

Prognosis Comparison of Use of Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with Intracerebral Hemorrhage

I Made Arya Yogiswara Mahayasa^{1*}, Puspasari Mahadewi¹, Luthfiah Kamila¹, Ayu Santia Dewi¹, Muhammad Faeyza¹, Baiq Wanda Annisa¹, Arif Setyo¹, Shania Hafitsa¹, Bagas Ekasangga¹, Adinda Citra¹, Ulfa Ramdhani¹, Yusuf Alfian¹, Arfi Syamsun²

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

²Dosen Program Studi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

Article History

Received : October 21th, 2022

Revised : November 20th, 2022

Accepted : December 01th, 2022

*Corresponding Author:

I Made Arya Yogiswara Mahayasa,

Program Studi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

Email: wirapribadi19@gmail.com

Abstract: This study reviewed the literature on the incidence of Intracerebral Hemorrhage (ICH) associated with the use of oral anticoagulant drugs (OAC) and vitamin K antagonists (VKA), then compared the outcomes of using these drugs in terms of mortality, morbidity or prognosis in patients. We did a search on online databases including Pubmed, Google Scholar and Science Direct according to the specified keywords. The results obtained amounted to 935 articles. From these articles, the types of research that met the inclusion and exclusion criteria were then re-screened and the final search results were obtained as many as 10 articles. The results of this study found that of the 10 articles reviewed, 8 of them showed p value > 0.05 so that there was no significant difference between the outcomes of ICH related to OAC or VKA, where outcomes were viewed from the factors of bleeding widening, ICH volume, mortality, and functional impact. Meanwhile, from 2 articles that showed significant results, it was stated that the prognosis of the incidence of ICH related to the use of OAC was better than the use of VKA. Research on ICH, research on original article types, according to predetermined keywords, is a publication in the period 2012-2022, human studies and articles can be accessed.

Keywords: vitamin K antagonist, intracerebral hemorrhage, oral anticoagulant, outcome, prognosis.

Pendahuluan

Intracerebral hemorrhage (ICH) atau perdarahan intraserebral adalah sebuah subtype dari stroke yang dapat menyebabkan kecacatan dan kematian. ICH adalah suatu kondisi di mana terbentuknya hematoma di dalam parenkim otak dengan atau tanpa perluasan darah ke dalam ventrikel (Rajashekar and Liang, 2022). Faktor risiko ICH di antaranya adalah hipertensi, merokok, konsumsi alkohol, hiperkolesterolemia, dan obat-obatan. ICH lebih sering terjadi pada orang Asia, usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, dan negara berpenghasilan rendah dan menengah (An *et al.*, 2017). Peningkatan risiko di negara-negara berkembang yang ekonominya lebih rendah berpotensi terkait

dengan kurangnya pendidikan mengenai pencegahan primer dan akses yang tidak memadai melakukan perawatan medis (Rajashekar and Liang, 2022).

Secara global, angka kejadian stroke insiden ICH mencapai 10-20% dari semua tipe stroke. *Tingkat* kejadian ICH per 100.000 orang per tahun mencapai 51.8 pada orang Asia, 24.2 pada kulit putih, 22.9 pada kulit hitam, dan 19.6 pada Hispanik. Insiden ICH juga meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Sebuah penelitian di Belanda melaporkan bahwa kejadian ICH tertinggi diduduki oleh usia 75-94 tahun dengan angka kejadian 176.3 dari 100.000 penduduk per tahun (An *et al.*, 2017).

Kejadian ICH sering dikaitkan dengan penggunaan antikoagulasi oral langsung atau

direct oral anticoagulation (DOAC) dan antagonis vitamin K (VKA) dimana kedua obat tersebut merupakan obat yang sudah terbukti aman dan efektif untuk pencegahan stroke iskemik (Tsivgoulis *et al.*, 2017). Namun, penggunaan obat tersebut di sisi lain dapat meningkatkan angka kejadian ICH, salah satu perburukan yang dapat terjadi adalah peningkatan volume hematoma dan ekspansi hematoma sehingga dapat meningkatkan mortalitas pada kasus ICH (Franco *et al.*, 2020).

