

Antikoagulation nach Hirnblutung

Fortführen oder absetzen?

Was tun, wenn ein Patient unter Antikoagulation eine Hirnblutung erleidet? Der vorliegende Artikel gibt einen kurzen Überblick über die Studienlage zu diesem Thema und Hinweise für die Therapieentscheidung. Die Komplexität der Behandlung zeigt, dass auch bei Volkskrankheiten wie dem ischämischen Schlaganfall und der Hirnblutung nur eine individualisierte Therapie zielführend ist.

Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer werden heute sehr erfolgreich zur Prophylaxe und Therapie von Hirninfarkten eingesetzt. Der Nutzen der Gerinnungshemmung bildet gleichzeitig aber auch deren Hauptrisiko. Besonders gefürchtet ist das Auftreten von Hirnblutungen und die damit verbundene hohe Mortalität und Morbidität.

Schon auf der Stroke Unit stellt sich die Frage, ob, wann und wie bei einem Patienten nach hämorrhagischem oder ischämischem Insult eine blutverdünnende Therapie fortgesetzt werden kann. Es gilt, den Nutzen einer Minderung des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall gegenüber dem Risiko einer (erneuten) Hirnblutung sorgfältig abzuwägen. Hier ist an erster Stelle der Neurologe in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt als zentralem langfristigem Koordinator therapeutischer Massnahmen gefragt.

Risikofaktoren für Schlaganfall und intrazerebrale Blutungen (ICB)

Schlaganfälle, venöse Thromboembolien und ICB sind häufige Erkrankungen des vaskulären Systems, die trotz unterschiedlicher Ätiologie bei Patienten mit ähnlicher Risikofaktorenverteilung gehäuft auftreten. Hochgradige arteriosklerotische Stenosen der Halsarterien, Vorhofflimmern und die hypertensiv bedingte zerebrale Mikroangiopathie sind bekannte Ursachen mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren für einen thromboembolischen Schlaganfall, deren Inzidenz im Alter deutlich zunimmt. Für Hirnblutungen stehen die aus unbehandeltem Bluthochdruck hervorgehende Mikroangiopathie oder die zerebrale Amyloidangiopathie – ebenfalls mit steigender Inzidenz im Alter – im Vor-

dergrund. Ausserdem gehören Alkoholabusus, starker Zigarettenkonsum (mehr als 20 Zigaretten pro Tag) und die Behandlung mit Antikoagulanzen beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmern zu den bekannten Risikofaktoren für Hirnblutungen (15).

Durch die Überschneidung der Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und ICB liegt hier das Kernproblem bei der Therapie der von einem (erneuten) Schlaganfall bedrohten Pa-

tienten. So müssten zum Beispiel Patienten mit Vorhofflimmern zur Prophylaxe eine gerinnungshemmende Therapie erhalten. Nach Hirnblutung ist eine Antikoagulation jedoch strikt kontraindiziert. Der behandelnde Arzt muss dann abwägen, welche Erkrankung das möglicherweise höhere Risiko trägt. In der Praxis erhalten Patienten daher oft nur eine leichte Blutverdünnung, wissend, dass der präventive Schutz bei

Vorhofflimmern möglicherweise unzureichend, aber das Risiko, falls eine Hirnblutung eintreten sollte, geringer ist.

Ist es zu einer Hirnblutung unter oraler Antikoagulation gekommen, stellen sich mehrere Fragen: Falls die Antikoagulation fortgeführt werden muss, welche Therapie kommt infrage? Wiederaufnahme der Vorbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten oder Umstellung auf eines der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK), die laut Studienlage ein signifikant geringeres Hirnblutungsrisiko haben (RE-LY-, ROCKET-AF-, ENGAGE- und ARISTOTLE-Studien) (6, 12, 11, 17)? Welches der NOAK ist am besten geeignet? Oder ist der Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder Clopidogrel eher indiziert? (3, 9). Zu welchem Zeitpunkt sollte die Antikoagulation wieder aufgenommen werden?

