

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 404 DEL 10/03/2023

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott. EDDI FREZZA

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NO-PROFIT OSSERVAZIONALE "TRATTAMENTO TROMBOLITICO IN PAZIENTE CON STROKE ISCHEMICO ACUTO IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE CON DOAC (ANTICOAGULANTI ORALI AD AZIONE DIRETTA)" (STROKE DOAC).

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2023 Numero Proposta: 309/23

Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Cristiano Galizian

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31/03/2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23/12/2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell'Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l'applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l'istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “ presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “ da professionalità multidisciplinari appartenenti all'ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016.

Rilevato che:

- in data 31/01/2023, con nota agli atti, il dr Roberto Bombardi, Direttore dell'U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso, in qualità di Promotore, ha chiesto, inviando la relativa documentazione, la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio osservazionale dal titolo “Trattamento trombolitico in paziente con STROKE ischemico acuto in corso di terapia anticoagulante con DOAC (anticoagulanti orali ad azione diretta) ” (STROKE DOAC):

SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	“Trattamento trombolitico in paziente con STROKE ischemico acuto in corso di terapia anticoagulante con DOAC (anticoagulanti orali ad azione diretta) ”
Protocollo	STROKE DOAC
Strutture interessate	U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso
Sperimentatore	Dr.ssa Anna Bolzan Dirigente Medico dell'U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso
Co- sperimentatori	Dr. Roberto Bombardi Direttore U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso

	Dr. Roberto Pau Dirigente Medico U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso Dr. Filippo Lanzafame Dirigente Medico U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso Dr.ssa Giovanna Di Palma Dirigente Medico U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso Dr.ssa Simona Carella Dirigente Medico U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso
Promotore	Azienda ULSS7 Pedemontana - via dei Lotti, 40 – Bassano del Grappa dr. Roberto Bombardi - U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso

- è stata individuata quale Responsabile dello Studio la dr.ssa Anna Bolzan, Dirigente Medico presso l'U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso;
- vengono altresì individuati, quali co-sperimentatori, i seguenti Dirigenti Medici in servizio presso l'U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso: il dr. Roberto Pau, il dr. Filippo Lanzafame, la dr.ssa Giovanna Di Palma, la dr.ssa Simona Carella nonché il Direttore dell'U.O.C. interessata il dr. Roberto Bombardi, promotore dello studio stesso;

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale, nella sua composizione prevista dalla Deliberazione n. 1684 del 09/09/2022, considerata la regolarità della documentazione presentata dagli sperimentatori, ha verificato, nella seduta del 31/01/2023, la fattibilità locale della ricerca sopra citata, come da nota prot. 8843 dell'1/02/2023;
- il N.R.C. con nota al prot. 9203 del 2/02/2023, ha trasmesso la documentazione dello studio al Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza CESC per acquisirne il parere;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 14/02/2023 nota ns. prot. 19863 del 6/03/2023, ha espresso, all'unanimità, il proprio parere favorevole alla conduzione dello studio clinico presso l'U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso;
- tale ricerca si propone di studiare i benefici e gli effetti collaterali, quod vitam e quod valetudinem, del trattamento trombolitico in corso di STROKE ischemico acuto, in terapia anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), così come illustrato nel Protocollo di studio allegato alla presente proposta di delibera di cui è parte integrante e sostanziale;
- trattasi di uno studio no-profit, osservazionale, prospettico e retrospettivo, monocentrico che prevede l'arruolamento di n. 20 pazienti e della durata di 12 mesi.

