stroke maggiore.

Quasi contemporaneamente allo studio ELAN sono stati condotti altri due importanti trial clinici randomizzati, OPTIMAS e TIMING, che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia anticoagulante precoce dopo stroke dimostrando una superiorità della strategia precoce rispetto a quella tardiva ⁸. La novità dello studio ELAN è stata quella di prevedere una maggiore precocità di ripresa dei DOAC rispetto agli altri studi e di utilizzare metodiche di imaging, più oggettivabili e riproducibili della valutazione clinica, per graduare la gravità dell'ictus.

Terapia anticoagulante dopo ICH nei pazienti con FA

I pazienti con FA e ICH sono una popolazione ad aumentato rischio di futuro stroke ischemico e di recidiva di ICH ⁹. La maggioranza delle evidenze disponibili riguardo alla ripresa della TAO dopo ICH provengono da studi osservazionali retrospettivi che hanno prevalentemente utilizzato il warfarin, mentre poche sono le evidenze provenienti dai trial clinici randomizzati.

Studi osservazionali

Uno studio retrospettivo osservazionale che ha coinvolto 566 pazienti con FA ricoverati per ICH spontanea in TAO (warfarin) in centri di cura terziari della Germania ha evidenziato che nel follow-up di 1 anno dopo l'evento, la ripresa della TAO è risultata associata a minore mortalità (8.2 vs 37.5% - $P<0.001$) e minore incidenza di eventi ischemici (5.5 vs 14.9% - $P<0.008$) in presenza di eventi emorragici sovrapponibili (7.3 vs 5.7% - $P=0.53$) ¹⁰.

Uno studio retrospettivo di coorte danese condotto attraverso il linkage con tre registri nazionali ha esaminato 1.752 pazienti con FA in TAO a 6 set-

timane dalla dimissione per ICH. L'incidenza annuale cumulativa di eventi ischemici (stroke ischemico o embolia sistemica) e di mortalità totale è risultata nettamente inferiore nei pazienti per i quali era stata ripresa la TAO (13.6%/anno), rispetto ai pazienti trattati con antiaggregante piastrinico (25.7%/anno) o nessuna terapia antitrombotica (27.3%/anno), suggerendo la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati per guidare la pratica clinica ¹¹.

Una metanalisi ha considerato i dati provenienti da 8 studi retrospettivi osservazionali coinvolgenti 5.306 pazienti con ICH in corso di TAO (prevalentemente warfarin) prescritta per diverse indicazioni (35% FA), valutando l'incidenza di eventi ischemici (stroke ed infarto miocardico) e la recidiva di ICH a seconda della ripresa o meno della TAO ¹². La ripresa della TAO (avvenuta nel 36% dei pazienti, in un tempo variabile con mediana 10-39 giorni) non ha determinato un incremento di recidiva di ICH (Rischio Relativo [RR] 1.01) mentre si è associata ad una significativa riduzione degli eventi ischemici (RR 0.34). Questa metanalisi, pur con tutti i limiti della natura osservazionale degli studi e dell'assenza di dati sul tipo di ICH, suggerisce la possibilità di ripresa in sicurezza della TAO.

Una metanalisi più recente che ha incluso 20 studi prevalentemente osservazionali e di coorte ha valutato l'incidenza di ICH o eventi ischemici dopo una ICH spontanea in oltre 50.000 pazienti con FA, a seconda della presenza o meno a lungo termine di terapia antitrombotica (anticoagulante o antiaggregante) ¹³. Sono stati inclusi studi effettuati su pazienti con ICH spontanea di qualsiasi dimensione e sede (intracerebrale, subdurale o subaracnoidea) oltre ai microsanguinamenti cerebrali. Il risultato principale di questa metanalisi è stato il rilievo di una significativa riduzione sia degli eventi tromboembolici (Rischio Relativo [RR] 0.51; $P=0.01$) che della mortalità totale (RR, 0.52) nei pazienti trattati con TAO rispetto all'assenza di terapia antitrombotica, in assenza di un incremento significativo del rischio di recidiva di ICH (RR, 1.44). Tra i farmaci anticoagulanti, i DOAC si sono dimostrati più efficaci rispetto al warfarin nel ridurre gli eventi tromboembolici (RR, 0.65) in presenza di un rischio minore di recidiva di ICH (RR, 0.52). Gli Autori, pur sottolineando l'origine principalmente osservazionale dei dati, evidenziano il vantaggio della TAO nella riduzione di eventi tromboembolici e mortalità per tutte le cause in pazienti con FA sopravvissuti a ICH, in assenza di significativo incremento delle recidive di ICH.