Studien

Die Studienlage liefert zurzeit noch keine ausreichend befriedigenden Antworten, ob und wie Patienten nach einer ICB eine Antikoagulation vermeiden oder wieder aufnehmen sollten. Die europäischen Leitlinien empfehlen lediglich, dass die antithrombotische/gerinnungshemmende Therapie nach einer Hirnblutung unter Berücksichtigung des Risikos für thromboembolische Ereignisse und ein ICB-Rezidiv individuell abgewogen werden sollte (22). In einer aktuellen Be-

**Dr. med. Andrea Wagner und
Prof. Dr. med. Felix Schlachetzki**

Stroke Unit/Neurovaskuläre Forschung
Klinik für Neurologie der Universität Regensburg
medbo Bezirksklinikum Regensburg
D-93053 Regensburg

obachtungsstudie wurde die gängige Praxis bei der Behandlung von 2138 Patienten mit primären ICBs in fünf Krankenhauskohorten aus Frankreich, den Niederlanden und Grossbritannien untersucht (18). Von allen Patienten hatten 44 Prozent zum Zeitpunkt der Hirnblutung antithrombotische Medikamente erhalten. Nur etwa 20 Prozent nahmen zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung diese Medikation wieder auf. Eine Wiederaufnahme wurde eher bei jüngeren Patienten und solchen mit vorhergehendem Bluthochdruck und Vorhofflimmern erwogen. Bei Patienten mit einem leichten ischämischen Schlaganfall oder einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) wurde dies weniger häufig erwogen.

Risikoscores zur Abschätzung des Blutungs- und des Thromboembolierisikos

Für das Auftreten von Hirnblutungen und thromboembolischen Ereignissen sind jedoch auch noch andere Risikofak-

toren bekannt, die mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score (Schlaganfallrisiko bei nicht valvulärem Vorhofflimmern [2]) und dem HAS-BLED-Score (Abschätzung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation [19]) erhoben werden (Tabelle 1). Die Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und intrazerebrale Blutungen überschneiden sich vor allem bei älteren, multimorbiden Patienten.

Ursachen von ICB

Etwa 80 bis 85 Prozent aller ICB gehören zu den «primären» Blutungen mit einer zugrunde liegenden irreversiblen Mikroangiopathie (Leukenzephalopathie). Für diese sind meist eine nicht erkannte oder ungenügend behandelte arterielle Hypertonie (Mikroblutungen in Basalganglien, Pons und Kleinhirn) oder eine Amyloidangiopathie (kortikale Mikroblutungen) beziehungsweise Mischformen aus beiden verantwortlich. Weitere allgemeine Risikofaktoren sind Alter und ethnische Zugehörigkeit sowie ein ungesunder Lebensstil (Alkohol, Rauchen, Übergewicht). Somit bestehen zur Prävention von ICB gute Ansatzpunkte, die das Risiko allerdings nur senken, nicht jedoch aufheben können.

Bei den sogenannten sekundären Blutungen (15–20% aller ICB) gelten vor allem orale Antikoagulanzen (15%), vor allem Vitamin-K-Antagonisten (7, 10, 16), Tumor (ca. 5%) und vasculäre Malformationen (1–2%) als verursachende Faktoren (15). Ebenso erhöht sich das Hirnblutungsrisiko, wenn der INR-Wert steigt (Risiko steigt um Faktor 1,4 bei Erhöhung des INR um 0,5 [21]). Ob Antikoagulanzen für ICB nur ein Risikofaktor oder Ursache sind, ist dabei nicht ganz klar.

Welchen Einfluss haben zerebrale Mikroblutungen (CMB)?

Durch die verbesserten bildgebenden Verfahren lässt sich heute nachweisen, dass einer intrazerebralen Blutung häufig mehrere zerebrale Mikroblutungen (CMB) vorausgehen. Diese sind jedoch in der Regel asymptomatisch oder führen nur zu minimalen kognitiven Einbussen. CMB können jedoch als Marker für eine zugrunde liegende vasculäre Störung und eine später eintretende Hirnblutung (post-hoc) herangezogen werden (24). Ob eine antithrombotische Therapie zu einer Zunahme von CMB führt, bleibt jedoch bis heute umstritten, obwohl einige populationsbasierte Studien das vermuten lassen (8, 23).