Direct oral anticoagulation sendiri diketahui dapat mencegah tromboemboli dan secara signifikan mengurangi mortalitas pada pasien fibrilasi atrium nonvalvular, yang mana komplikasi dari NVAf adalah stroke (Tsivgoulis *et al.*, 2017). VKA juga diketahui lebih sering diresepkan dan lebih efektif dalam pengobatan dan pencegahan penyakit tromboemboli vena dan arteri (Brekelmans *et al.*, 2018). Meskipun kedua obat tersebut sama-sama dapat meningkatkan kejadian dan menambah perburukan pada kasus ICH, menurut beberapa penelitian terdapat perbedaan hasil baik itu mortalitas, *morbiditas* serta komplikasi dan prognosis dalam penggunaan DOAC atau VKA terhadap kejadian ICH.

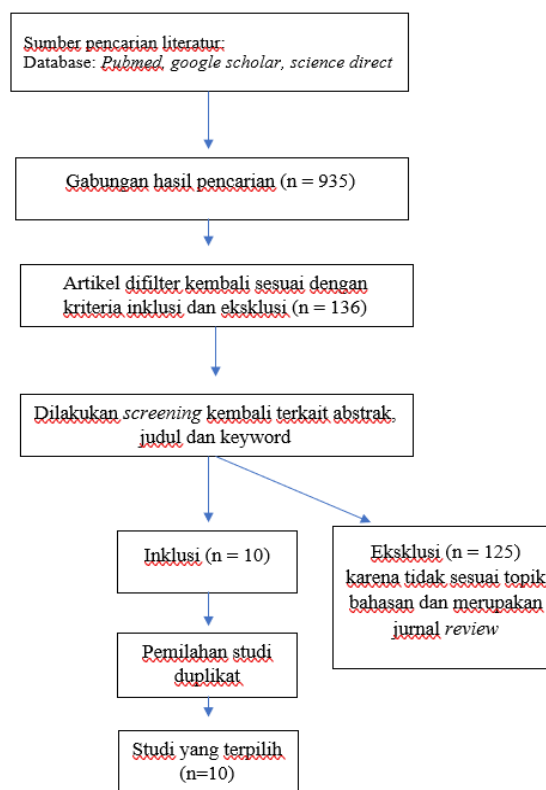
Bahan dan Metode

Pencarian studi

Kelompok review melakukan pencarian studi dari beberapa pusat data daring yang valid, seperti: *Pubmed*, *Science Direct* dan *Google scholar* secara sistematis dengan alur dan kaidah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) untuk mendapatkan seluruh studi yang mengidentifikasi perbandingan prognosis. Komplikasi maupun mortalitas antara kejadian *Intracerebral Hemorrhage* pada pasien yang menggunakan terapi antikoagulan oral dengan terapi antagonis vitamin K. Pencarian studi dengan kajian sistematis ini menggunakan kata kunci (“*intracerebral hematoma*” OR *intracerebral hemorrhage* OR ICH) AND (“*Anticoagulant*” OR “*Oral Anticoagulant*” OR “*Direct Anticoagulant*” OR “*non-vitamin K antagonist*”) AND (“*warfarin*” OR “*vitamin K antagonist*”) AND (“*mortality*” OR “*hematoma volume*” OR “*bleeding severity*”) AND (“*RCT*” OR “*randomized control trial*”).

Kriteria inklusi dan eksklusi

Studi yang memenuhi syarat untuk masuk ke dalam kriteria kajian sistematis ini adalah studi yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: (1) merupakan penelitian tentang ICH; (2) memiliki desain penelitian uji acak terkendali atau *randomized controlled trial* dan *cohort* baik *retrospective* maupun *perspective*; (3) luaran yang ditinjau sebagai luaran utama pada kajian sistematis ini adalah penggunaan obat jenis antikoagulan dan vitamin K. Kami mengeklusi studi yang memiliki salah satu atau lebih kriteria yang sudah ditetapkan yaitu: (1) studi yang dilaksanakan dan/atau dipublikasikan sebelum tahun 2012; (2) studi menggunakan hewan sebagai subjek penelitian; (3) tidak tersedia full text dari studi tersebut. Alur pencarian studi disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur pencarian jurnal studi

