Je CHA_2DS_2-VASc stratifikace rizika trombembolie u fibrilace síní optimální? PRO

Pavel Osmančík

III. Interní – kardiologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

Fibrilace síní a riziko kardioembolizační příhody

- FS zvyšuje riziko kardioembolizační příhody na 4-5 násobek
- CMP při FS jsou spojeny většinou s větším neurologickým deficitem, vyšším rizikem recidivy CMP a vyšší 30denní mortalitou
  - Framinghamská studie, 30denní mortalita 25% u CMP při FS vs. 14% při CMP bez FS (1)
  - Dulli et. al: 41% po CMP připoutány trvale na lůžko vs. 23% u CMP bez FS (2)
- Metaanalýza klinických studií s OAK: léčba warfarinem snižuje riziko CMP o 62% (3)

1. Lin HJ. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study. Stroke 1996
2. Dulli DA. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. Neuroepidemiology 2003
3. Hart RG. Antitrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A metaanalysis. Ann Intern Med 1999

Riziko krvácení při antikoagulační léčbě

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin	
	no. of patients	*%/yr*	*no. of patients*	*%/yr*	*no. of patients*	*%/yr*
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80
Non–life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)	
	Events	Event Rate	Events	Event Rate
	no. (%)	*no./100 patient-yr*	*no. (%)*	*no./100 patient-yr*
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7

Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med 2009

Patel MR. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Eng J Med 2011

Antikoagulační léčba u FS

- snižuje riziko kardioembolizační (KA) příhody o asi 2/3 (1)
- Zvyšuje riziko krvácení (2)

1. Sinder DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 2008
2. Lip GYH. Bleeding risk assessment and management of atrial fibrillation patients. Europace 2011

Máme nějaké možnosti dokonalé predikce?

It´s difficult to make prediction, especially about the future

Niels Bohr

Vítr vane, kam chce, jeho zvuk slyšíš, ale nevíš, odkud přichází

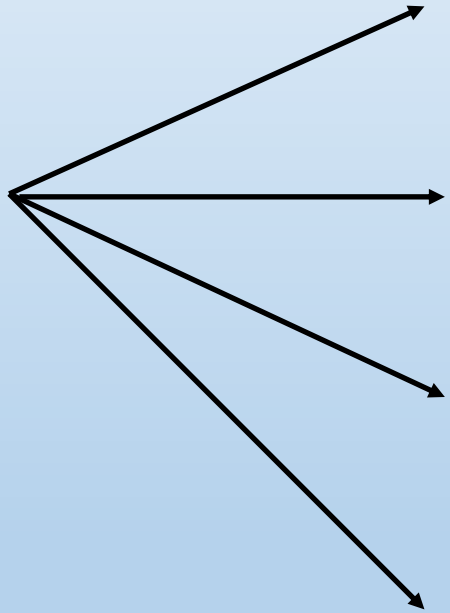
a kam jde

Jan 3:8

Xarelto
Warfarin
radši nic,
ze všeho
se krvácí

Riziková stratifikace obecně

Nároky na rizikový stratifikační systém



- Přesnost
- Jednoduchost, praktická použitelnost
- Věrohodnost (validace více zdroji)
- Klinická použitelnost (tj. definuje skupinu pacientů, kde riziko léčby je menší než její potenciální benefit)

Riziková stratifikace náhlé smrti u HKMP

The HCM Risk-SCD formula is as follows:

$$\text{Probability}_{\text{SCD at 5 years}} = 1 - 0.998^{\exp(\text{Prognostic index})}$$

where Prognostic index = [0.15939858 x maximal wall thickness (mm)] − [0.00294271 x maximal wall thickness^2 (mm^2)] + [0.0259082 x left atrial diameter (mm)] + [0.00446131 x maximal (rest/Valsalva) left ventricular outflow tract gradient (mm Hg)] + [0.4583082 x family history SCD] + [0.82639195 x NSVT] + [0.71650361 x unexplained syncope] − [0.01799934 x age at clinical evaluation (years)].

