

Prognostické skórovací systémy a kardiomarkery

doc. MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.

Interní kardiologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Přednosta: doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D.

Skórovací systémy

CHA₂DS₂-VASc Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk ☆

Calculates stroke risk for patients with atrial fibrillation, possibly better than the [CHADS₂ Score](#).

When to Use ▾	Pearls/Pitfalls ▾	Why Use ▾	
Age	<65 0	65-74 +1	≥75 +2
Sex	Female +1	Male 0	
CHF history	No 0	Yes +1	
Hypertension history	No 0	Yes +1	
Stroke / TIA / Thromboembolism history	No 0	Yes +2	
Vascular disease history	No 0	Yes +1	
Diabetes history	No 0	Yes +1	
5 points			
Stroke risk was 7.2% per year in >90,000 patients (the Swedish Atrial Fibrillation Cohort)			

- **Stratifikují riziko** pacienta k určitému end-pointu (CMP, úmrtí, srdeční selhání, AKI, perioperační úmrtí....)
 - Významu nabývají, pokud **rozhodují o léčbě pacienta** = vedou ke zlepšení péče
 - Vytvoření skórovacího systému na **derivační** (observační) kohortě
 - **Validace** na validační kohortě
 - Validace v klinické praxi
 - Mezi parametry patří věk, pohlaví, anamnestické údaje, TK, TF, základní laboratorní parametry
- Objektivizace klinických zkušeností/dat pomocí statistických metod

Intermacs score

Intermacs

- 7 – Doma, schopen aktivity v bytě i mimo, ale výrazná limitace
- 6 - Doma, schopen malé aktivity i mimo byt – „walking wounded“
- 5 – Doma, neschopen žádné aktivity mimo byt - „house bound“
- 4 – Doma či v nemocnici - hospital „frequent flyer“
- 3 – V nemocnici – ino dependentní
- 2 – V nemocnici – ino dependentní, zhoršující se – „sliding on inotropes“
- 1 – V nemocnici – kardigenní šok – „crush and burn“

Seattle Heart Failure Model

- | | |
|----------------------------|---------------------|
| 1. Věk | 11. Statin |
| 2. EF LK | 12. ACEI/ARB |
| 3. Systolický TK | 13. BB |
| 4. Váha | 14. MRA (eplerenon) |
| 5. Pohlaví | 15. CRT/ICD |
| 6. NYHA | 16. Natrium |
| 7. Etiologie | 17. Cholesterol |
| 8. Furosemid (mg) | 18. Hemoglobin |
| 9. Hydrochlorothiazid (mg) | 19. Lymfocyty |
| 10. Alopurinol | 20. Kyselina močová |

Pravděpodobnost 1 a 5-letého přežití
ROC AUC 0,729 – diskriminační/rozlišovací schopnost modelu

- 1. Riziková stratifikace pacientů s fibrilací síní**
- 2. Riziko krvácení pacientů léčených DAPT po AKS**

A možnost využití biomarkerů

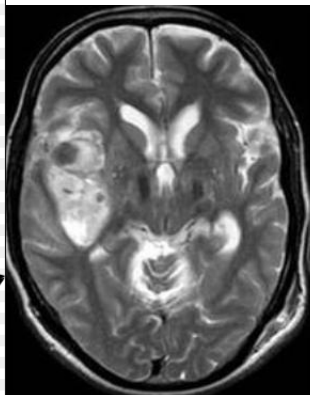
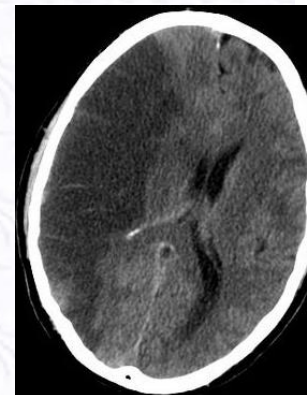
Fibrilace síní

32

Prediction of stroke and bleeding risk

Recommendations	Class	Level
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended for stroke risk prediction in patients with AF.	I	A
Bleeding risk scores should be considered in AF patients on oral anticoagulation to identify modifiable risk factors for major bleeding.	IIa	B
Biomarkers such as high-sensitivity troponin and natriuretic peptide may be considered to further refine stroke and bleeding risk in AF patients.	IIb	B

***Cíl léčby –
snížit riziko
iCMP,
nezvýšit riziko
krvácení***



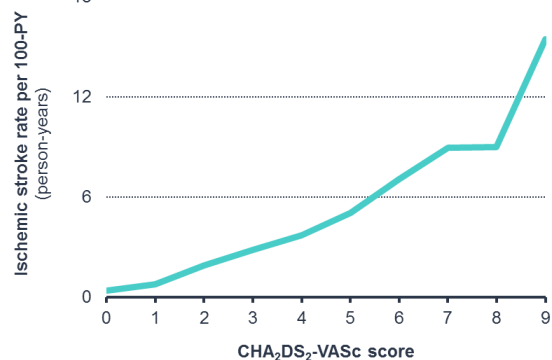
CHA₂DS₂ Vasc x HAS BLED

CHA ₂ DS ₂ Vasc score	HAS BLED score
Hypertenze	Hypertenze (nekontrolovaná)
Srdeční selhání	Onemocnění ledvin (kreat>200 umol/l)
Vaskulární onemocnění	Onemocnění jater
CMP/TIA/trombembolie	CMP v anamnéze
Diabetes mellitus	Předchozí krvácení/predispozice
Pohlaví	Nestabilní INR
Věk (65;65-74;>75)	Věk >65 let
	NSA/ASA/clopidogrel
	Alkohol (8 drinků/týden)

- Při vysokém riziku krvácení - ovlivnit **modifikovatelné faktory** – hypertenze, labilní INR, alkohol, NSA

ROC AUC 0,606

ROC AUC 0,72..0,65..0,62



ROC AUC diskriminační schopnost > 0,8 – velmi dobrá

0,7-0,8 – slušná

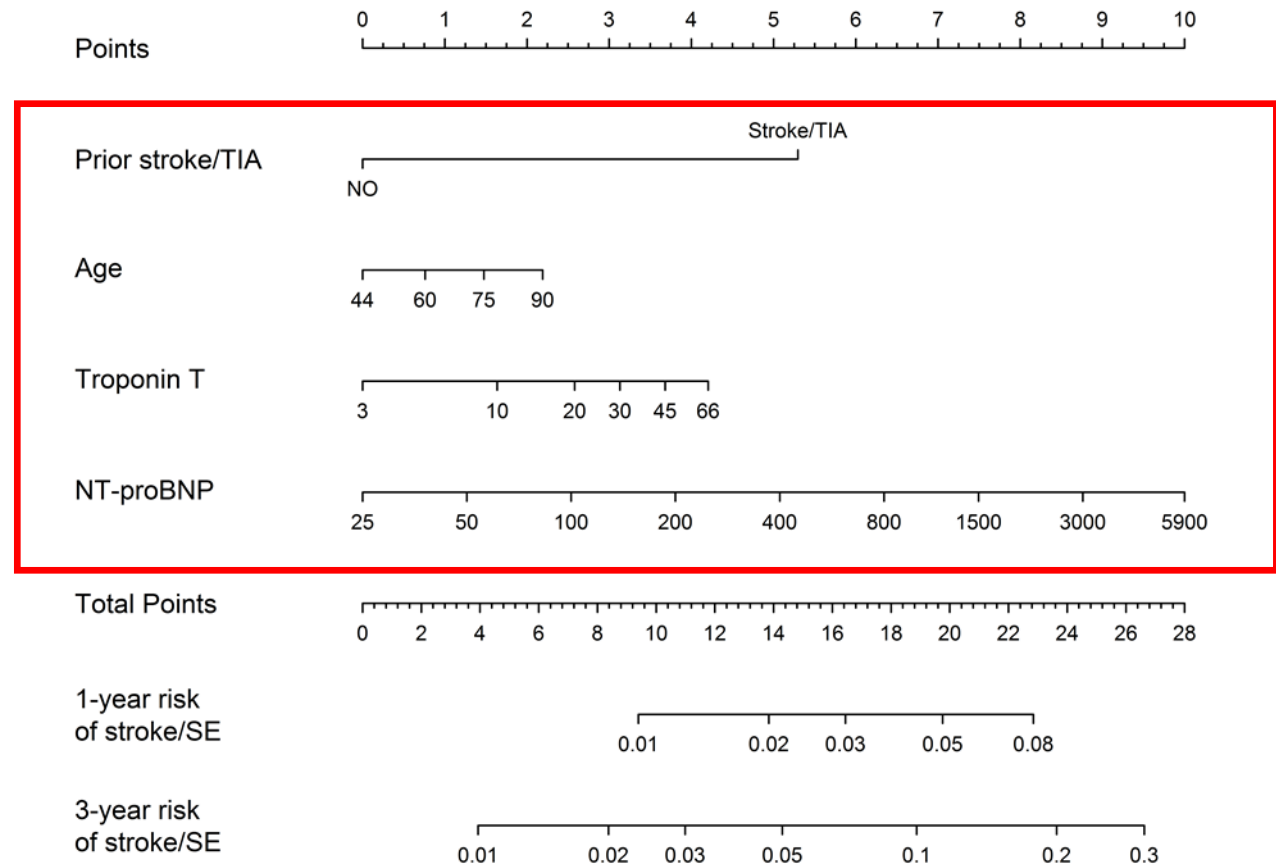
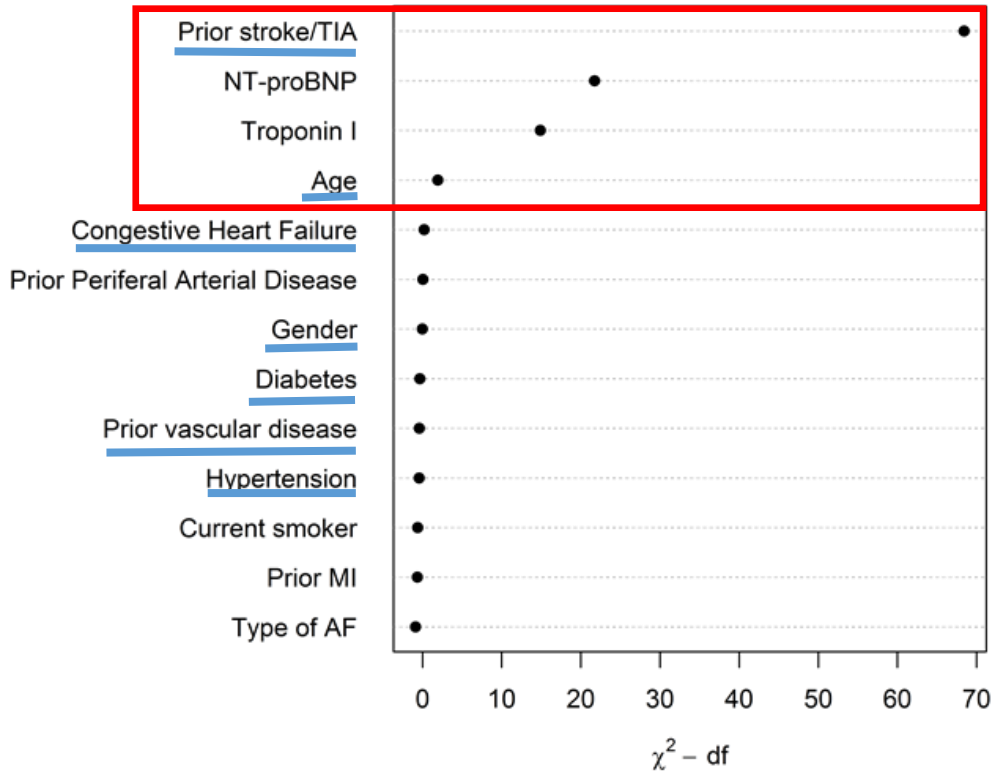
0,5-0,7 - slabá

Lip et al. Chest 2010:137:263-272

Pisters et al. Chest 2010:138:1093-1100

ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score

ARISTOTLE (18201 pacientů; warfarin vs apixaban)
 hs-Troponin + NT-proBNP



ABC stroke risk score

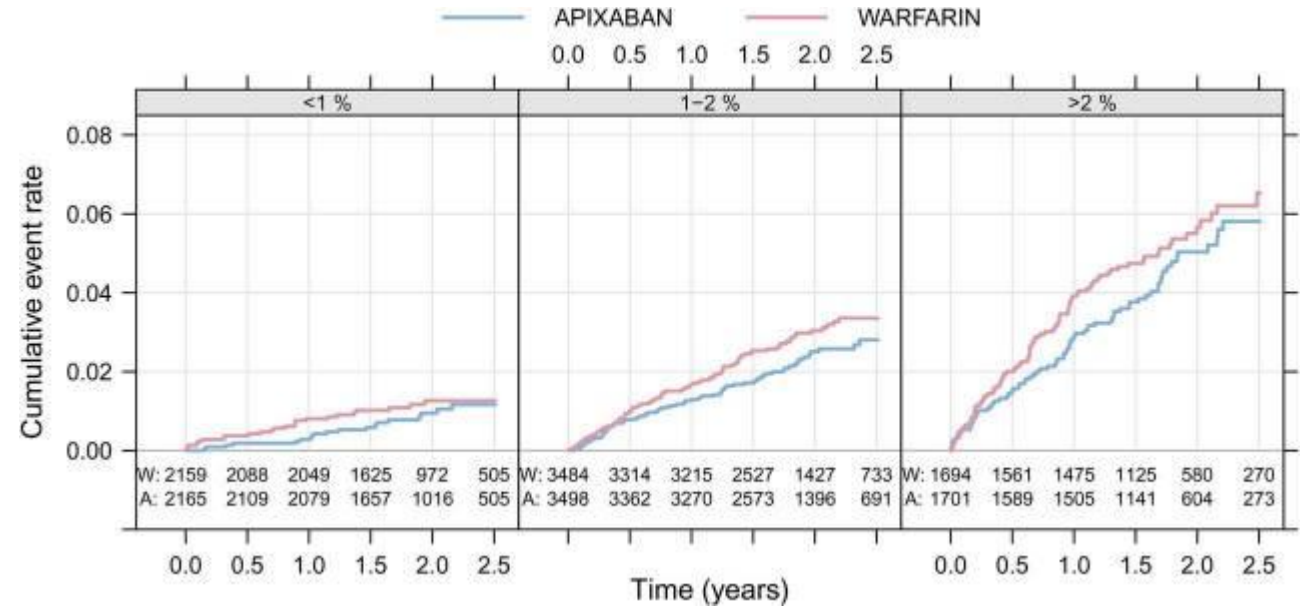
ROC-analýza

ABC-stroke

AUC 0,67

CHA2DS2-Vasc

AUC 0,62



ABC-stroke score (věk, hs-Tn+NT-proBNP, CMP) ve srovnání s CHA₂DS₂-Vasc lépe stratifikovalo riziko CMP/systémové embolie.

Riziko bylo nezávislé na léčbě pacienta (apixaban vs warfarin).

ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score

75 let

Bez předchozí CMP/TIA

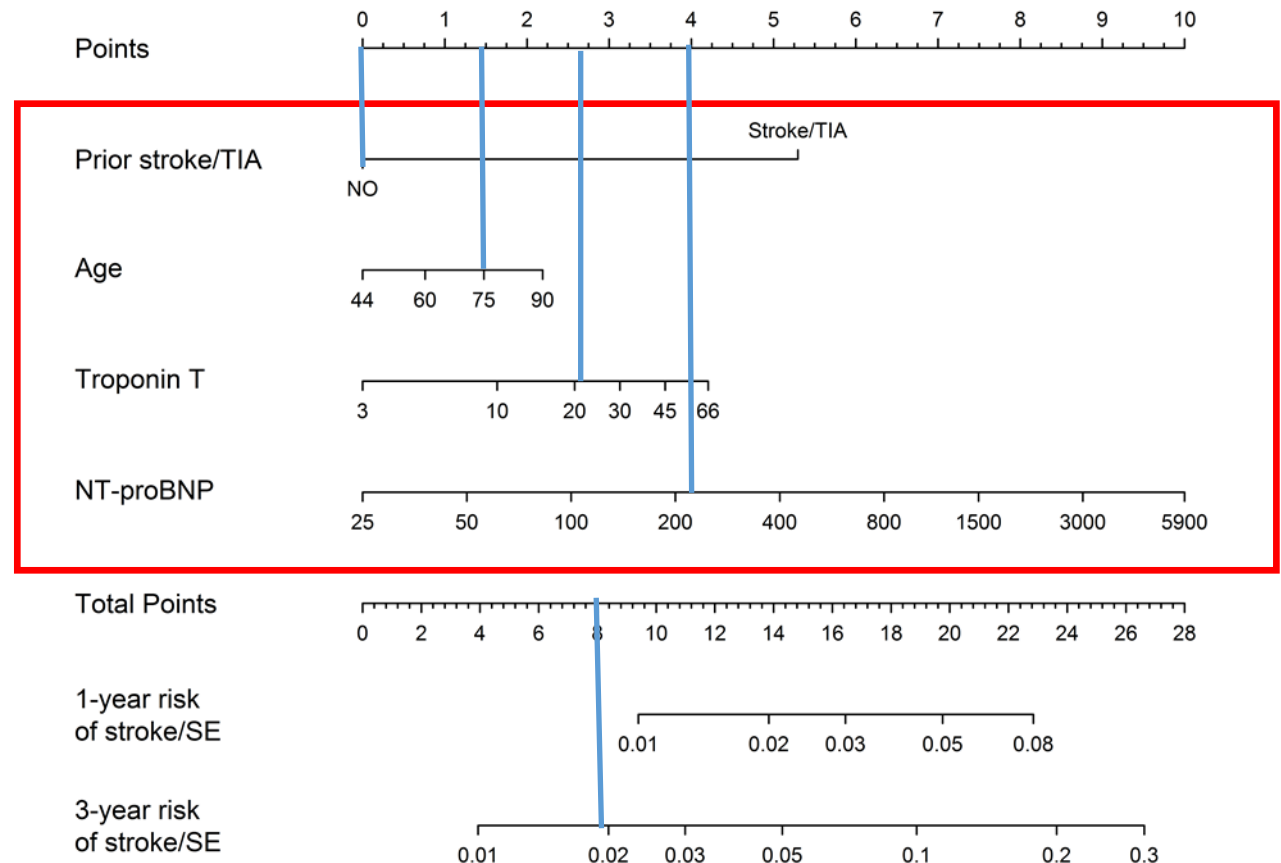
Hs-TnT 20 pg/ml

NT-proBNP 220

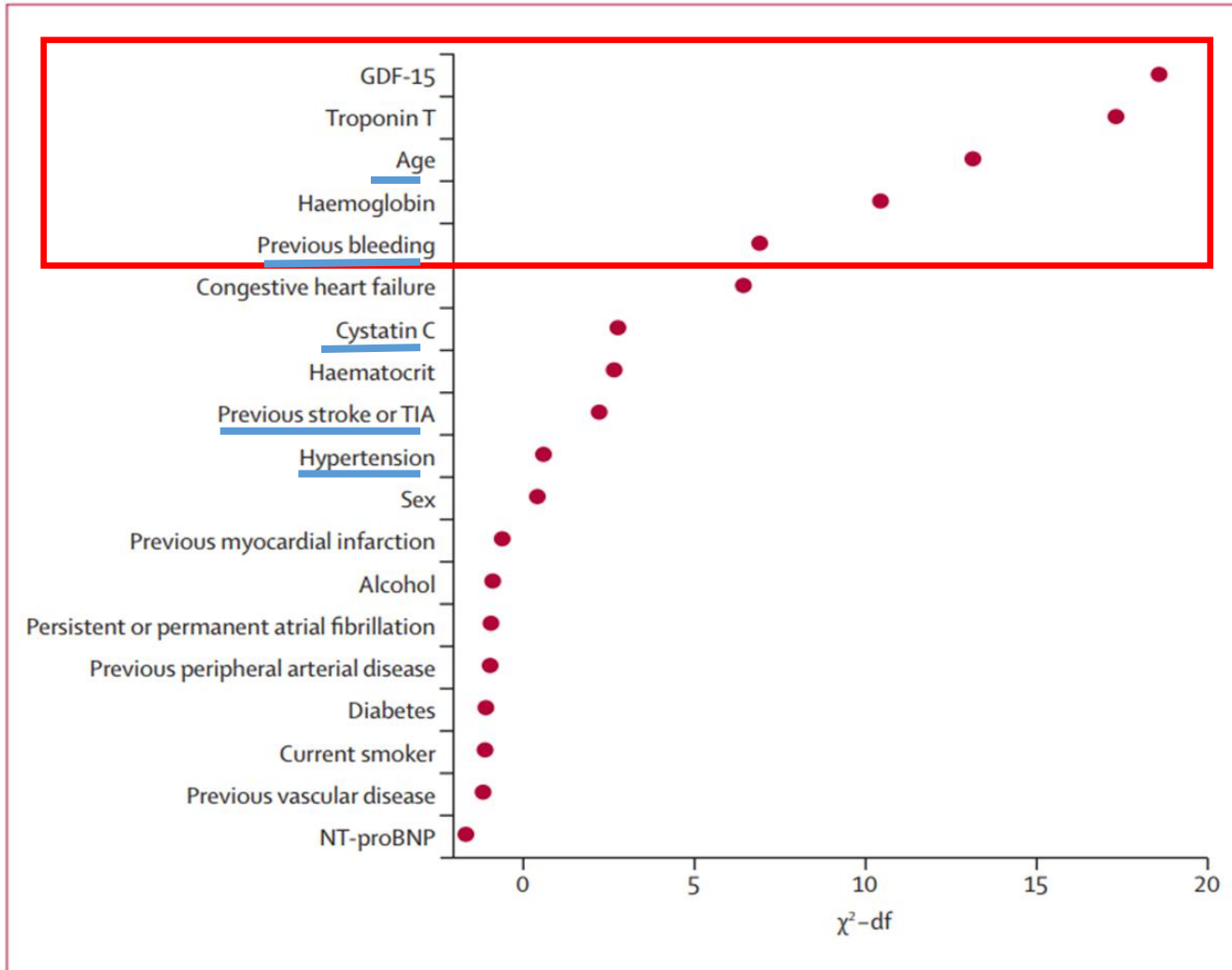
Počet bodů 8

Riziko CMP embolické

- Roční 1%
- 3-leté 2%



ABC (age, biomarkers, clinical history) bleeding risk score



ARISTOTLE (14537 pacientů;
warfarin vs apixaban)

Validace RE-LY (8468 pacientů;
warfarin vs dabigatran)

hs-Troponin + NT-proBNP + GDF-15

GDF-15

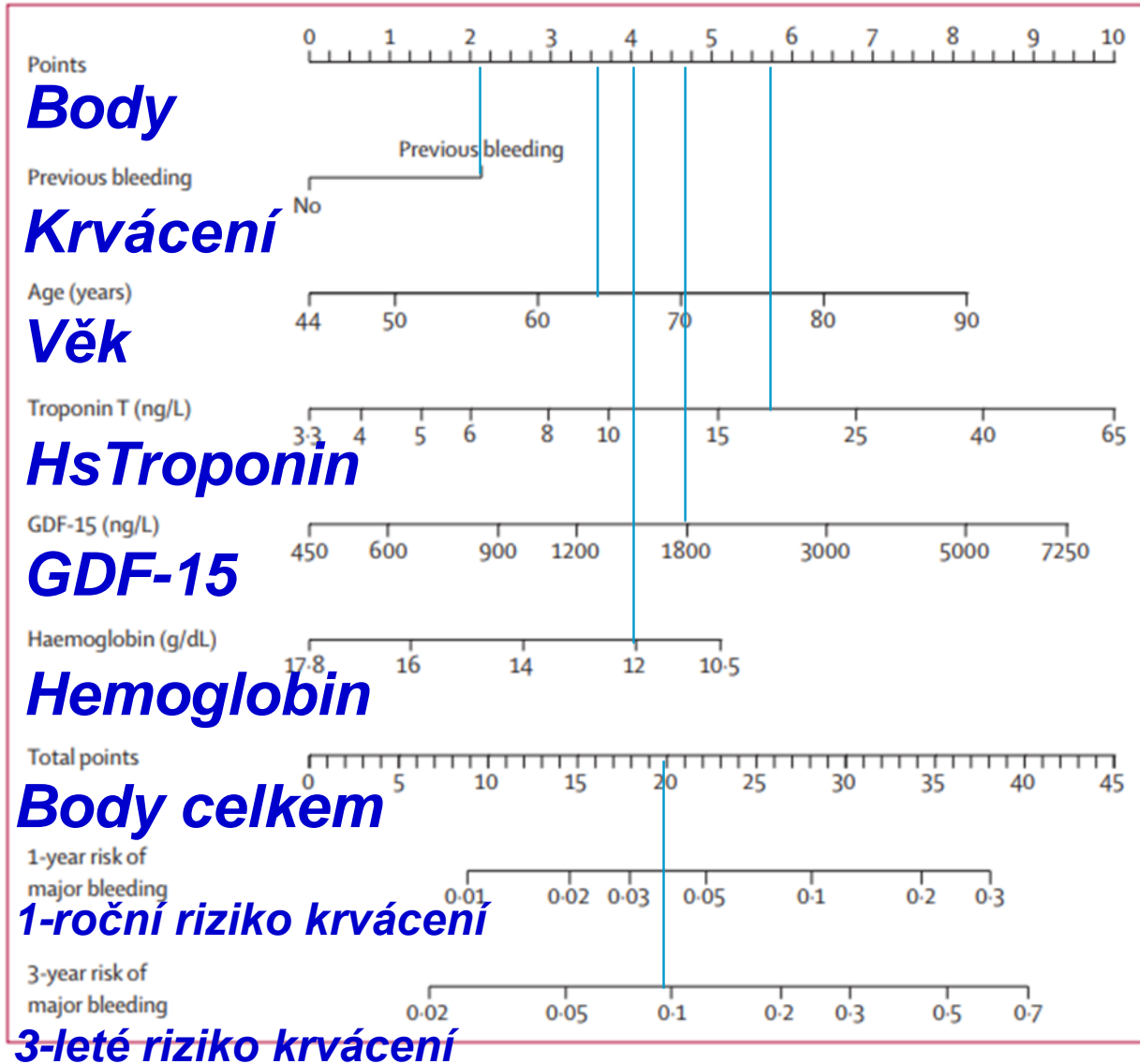
Troponin T

Věk

Hemoglobin

Předchozí krvácení

ABC bleeding risk score



ROC analýza
ABC-bleeding
HAS-BLED
ORBIT

AUC 0,68
AUC 0,61
AUC 0,65

ABC score – webová aplikace

Select ABC risk to calculate

[ABC-Stroke risk](#) | [ABC-Bleeding risk](#) | [ABC-Stroke and ABC-Bleeding risk](#)

ABC-Stroke and ABC-Bleeding risk calculation:

Prior stroke: Yes No

Prior Bleeding: Yes No

Age (years): Accepted range 22 - 95 (years)

hs-troponin T (ng/L): Accepted range 3.0 - 200 (ng/L)

NT-proBNP (ng/L): Accepted range 5 - 21000 (ng/L)

GDF-15 (ng/L): Accepted range 400 - 20000 (ng/L)

Hemoglobin (g/dL): Accepted range 9.0 - 20 (g/dL)

Result

You entered:

Variables for ABC-Stroke score: Prior stroke = Yes, age = 75, cTnT = 22, NT-proBNP = 450

Variables for ABC-Bleeding score: Prior bleeding = No, age = 75, cTnT = 22, GDF-15 = 1800, HB = 12

The ABC-stroke risk score¹: Predicted one year stroke/SE risk = 2.31%

Without oral anticoagulation the estimated stroke risk is approximately 3 times higher; based on estimated OAC vs no treatment risk³

The ABC-bleeding risk score²: Predicted one year bleeding risk = 3.14%

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)

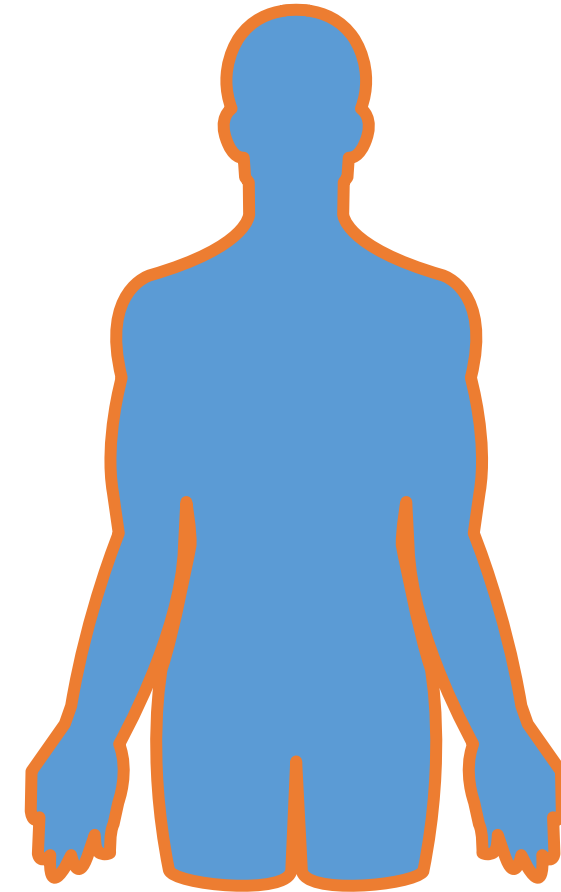
Cytokinin (protein) s pleiotropním účinkem, produkováný v nízkých koncentracích v řadě orgánů (játra, srdce, ledviny, plíce), tkání (tuková) a buněk (makrofágy, endotel, fibroblasty a další).

Fyziologická funkce souvisí s regulací **stresové** odpovědi na poškození buněk (mechanické, hypoxií, oxidačním stresem nebo prozánětlivými cytokiny).

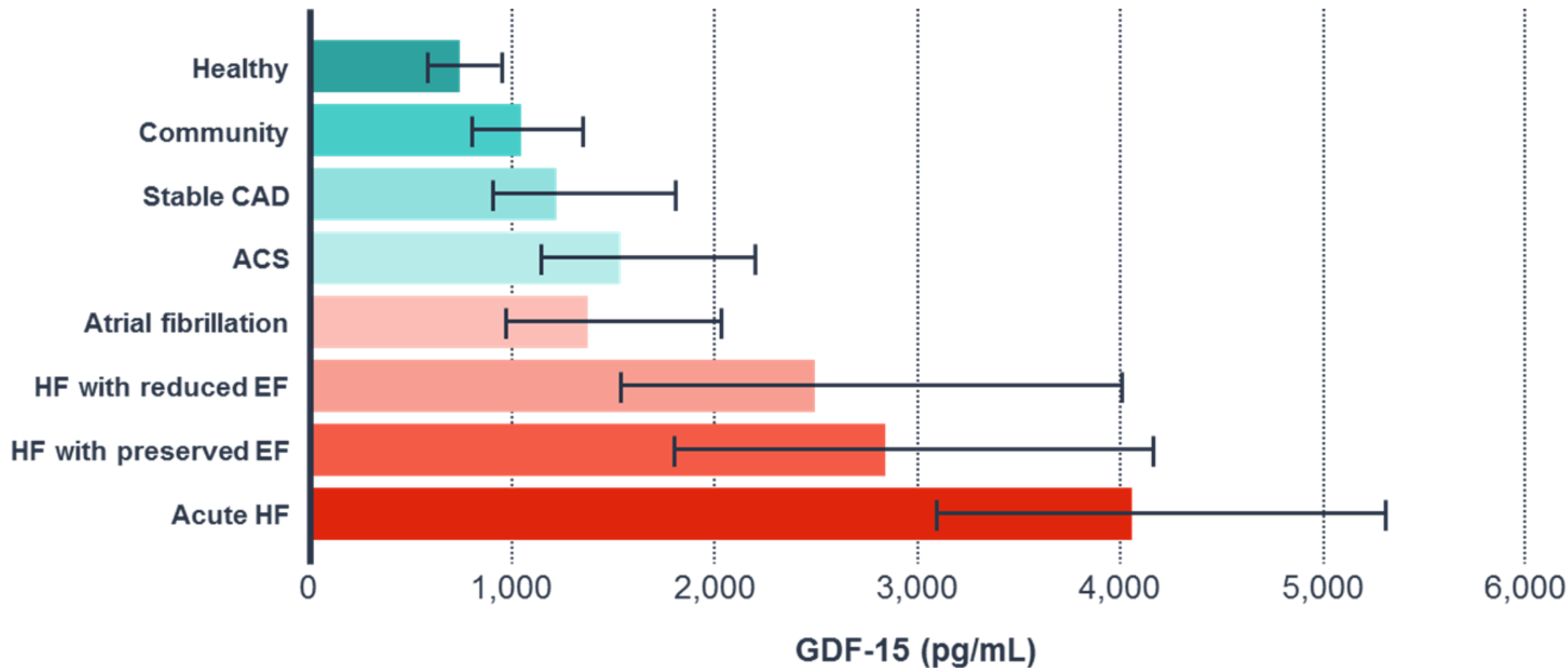
Finální efekt – potlačení exprese TNF alfa, IL-6 (protizánětlivý efekt). **Převážně protektivní**, anti-apoptický efekt, ale může potencovat i pro-apoptické faktory.

Hladina GDF-15 = systémový zánět a oxidační stress. Vyjádření kumulativního efektu tíže a trvání řady onemocnění.

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)



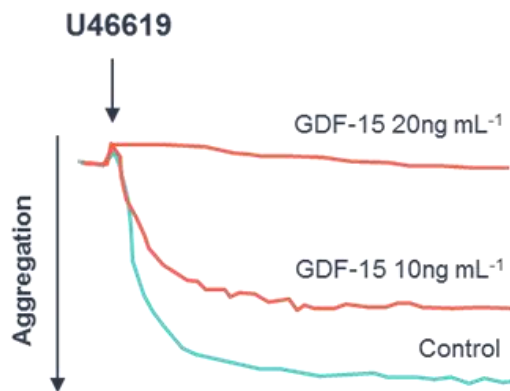
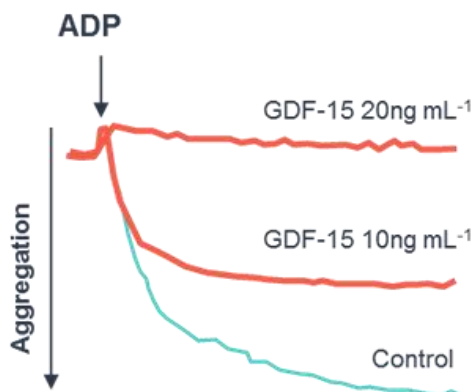
GDF-15 a KV onemocnění



GDF-15 a KV onemocnění

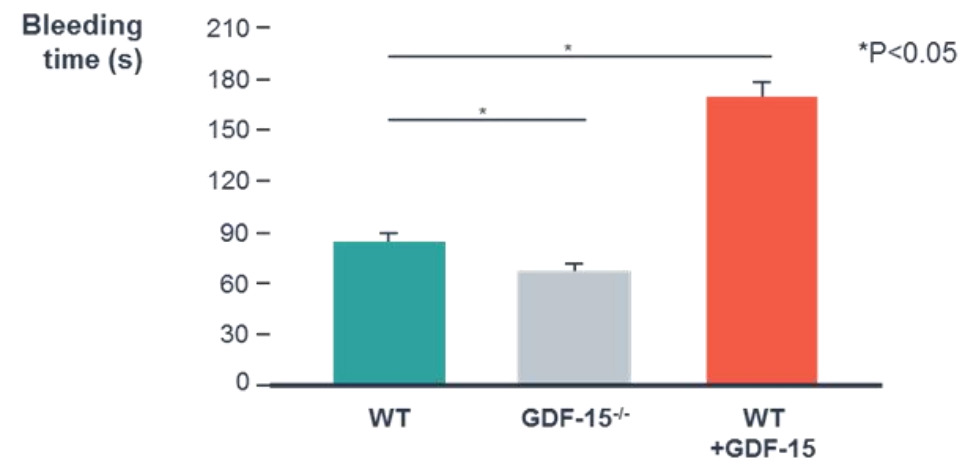


GDF-15 zabraňuje aktivaci integrinu a tím aktivaci agregace trombocytů



Vyšší hladiny GDF-15 jsou spojeny s prodlouženým časem krvácení

WT mice pre-treated with recombinant GDF-15



Validace ABC-stroke risk score a ABC-bleeding risk score

ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban vs warfarin) – biomarkerová podstudie 8705 pacientů

ABC-stroke score (věk, troponin, NTproBNP, předchozí CMP)

ABC-bleeding score (věk, troponin, GDF-15, hemoglobin, krvácení)

Predikce CMP/systémové embolizace

ABC-stroke score AUC 0,67

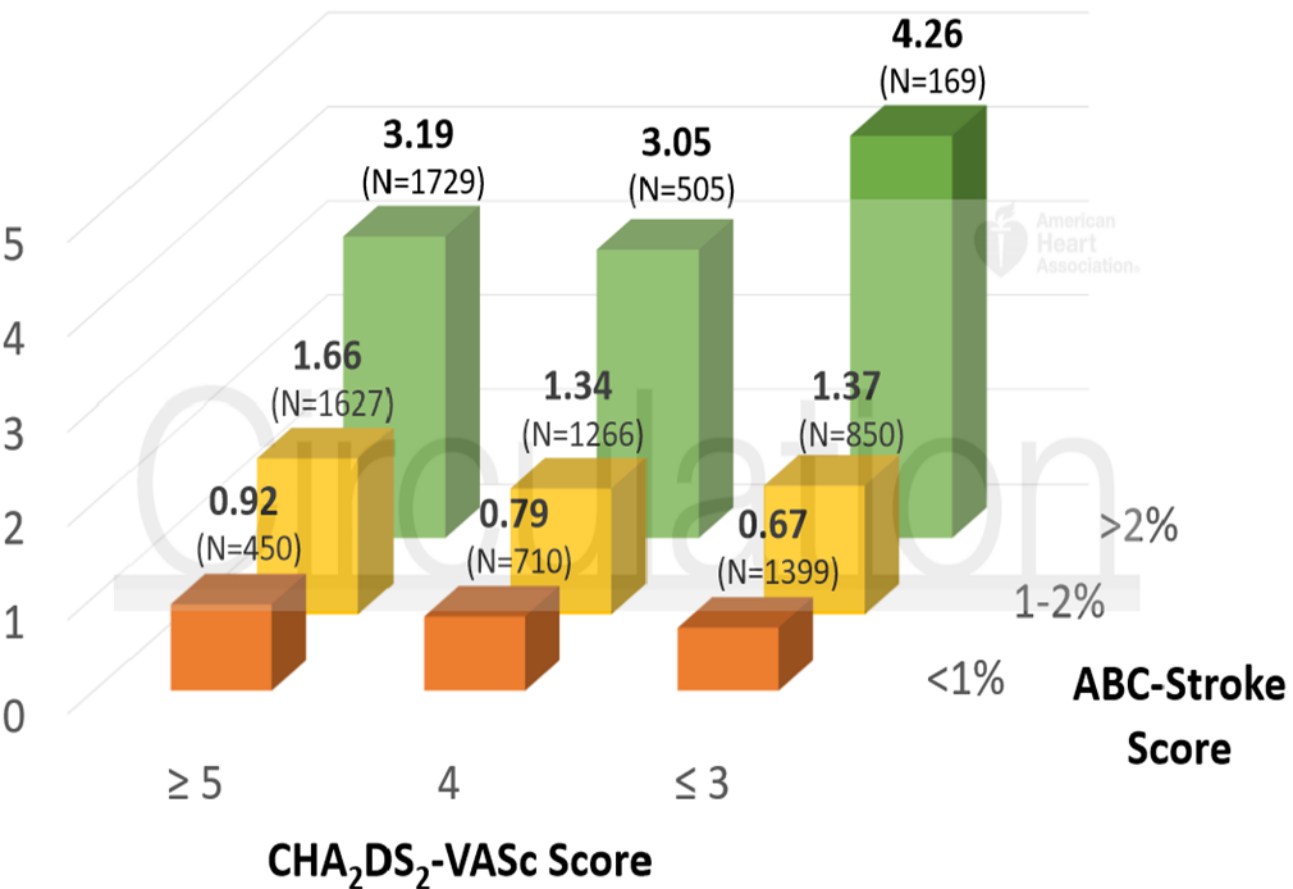
CHA₂DS₂-Vasc score AUC 0,59

Predikce závažného krvácení

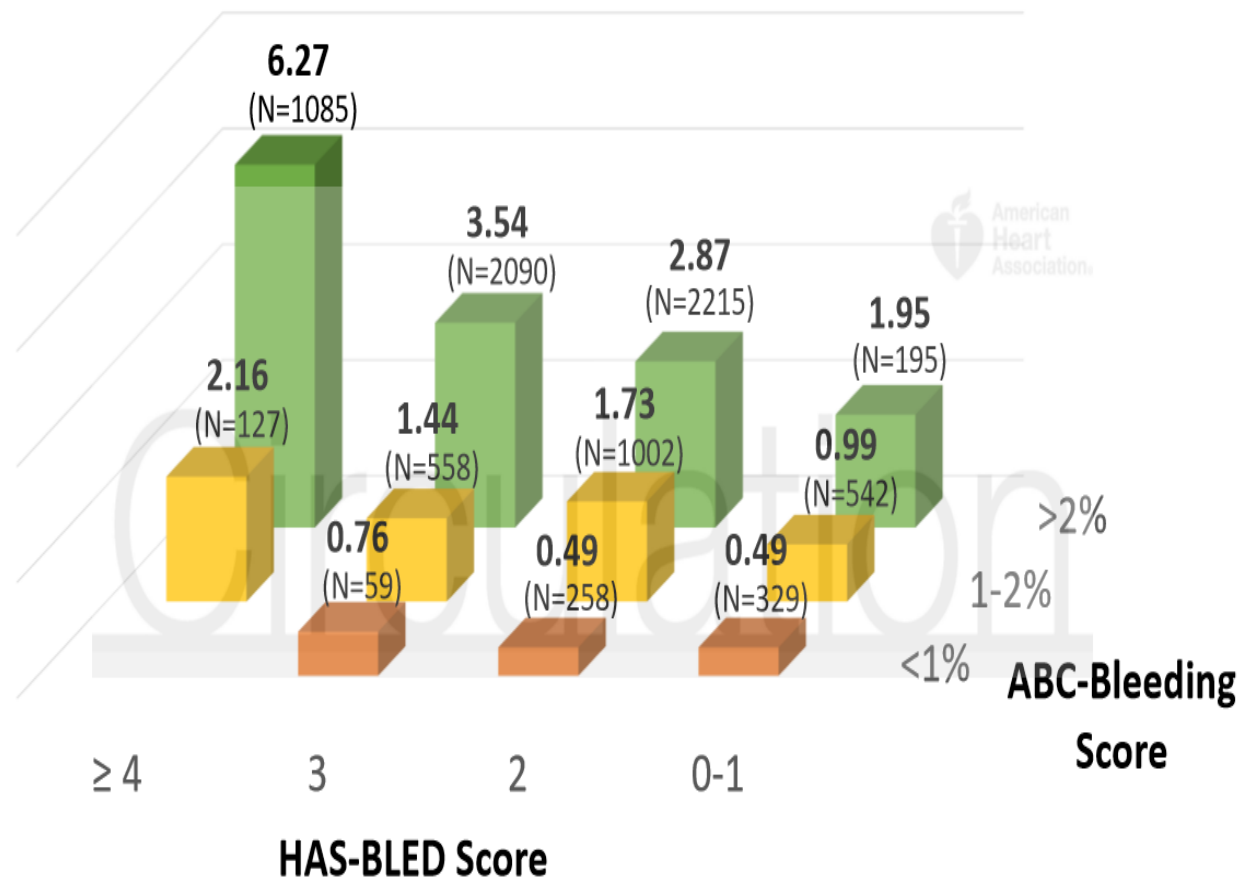
ABC-bleeding score AUC 0,69

HAS-BLEAD score AUC 0,62

Annualized Rate of Stroke or Systemic Embolism



Annualized Rate of Major Bleeding



Pacienti s vysokým ABC-bleeding score (>2%/rok) a vysokým ABC-stroke score (>2%/rok) profitovaly z vyšší dávky edoxabanu, naopak ti s nízkým ABC-stroke score (<1%/rok) profitovaly z nízké dávky edoxabanu

Limitace

CHA₂DS₂-Vasc score bylo vytvořeno na populaci bez antikoagulace, později validováno na populaci antikoagulované. ABC score byly vytvořeny a validovány na populacích antikoagulovaných.

Nebyly validovány na nízkorizikové populaci CHA₂DS₂-Vasc 0-1. Validace byla provedena na populaci z klinického hodnocení. Většinou se tato populace liší od populace reálné. V budoucnu by bylo výhodné validovat ABC systémy na rozsáhlé populaci z klinické praxe.

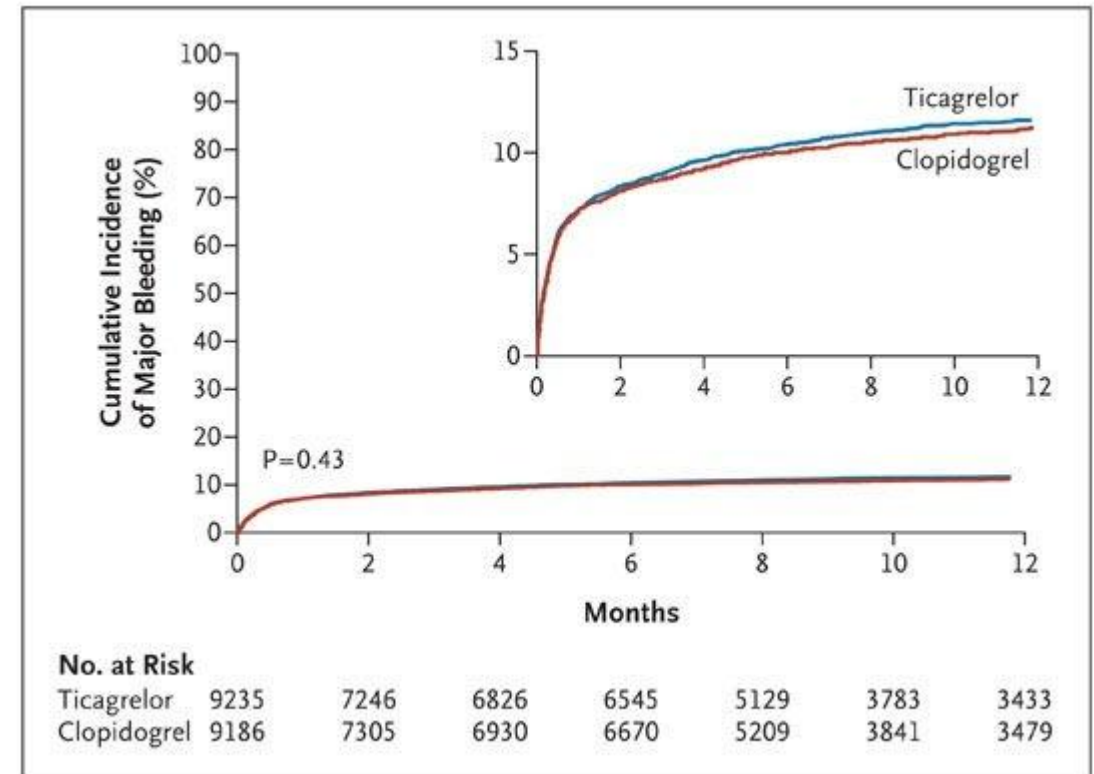
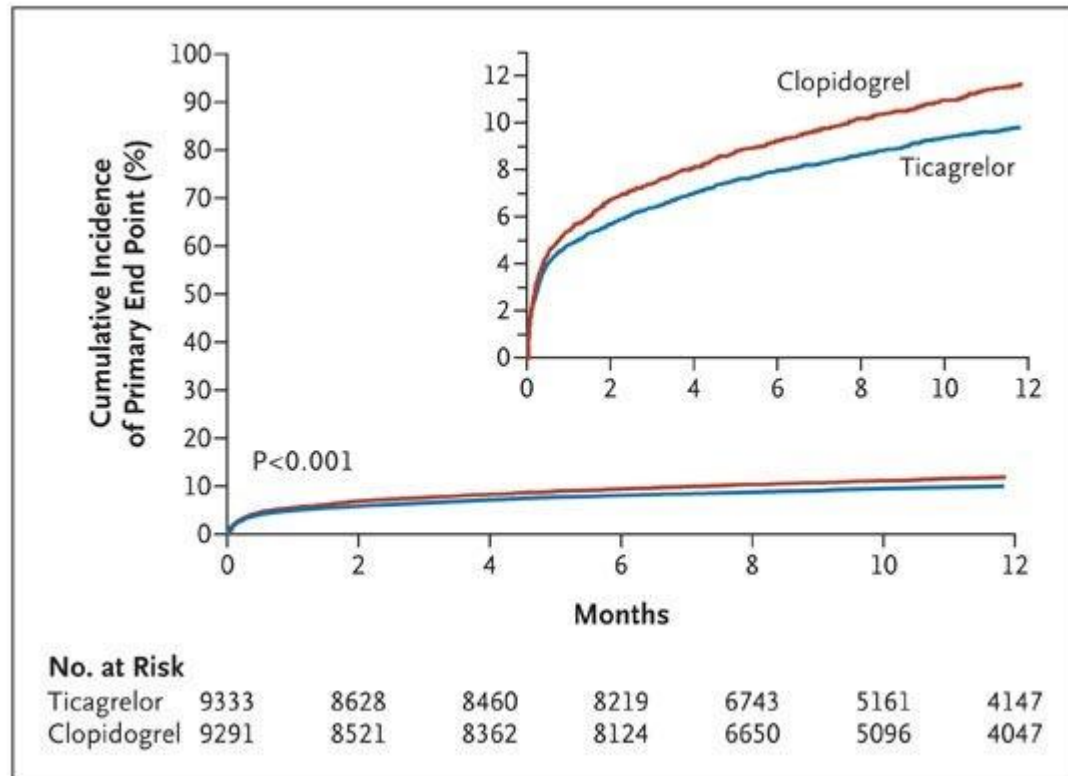
Závěr I

Evropská doporučení (2016) doporučují stratifikaci pacientů stran embolizační příhody (Ia, level A) a krvácivé příhody (IIa, level B). Preferovány jsou v současnosti CHA2DS2 Vasc a HAS-BLED, ale zmíněny jsou nové markery k bližší specifikaci rizika (IIb, level B) a ABC (age, biomarker, clinic) skórovací systémy. NT-proBNP, troponin a GDF-15 mohou individualizovat embolizační a krvácivé riziko pacientů s fibrilací síní. Zejména mohou reklasifikovat nízkorizikové pacienty a naopak pomoci rozhodnout o vhodné antikoagulaci u pacientů vysoce rizikových.

**Riziko krvácení pacientů léčených
DAPT po AKS**

A možnost využití biomarkerů

Riziko MACE versus riziko velkého krvácení (PLATO)



KV úmrtí/IM/CMP 9,8%/11,7%

Závažné krvácení 11,6%/11,2%
 Závažné krvácení nesouvisející
 s CABG 4,5%/3,8%

Rizikové skóre predikce krváčení po PCI

14963 pacientů léčených PCI (elektivně, akutně)

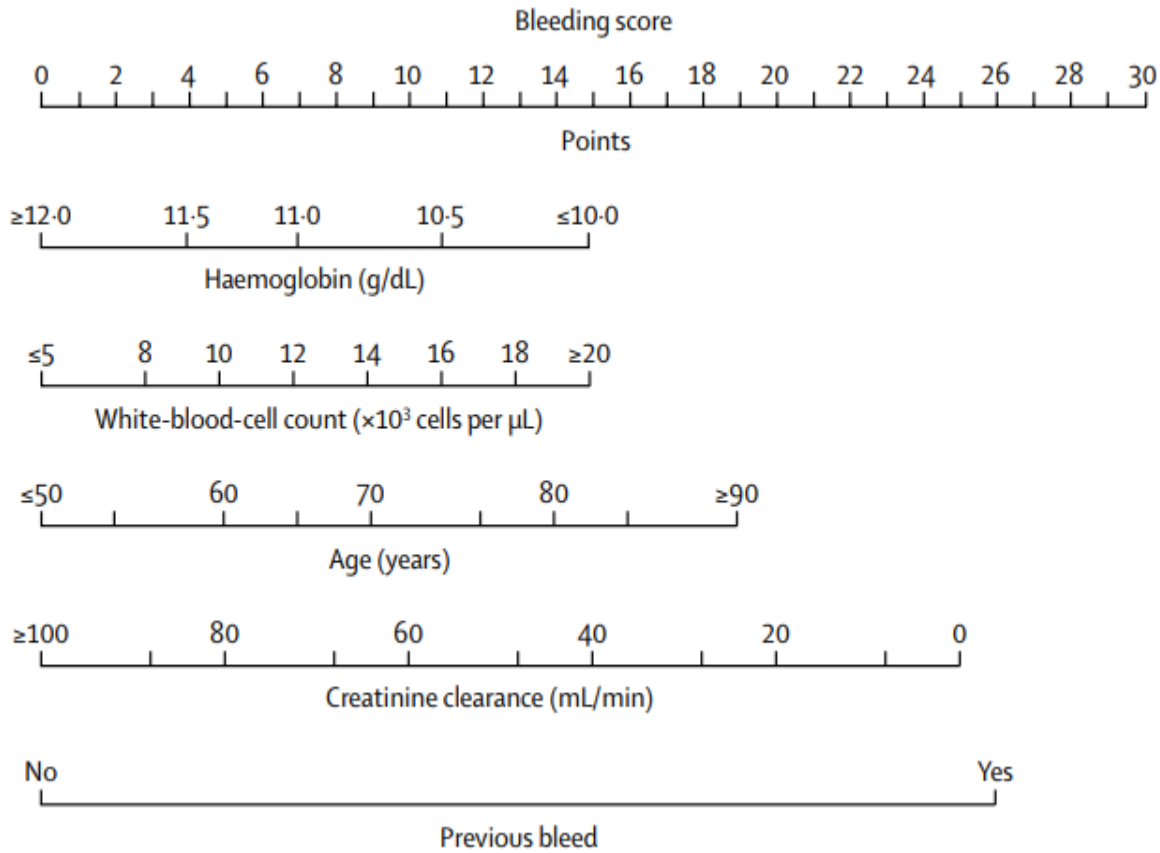
Hodnoceno krváčení od 7. dne po PCI

TIMI major+minor bleeding 1,25%/rok

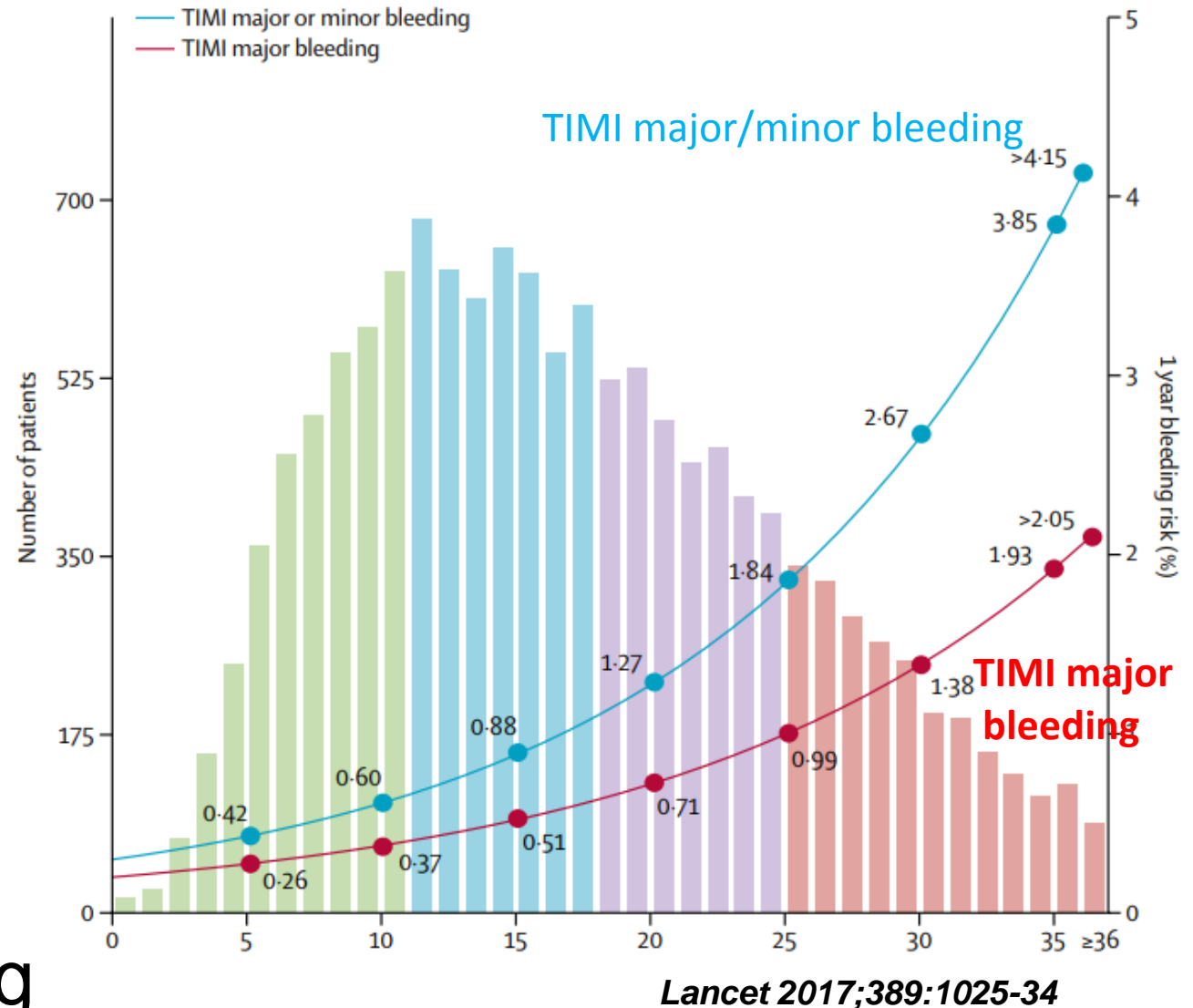
TIMI major bleeding – 0,69%/rok

	Hazard ratio (95% CI)	p value
Age (for each increase of 10 years)	1.34 (1.11–1.48)	0.005
Previous bleeding	4.14 (1.22–14.02)	0.023
White-blood-cell count (for each increase of 10 ³ cells per µL)	1.06 (0.99–1.13)	0.078
Haemoglobin at baseline (for each increase of 1 g/dL)	0.67 (0.53–0.84)	0.001
Creatinine clearance (for each increase of 10 mL/min)	0.90 (0.82–0.99)	0.004

PRECISE-DAPT skóre

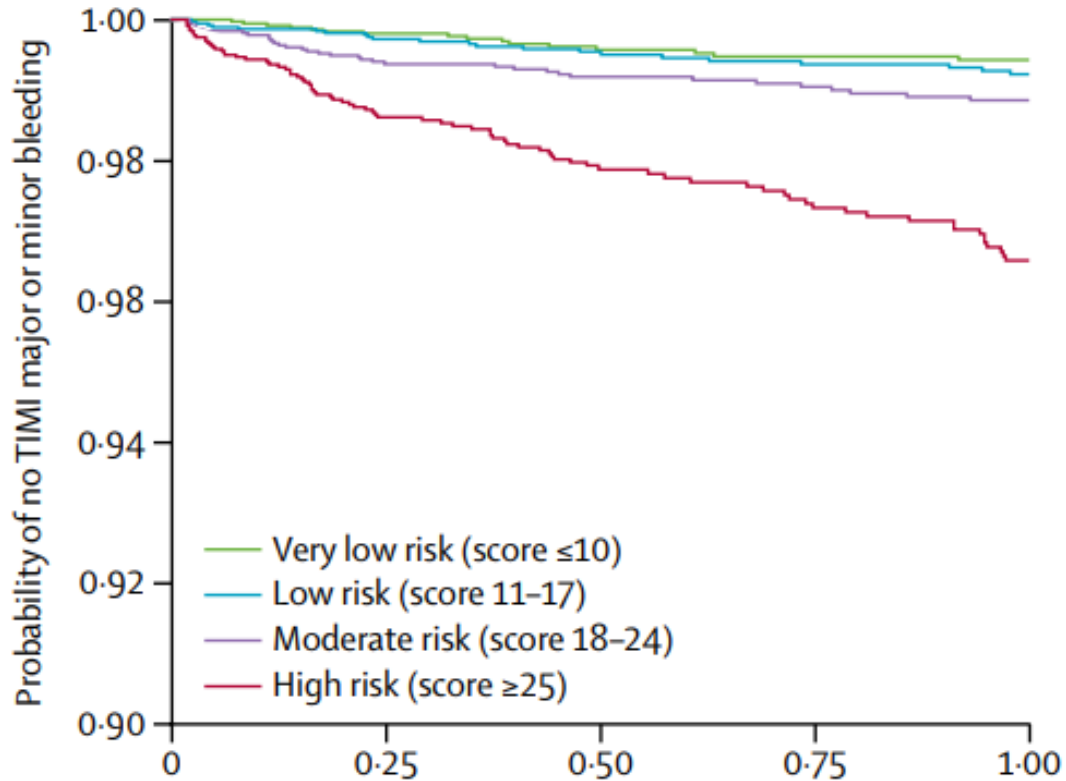


AUC 0,73 major bleeding
 AUC 0,71 minor/major bleeding

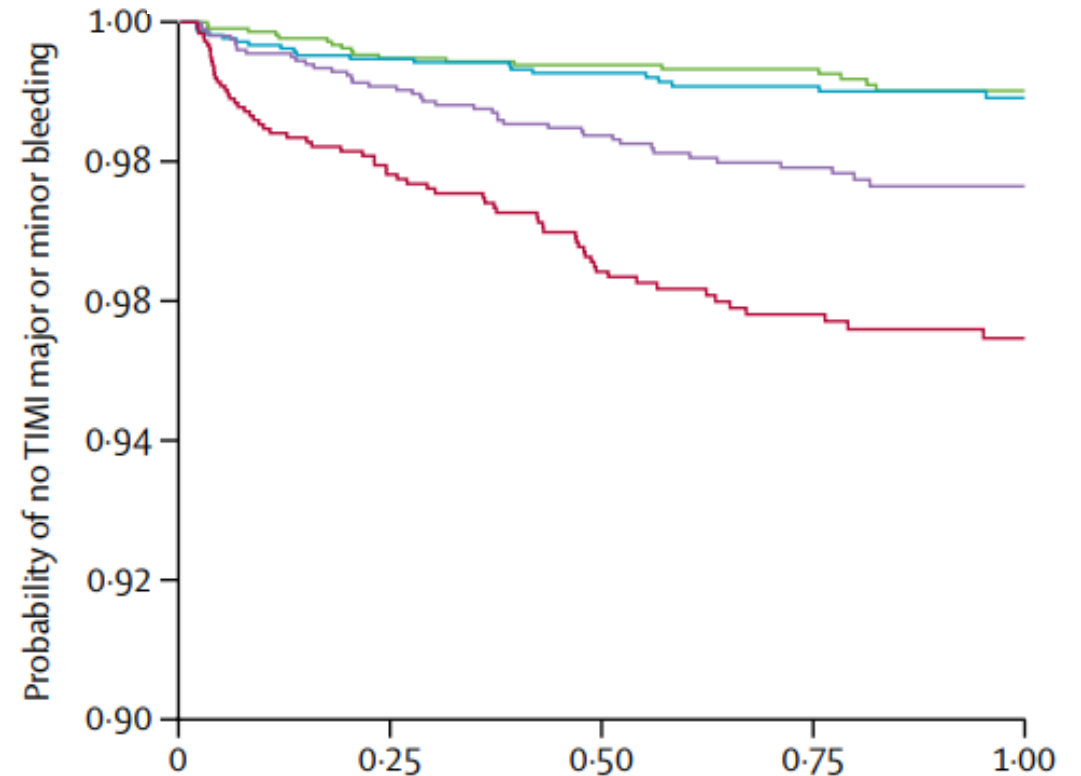


PRECISE-DAPT skóre

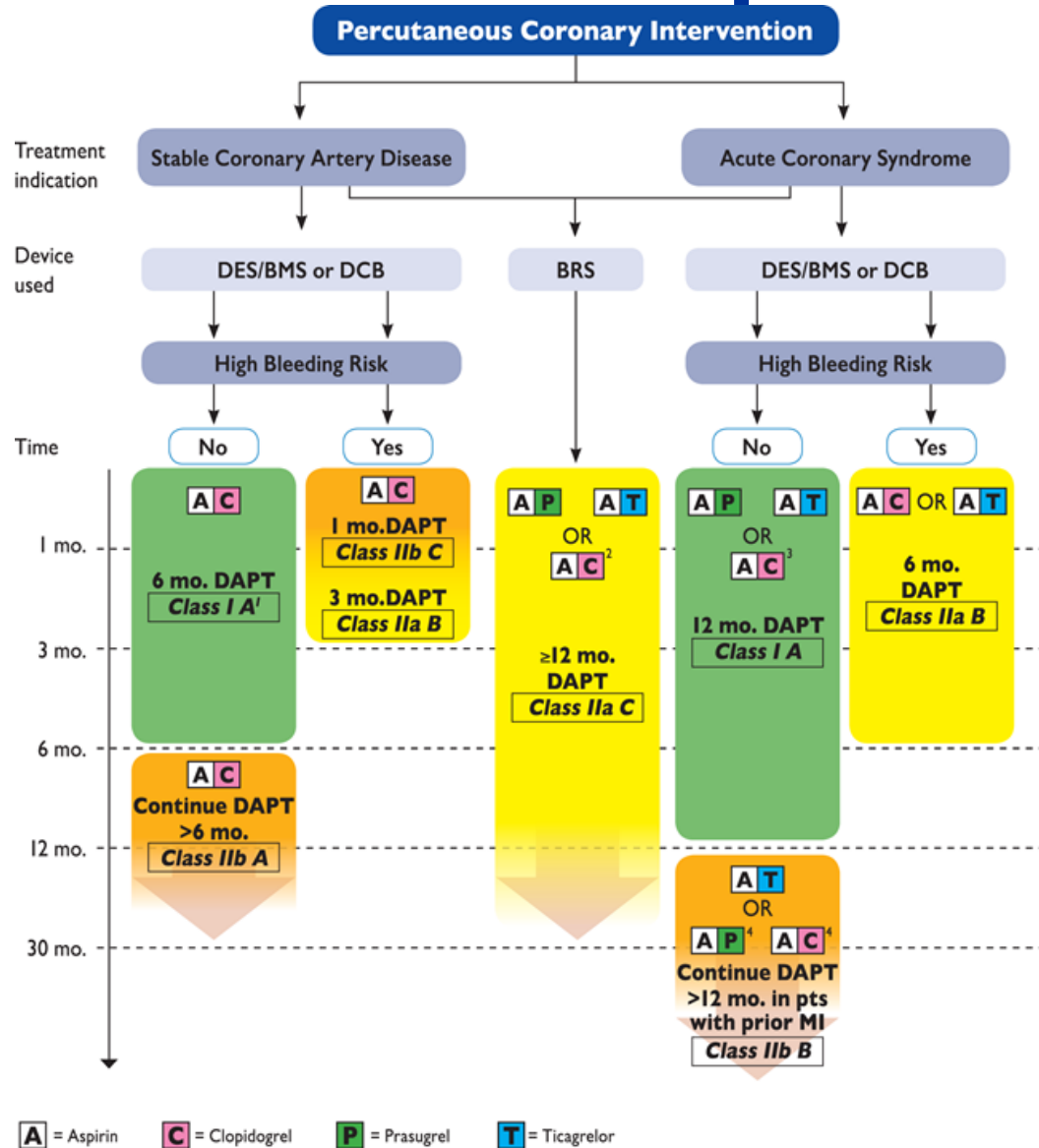
Derivanční kohorta



Validační kohorta

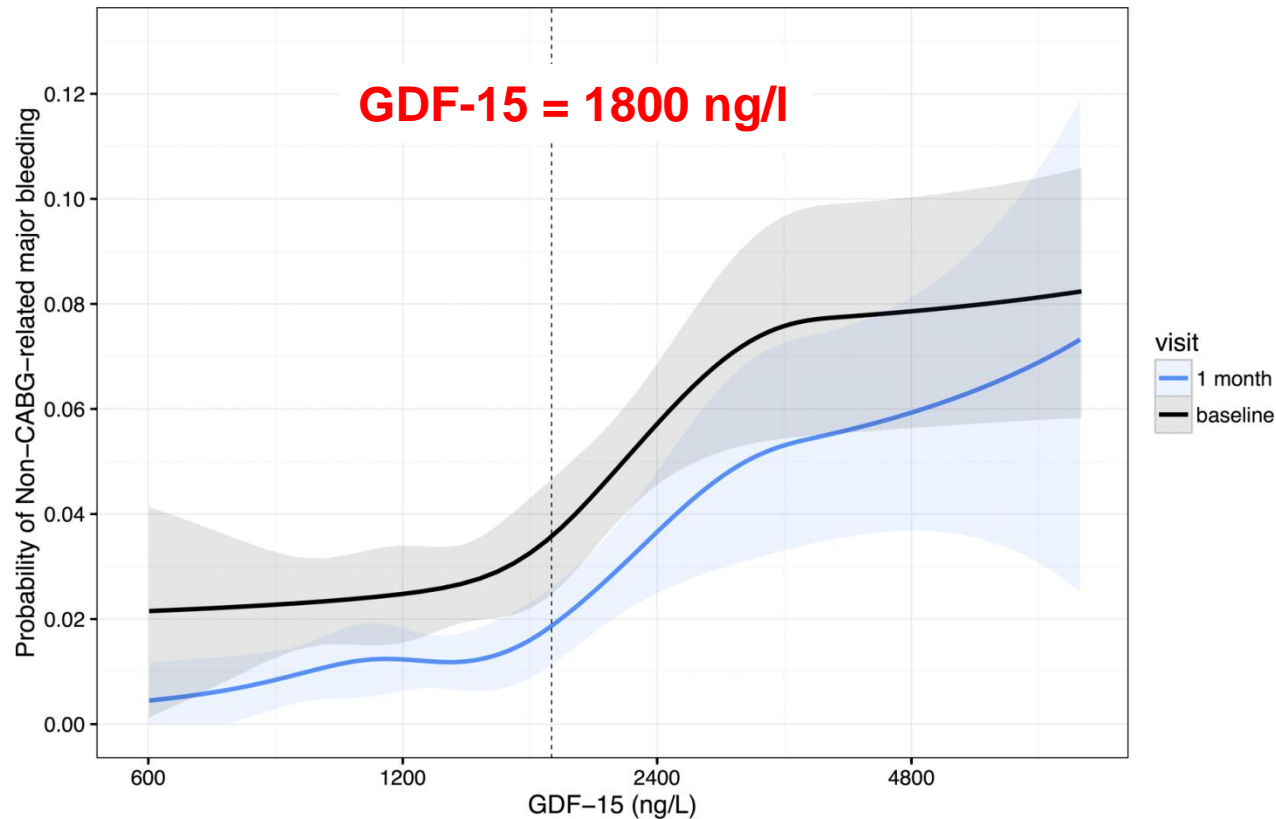


DAPT po PCI



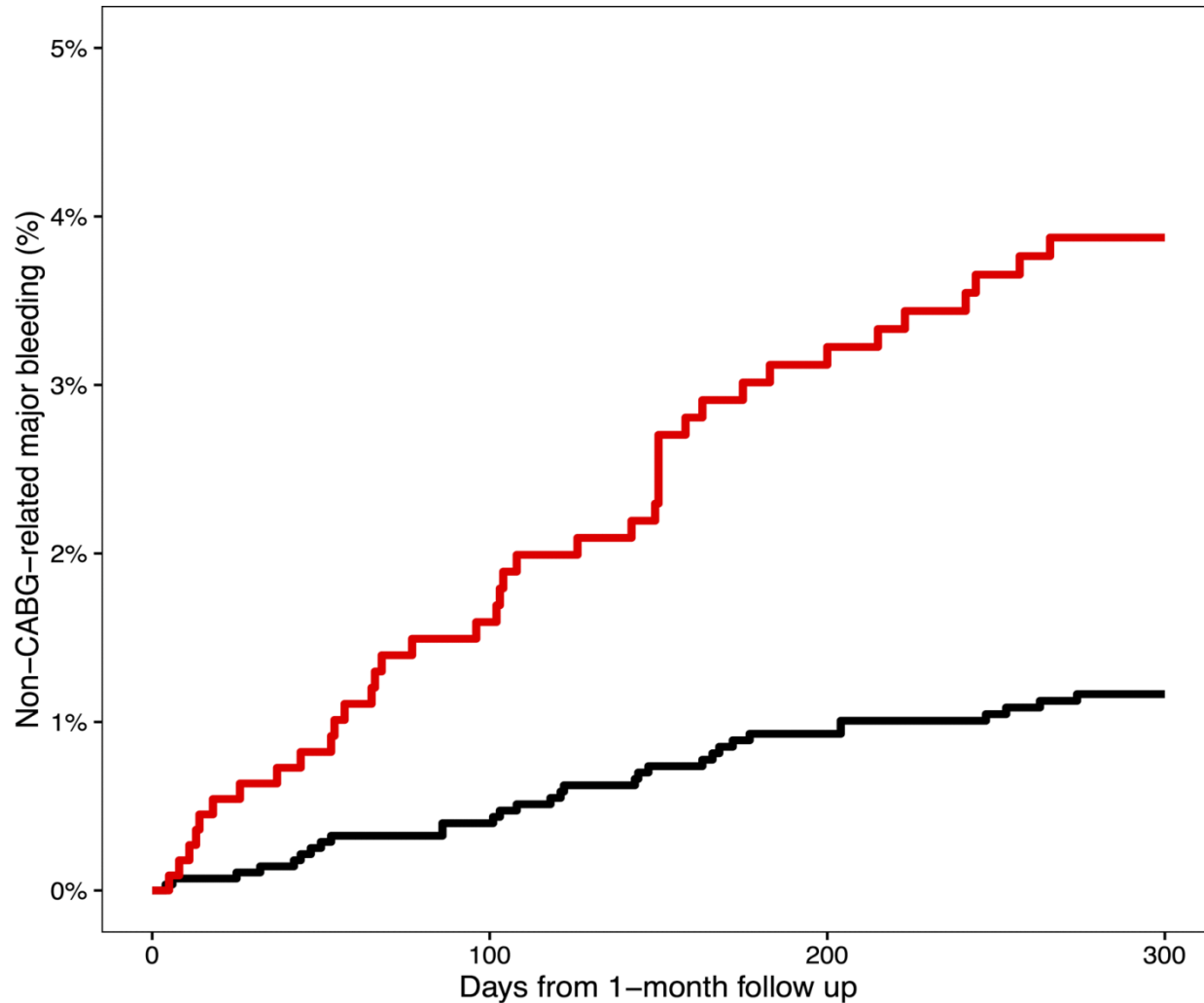
DAPT léčba po AKS je doporučena 12M.
 Vysoké riziko krvácení pouze 6 M (PRECIZE-DAPT ≥ 25)

GDF-15 a riziko krvácení



Hodnota GDF-15 > 1800 ng/l (baseline i 1 měsíc po AKS) byla spojena s vyšším rizikem krvácení (biomarkerová sub-analýza studie Plato).

Riziko krvácení dle hodnoty GDF-15

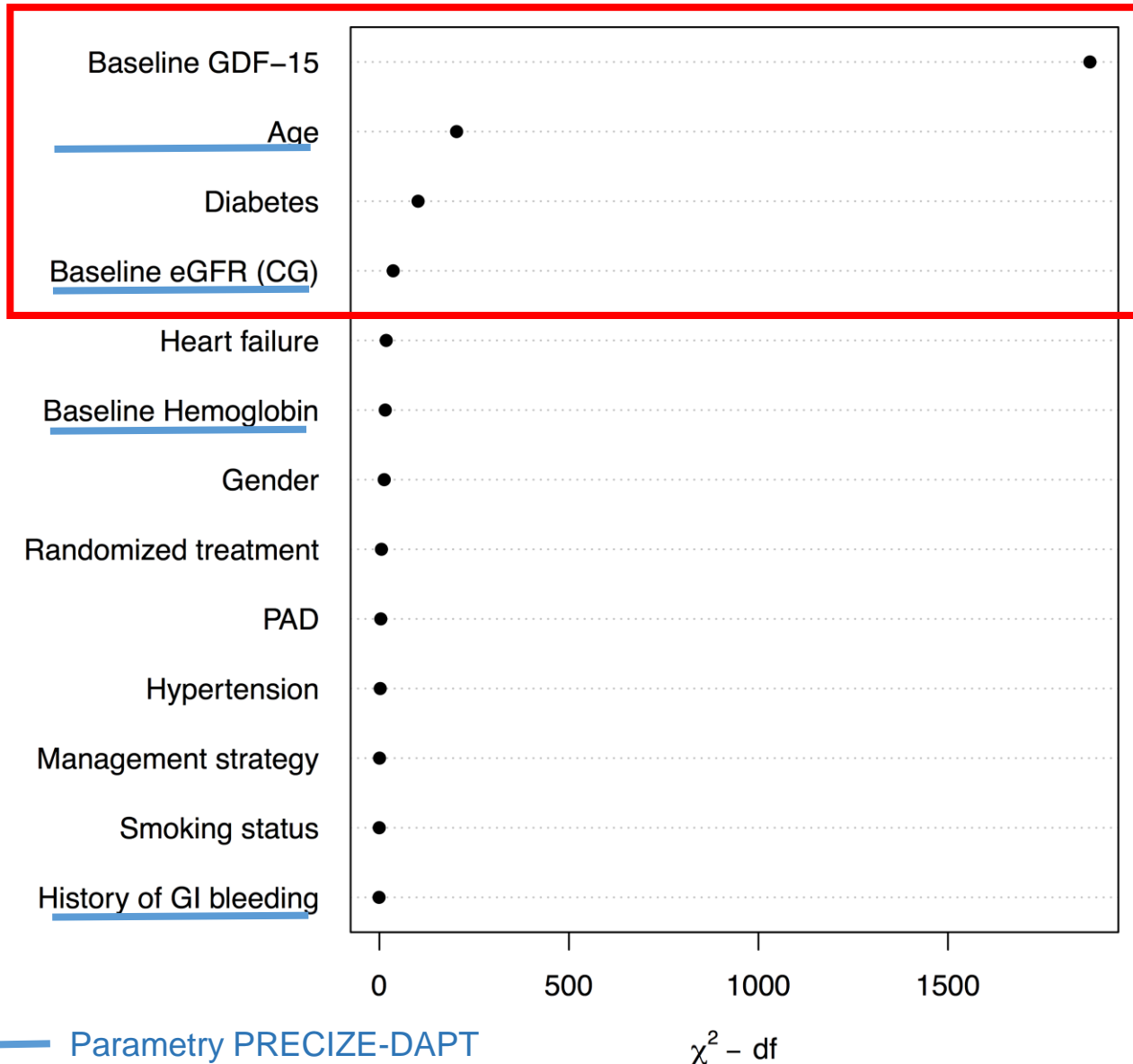


Hodnota GDF-15 v době 1 měsíc po AKS > 1800 ng/l byla spojena s 3x větším rizikem krvácení (HR 3,38).

>1800	1120	987	915	864
0-1800	2835	2659	2557	2461

Number at risk

Prediktory krvácení u pacientů s AKS



Predikce krvácení
Klinický model AUC 0,63
Klinický model+GDF-15
AUC 0,67

Shrnutí II

- Doporučení ESC pro léčbu STEMI preferují použití rizikového skórovacího systému PRECISE-DAPT k posouzení rizika krvácení a podle toho rozhodnutí o délce léčby (6 vs. 12 měsíců)
- PRECISE-DAPT ≥ 25 při léčbě DAPT nad 6M představuje vyšší riziko krvácení než přínos v prevenci ischemické příhody
- Hodnota GDF-15 > 1800 ng/l odpovídá zvýšenému riziku krvácivé příhody. Nicméně je spojena i se zvýšenou KV mortalitou a morbiditou.

Děkuji za pozornost.