Mehrere Studien postulieren jedoch, dass ≥ 5 CMB eine Art Schwellenwert darstellen könnten, ab dem das Risiko für eine ICB den Nutzen einer Sekundärprävention übersteigt (24). Allerdings haben Patienten mit > 5 CMB aber auch ein vermehrtes Risiko eines erneuten Schlaganfalls. Das Rezidivrisiko für eine erneute Hirnblutung ist etwa gleich gross

Tabelle 1:

Risikoscore zur Abschätzung des Blutungsrisikos (HAS-BLED) und des Thromboembolierisikos (CHA₂DS₂-VASc)

Rot gesetzt sind die sich überschneidenden Risikofaktoren.

CHA₂DS₂-VASc-Score (ESC-Leitlinien 2012) zur Abschätzung des Thromboembolierisikos

| Ziffer | Klinischer Befund/Risikofaktor | Punkte |
|--------------------------|---|--------|
| Congestive heart failure | Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion | 1 |
| Hypertension | arterielle Hypertonie (auch behandelt) | 1 |
| Age | Alter ≥ 75 Jahre | 2 |
| Diabetes | Diabetes mellitus | 1 |
| Stroke oder TIA | Schlaganfall, TIA, Thromboembolie | 2 |
| Vascular disease | Gefässkrankheit (Myokardinfarkt, pAVK oder aortale Plaques) | 1 |
| Age | Alter zwischen 65 und 74 Jahren | 1 |
| Sex category | weibliches Geschlecht | 1 |
| Maximale Punktzahl | | 9 |

Die maximale Punktzahl beträgt 9, da für das Alter 0, 1 oder 2 Punkte vergeben werden können. Ab 2 Punkten ist eine gerinnungshemmende Therapie zu empfehlen.

HAS-BLED-Score (ESC-Leitlinien 2010) zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation

| Ziffer | Klinischer Befund/Risikofaktor | Punkte |
|--------------------|---|----------|
| H | Hypertonie (RR systolisch über 160 mmHg) | 1 |
| A | schwere Leber-/Nierenfunktionsstörung (je 1 Punkt) | 1 oder 2 |
| S | Schlaganfall in der Vorgeschichte | 1 |
| B | Blutung oder Blutungsneigung | 1 |
| L | labile Einstellung ($< 60\%$ der INR-Werte im Zielbereich) | 1 |
| E | Alter über 65 Jahre | 1 |
| D | Medikamente wie NSAR oder Alkoholmissbrauch | 1 oder 2 |
| Maximale Punktzahl | | 9 |

INR = International Normalized Ratio; NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika
Ab 3 Punkten besteht eine relevante Blutungsgefahr, die eine besondere Vorsicht bei der Verordnung von Antikoagulanzen erfordert.

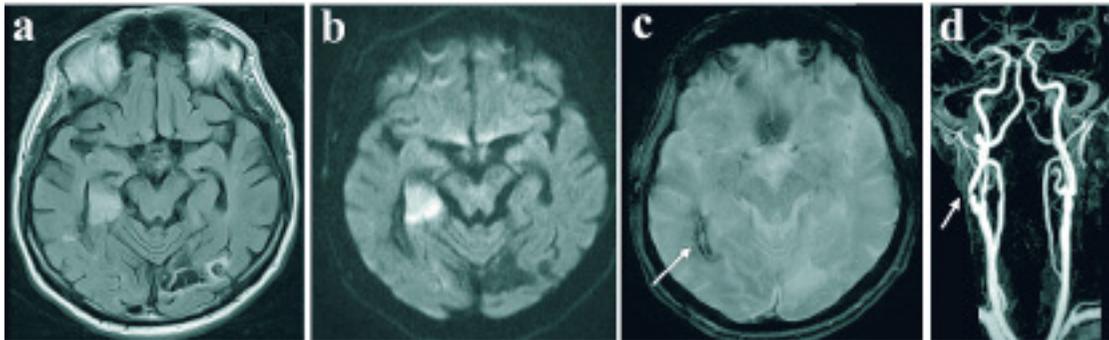


Abbildung: 75-jähriger Patient mit neuer Hemiparese links bei insuffizienter Antikoagulation mit Phenprocoumon (INR 1,3) bei Vorhofflimmern und frischem Thalamus (nicht gezeigt) und hippocampalem Infarkt rechts, altem Posteriorinfarkt links (a: FLAIR-Sequenz, B: Diffusionssequenz), alter atypischer temporoparietaler Blutung rechts (c: Pfeil = Blutung), vier kortikalen Mikroblutungen sowie höhergradiger Abgangsstenose der ACI (d: kontrastgestützte MR-Angio, Pfeil = Stenose). Bei diesem Patienten geht anamnestisch das höchste Risiko von kardiogenen Embolien und etwas geringer von Hirnblutungen aus, während die asymptotische ACI-Stenose den kleinsten Risikofaktor darstellt. Wir empfehlen Umstellung auf ein NOAK aufgrund der geringen intrakraniellen Blutungsneigung und schwierigen INR-Einstellung. Eine zusätzliche Plättchenaggregationshemmung für die höhergradige ACI-Stenose wurde nach Entscheidung des Patienten eine Operation begonnen.