Un'ulteriore metanalisi di tre studi osservazionali ha infine valutato in modo particolare la prognosi a lungo termine, in termini di mortalità e outcome funzionale a 1 anno, dopo ripresa della TAO in relazione alla localizzazione dell'ICH (lobare vs non-lobare) ¹⁴. Questa metanalisi ha incluso 1.012 pazienti sopravvissuti a ICH secondaria a TAO (633 non-lobari e 379 lobari) provenienti dallo studio multicentrico RETRACE ($n = 542$), dallo studio ERI-CH ($n = 209$) e da uno studio monocentrico nord-americano ($n = 209$). All'analisi multivariata la ripresa della TAO è risultata associata con una riduzione della mortalità sia dopo ICH non lobare (HR = 0.25) che dopo ICH lobare (HR 0.29) e con un outcome funzionale favorevole sia dopo ICH non lobare (HR 4.22) che dopo ICH lobare (HR 4.22). Inoltre, la ripresa della TAO è risultata associata con una riduzione dell'incidenza di stroke per tutte le cause in entrambi i tipi di ICH (entrambi $p<0.01$).

Studi clinici randomizzati

Per quanto riguarda i trial clinici randomizzati, le evidenze riguardo alla tempistica di ripresa della TAO dopo ICH in pazienti con FA provengono da quattro studi clinici prospettici controllati randomizzati, oggetto di una recente metanalisi¹⁵. Tre studi erano specificatamente dedicati a pazienti con FA e ICH, lo studio SoSTART con 203 partecipanti, lo studio APACHE-AF con 101 partecipanti e lo studio NASPAF-ICH con 30 partecipanti ed uno studio l'ELDECARE-AF che includeva un sottogruppo di 80 pazienti con FA e pregressa ICH. Il braccio intervento era un DOAC in 209 dei 212 pazienti assegnati all'inizio della TAO e il braccio controllo era la terapia antiaggregante piastrinica in 67 (33%) dei 200 pazienti assegnati ad evitare la TAO.

L'outcome primario di stroke di qualsiasi tipo o morte cardiovascolare si è verificato in 29 (14%) dei 212 pazienti nei quali è stata iniziata la TAO e in 43 (22%) dei 200 pazienti nei quali è stata evitata la TAO ($p = ns$). La TAO ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari ischemici maggiori che si sono verificati in 9 (4%) dei 212 pazienti del braccio TAO vs 38 (12%) del braccio no TAO (HR 0.27). Nel braccio TAO non si è verificato un significativo incremento di emorragie maggiori (7% vs 5%), anche se una recidiva di ICH si è verificata in 12 pazienti (6%) del braccio TAO e in 5 (3%) del braccio no TAO.

I risultati di questa metanalisi di trial clinici randomizzati indicano un beneficio clinico netto a favore della TAO nei pazienti con FA che hanno avuto una ICH, ma esistono dei limiti legati al numero complessivamente limitato di pazienti arruolati in questi trial pilota. Le incertezze su quale sia la migliore strategia da perseguire hanno stimolato la pianificazione di trial di più ampie dimensioni, cinque dei quali in corso (STATICH, PRESTIGE AF, ASPIRE, A3-ICH e ENRICH-AF) che dovrebbero arruolare complessivamente oltre 2.200 pazienti confrontando un DOAC vs aspirina o nessuna terapia antitrombotica. Il più ampio di questi trial è l'ENRICH-AF che confronta edoxaban (60/30 mg) vs no TAO con l'obiettivo di arruolare 1.200 pazienti con FA e ICH di qualsiasi tipo, verificatasi o meno in corso di TAO/terapia antiaggregante piastrinica, in 239 ospedali in 29 Paesi. L'endpoint primario dello studio è lo stroke di qualsiasi tipo (ischemico, emorragico, indeterminato). In seguito ad una interim analisi di sicurezza dei primi 699 pazienti (174 [25%] dei 699 con ICH lobare e 34 [5%] dei 699 con emorragia subaracnoidea della convessità) il Data Safety Monitoring Board (DSMB) ha raccomandato di interrompere l'arruolamento dei sottotipi di ICH lobare e di emorragia subaracnoidea della convessità, sulla base del riscontro di un inaccettabile elevato rischio di recidiva di ICH nei pazienti assegnati al braccio edoxaban. Il trial ENRICH-AF continua ad arruolare pazienti con gli altri tipi di ICH¹⁶.

