



## LO STUDIO MAS

Michela Cini



## LO STUDIO MAS - Measure and See

Misura dei livelli di anticoagulazione in pazienti con fibrillazione atriale in trattamento con farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) ed incidenza di complicanze emorragiche e tromboemboliche



- Studio no profit, osservazionale di coorte prospettico, multicentrico internazionale (Clin Trial Gov NTC03803579)
- Promotore: Fondazione Arianna Anticoagulazione
- Centro coordinatore: Dott.ssa Sophie Testa, UUOO Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche-Centro Emostasi, ASST Cremona

### Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'eventuale relazione tra i livelli di DOAC, misurati a trattamento stabilizzato al momento di "valle" rispetto all'assunzione del farmaco, e la comparsa di eventi emorragici e/o tromboembolici che si possono verificare durante il trattamento nel corso dei 12 mesi successivi alla misurazione stessa.



**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

## ORIGINAL ARTICLE

## Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants

S. TESTA,\* O. PAOLETTI,\* C. LEGNANI,† C. DELLANOCE,\* E. ANTONUCCI,‡ B. COSMI,† V. PENGO,§ D. POLI,† R. MORANDINI,\* R. TESTA,\*\* A. TRIPODI†† and G. PALARETI‡

J Thromb Haemost. 2018 May;16(5):842-848

To evaluate a possible relationship between DOAC C-trough anticoagulant levels and thromboembolic events, 565 consecutive naive patients with atrial fibrillation (AF) were enrolled in this study performed within the START Laboratory Registry.

**Results:** Thromboembolic events (1.8%) occurred in 10 patients who had baseline C-trough levels in the lowest class of drug levels. The incidence of thromboembolic events among patients with DOAC C-trough levels in the lowest level class was 2.4%, and that in the remaining groups was 0%. The patients with thrombotic complications also had a higher mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score than that of the total patient population: 5.3 (95% confidence interval [CI] 4.3–6.3 versus 3.0 (95% CI 2.9–3.1). **Conclusion:** In this study cohort, thrombotic complications occurred only in DOAC-treated AF patients who had very low C-trough levels, with a relatively high CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Larger studies are warranted to confirm these preliminary observations.

## ORIGINAL ARTICLE

jth

## Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants

Sophie Testa<sup>1</sup> | Cristina Legnani<sup>2</sup> | Emilia Antonucci<sup>2</sup> | Oriana Paoletti<sup>1</sup> | Claudia Dellanocce<sup>1</sup> | Benilde Cosmi<sup>3</sup> | Vittorio Pengo<sup>4</sup> | Daniela Poli<sup>5</sup> | Rossella Morandini<sup>1</sup> | Roberto Testa<sup>6</sup> | Armando Tripodi<sup>7</sup> | Gualtiero Palareti<sup>2</sup> | Coordinator of START2-Register

J Thromb Haemost. 2019 Jul;17(7):1064-1072

In conclusion, the present study showed that the prevalence of NVAF patients with bleeding complications during treatment with DOACs was significantly higher among those who had higher C-peak anticoagulant levels. The present and the previous study, carried out on the same cohort of patients,<sup>4,9</sup> seem to indicate that a more accurate definition of an optimal therapeutic window for DOACs in NVAF patients may contribute to increase efficacy and safety of these treatments. However, we want to point out that our studies do not support any deviation in the current clinical practice, in terms of dosage or frequency of administration, from what is recommended in the product monograph of each DOAC. Owing to their limitations, these studies should only be considered as an indication for the need of larger and specifically designed clinical studies on this issue. In this regard, a much larger study, the MAS (Measure And See study; NCT03803579), is currently ongoing and is aimed at defining the relationship between anticoagulant DOAC plasma levels and adverse events in NVAF patients.