wie das Risiko für einen erneuten Schlaganfall (etwa 2–3%), was die Risiko-Nutzen-Abwägung für oder gegen eine Sekundärprävention erschwert (20).

Blutungsrisiko von Gerinnungshemmern und Antikoagulanzen

Die Blutungsrisiken der zahlreichen Gerinnungshemmer und Antikoagulanzen unterscheiden sich zum Teil erheblich. Der Vitamin-K-Antagonist Warfarin hat das höchste Blutungsrisiko (25). Vor allem wenn bereits Mikroblutungen vorliegen, erhöht Warfarin das Risiko des Auftretens einer symptomatischen ICB um den Faktor 80 (13, 14). Allerdings wird in Deutschland zumeist Phenprocoumon (Marcumar®) verwendet, welches eine andere Halbwertszeit hat und eventuell zu einer stabileren INR-Einstellung führt (1).

Einen Ausweg könnten die NOAK (Faktor-IIa-[Thrombin-]Hemmer Dabigatran, Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban, Edoxaban oder Apixaban) bieten, die in aktuellen randomisierten, kontrollierten Studien mindestens eine Nichtunterlegenheit zur Verhinderung ischämischer Schlaganfälle bei statistisch signifikant geringerem zerebralem Blutungsrisiko gegenüber Warfarin zeigen konnten (5). Als erstes spezifisches Antidot zur Aufhebung der von Dabigatran induzierten Gerinnungshemmung ist seit Kurzem Idarucizumab (Praxbind®) zugelassen. Allerdings ist äusserst fraglich, ob bei Hirnblutungen unter einem NOAK ein Antidot die Morbidität und die Mortalität wesentlich beeinflusst, wenn man die nicht überzeugenden Vorerfahrungen mit der Prothrombinkomplekonzentrat-(PPSB-)Substitution unter Vitamin-K-Antagonisten als Massstab nimmt (4). Eine aktuelle Metaanalyse zu den verschied-

Tabelle 2:

Faktoren, die die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme einer Antikoagulantientherapie beeinflussen

| Für Antikoagulantientherapie bei erhöhtem Schlaganfallrisiko | Gegen Antikoagulantientherapie bei erhöhtem Blutungsrisiko |
|--|---|
| CHA2DS2-VASc-Score > 2 | HAS-BLED-Score > 3 |
| Grunderkrankung: Vorhofflimmern, mechanischer Herzklappenersatz | vorangegangene ICB (v.a. lobäre ICB durch zerebrale Amyloidangiopathie) |
| vorangegangener Schlaganfall, TIA oder andere ischämische Ereignisse | Anzahl CMB ≥ 5 |
| schwerwiegende Arteriosklerose | genetische Faktoren |
| jüngeres Alter | höheres Alter |
| INR < 1,7 bei Hirnblutung | INR ≥ 1,7 bei Hirnblutung |
| Kaukasier | Asiaten |

CMB = zerebrale Mikroblutung; ICB = intrazerebrale Blutung; INR = International Normalized Ratio
(nach [24])



doXli meint:

«Will der Mensch die Eier eckig, geht's den Hühnern aber dreckig.»

denen NOAK konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei erstzugelassenen Substanzen hinsichtlich der Blutungsrisiken feststellen (5). Allerdings zeigte die Metaanalyse ein deutlich niedrigeres Blutungsrisiko gegenüber Warfarin und ASS, weshalb die Autoren bei Patienten mit erhöhtem ICB-Risiko NOAK favorisieren.