Per quanto sopra, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo svolgimento dello studio osservazionale, no-profit, monocentrico dal titolo: "Trattamento trombolitico in paziente con STROKE ischemico acuto in corso di terapia anticoagulante con DOAC (anticoagulanti orali ad azione diretta)" (STROKE DOAC) presso l'U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso sotto la Responsabilità della dr.ssa Anna Bolzan Dirigente Medico Neurologo, secondo quanto approvato dal CESC riunitosi il 14/02/2023 (vd nota prot. 19863 del 6/03/2023)

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC), in occasione della seduta del 14/02/2023, nota ns. prot. 19863 del 6/03/2023, ha espresso all'unanimità parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico osservazionale, no-profit: "Trattamento trombolitico in paziente con STROKE ischemico acuto in corso di terapia anticoagulante con DOAC (anticoagulanti orali ad azione diretta)" (STROKE DOAC);
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio sotto la diretta Responsabilità della dr.ssa Anna Bolzan, Dirigente Medico presso l'U.O.C. Neurologia dell'Ospedale di Santorso;
3. di dare atto che la dr.ssa Anna Bolzan e i Co-sperimentatori, Dirigenti Medici dell'U.O.C. di Neurologia, dr. Dr. Roberto Pau, Dr. Filippo Lanzafame, Dr.ssa Giovanna Di Palma, Dr.ssa Simona Carella nonché il dr Roberto Lombardi, Direttore della medesima Unità e promotore dello studio stesso, sono autorizzati a svolgere l'attività di ricerca durante l'attività istituzionale; come previsto dall'art.15 co 2 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche, adottato con deliberazione n. 1477 del 5/08/2022;
4. di dare atto che per l'attività di ricerca non sono previsti compensi per il personale coinvolto;
5. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal Protocollo di studio, allegato alla presente deliberazione di cui è parte integrante e sostanziale e secondo quanto

previsto dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP);

6. di dare atto che ai sensi dell'art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
 - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull'andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l'interruzione anticipata di uno studio, con l'indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti
 - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio (monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se previsto;
7. di dare atto che dall'esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all'Azienda ULSS 7 Pedemontana;
8. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

Trattamento trombolitico in paziente con STROKE ischemico acuto in corso di terapia anticoagulante con DOAC (anticoagulanti orali ad azione diretta): uno studio osservazionale

Background e razionale

La trombolisi con rt-PA rappresenta un trattamento efficace per migliorare l'outcome di pazienti con ictus ischemico. Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs) sono inibitori diretti della trombina o del fattore Xa della coagulazione e vengono largamente impiegati nella prevenzione degli eventi embolici. Nonostante la loro comprovata efficacia l'1-2 % dei pazienti, che assumono DOAC, può sperimentare un evento ischemico per anno [1] ed essere quindi valutato in regime d'urgenza per l'eleggibilità a procedure di rivascolarizzazione. In tali scenari risulta pertanto necessario bilanciare il beneficio derivante dalle terapie di ricanalizzazione con il correlato rischio di sanguinamento in un paziente in terapia anticoagulante. I dati sinora disponibili in Letteratura non evidenziano un aumentato rischio di sanguinamento post trombolisi in coloro che assumono un DOAC. Un primo studio pilota non aveva evidenziato un rischio eccessivo di emorragia intracranica sintomatica nei soggetti sottoposti a trombolisi in terapia con DOAC rispetto a coloro che non avevano assunto anticoagulanti e ai pazienti in terapia con warfarin e $INR < 1.7$ [2]. Tuttavia, questi risultati preliminari si riferivano a pazienti selezionati in base al timing dell'ultima assunzione di anticoagulante (mediana di 13 ore) e ai risultati di test della coagulazione, non potendo pertanto essere generalizzabili nella pratica clinica. Dati acquisiti da studi successivi [3] e dalla revisione della letteratura [4] hanno confermato quest'osservazione. Un recentissimo studio multicentrico internazionale ha ulteriormente comprovato questo dato anche in una coorte di pazienti con recente assunzione dell'anticoagulante (entro le 48 h) [5].