2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

Skórovací systémy pro stanovení rizika kardioembolizační příhody u FS

- Framinghamský skórovací systém
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) 1995, 1999
- ACC/AHA/ESC 2006
- Birmingham 2009, NICE
- Van Walraven (low-high risk)
- Atrial Fibrillation Investigators (AFI) score 1994, 1998
- American College of Chest Physisican (ACCP) 2001, 2004
- ATRIA
- $CHADS_2$
- CHA_2DS_2VASc (od 2010)

$CHADS_2$ rizikový stratifikační systém

- vytvořen na základě analýzy 1733 pacientů Medicare (2122 pacient/roků) a srovnáním s tehdy existujícími stratifikačními systémy (1)

- vychází z parametrů stratifikačních systémů Atrial Fibrillation Investigators – AFI (DM, anam. CMP/TIA, hypertenze) a Stroke Prevention and Atrial Fibrillation -SPAF (hypertenze > 160 mm Hg, srdeční selhání, anam. CMP/TIA, věk, pohlaví)

- následně validován na souboru 13559 pac. s FS (66000 pacient/roků) (2)

1. Gage BF. Validation of clinical classification schemes for predicting strokes. JAMA 2001

2. Singer DE. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2009

$CHADS_2$ rizikový stratifikační systém

- C = congestive heart failure
- H = hypertenze
- A = věk nad 75 let
- D = diabetes
- S_2 = anamnéza CMP/TIA

- Výhoda = jednoduchost
- Nevýhody:
  - neobsahoval některé zásadní rizikové faktory CMP/TIA
  - pacienti s CHADS2 = 0 měli velmi široký rozptyl rizika kardioembolizační příhody (0,6 – 3,2%)

CHA_2DS_2VASc stratifikační systém

(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA_2DS_2-VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)	
Risk factor	**Score**
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease[a]	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	**9**

Doporučená prevence TE:

$CHA_2DS_2VASc = 0$ (nízké riziko)

=> bez terapie (třída IA)

$CHA_2DS_2VASc = 1$ (střední riziko)

=> OAK (třída IIaA)

(dle rizika krvácení a preference pacienta)

$CHA_2DS_2VASc \geq 2$

=> OAK (třída IA)

Proč změna z $CHADS_2$ na CHA_2DS_2VASC ?

Roční incidence kardioembolizační příhody u pacientů $CHADS_2$ 0 není malá a má poměrně široké rozpětí (0,2 – 3,2%)

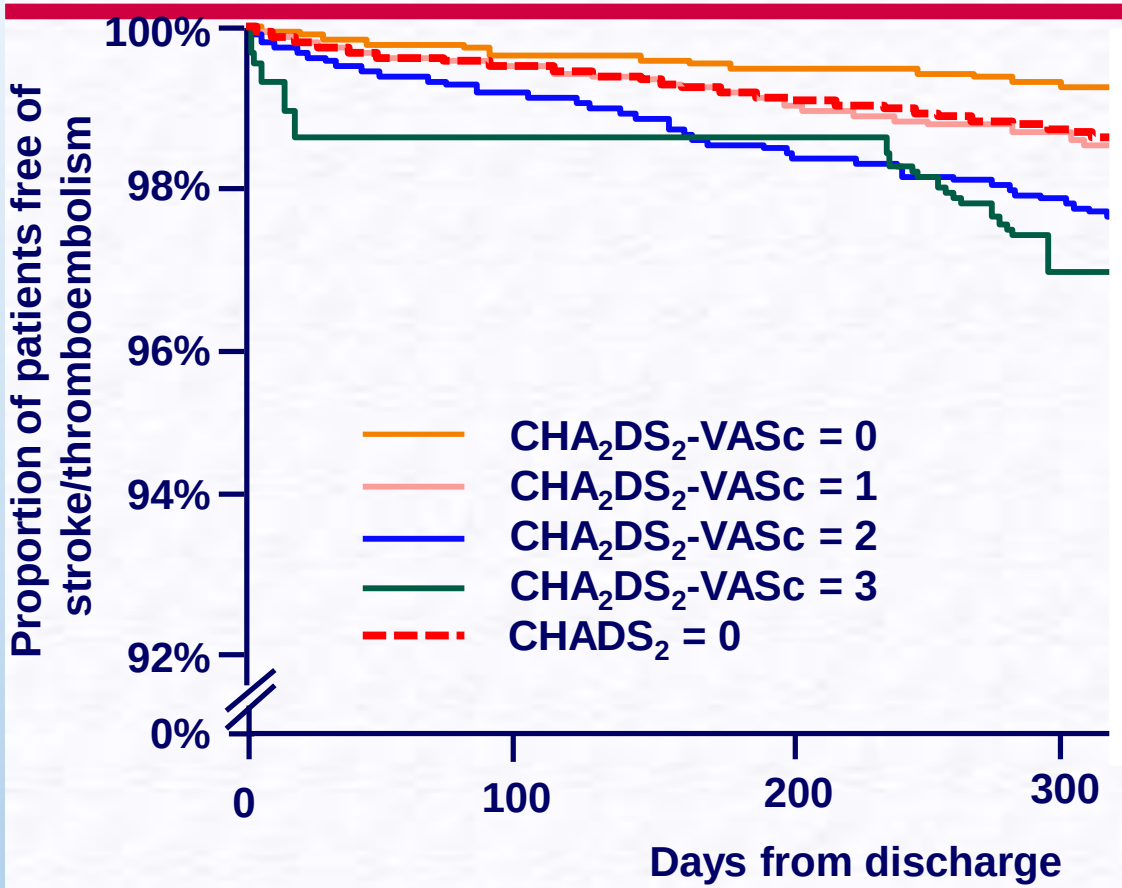
= snaha o vytvoření novějšího a přesnějšího skórovacího schématu