## DISEGNO DELLO STUDIO MAS



### ARRUOLAMENTO:

### PAZIENTI CON FANV CHE INIZIANO TRATTAMENTO CON DOAC

Criteri di inclusione:

- età > 18 anni
- FANV
- che iniziano trattamento con DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)
- consenso informato scritto



TARGET 4000 PAZIENTI (1000/DOAC)

15-30 giorni dopo l'inizio DOAC (steady state) esecuzione di un prelievo per raccolta plasma da centralizzare nella Biobanca di FAA per successivo dosaggio DOAC (prelievo a valle obbligatorio per lo studio; a picco facoltativo ma raccomandato)



FOLLOW-UP 12 mesi dal prelievo FUP come normale pratica clinica (visite/telefonate)  
raccolta eventi emorragici/ tromboembolici  
3-6-9 mesi: prelievo facoltativo



## 5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

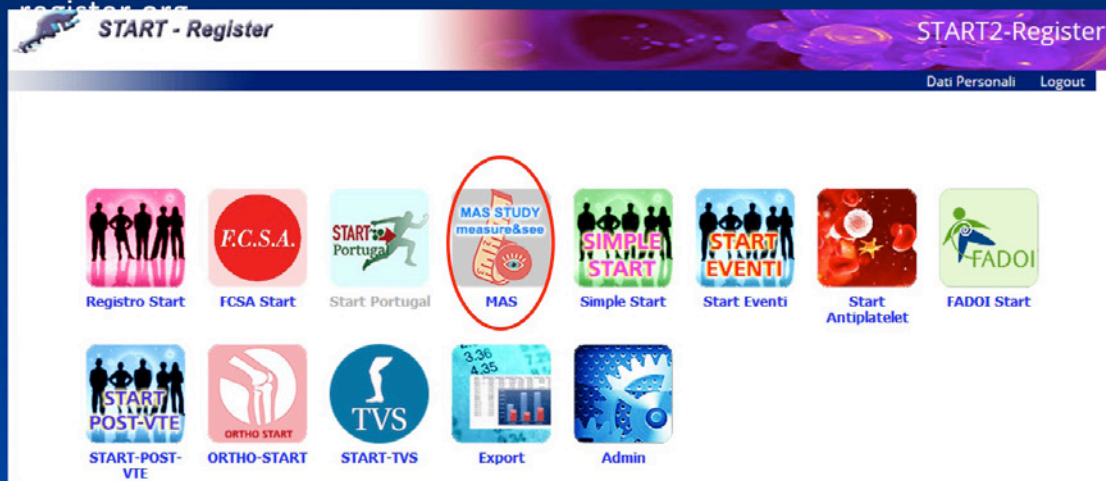
Bologna 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency





I dati clinici raccolti al momento dell'arruolamento e al follow-up (FUP telefonico/visita) vengono registrati nella eCRF MAS

<https://www.start-register.org>



**Registro pazienti in terapia anticoagulante**

**PAGINA ARRUOLAMENTO**

**FA non valvolare**

Parassitica  No  Si  
 Cronica  No  Si  
 Scomp. cardiaco progr.  No  Si  
 Storia di ipertensione  No  Si  
 Diabete  No  Si  
 Progresso stroke/TIA  No  Si  
 Atrio sinistro > 55 mm  No  Si  
 Frazione di eiezione  Normale

**Patologie associate**

Storia di tumore  No  Si  
 Tumore attivo  No  Si  
 Chemio-radioterapia in atto o programmata  No  Si  
 Diabete  No  Si  
 Ipertensione  No  Si  
 Pregressa vasculopatia cerebrale  No  Si

Cardiopatia ischemica  No  Si  
 Cardiomiopatia Dilatativa  No  Si  
 Storia di scompenso cardiaco  No  Si  
 Vasculopatia periferica  No  Si  
 Mal Infiammazioni croniche  No  Si  
 Mal Respiratorie croniche  No  Si  
 Cirrosi + varici esofagee  No  Si  
 Insuff. renale  No  Si  
 Ipotiroidismo  No  Si  
 Ipertiroidismo  No  Si  
 Altra patologia (da specificare)  No  Si

**Fattori di rischio**

Fumo  No  Si  
 Trombolisi  No  Si

Factor V Leiden  
 Factor II G20210A  
 Protein C deficiency  
 Protein S deficiency  
 AT deficiency  
 LAC+  
 LAC-  
 Hyperhomocysteinemia  
 JAK2  
 Altro  
 Anti-Beta2GPI  
 Non indagata