Fazit

Ob und wann eine Therapie mit Gerinnungshemmern oder Antikoagulanzen nach einer ICB wieder aufgenommen werden kann, kann nur unter Berücksichtigung des Risikoprofils des jeweiligen Patienten (Tabelle 2) entschieden werden. Nach einer intrazerebralen Hämorrhagie sind Medikamente, die die Blutungsneigung erhöhen, zunächst streng kontraindiziert (bis auf eine einfache Thromboseprophylaxe). Die Indikation für eine prophylaktische Behandlung mit Antikoagulanzen muss auf jeden Fall neu überdacht werden. Beginnen sollte man damit erst nach Abklingen der Raumforderung (klinische und cCT-Kontrolle) und nach Resorption der Blutung (individuell allerdings sehr variabel). Dann sollten in erster Linie die Risikofaktoren reduziert werden, wobei zum Beispiel nur drei Faktoren des 7-Faktoren-HAS-BLED-Risikoscores beeinflusst werden können. Die Indikation für die Therapie (Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmer) bleibt vorwiegend eine individuelle Abwägung des Risikoprofils, der Vorerkrankungen und, bei bekanntem Vorhofflimmern, des CHA₂DS₂-VASc-Scores. Im Zweifelsfall sollte auch eine cMRT im kurzen Intervall (z.B. 6 und 12 Monate) wiederholt werden, um die Blutungsaktivität über die Zahl neuer Mikroblutungen zu erfassen.

Die NOAK scheinen hier eine interessante Alternative zu den herkömmlichen Antikoagulanzen zu sein, jedoch sind weitere Daten aus hochwertigen klinischen Studien und Registern inklusive Phenprocoumon (Marcumar®) erforderlich. Wichtig ist jedoch, dass NOAK nur im Rahmen ihrer Zulassung angewandt werden sollten. Das gilt auch für die (glücklicherweise recht kleine) Hochrisikogruppe von Patienten mit künstlichen Herzklappen oder Drug-eluting Stents, die in jedem Fall weiter therapiert werden müssen, um Thrombosen zu vermeiden. **X**

Interessenkonflikte: Die Autoren haben keine deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 2016; 38 (2) Seite 51–54. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B: Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008; 100 (6): 1052–1057.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P: ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2012) 2012 focused up-date of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special

contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33 (21): 2719–2747.

3. CAPRIE Steering Committee (1996): A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348 (9038): 1329–1339.
4. Cervera A, Amaro S, Chamorro A: Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neuro* 2012; 259 (2): 212–224.
5. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ: New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013; 70 (12): 1486–1490.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–1151.
7. Cordonnier C, Rutgers MP, Dumont F, Pasquini M, Lejeune JP, Garrigue D et al.: Intracerebral haemorrhages: are there any differences in baseline characteristics and intrahospital mortality between hospital and population-based registries? *J Neuro* 2009; 256 (2): 198–202.
8. Darweesh SK, Leening MJ, Akoudad S, Loth DW, Hofman A, Ikram MA, Vernooij MW, Stricker BH: Clopidogrel use is associated with an increased prevalence of cerebral microbleeds in a stroke-free population: the Rotterdam study. *J Am Heart Assoc* 2009; 2 (5): e000359.
9. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al.: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9431): 331–337.
10. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P et al.: The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68 (2): 116–121.
11. Giugliano RP et al.: For the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981–992.
13. Keep RF, Zhou N, Xiang J, Andjelkovic AV, Hua Y, Xi G: Vascular disruption and blood-brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. *Fluids Barriers CNS* 2014; 11: 18.
14. Lee SH, Ryu WS, Roh JK: Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009; 72 (2): 171–176.
15. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2008. 4. überarbeitete Auflage. ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart.
16. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM: Oxford Vascular Study: Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 487–493.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883–891.
18. Pasquini M, Charidimou A, van Asch C, Baharoglu MI, Samarasekera N, Werring DJ, Klijn CJM, Roos YB, Salnan R, Cordonnier C: Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 2643–2648.
19. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5): 1093–1100.
20. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R: Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85 (6): 660–667.
21. SPIRIT Study: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997; 42 (6): 857–865.
22. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I et al.: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 294–316.
23. Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Stricker BH, Breteler MM: Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 2009; 66 (6): 714–720.
24. Wang Z, Soo YOY, Mok VCT: Cerebral microbleeds – is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke* 2014; 45: 2811–2817.
25. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, et al.: Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012; 307 (24): 2600–2608.