Penyaringan studi

Penyaringan artikel studi dilakukan oleh kelompok reviewer dalam beberapa tahapan. Tahap pertama, dilakukan penyaringan judul dan abstrak. Studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieklusi sedangkan studi yang memenuhi

kriteria akan digunakan kembali dalam tahap penyaringan selanjutnya yaitu tahap penyaringan studi duplikat serta ketersediaan *full-text*. Beberapa artikel yang sudah diinklusi dan dieksklusi kemudian disaring kembali sebanyak 10 artikel untuk digunakan sebagai referensi dalam pembuatan kajian sistematis ini.

Hasil dan Pembahasan

Hasil studi

Studi yang terseleksi

Pencarian studi dilakukan secara sistematis pada beberapa database yang telah ditentukan. Pencarian menggunakan kata kunci yang merujuk pada *Population, Intervention, Comparison* dan *Outcome* (PICO) yang akan dianalisis, dan didapatkan hasil sebanyak 935 studi. Selanjutnya studi yang terdata akan dilakukan skrining kembali berdasarkan tahun publikasi (2012 - 2022) dan studi yang dipilih merupakan studi berbahasa inggris jenis artikel orisinal dalam bentuk *Randomized Controlled Trial* (RCT), *cohort* dan *retrospective cohort* sebanyak 136 studi. Setelah dilakukan peninjauan kembali dari judul, abstrak dan juga pembahasan studi maka terpilih 10 studi yang akan dilakukan analisis terkait topik pembahasan.

Karakteristik studi

Studi yang terpilih didapatkan bahwa 8 artikel dari 10 studi terpilih (studi I, III, V, VI, VII, VII, IX, X) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap aspek terapi baik dari keparahan *hematomal expansion* (perluasan perdarahan), dampak fungsional, dan juga mortalitas subjek dengan terapi antikoagulan oral (DOAC atau NOAC) dan antagonis vitamin K (VKA). Namun 2 artikel sisanya (studi II dan IV) menunjukkan bahwa efek terapi anti koagulan oral menunjukkan prognosis yang lebih baik dibandingkan terapi dengan antagonis vitamin K.

Dua studi ini menunjukkan bahwa terapi dengan anti koagulan memberikan hasil terapi (gambaran radiologis saraf, profil klinis, volume perdarahan, skor NIHSS adm dan skor ICH) yang lebih baik dibandingkan dengan subjek dengan terapi antagonis vitamin K (Kawabori *et al.*, 2018; Tsvigoulis *et al.*, 2017). Selain gambaran terapi, kondisi klinis pasien dengan terapi agonis

vitamin K juga menunjukkan severitas dan perdarahan mayor (GCS dan status kejang) yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok terapi antikoagulan (DOAC/NOAC), dan memiliki angka mortalitas dalam rumah sakit yang lebih tinggi juga (Kawabori *et al.*, 2018; Tsvigoulis *et al.*, 2017).

Hasil review akan dilakukan analisis terkait dengan dampak ataupun efikasi antara terapi antikoagulan oral (OAC) dan antagonis vitamin K (VKA) dari 10 studi terpilih dan disajikan pada tabel 1. Sepuluh studi terpilih didapatkan bahwa mayoritas studi (8/10) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan dampak terapi baik dari segi perluasan perdarahan (HE), volume perdarahan ICH, mortalitas dengan variasi 30 hari-90 hari pasca rawat inap dan dampak fungsional). Selanjutnya, 2/10 studi menunjukkan bahwa terapi dengan antikoagulan oral memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan VKA dilihat dari HE (perluasan perdarahan), volume ICH dan dampak fungsional dari skor NIHSSadm dan skor mRS (Chen *et al.*, 2020; Tsvigoulis *et al.*, 2017).