L'incertezza conoscitiva su cosa fare dopo ICH in pazienti con FA è espressa dai dati ottenuti in una survey del 2018 dove sono state analizzate le risposte di 228 professionisti (neurochirurghi, neurologi o angiologi) a specifici quesiti su casi clinici inerenti alla ripresa di TAO dopo ICH, documentando un'ampia variabilità di comportamenti¹⁷. La ripresa della TAO è stata suggerita in proporzione variabile (dal 30 al 98%) sulla base sia della patologia di base (dove la controindicazione più valorizzata è stata la recidiva di ICH in corso di TAO, seguita da emorragie lobari o molto ampie) che della specialità di appartenenza del medico rispondente (i neurochirurghi sono risultati essere i più favorevoli a riprendere la TAO in emorragie cerebrali di qualunque tipo).

Anche nei casi nei quali veniva raccomandata la ripresa della TAO vi è stata ampia variabilità sulle tempistiche di ripresa (21% dopo 1-3 settimane e 25% dopo 1-3 mesi), con i neurochirurghi favorevoli in ogni caso ad una ripresa più precoce rispetto agli altri specialisti.

Confronto tra DOAC e warfarin in pazienti con FA e ICH

Lo studio più ampio di confronto non randomizzato tra DOAC e warfarin in pazienti con FA e pregressa ICH è stato condotto nella popolazione asiatica. Si tratta di un ampio studio retrospettivo di coorte derivato da database del Sistema Sanitario Nazionale Coreano¹⁸. Sono stati individuati 5.712 pazienti (età media 72.5 anni – CHA₂DS₂-VASc medio 4) con FA e pregressa ICH in assenza di TAO. In un follow-up medio di 7 mesi, utilizzando un propensity score matching, sono stati confrontati gli eventi tra 2.434 pazienti in warfarin e 3.278 pazienti in DOAC. I pazienti trattati con DOAC hanno avuto una ridotta incidenza sia di stroke ischemico (-23%) che di ICH (-34%). Analogo vantaggio si è riscontrato per i DOAC nella ridotta incidenza di stroke ischemico fatale (Hazard Ratio [HR] 0.54) e mortalità totale (HR 0.83). È stato inoltre osservato un trend verso una minore incidenza di ICH fatali con i DOAC (warfarin 0.5%/anno vs DOAC 0.3%/anno). Lo studio, pur con i limiti della natura retrospettiva e osservazionale suggerisce una maggiore sicurezza dei DOAC rispetto al warfarin in pazienti con FA e pregressa ICH.

Chiusura percutanea dell'auricola sinistra dopo ICH nei pazienti con FA

La chiusura percutanea dell'auricola sinistra (LAAO) è una strategia terapeutica che viene spesso utilizzata nei pazienti con riferite controindicazioni assolute o relative alla TAO e la quota principale di pazienti indirizzati alla LAAO è costituita dai pazienti con ICH. Le Linee Guida ESC 2020 danno tuttavia una raccomandazione debole di classe IIb con livello di evidenza B per la procedura di LAAO ed esiste inoltre il problema della necessità di terapia antiaggregante piastrinica a lungo termine nel post-procedura per prevenire la trombosi del device¹⁹. Non disponiamo di dati di confronto tra LAAO vs terapia medica in pazienti con FA e ICH. Sono attualmente in corso due trial randomizzati, lo STROKECLOSE che si propone di arruolare 750 pazienti confrontando TAO vs LAAO e lo studio A3ICH che si propone di arruolare 200 pazienti randomizzati ad apixaban vs nessuna terapia antitrombotica/terapia antiaggregante piastrinica vs LAAO.

Indicazioni dalle Linee Guida nei pazienti con ICH e FA

Le Linee Guida ESC sulla FA del 2020 consigliano di valutare la patogenesi della ICH e, nelle forme spontanee, valutare con attenzione il rapporto rischio-beneficio in accordo con il neurologo¹⁹. Nei pazienti con forme post-traumatiche o in presenza di cause reversibili o fattori di rischio modificabili può essere ripresa l'anticoagulazione preferenzialmente con DOAC, comunque non prima di 2-4 settimane (Raccomandazione di classe IIa; livello di eviden-

za C). Negli altri casi le Linee Guida suggeriscono di ricorrere alla procedura di LAAO in pazienti con fattori di rischio per recidiva di ICH non modificabili, quali l'età avanzata ed il sospetto di CAA.

Le recenti Linee Guida Nord-Americane ACC/AHA/ACCP/HRS di fine 2023 sulla FA indicano la possibilità di riprendere la TAO a distanza di 4-8 settimane dopo ICH in seguito ad un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio del rischio tromboembolico e di quello emorragico (Raccomandazione di Classe IIb; livello di evidenza C-Limited Data LD)²⁰.