Disturbi cognitivi  No  Si  
 Allettamento cronico/letto-patrona  No  Si  
 Carrozzella  No  Si  
 Tendenza alle cadute (> 2)  No  Si  
 Pregresse emorragie maggiori  No  Si  
 Vive da solo/a  No  Si  
 Supporto familiare o sociale  No  Si  
 Familiarità  No  Si  
 Consumo di alcol  No  Si

**Precedente terapia antiaggregante**

Antiaggreganti  No  Si

**Farmaci in uso cronico**

ASA  No  Si  
 Ticlopidina  No  Si  
 Clopidogrel  No  Si  
 Prasugrel  No  Si  
 Aspirina  No  Si  
 Antidibabetici  No  Si  
 Antidislipidemi  No  Si  
 Antipertensivi  No  Si  
 ACEinibitori  No  Si  
 Beta-bloccanti  No  Si  
 Calcioantagonisti  No  Si  
 Diuretici  No  Si  
 Nitrati  No  Si

**Arruolamento**

Identificativo paz. 00152 Prog. 35  
 Data inserimento 02-10-2019 Ultimo follow-up 14-01-2020  
 Cod. paziente MAS A50-00152  
 Cod. provetta 14525  
 Data di nascita 10-05-1966 Età 53  
 Sesso M F  
 Gruppo RH  
 Età all'arruolamento 53  
 Status Attivo Status admin.  
 Terapia Rivaroxaban (Xarelto)  
 Posologia Rivaroxaban 10 mg 1/die  
 Dose (mg/die) 10  
 Data inizio terapia 05-09-2019  
 Preced. Terapia AVK No  
 Il paziente ha firmato il consenso? No Si Data 02-10-2019  
 Ha scritto personalmente la data? No Si  
 Il consenso è stato ottenuto prima di iniziare lo studio? No Si

**Risultato questionario di aderenza alla terapia**

Data questionario 02-10-2019  
 Esito questionario Buona aderenza Cattiva aderenza Non eseguito

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency



Home Logout

ELENCO MAS PAZIENTE FOLLOW-UP

Paziente MAS : **A50-00152** TerapiA corrente : Rivaroxaban (Xarelto) 10 mg 1/die dose : 10 mg/die

Elenco followup presenti

Risultati da 1 a 2 su 2 totali

Follow-up Data follow-up 14-01-2020

Data Follow-up	Terapia Antitrombotica	Dose	UM	Altre Complicanze	Non trombotiche ne' emorragiche
14-01-2020	Rivaroxaban (Xarelto)	10	mg/die		
03-04-2019	<b>Complicanze trombotiche</b>				
	Complicanze trombotiche	<input type="radio"/> No	<input checked="" type="radio"/> Si		
	TVP	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	EP	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	TVP/EP	<input type="radio"/> No	<input checked="" type="radio"/> Si		
	TVS	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	TIA	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	Stroke	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	Embolia Arteriosa Periferica	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	<b>Sospensione</b>				
	Inizio sosp.(dd-mm-yyyy)	<input type="text"/>	Fine sosp.	<input type="text"/>	
	Sosp.Temporanea	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	Sosp.Definitiva	<input type="radio"/> No	<input checked="" type="radio"/> Si		
	Causa sosp.def.	<input type="text"/> <ul style="list-style-type: none"> <li>Decesso</li> <li>Perso al follow-up</li> <li>Emorragia maggiore</li> <li>Controlli in altra sede</li> <li>Neoplasia</li> <li>Decadimento condizioni general(non neoplasia)</li> <li>Decisione del paziente</li> <li>Decisione del medico</li> <li>Insorgenza controindicazione</li> <li>Fine periodo trattamento</li> <li>Altro</li> </ul>			
	Altri farmaci	<input type="text"/>			
	<b>Risultato questionari</b>				
	Trombo intra-stent	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	Rivascolarizzazione coronarica	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	Morte cardiaca	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si		
	Altre tro	<input type="text"/>			

Laboratorio

APTT

PT

Fibrinogeno

Creatinina

eGFR

Altro

Gestione

Prossima visita

Note sintetiche

Page print Nuovo FollowUp Salva

## COME FONDAZIONE ARIANNA SUPPORTA LO STUDIO MAS

- ✓ fornisce ai centri partecipanti provette per il prelievo (contratto con Becton Dickinson) e provette per il congelamento tipo Nunc
- ✓ organizza il ritiro delle aliquote congelate tramite corriere a temperatura controllata e ne sostiene le spese
- ✓ centralizza e conserva le frazioni presso la Biobanca di Fondazione Arianna situata a Bologna (c/o Tecnobios Prenatale Eurogenlab S.r.l.)