Analisis data terkait dengan perluasan perdarahan dari 10 studi terpilih, dimana 8 studi menunjukkan $p > 0,05$. Hal ini mengindikasikan tidak terdapat perbedaan signifikan secara statistik antara 2 kelompok terapi. Namun jika dilihat pada persentase masing-masing kelompok 4 dari 8 studi meski tidak signifikan namun memiliki persentase prognosis yang lebih baik, pada studi 1,5,7 dan 8. Hal ini dilihat dari persentase perluasan perdarahan subjek OAC > VKA (HE [I= 40%, 34%; V= 32%, 29%), volume ICH OAC>VKA (I= volume median 14.4 ml, 10.6 ml; V= volume ICH>30 ml 35%, 32%), angka mortalitas OAC>VKA (I= 33%, 31%; V= 30%,29%, VII= 44,3%, 42,6%; 33%,22%). Dampak fungsional dengan skor mRS (VII= skor 0-2 18.3%, 19.7%; VIII= Skor mRS 5 (IQR 4,6), skor 4 (IQR 3,5). Skor mRS yang lebih kecil menunjukkan dampak fungsional yang lebih tidak terganggu. Empat studi (III, VI, IX, X) lainnya tidak terdapat perbedaan signifikan tersebut menunjukkan dampak pada OAC lebih baik dibandingkan VKA.

Berbeda halnya dengan dua studi yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan terkait prognosis, dampak dan mortalitas antara dua kelompok terapi. Dua studi ini menunjukkan bahwa HE dan volume ICH pada OAC (II = 12,8

cm³, IV= 5,9 ml) lebih rendah dibandingkan pada VKA (II = 24,3 cm³, IV= 27,0 ml), selain HE dapat dilihat juga dari dampak fungsional pasien (II = Skor NIHSSadm, IV= skor mRS 2), serta pada studi II dilampirkan mortalitas OAC>VKA

dengan OR 0,44. Hasil analisis dua studi ini mengindikasikan prognosis dari terapi menggunakan OAC menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi dengan VKA.

Tabel 1. Hasil analisis studi antara kelompok OAC dan VKA

	Jenis Terapi	HE	Volume ICH	Mortalitas ≥30 hari	Dampak Fungsional	Kesimpulan
I ⁹	OAC-ICH	29/48 [40%]	Median = 14.4 mL, dan (IQR 3.6–38.4)	33%	<i>Odds ratio</i> 0.47; 95% CI 0.18–1.19	Tidak terdapat perbedaan signifikan prognosis antara terapi OAC dan VKA
	VKA-ICH	93/140 [34%]	Median = 10.6 mL (IQR 4.0–27.9)	31%		
	<i>P value</i>	0.45	0.78	0.64	0.11	
II ⁶	OAC-ICH	12.8 [4–40] cm ³	-	OR 0.44, 95% CI 0.21–0.91	Skor NIHSSadm (8 [3–14] poin)	Prognosis terapi dengan OAC-ICH lebih baik dibandingkan VKA-ICH
	VKA-ICH	24.3 [11–58.8] cm ³	-	Mortalitas OAC-ICH < VKA-ICH	Skor NIHSSadm 15 [7–25] poin	
	<i>P value</i>	0.007	-	0.030	0.003	
III ⁸	OAC-ICH	-	Mean volume 34.2 - 43.8 ml	33.3%	Skor mRS 4.7 ± 1.3	Tidak terdapat perbedaan signifikan prognosis antara terapi OAC dan VKA
	VKA-ICH	-	Mean volume 59.4 - 46.5 mL	47.1%	Skor mRS 4.6 ± 1.7	
	<i>P value</i>	-	0.061	0.294	0,766	
IV ⁷	OAC-ICH	-	(5.9 mL, IQR 3.5-12.3 mL)	-	Skor mRS 2, IQR 1-4	Prognosis terapi dengan OAC-ICH lebih baik dibandingkan VKA-ICH
	VKA-ICH	-	(27.0 mL, IQR 7.3-39.3 mL)	-	Skor mRS 5, IQR 4-5	
	<i>P value</i>	-	<0,01	-	<0,01	
V ¹⁰	OAC-ICH	32%	>30 ml, 35%	30%	-	Tidak terdapat perbedaan signifikan prognosis antara terapi OAC dan VKA
	VKA-ICH	29%	>30 ml 32%	29%	-	
	<i>P value</i>	>0,05	>0,05	>0,05	-	