$CHADS_2$	**CHA_2DS_2VASc**	**Roční riziko KA příhody**
0	0	0,84%
0	1	1,75%
0	2	2,69%
0	3	3,2%

Olesen JB. The Value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study

The value of the CHA_2DS_2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with a $CHADS_2$ score 0-1

Olesen et al Thromb Haemost. 2012 Jun;107(6):1172-9



	1 year follow-up		
	Person-years	Events	Stroke rate (95%CI)
$CHADS_2$ score 0–1	40,272	1,405	3.49 (3.31–3.68)
CHA_2DS_2-VASc = 0	6,919	58	0.84 (0.65–1.08)
CHA_2DS_2-VASc = 1	8,880	159	1.79 (1.53–2.09)
CHA_2DS_2-VASc = 2	11,863	435	3.67 (3.34–4.03)
CHA_2DS_2-VASc = 3	11,473	660	5.75 (5.33–6.21)
CHA_2DS_2-VASc = 4	1,137	93	8.18 (6.68–10.02)
$CHADS_2$ score = 0	17,327	275	1.59 (1.41–1.79)
CHA_2DS_2-VASc = 0	6,919	58	0.84 (0.65–1.08)
CHA_2DS_2-VASc = 1	6,811	119	1.75 (1.46–2.09)
CHA_2DS_2-VASc = 2	3,347	90	2.69 (2.19–3.31)
CHA_2DS_2-VASc = 3	250	8	3.20 (1.60–6.40)
$CHADS_2$ score = 1	22,945	1,130	4.92 (4.65–5.22)
CHA_2DS_2-VASc = 1	2,069	40	1.93 (1.42–2.64)
CHA_2DS_2-VASc = 2	8,516	345	4.05 (3.65–4.50)
CHA_2DS_2-VASc = 3	11,223	652	5.81 (5.38–6.27)
CHA_2DS_2-VASc = 4	1,137	93	8.18 (6.68–10.02)

In patients with a $CHADS_2$=0, c-statistic was 0.573 (0.539–0.608) and increased to 0.641 (0.610–0.671) when CHA_2DS_2-VASc was included.

European Heart Journal 2012 - doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Validace CHA_2DS_2VASc v prospektivních klinických studiích

- Potpara TS. Circ AE 2012 = **345 pac**.
- Olesen JB. Thromb Haemost 2012 = **47576 pac**. $CHADS_2$ 0 - 1
- Van Staa TP. J Thromb Haemost 2011 = **79844 pac.**
- Abu-Assi E. Int J Cardiol 2013 = **1860 pac.**
- Lip G. Chest 2010 = **1084 pac**.
- Taillandier S. J Cardiovasc Eletrophysiol 2012 = **8962 pac.**
- Poli D. J Cardiovasc Eletrophysiol 2011 = **662 pac.**

Riziko kardioembolizační příhody dle CHA_2DS_2VASc

CHA_2DS_2-VASc Score	#	#TE Events	TE Rate During 1 yr (95% CI)
0	103	0	0%
1	162	1	0.7%
2	184	3	1.9%
3	203	8	4.7%
4	208	4	2.3%
5	95	3	3.9%
6	57	2	4.5%
7	25	2	10.1%
8	9	1	14.2%
9	1	1	100%
Total	1,084	25	

Lip GY Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010

Riziko kardioembolizační příhody dle CHA_2DS_2VASc

CHA_2DS_2-VASc score	Patients (n=73538)	Stroke and thromboembolism event rate at 1 year follow-up (%)
0	6369	0.78
1	8203	2.01
2	12771	3.71
3	17371	5.92
4	13887	9.27
5	8942	15.26
6	4244	19.74
7	1420	21.50
8	285	22.38
9	46	23.64

Van Staa TP. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 73538 atrial fibrillation patients in general practice. J Thromb Hemost 2011

Prognóza pacientů s CHA_2DS_2-VASc skóre 0

Taillandier S., 2012

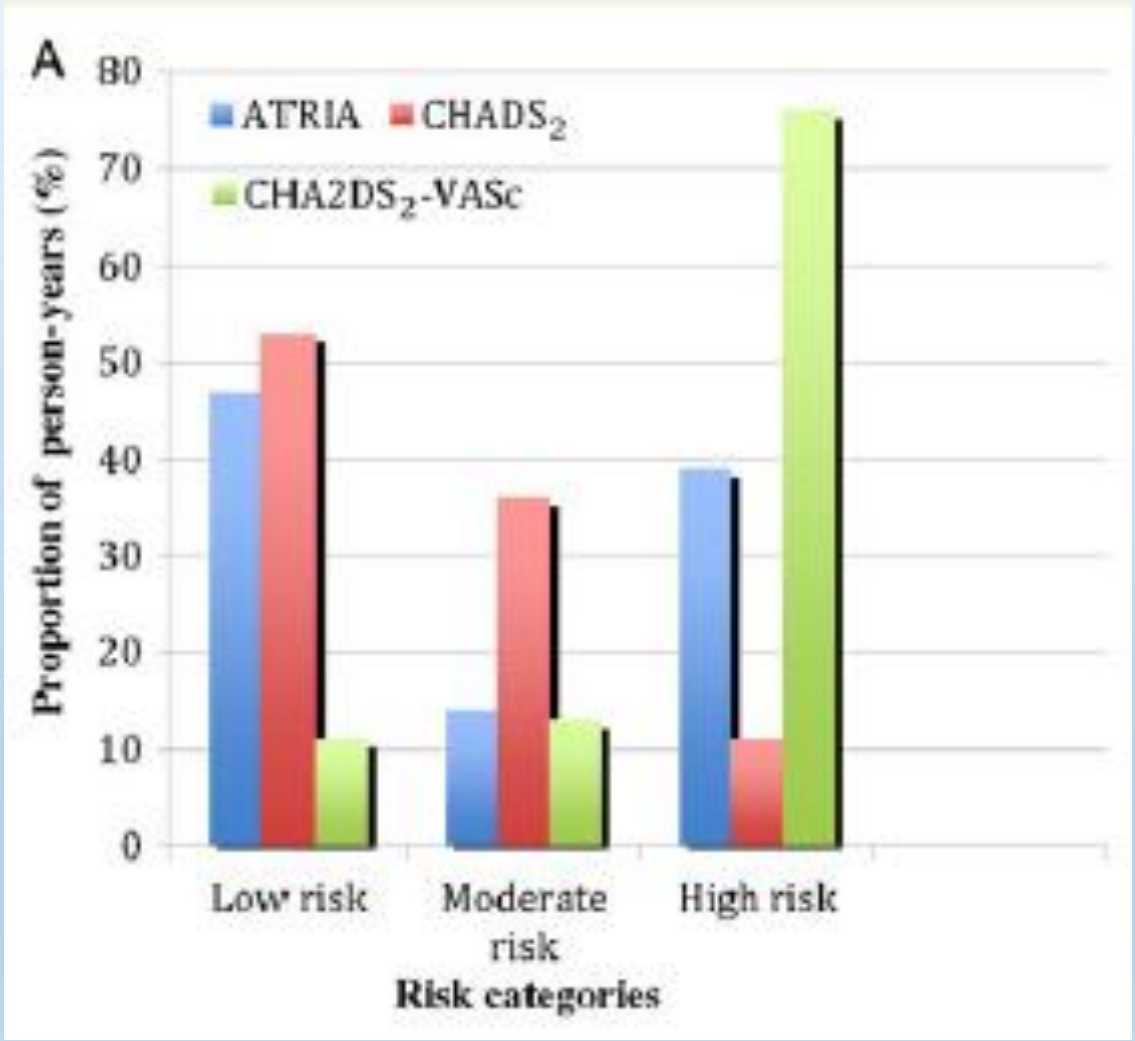
- prospektivně sledovaní všichni pacienti v letech 2010 2012, kteří měli v diagnózách FS (sledování v průměru 876 dnů)

- Celkem 8962 pac., z toho 616 (7%) mělo $CHA_2DS_2VASc = 0$

- Incidence CMP/TIA = 0,64%/rok

Taillandier S., et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2VASc Score=0 in a community-based cohort study. J Cardiovasc Eletrophysiol 2012

Podíl nízce a středně rizikových pacientů při stratifikaci pomocí CHA_2DS_2VASc, $CHADS_2$ a ATRIA



Asperg S. Comparison of the ATRIA, $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc stroke risk scores in predicting ischemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2016

Srovnání stratifikace pomocí CHA_2DS_2-VASc s dalšími stratifikačními schématy

Abu-Assi E., Int J Cardiol 2011

Srovnání stratifikace pacientů č rozdílnými skórovacími schématy (ACCC/AHA/ESC, ACCP, Framingham, CHA_2DS_2VASc)

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Framingham – rozdělení do skupin dle rizik	32,8 %	54,8 %	12,4 %
Framingham – reálný výskyt TE příhody	0 %	5,9 %	17,4 %
ACC/AHA/ESC 2006 – rozdělení do skupin dle rizika	15,6 %	31,7 %	52,7 %
ACC/AHA/ESC 2006 – reálný výskyt TE příhody	0 %	3,4 %	8,2%
8th ACCP – rozdělení do skupin dle rizika	14,5 %	34,4 %	51,1 %
8th ACCP – reálný výskyt TE příhody	0 %	3,2 %	8,4 %
CHA2DS2VASc – rozdělní do skupin dle rizik	3,2 %	12,9 %	83,9 %
CHA2DS2VASc – reálný výskyt TE →	0 % →	0 %	6,4 %

= žádný pacient s CHA_2DS_2VASc 0 a 1 (= tj. v nejnižších rizikových kategoriích, bez OAK) neprodělal během 2 letého sledování kardioembolizační příhodu

Význam CHA_2DS_2VASC v rizikové stratifikaci kardioembolizační příhody u fibrilace síní

- Přesná stratifikace rizika kardioembolizační příhody u konkrétního individuálního pacienta možná není **žádným skorovacím systémem**

CHA_2DS_2VASc

- Jednoduchý
- validovaný na velkých kohortách pacientů
- dokáže vyselektovat pacienty s velmi nízkým rizikem KA příhody

  = pacienty, kde riziko krvácení při nasazení OAK by bylo vyšší než jejich potenciální benefit
- optimální (vzhledem k faktu, že možnosti současné léčby představují buď OAK (LAAO) či žádná léčba

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—general		
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A
The CHA_2DS_2-VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A

2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

European Heart Journal (2012) **33**, 2719–2747

„Citát je lepší než argument. Lze jím vyhrát spor, aniž byste museli odpůrce přesvědčit.“ Gabriel Laub