Le linee AHA/ASA sulla gestione dell'ICH spontanea del 2022¹ concordano con la necessità di una valutazione multiparametrica per prevedere il rischio di recidiva emorragica cerebrale, considerando la localizzazione lobare, l'età avanzata, il numero e la localizzazione dei microsanguinamenti alla RM cerebrale, la presenza di ipertensione mal controllata, l'etnia nera o asiatica e la presenza di specifici alleli di apolipoproteina E. Nei pazienti nei quali viene posta indicazione alla TAO si suggerisce di attendere comunque almeno 7-8 settimane (nelle precedenti Linee Guida AHA del 2015 si consigliavano almeno 4 settimane) prima di iniziare la TAO (Raccomandazione di classe IIb; livello di evidenza C), preferendo l'utilizzo dei DOAC. Nei pazienti giudicati a rischio emorragico eccessivo viene suggerito di procedere con la procedura di LAAO (Raccomandazione di classe IIb; livello di evidenza C).

Conclusioni

Nei pazienti con FA e pregressa ICH non è necessariamente preclusa la ripresa o l'inizio della TAO, in particolare con i DOAC. Questi pazienti vengono usualmente riferiti al cardiologo interventista per la procedura di LAAO che tuttavia comporta la necessità di terapia antiaggregante piastrinica post-procedurale a lungo termine. Le ICH non sono tutte uguali e, a parte le ICH lobari e quelle associate ad angiopatia amiloide cerebrale per le quali è sconsigliabile la TAO, negli altri casi è opportuna una valutazione multidisciplinare cardiologica, neurologica e neuroradiologica per valutare nel singolo paziente il rapporto beneficio/rischio della TAO. È inoltre importante cercare di correggere i fattori di rischio emorragico eventualmente associati (ipertensione, uso concomitante di aspirina e FANS, etc.).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022; 53:e282-e361
- 2) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials *Lancet* 2014; 383:955-962
- 3) Merella P, Deiana G, Chessa P, et al. Angiopatia amiloide cerebrale e fibrillazione atriale: un pericoloso connubio. *G Ital Cardiol* 2019; 20:384-391
- 4) Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the preven-

- tion of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52:e364-467
- 5) *Steffel J, Collins R, Antz M, et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23:1612-76
 - 6) *Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al.* Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019; 4:198-223
 - 7) *Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. for the ELAN Investigators.* Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2023; 388:2411-21
 - 8) *De Luca L, Andreoli F, Di Pasquale G, Toni D.* Quando e appropriato iniziare un anticoagulante orale diretto dopo un ictus ischemico associato a fibrillazione atriale? Lo studio ELAN. *G Ital Cardiol* 2024
 - 9) *Li L, Poon MTC, Samarasekera NE et al.* Risks of recurrent stroke and all serious vascular events after spontaneous intracerebral hemorrhage: pooled analysis of two population-based studies. *Lancet Neurol* 2021; 20:437-447
 - 10) *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; 313:824-836
 - 11) *Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al.* Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding. A nationwide cohort study. *Circulation* 2015; 132:517-525
 - 12) *Murthy S, Gupta A, Merkler AE, et al.* Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017; 48:1594-1600
 - 13) *Ivany E, Leona A, Ritchie LA, et al.* Effectiveness and safety of antithrombotic medication in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2022; 53:3035-46
 - 14) *Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A et al.* Oral Anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2017; 82:755-765
 - 15) *Al-Shami Salman R, Stephen J, Tierney GF et al., for the Collaboration of Controlled Randomised Trials of Long-Term Oral Antithrombotic Agents After Spontaneous Intracranial Hemorrhage (COCROACH).* Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial hemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol*, October 12, 2023
 - 16) *Shoamanesh A, on behalf of the ENRICH-AF Steering Committee.* Anticoagulation in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Lancet* 2023; 402:1418-19 (Letter)
 - 17) *Xu Y, Shoamanesh A, Schulman S, et al.* Oral anticoagulant re-initiation following intracerebral hemorrhage in non-valvular atrial fibrillation: Global survey of the practices of neurologists, neurosurgeons and thrombosis experts. *PLoS ONE* 2018; 13(1): e0191137
 - 18) *Lee SR, Choi EK, Kwon S et al.* Oral anticoagulation in Asian patients with atrial fibrillation and a history of intracranial hemorrhage. *Stroke* 2020; 51:416-423
 - 19) *Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; 42:373-498
 - 20) *Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL et al.* 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* November 30, 2023