	Jenis Terapi	HE	Volume ICH	Mortalitas ≥30 hari	Dampak Fungsional	Kesimpulan
VI ¹¹	OAC-ICH	1.0 ml [IQR 0.0–3.5]	-	-	Skor mRS Lebih rendah pada pasien OAC-ICH, dengan (OR VKA-ICH 3.5 times)	Tidak terdapat perbedaan signifikan prognosis antara terapi OAC dan VKA
	VKA-ICH	0.2 ml [IQR 0.0–4.2]	-	-		
	<i>P value</i>	0.33	-	-		
VI ¹² I	OAC-ICH	-	-	44,3%	Skor mRS (0-2) 18.3%	Tidak terdapat perbedaan signifikan prognosis antara terapi OAC dan VKA
	VKA-ICH	-	-	42,6%	Skor mRS (0-2) 19.7%	
	<i>P value</i>	-	-	0,54	0,08	
VI ¹³ II	OAC-ICH	44%	-	33%	Skor mRS 5 (IQR 4,6)	Tidak terdapat perbedaan signifikan prognosis antara terapi OAC dan VKA
	VKA-ICH	50%	-	22%	Skor mRS 4 (IQR 3,5)	
	<i>P value</i>	1,00	-	0,65	0,52	
IX ¹⁴	OAC-ICH	33.6%	14.7 (IQR 5.1– 42.3)	36.8%	Skor mRS 4–6 (71,1%)	Tidak terdapat perbedaan signifikan prognosis antara terapi OAC dan VKA
	VKA-ICH	34.2%	16.4 (IQR 5.8– 40.6)	38.2%	Skor mRS 4- 6 (69,6%)	
	<i>P value</i>	0,89	0,33	0,72	0.70	
X ¹⁵	OAC-ICH	-	12.5 (IQR 4.6 – 31.9)	33.3%	Skor mRS ≤2 (16,7%)	Tidak terdapat perbedaan signifikan prognosis antara terapi OAC dan VKA
	VKA-ICH	-	21.9 (IQR 4.5 – 50.0)	35.3%	Skor mRS ≤2 (28%)	
	<i>P value</i>	-	0,297	0,846	0,332	

Pembahasan

Hasil analisis yang sudah dilakukan terhadap 10 jurnal terinklusi, 8 jurnal menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam penggunaan OAC ataupun VKA terhadap HE, volume hematoma (HV), dan mortalitas dengan variasi 30 hari-90 hari pasca rawat inap serta dampak fungsional atau dependensi pasien. Sementara 2 jurnal lainnya menyatakan bahwa OAC memiliki prognosis yang lebih baik terhadap HE, HV, dan mortalitas pasien ICH.

Perbedaan ini dapat terjadi akibat perbedaan karakteristik dasar dan penanganan pasien dengan ICH selama rawat inap. Perbedaan dalam HV dasar antara OAC- dan VKA-related ICH dapat terjadi akibat perbedaan karakteristik antara OAC dan VKA. Mekanisme yang menjelaskan bahwa pada OAC-related ICH memerlukan penjelasan lebih lanjut.

Penjelasannya adalah perbedaan mekanisme fungsional antara VKA dan OAC serta kaitannya dengan *tissue factor* (TF) pada

pembuluh darah otak yang mempengaruhi jalur ekstrinsik atau bisa disebut *TF-dependent coagulation pathway*. Ketika pembuluh darah rusak, sel-sel yang mempresentasikan TF berhubungan dengan faktor VII (FVII) dan faktor aktif VII (FVIIa) dalam darah sesaat setelah terdeteksi cedera pada pembuluh. TF-FVIIa mengaktivasi faktor X (FX) secara direk (ekstrinsik) dan indirek melalui aktivasi faktor IX (FIX) sehingga berujung pada pembentukan fibrin. OAC memiliki waktu paruh yang lebih pendek, inhibisi thrombin secara selektif (dabigatran) atau faktor Xa (apixaban, rivoroxaban), dan tidak mempengaruhi interaksi FVII dan FVIIa dengan TF sehingga tidak berpengaruh terhadap jalur koagulasi ekstrinsik serta pembentukan prothrombin dan agregasi platelet. Sebaliknya pada VKA, menghambat konversi siklus vitamin K sehingga mengurangi produksi protein pembentuk faktor II, VII, IX, dan X yang berakibat pada pengurangan jalur koagulasi ekstrinsik dan pembentukan fibrin.

Perbandingan mortalitas pasien dengan OAC- dan VKA-related ICH berdasarkan beberapa penelitian adalah sebagai berikut, dari penelitian RE-LY mortalitas VKA-ICH 36% dan OAC(dabigatran)-ICH 35%. Penelitian ROCKET-AF menyatakan mortalitas pada VKA-ICH 50% dan OAC(rivaroxaban)-ICH 48%, dan penelitian ARISTOTLE menyatakan mortalitas VKA-ICH adalah 42,3% dan OAC(apixaban)-ICH adalah 45,3%. Selain HE dan HV yang dapat mempengaruhi mortalitas dan dependensi fungsional pasien, terdapat hubungan yang cukup signifikan antara penurunan tingkat kesadaran saat masuk rumah sakit dengan peningkatan mortalitas dan dependensi fungsional. Peningkatan sebesar 3,5 kali lipat dalam mortalitas 90 hari apabila pasien datang dengan kesadaran sopor atau somnolen dan peningkatan sebanyak 12 kali lipat apabila pasien datang dengan keadaan koma. Tekanan darah yang tinggi dalam pengukuran awal dapat mempengaruhi kemungkinan HE pada pasien ICH dengan OAC ataupun VKA.

Kesimpulan

Berdasarkan tujuan, hasil studi dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penggunaan OAC dan VKA sebagai terapi pada

pasien ICH terkait dengan 4 faktor, yaitu: pelebaran perdarahan, volume ICH, mortalitas, dan dampak fungsional. Studi ini tentunya tidak luput dari kesalahan dan terdapat beberapa keterbatasan, dikarenakan jumlah studi yang dianalisis berjumlah sedikit dan tidak homogen. Namun, penulis terbuka untuk saran dan masukkan dalam penyusunan review ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mendapat bantuan dari berbagai pihak dalam penyusunan naskah publikasi ilmiah ini. Dengan segenap ketulusan hati yang penuh rasa syukur, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada: dr. Arfi Syamsun, Sp.KF., M.Si.Med selaku dosen pembimbing, Tim editorial *Jurnal Biologi Tropis*, Orang tua yang telah mendukung saya dalam masa-masa penyusunan naskah publikasi ini, beserta seluruh kolaborator dan rekan-rekan terkait yang telah turut berperan dalam penyusunan naskah publikasi ini.

Dengan dipublikasikannya naskah ini, penulis berharap segala keilmuan yang telah penulis tuangkan dan segala pengetahuan yang ingin penulis bagikan kepada para pembaca dapat tersampaikan dengan baik.

Referensi

- An SJ, Kim TJ, & Yoon BW (2017). Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. *Journal of Stroke. Korean Stroke Society*; 19. p. 3–10.
- Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Norrving B, Petersson J. (2019). Prognosis for intracerebral hemorrhage during ongoing oral anticoagulant treatment. *Acta Neurol Scand*, 139(5):415–21.
- Brekelmans MPA, Abdoellakhan RA, Scheres LJJ, Biedermann JS, Hutten BA, Meijer K, Cate H ten, Huisman M v., Kruip MJHA, Middeldorp S, ... & Coppens M. (2018). Clinical outcome of patients with a vitamin K antagonist-associated bleeding treated with prothrombin complex concentrate. *Res Pract Thromb Haemost*, 2(1):77–84.
- Chen SJ, Yeh SJ, Tang SC, Lin SY, Tsai LK, Jeng JS. (2020). Similar outcomes between vitamin K and non-vitamin K