**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency



## SITUAZIONE DEI CENTRI PARTECIPANTI

TOTALE 43 CENTRI



29 CENTRI ATTIVI

ottenuto approvazione CE, autorizzazione DG e ricevuto provette e Investigator Site File (ISF)



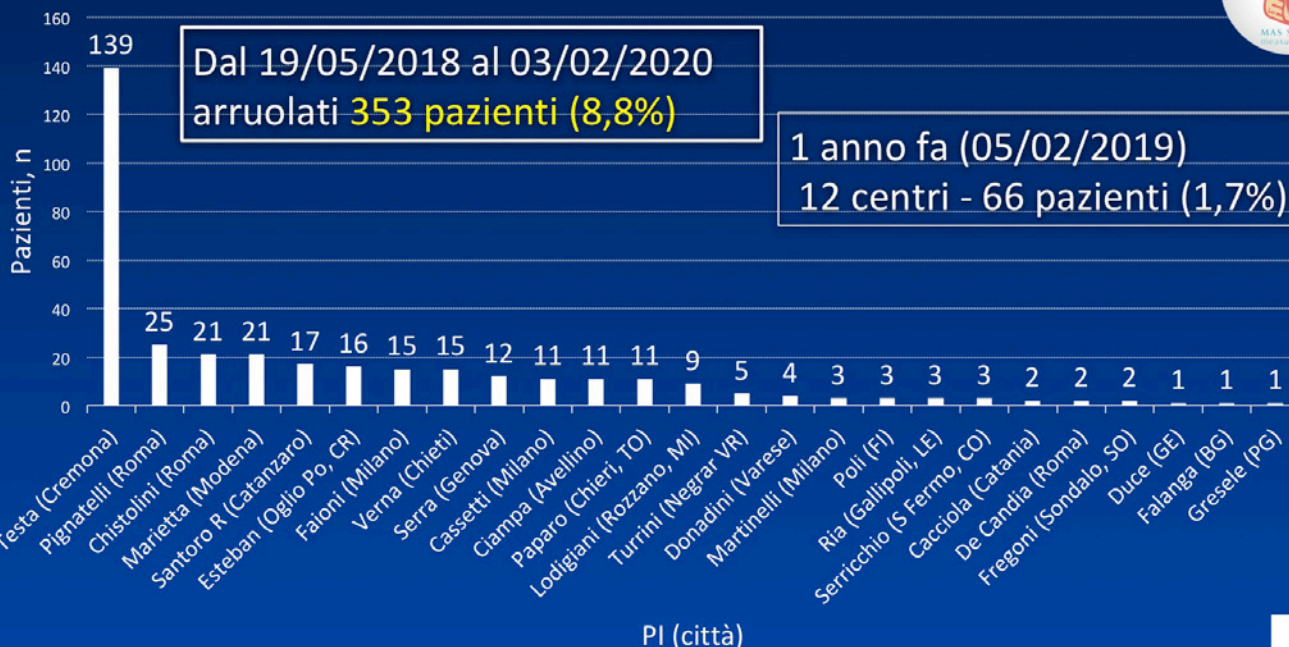
25 centri arruolanti

4 centri non arruolanti

DATA ATTIVAZIONE	PI (CITTÀ)
02/04/2019	Santoro A (Brindisi)
29/04/2019	Rescigno (Nocera Inferiore, SA)
17/05/2019	Grandone (San Giovanni Rotondo, FG)
04/02/2020	Barillari (Udine)