Il trattamento trombolitico è indicato nei soggetti in terapia con warfarin se l' INR è < 1.7 [6, 7, 8, 9]. Per i DOAC non disponiamo di un test affidabile, equivalente all' INR , per monitorarne l'attività anticoagulante, non essendo utilizzabili in tal senso test aspecifici come aPTT, PT o TT. Inizialmente è stato quindi scoraggiato l'utilizzo di trombolitici in pazienti in cui non fosse possibile stabilire in modo preciso l'ultima assunzione dell'anticoagulante o in coloro che avessero assunto il farmaco entro le 48 h [10]. È emersa quindi la necessità di affidarsi a dei test DOAC-specifici [11] per stabilire se l'attività anticoagulante sia "subterapeutica" prima di procedere alla trombolisi, tra cui il test all'ecarina (per dabigatran) e i test cromogenici per l'attività anti fattore Xa (per rivaroxaban, apixaban ed edoxaban), aventi entrambi una correlazione lineare con i rispettivi livelli ematici dose-dipendenti del farmaco [12]. Per dabigatran e rivaroxaban è stata quindi proposta la concentrazione soglia di 30 ng/ml per poter procedere alla trombolisi sistemica [11], basandosi su quanto acquisito in merito all'outcome di pazienti in terapia sottoposti ad interventi di chirurgia ad elevato rischio di sanguinamento [13][14][15]. L'opinione degli esperti suggerisce attualmente di procedere alla trombolisi sistemica in tutti i pazienti

con ictus ischemico candidabili alla procedura qualora sia possibile misurare l'attività anticoagulante con test specifici in tempi rapidi e qualora quest'ultima si attesti su un valore < 30 ng/ml [16]. Case report [17] e studi osservazionali [18] presenti in letteratura sembrano comprovare la sicurezza di questo approccio anche se risulta fondamentale raccogliere ulteriori dati.

Obiettivo dello studio

Lo studio si propone di valutare il rischio di complicanza emorragica e l'outcome funzionale dei pazienti sottoposti a trombolisi sistemica con rt-PA con assunzione di DOAC entro le 24 ore prima dell'esordio clinico e con un dosaggio dell'attività anticoagulante inferiore ematica a 30 ng/ml.

Disegno dello studio

Studio di coorte osservazionale prospettico e retrospettivo monocentrico.

Popolazione in studio

Tutti i pazienti afferenti all'Ospedale Alto Vicentino per ictus ischemico acuto in corso di terapia con anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) sottoposti a trombolisi sistemica con rt-PA che abbiano assunto l'ultima dose di farmaco nelle 24 ore antecedenti al trattamento e che presentino un dosaggio ematico del farmaco inferiore a 30 ng/ml.

Criteri di inclusione

- Pazienti di età > 18 anni
- Pazienti con ictus ischemico acuto con NIHSS ≥ 1
- Pazienti candidabili a trombolisi con rt-PA entro le 4.5 h dall'esordio dei sintomi o pazienti candidabili a trombolisi con rt-PA entro le 9 ore dall'esordio teorico dei sintomi (incluso l'ictus al risveglio che rientri in questo intervallo di tempo) in base alla dimostrazione alla TC perfusionale di tessuto ischemico in penombra salvabile (volume core ischemico < 70 ml; rapporto volumetrico tessuto ipoperfuso/core ischemico > 1.2 secondo studio EXTEND - [Leira EC, Muir KW. EXTEND Trial. Stroke. 2019 Sep;50\(9\):2637-2639. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026249. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31449480.](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026249))
- Assunzione di DOAC (Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban) entro le 24 ore precedenti l'esordio dei sintomi
- Concentrazione ematica del farmaco (Rivaroxaban, Apixaban e Edoxaban) < 30 ng/ml

Criteri di esclusione

- Assunzione di DOAC (Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban) oltre le 24 ore prima dell'esordio dei sintomi
- Assunzione entro le 24 ore precedenti all'esordio dei sintomi di Dabigatran

Dimensione del campione

Non essendo in letteratura disponibili molti dati relativi all'outcome funzionale e al rischio di sanguinamento di pazienti sottoposti a trombolisi in corso di DOAC è nostro interesse valutare la prognosi dei pazienti sottoposti a tale approccio presso la nostra UOC. Considerando il numero complessivo di trombolisi eseguite presso la Stroke Unit dell'Ospedale Alto Vicentino nel corso del 2022 ci aspettiamo di poter arruolare un numero massimo pari a 20 pazienti che soddisfino i criteri di inclusione sovraelencati.

Statistica

Valuteremo mediante statistiche descrittive:

- la frequenza di complicanza emorragica alla TC di controllo post trombolisi in questo campione rispetto ai pazienti sottoposti a trombolisi non in corso di terapia anticoagulante;
- il miglioramento dell' mRS al 3 mese post trombolisi rispetto all'ingresso in Stroke Unit confrontandolo con pazienti sottoposti a trombolisi non in corso di terapia anticoagulante

Durata dello studio

12 mesi

Modalità di raccolta dati

Tutte le informazioni riguardanti il paziente verranno reperite dalla cartella clinica dello stesso.

Le informazioni riguardanti il follow up verranno ricavate dalla relazione di visita neurologica di controllo a 3 mesi dalla dimissione.

Variabili raccolte

Età del soggetto, storia clinica, terapia in corso, dosaggio ematico dell'anticoagulante all'accesso in PS, mRS pre-stroke, orario di esordio dei sintomi, orario di ingresso in PS, orario ultima assunzione dell'anticoagulante, orario somministrazione rt-PA, dose rt-PA, TC cerebrale in fase acuta con eventuale studio perfusionale, TC cerebrale di controllo a 24 h, NIHSS a 24 h; Outcome funzionale espresso come Rankin Scale modificata a 3 mesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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(9921):955–62.
2. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, Béjot Y, Turc G, Ikenberg B, Berge E, Persike M, Dequatre-Ponchelle N, Strbian D, Pfeilschifter W, Zini A, Tveiten A, Næss H, Michel P, Sztajzel R, Luft A, Gensicke H, Traenka C, Hert L, Scheitz JF, De Marchis GM, Bonati LH, Peters N, Charidimou A, Werring DJ, Palm F, Reinhard M, Niesen WD, Nagao T, Pezzini A, Caso V, Nederkoorn PJ, Kägi G, von Hessling A, Padjen V, Cordonnier C, Erdur H, Lyrer PA, Brouns R, Steiner T, Tatlisumak T, Engelter ST; NOACISP Study Group*. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*. 2015;132:1261–1269. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015484
3. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, Smith EE, Fonarow GC, Peterson ED. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke. *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1024-1035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023940. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28119380.
4. Shahjouei S, Tsvigoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of Intravenous Thrombolysis among Stroke Patients Taking New Oral Anticoagulants—Case Series and Systematic Review of Reported Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Dec;24(12):2685-93. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.021. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26542821.
5. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol*. Published online January 03, 2023. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4782
6. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012; 307: 2600–2608
7. Adams HP Jr, del ZG, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
8. Scheitz JF, Gensicke H, Zinkstok SM, Curtze S, Arnold M, Hametner C, et al. Cohort profile: Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients (TRISP): a multicentre research collaboration. *BMJ Open*. 2018;8(9):e023265.
9. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine R, Seet RCS, Wahlgren N, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;35:567-
10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on

the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26324838.

11. Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purrrucker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: When is it appropriate and which methods should be used? *Int J Stroke*. 2016 Oct;11(7):748-58. doi: 10.1177/1747493016659671. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27412190.
12. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest*. 2017 Jan;151(1):127-138. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1462. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27637548; PMCID: PMC5310120.
13. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleed- ing and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343—8.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban ver- sus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883—91.
15. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol*. Published online January 03, 2023. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4782
16. Siller, T., Chandratheva, A., Bücke, P. *et al*. Acute Stroke Treatment in an Anticoagulated Patient: When Is Thrombolysis an Option?. *Curr Treat Options Neurol* 23, 41 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11940-021-00695-z>
17. Moorthamers S, Mattar N, Frezals L, Preseau T, Gazagnes MD. Thrombolysis in an Acute Ischemic Stroke Patient on Direct Anticoagulant Therapy Outside of the Traditional Time Window: A Case Report. *Cureus*. 2022 Sep 27;14(9):e29673. doi: 10.7759/cureus.29673. PMID: 36321003; PMCID: PMC9614184.
18. Marsch A, Macha K, Siedler G, Breuer L, Strasser EF, Engelhorn T, Dörfler A, Schwab S, Kallmünzer B. Direct Oral Anticoagulant Plasma Levels for the Management of Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(1-2):17-25. doi: 10.1159/000502335. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31484174.