- antagonist oral anticoagulants associated intracerebral hemorrhage. *Journal of the Formosan Medical Association*, 119(1P1):106–12.
- Franco L, Paciaroni M, Enrico ML, Scoditti U, Guideri F, Chiti A, de Vito A, Terruso V, Consoli D, Vanni S, Giossi A, Manina G, Nitti C, Re R, Sacco S, Cappelli R, Beyer-Westendorf J, Pomero F, Agnelli G, ... & Becattini C. (2020). Mortality in patients with intracerebral hemorrhage associated with antiplatelet agents, oral anticoagulants or no antithrombotic therapy. *Eur J Intern Med*, 75:35–43.
- Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Hagen M, Knappe RU, Endres M, Haeusler KG, Sobesky J, Schurig J, Zweynert S, Bauer M, Vajkoczy P, Ringleb PA, Purruicker JC, Rizos T, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Schubert AL, Erbguth F, Nueckel M, Schellinger PD, Glahn J, Knappe UJ, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Fisse AL, Minnerup J, Hagemann G, Rakers F, Reichmann H, Schneider H, Rahmig J, Ludolph AC, Stösser S, Neugebauer H, Röther J, Michels P, Schwarz M, Reimann G, Bänzner H, Schwert H, Claßen J, Michalski D, Grau A, Palm F, Urbanek C, Wöhrle JC, Alshammari F, Horn M, Bahner D, Witte OW, Günther A, Hamann GF, Engelhorn T, Lücking H, Dörfler A, Schwab S, ... & Huttner HB. (2019). Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 50(6):1392–402.
- Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, Mabuchi S, Ozaki H, Matsubara K, Houkin K. (2018). Characteristics of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants: Comparison with Warfarin. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(5):1338–42.
- Marques-Matos C, Alves JN, Marto JP, Ribeiro JA, Monteiro A, Araújo J, Silva F, Grenho F, Viana-Baptista M, Sargento-Freitas J, Pinho J, ... & Azevedo E. (2017). POST-NOAC: Portuguese observational study of intracranial hemorrhage on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *International Journal of Stroke*, 12(6):623–627.
- Melmed KR, Lyden P, Gellada N, & Moheet A. (2017). Intracerebral Hemorrhagic Expansion Occurs in Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Comparable with Patients Using Warfarin. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(8):1874–82.
- Miller MM, Lowe J, Khan M, Azeem MU, Muehlschlegel S, Jun-O'Connell AH, Goddeau RP, Moonis M, Gritters D, Silver B, ... & Henninger N. (2019). Clinical and Radiological Characteristics of Vitamin K versus Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*, 31(1):56–65.
- Rajashekar D, & Liang JW. (2022). Intracerebral Hemorrhage. *StatPearls* [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553103/>
- Tsivgoulis G, Lioutas VA, Varelas P, Katsanos AH, Goyal N, Mikulik R, Barlinn K, Krogias C, Sharma VK, Vadikolias K, Dardiotis E, Karapanayiotides T, Pappa A, Zompola C, Triantafyllou S, Kargiotis O, Ioakeimidis M, Giannopoulos S, Kerro A, Tsantes A, Mehta C, Jones M, Schroeder C, Norton C, Bonakis A, Chang J, Alexandrov AW, Mitsias P, ... & Alexandrov A v. (2017). Direct oral anticoagulant-vs vitamin K antagonist-related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology*, vol 89.
- Tsivgoulis G, Lioutas VA, Varelas P, Katsanos AH, Goyal N, Mikulik R, Barlinn K, Krogias C, Sharma VK, Vadikolias K, Dardiotis E, Karapanayiotides T, Pappa A, Zompola C, Triantafyllou S, Kargiotis O, Ioakeimidis M, Giannopoulos S, Kerro A, Tsantes A, Mehta C, Jones M, Schroeder C, Norton C, Bonakis A, Chang J, Alexandrov AW, Mitsias P, ... & Alexandrov A v. (2017). Direct oral anticoagulant-vs Vitamin K antagonist-related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 89(11):1142–51.
- Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, Basir G, Purruicker JC, Rizos T, Sobowale OA, Sallinen H, Yeh SJ, Wu TY, Ferrigno M,

Houben R, Schreuder FHBM, Perry LA, Tanaka J, Boulanger M, Salman RAS, Jäger HR, Ambler G, Shakeshaft C, Yakushiji Y, Choi PMC, Staals J, Cordonnier C, Jeng JS, Veltkamp R, Dowlatshahi D, Engelter ST, Parry-Jones AR, Meretoja A, Werring DJ. (2017). Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*, 88(18):1693–700.