## ARRUOLAMENTO AL 03/02/2020: 25 centri arruolanti



5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency



## SITUAZIONE DEI CENTRI PARTECIPANTI



TOTALE 43 CENTRI



29 CENTRI ATTIVI

14 CENTRI NON ATTIVI



MOTIVO	PI (CITTÀ)
Attivazione centro in corso	Russo (Milano)
Procedure autorizzative in corso	Chiarugi (Pisa)
Procedure autorizzative in corso	Colucci (Bari)
Procedure autorizzative in corso	Dirienzo (Altamura)
Procedure autorizzative in corso	Iannone (Molfetta)
Procedure autorizzative in corso	Mullier (Namur, Belgio)
Procedure autorizzative in corso	Oriana (Reggio Calabria)
Procedure autorizzative in corso	Pengo (Padova)
Procedure autorizzative in corso	Rossi (Cosenza)
Attesa risposta da PI	Cosmi (Bologna)
Attesa risposta da PI	Guida (Salerno)
Attesa risposta da PI	Scattolo (S.Bonifacio)
Rinvio partecipazione	Manotti (Parma)
Rinvio partecipazione	Martini (Brescia)



## CENTRALIZZAZIONE ALIQUOTE E DOSAGGIO DOAC



- Iniziativa la centralizzazione delle aliquote
- Il dosaggio dei DOAC verrà eseguito presso i laboratori identificati da Fondazione: Prof.ssa Marcucci (Firenze) e Dott.ssa Testa (Cremona)
- I reagenti per il dosaggio dei DOAC (metodi cromogenici e/o coagulativi) saranno forniti da 4 ditte che si sono rese disponibili:
  - DASIT (Hyphen BioMed)
  - Siemens Healthcare Diagnostics
  - Stago Diagnostics
  - Werfen
- Ciascun metodo verrà eseguito, per tutte le aliquote raccolte, in un unico laboratorio per ridurre la variabilità inter-lab



5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

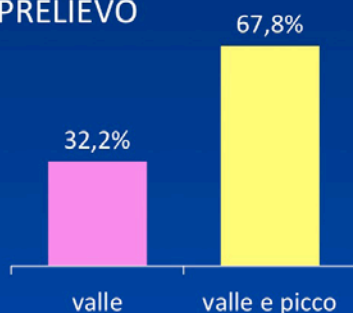
## CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ARRUOLATI - 1

(dati aggiornati al 03/02/2020)

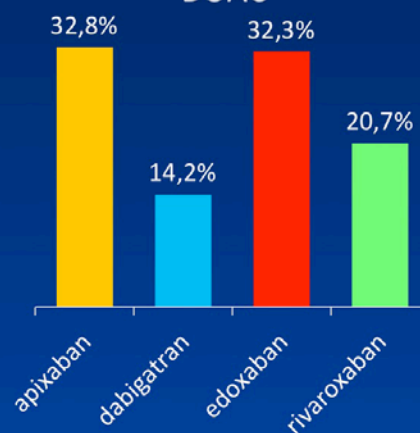


Pazienti arruolati, n (% target)	353 (8,8)
M/F, %	52/48
Età mediana (range), anni	78 (50-95)

### PRELIEVO



### DOAC

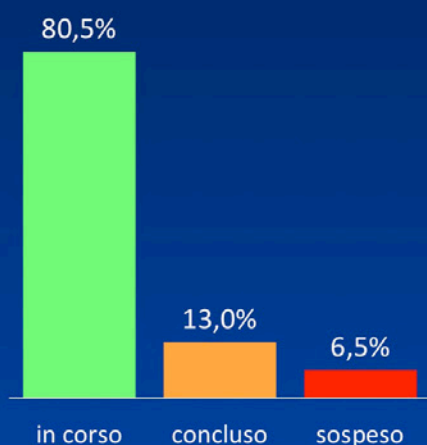


## CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ARRUOLATI - 2

(dati aggiornati al 03/02/2020)



### FUP



Eventi, n:	6
• Complicanze emorragiche	3
• Complicanze trombotiche	1
• Decessi	2

Pazienti con FUP aggiornato in CRF:  
n=163 (46,2%)

FUP concluso = terminato 1 anno  
FUP sospeso = ritiro consenso, perso al FUP,  
controlli in altra sede, cambio DOAC



**CON IL SUPPORTO DI:**



**MONITOR STUDIO MAS**

Dott.ssa Michela Cini  
m.cini@fondazionearianna.org

Dott.ssa Cristina Legnani  
c.legnani@fondazionearianna.org



<https://ariannafoundation.org/>  
segreteria@fondazionearianna.org



**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency