

L'uso degli score nella valutazione del paziente con fibrillazione atriale

Raimondo De Cristofaro

Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche
Fondazione Policlinico universitario "A. Gemelli"
Polo di Oncologia - Ematologia
Istituto di Medicina Interna e Geriatria
Università Cattolica S. Cuore - Roma



Punti salienti

- La prevenzione di ictus e di altri eventi tromboembolici gioca un ruolo cruciale nella gestione dei pazienti con fibrillazione atriale.
- Non tutti i pazienti con fibrillazione atriale sono uguali in termini di rischio tromboembolico.

Punti salienti

- Pertanto, non tutti potranno beneficiare del trattamento con terapia anticoagulante orale.
- Il principio generale è che il beneficio atteso di anticoagulazione nella riduzione del rischio tromboembolico deve superare il danno causata da possibili sanguinamenti indotti dalla terapia.

Punti salienti

- Alcune linee guida sono concentrate su un approccio categoriale per la prevenzione dell'ictus, con una particolare attenzione per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio per assunzione di terapia anticoagulante orale.

Punti salienti

- Varie linee guida raccomandano una valutazione del rischio di ictus con il sistema a punti **CHADS₂** o **CHA₂DS₂-VASc** per identificare inizialmente i pazienti a basso rischio, che non richiedono terapia antitrombotica

Punti salienti

- **Stratificazione del rischio per ictus e sanguinamento**
- **Linee guida**
- **Considerazioni pratiche per la scelta di uno score**

Punti salienti

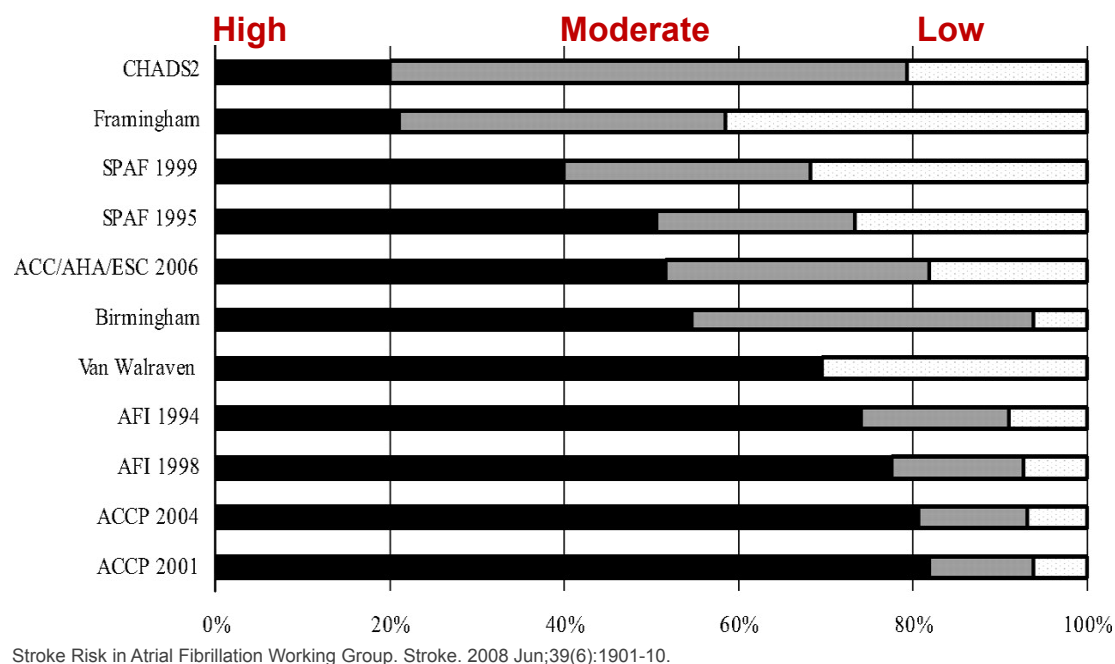
- **Stratificazione del rischio per ictus e sanguinamento**
- Linee guida
- Considerazioni pratiche per la scelta di uno score

Sistemi di stratificazione a punteggio per il rischio di ictus

- Sono stati pubblicati e proposti una varietà di sistemi a punteggio per la stratificazione del rischio di ictus
- Tutti i sistemi selezionano caratteristiche cliniche per predire il rischio di ictus
- Tutti i punteggi forniscono una stima approssimativa di rischio di trombosi in una popolazione a rischio simile a quella dei pazienti in fase di valutazione

Atrial Fibrillation Risk Stratification

12 Schemes applied to 1000 patients from SPAF III study



CHA₂DS₂ e CHA₂DS₂-VASc score: confronto

| CHADS ₂ | | | CHA ₂ DS ₂ -VASc | |
|--------------------------|----------|----------|--|----------|
| SCOMPENSO CONGESTIZIO | CARDIACO | 1 | SCOMPENSO CONGESTIZIO/DISFUNZIONE VENTRICOLARE SIN | 1 |
| IPERTENSIONE | | 1 | IPERTENSIONE | 1 |
| ETA' ≥ 75 aa | | 1 | ETA' ≥ 75 aa ETA' 65-74 aa | 2 1 |
| DIABETE MELLITO | | 1 | DIABETE MELLITO | 1 |
| ICTUS/TIA/TE | | 2 | ICTUS/TIA/TE | 2 |
| | | | MALATTIA CARDIO VASCOLARE | 1 |
| | | | GENERE FEMMINILE | 1 |
| PUNTEGGIO MASSIMO | | 6 | PUNTEGGIO MASSIMO | 9 |

Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study BMJ 2011

CHADS₂: Risk of Stroke

National Registry of Atrial Fibrillation Participants (NRAF)

| CHADS ₂ Score | # Patients (n = 1733) | # Strokes (n = 94) | NRAF Crude Stroke Rate per 100 Patient-yrs | NRAF Adjusted Stroke Rate (95% CI)† |
|--------------------------|-----------------------|--------------------|--|-------------------------------------|
| 0 | 120 | 2 | 1.2 | 1.9 (1.2-3.0) |
| 1 | 463 | 17 | 2.8 | 2.8 (2.0-3.8) |
| 2 | 523 | 23 | 3.6 | 4.0 (3.1-5.1) |
| 3 | 337 | 25 | 6.4 | 5.9 (4.6-7.3) |
| 4 | 220 | 19 | 8.0 | 8.5 (6.3-11.1) |
| 5 | 65 | 6 | 7.7 | 12.5 (8.2-17.5) |
| 6 | 5 | 2 | 44.0 | 18.2 (10.5-27.4) |

Scoring:

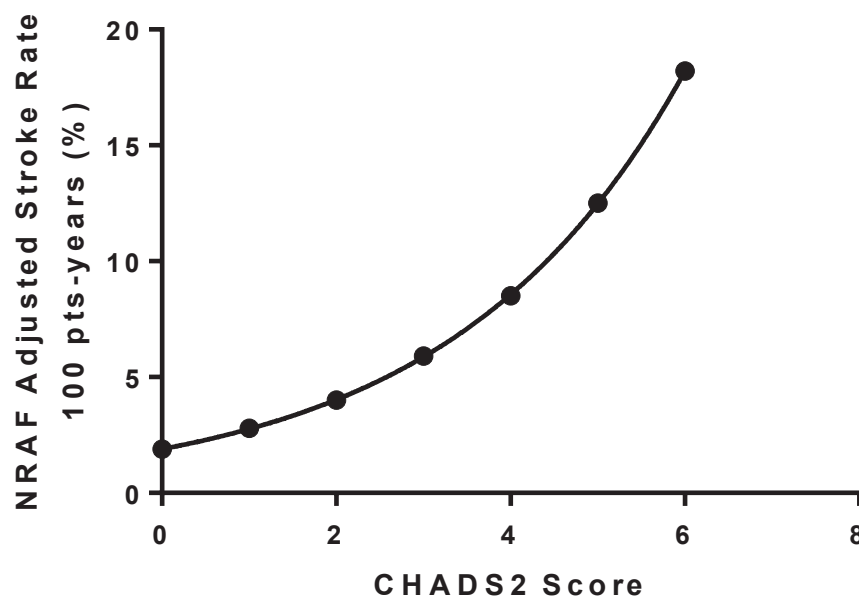
1 point: Congestive heart failure, HTN, ≤ 75 years, and DM

2 points: Stroke history or transient ischemic attack

† Expected stroke rate per 100 pt-yrs from the exponential survival model, assuming aspirin not taken

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2864-70. Pub Med PMID: 11401607.

CHADS₂ Score and stroke rate



ANTICOAGULAZIONE:

attualità cliniche, di laboratorio e aspetti sociali

BOLOGNA, 21-22 GENNAIO 2016

CHA₂DS₂-VASc

Stroke or Other TE at One Year

| CHA ₂ DS ₂ -VASc Score | # | #TE Events | TE Rate During 1 yr (95% CI) | TE Rate During 1 yr, Adjusted for Aspirin RX |
|--|--------------|------------|--------------------------------|--|
| 0 | 103 | 0 | 0% (0-0) | 0% |
| 1 | 162 | 1 | 0.6% (0.0-3.4) | 0.7% |
| 2 | 184 | 3 | 1.6% (0.3-4.7) | 1.9% |
| 3 | 203 | 8 | 3.9% (1.7-7.6) | 4.7% |
| 4 | 208 | 4 | 1.9% (0.5-4.9) | 2.3% |
| 5 | 95 | 3 | 3.2% (0.7-9.0) | 3.9% |
| 6 | 57 | 2 | 3.6% (0.4-12.3) | 4.5% |
| 7 | 25 | 2 | 8.0% (1.0-26.0) | 10.1% |
| 8 | 9 | 1 | 11.1% (0.3-48.3) | 14.2% |
| 9 | 1 | 1 | 100% (2.5-100) | 100% |
| Total | 1,084 | 25 | <i>P Value for trend 0.003</i> | |

Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Chest. 2010 Feb;137(2):263-72. Pub Med PMID: 19762550.

CHA₂DS₂-VASc and CHADS₂ Score 0-1

Refines stroke risk stratification in AF patients: nationwide cohort

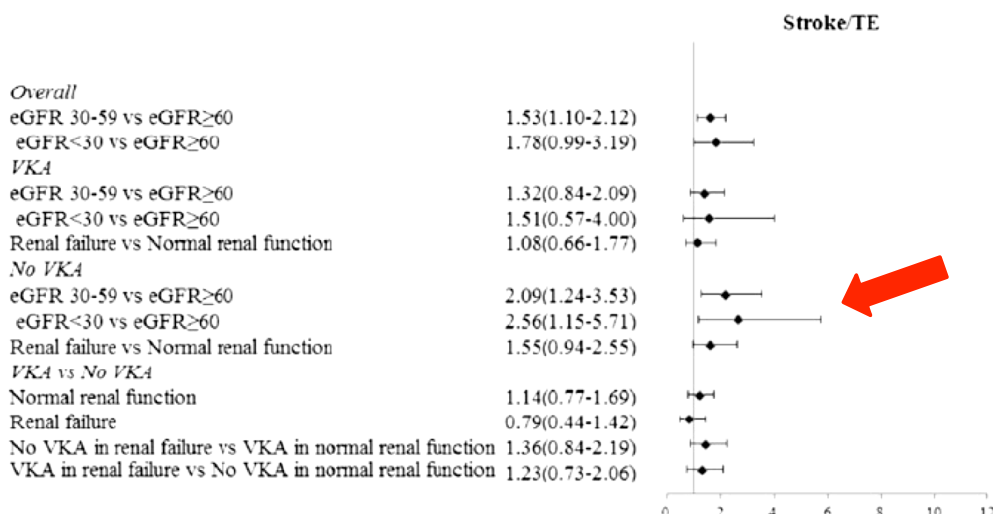
| | 1 Year Follow-up | | | 12 Years Follow-up | | |
|--|------------------|------------|-------------------------|--------------------|-------------|-------------------------|
| | Person Yrs | Events | Stroke rate (95%CI) | Person Yrs | Events | Stroke rate (95%CI) |
| CHADS₂ score 0-1 | 40,272 | 1,405 | 3.49 (3.31-3.68) | 187,200 | 4,599 | 2.46 (2.39-2.53) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 | 6,919 | 58 | 0.84 (0.65-1.08) | 39,500 | 299 | 0.76 (0.68-0.85) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 | 8,880 | 159 | 1.79 (1.53-2.09) | 45,926 | 662 | 1.44 (1.34-1.56) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2 | 11,863 | 435 | 3.67 (3.34-4.03) | 51,595 | 1,489 | 2.89 (2.74-3.04) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 3 | 11,473 | 660 | 5.75 (5.33-6.21) | 45,799 | 1,933 | 4.22 (4.04-4.41) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 4 | 1,137 | 93 | 8.18 (6.68-10.02) | 4,380 | 216 | 4.93 (4.32-5.64) |
| CHADS₂ score = 0 | 17,327 | 275 | 1.59 (1.41-1.79) | 92,531 | 1182 | 1.28 (1.21-1.35) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 | 6,919 | 58 | 0.84 (0.65-1.08) | 39,500 | 299 | 0.76 (0.68-0.85) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 | 6,811 | 119 | 1.75 (1.46-2.09) | 35,079 | 504 | 1.44 (1.32-1.57) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2 | 3,347 | 90 | 2.69 (2.19-3.31) | 16,710 | 353 | 2.11 (1.90-2.34) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 3 | 250 | 8 | 3.20 (1.60-6.40) | 1,242 | 26 | 2.09 (1.43-3.07) |
| CHADS₂ Score = 1 | 22,945 | 1,130 | 4.92 (4.65-5.22) | 94,669 | 3417 | 3.61 (3.49-3.73) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 | 2,069 | 40 | 1.93 (1.42-2.64) | 10,847 | 158 | 1.46 (1.25-1.70) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 2 | 8,516 | 345 | 4.05 (3.65-4.50) | 34,885 | 1136 | 3.26 (3.07-3.45) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 3 | 11,223 | 652 | 5.81 (5.38-6.27) | 44,557 | 1907 | 4.28 (4.09-4.48) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc = 4 | 1,137 | 93 | 8.18 (6.68-10.02) | 4,380 | 216 | 4.93 (4.32-5.64) |

Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. Thromb Haemost. 2012 Jun;107(6):1172-9. Pub Med PMID: 22473219.

Al di là del CHA₂DS₂-VASc Score

- Tuttavia, i sistemi a punti non incorporano tutti i possibili fattori di rischio che causano un elevato rischio tromboembolico.
- Fattori come:
 - ❖ compromissione della funzionalità renale;
 - ❖ apnea ostruttiva del sonno;
 - ❖ parametri ecocardiografici, biochimici o coagulativi possono anche predire eventi tromboembolici

Al di là del CHA₂DS₂-VASc Score



CHEST 2014; 145(6):1370-1382

Al di là del CHA₂DS₂-VASc Score: ruolo delle apnee del sonno

Odds ratio of stroke across CHADS₂ groups by obstructive sleep apnea status

| CHADS ₂ score (number of patients) | Odds ratio | 95 % confidence interval |
|--|------------|--------------------------|
| 0 (n=63) | 2.0 | 1.22 – 18.09 |
| 1 (n=96) | 1.29 | 1.15 – 1.44 |
| 2 (n=102) | 1.9 | 0.39 – 9.38 |
| 3 (n=61) | 3.77 | 0.51 – 27.60 |
| 4 (n=10) | 1.6 | 0.93 – 2.74 |

Odds ratio of stroke across CHA₂DS₂VASc groups by obstructive sleep apnea status

| CHA ₂ DS ₂ VASc score (number of patients) | Odds ratio | 95% Confidence interval |
|---|------------|-------------------------|
| 0 (n=29) | 1.62 | 1.15 - 2.26 |
| 1 (n=52) | 1.32 | 0.14 – 12.51 |
| 2 (n=61) | 1.26 | 1.09 – 1.44 |
| 3 (n=69) | 1.76 | 0.34 – 9.10 |
| 4 (n=60) | 1.46 | 1.22 – 1.75 |
| 5 (n=48) | 2.65 | 0.30 – 24.14 |
| 6 (n=13) | 1.20 | 0.07 – 3.04 |

Am J Cardiol 2015;115:461–465

Al di là del CHA₂DS₂-VASc Score: valore predittivo di biomarkers

Biomarkers in prediction of various thromboembolic events in patients with atrial fibrillation

| Study | Year | Participants | Biomarker | Investigation |
|-------------------------------|------|--------------------------------|---|--|
| Heppell et al. ⁴³ | 1997 | 109 | BTG, von Willebrand factor | Association with presence of left atrial thrombosis |
| Mondillo et al. ⁴⁴ | 2000 | 45 chronic AF, 35 control | von Willebrand factor, thrombomodulin | Higher levels in chronic AF; association with a prothrombotic state and endothelial dysfunction, coagulation factors and left atrial dimension |
| Conway et al. ⁴⁵ | 2003 | 994 AF patients taking aspirin | von Willebrand factor, P-selectin | Rise in von Willebrand was predictive of stroke and vascular events |
| Conway et al. ⁴⁶ | 2004 | 106 AF; 41 control | Interleukin 6, CRP, TF | Higher levels in AF patients; TF associated with stroke risk |
| Heeringa et al. ⁴⁷ | 2006 | 162 AF, 324 control | P-selectin | Association with adverse outcomes in AF |
| Nozawa et al. ⁴⁸ | 2006 | 509 | D-dimer | Prediction of thromboembolic events even in AF patients on anticoagulation |
| Ferro et al. ⁴⁹ | 2007 | 285 | CD-40 ligand | Predictor of vascular events (stroke and myocardial infarct) |
| Lip et al. ⁵⁰ | 2007 | 880 | hsCRP | Correlation with stroke risk factors and prognosis (mortality, cardiovascular events) |
| Kurl et al. ⁵¹ | 2009 | 958 | NT-proBNP, NT-proANP | Predictor for stroke and AF in men |
| Pinto et al. ⁵² | 2009 | 373 | TNF- α , IL-6, von Willebrand factor | Predictor for new-onset stroke in persistent AF |
| Yuce et al. ⁵³ | 2010 | 205 chronic AF | MPV | MPV is not related with left atrial thrombus in patients with chronic AF |
| Sadanaga et al. ⁵⁴ | 2011 | 261 | BNP | Association with thromboembolic events in patients with AF during oral anticoagulant therapy |
| Hijazi et al. ⁵⁵ | 2012 | 6 189 | NT-proBNP, Troponin I | Association with risk for stroke and mortality |

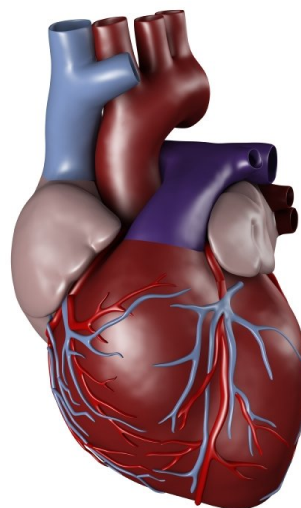
Am J Cardiol 2015;116:1781–1788

Sistemi di valutazione a punti del rischio emorragico

- Sono stati sviluppati una varietà di sistemi a punti per predire il rischio di sanguinamento in pazienti che iniziano farmaci anticoagulanti
- **Meno predittivi dei sistemi a punti per il rischio di ictus**
- Ogni punteggio incorpora caratteristiche cliniche e fornisce stima del rischio di sanguinamento in una popolazione simile a quella dei pazienti presi in considerazione
- E' incerto se includere punteggi di rischio nel processo decisionale per i singoli pazienti

Sistemi di valutazione a punti del rischio emorragico nella FA

- HAEMORRHAGES¹
- HASBLED²
- ATRIA Score³



1. Gage BF, et al. Am Heart J. 2006 Mar;151(3):713-9. PMID: 16504638. Pub Med PMID:16504638.

2. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. Chest. 2010 Nov;138(5):1093-100. PMID:20299623.

3. Fang MC, et al. J Am Coll Cardiol. 2011 Jul 19;58(4):395-401. Pub Med PMID:21757117.

Sistemi di valutazione a punti del rischio emorragico nella FA

| ATRIA | | HAS-BLED | | HEMORR ₂ HAGES | |
|-----------------------------------|---|--|--------|---|--------|
| Anemia ¹ | 3 | Hypertension ⁴ | 1 | Hepatic ¹⁰ or Renal disease ² | 1 1 |
| Severe renal disease ² | 3 | Abnormal Renal ⁵ or Liver function ⁶ | 1 1 | Ethanol abuse | 1 |
| Age ≥75 yrs | 2 | Stroke | 1 | Malignancy | 1 |
| Any prior hemorrhage | 1 | Bleeding | 1 | Older Age (>75 yrs) | 1 |
| Hypertension ³ | 1 | Labile INR ⁸ | 1 | Reduced platelet number or function ¹¹ | 1 |
| | | Elderly (>65 yrs) | 1 | Rebleeding ¹² | 2 |
| | | Drugs ⁹ or Alcohol | 1 1 | Hypertension ⁴ | 1 |
| | | | | Anemia ¹³ | 1 |
| | | | | Genetic factors ¹⁴ | 1 |
| | | | | Excessive fall risk ¹⁵ | 1 |
| | | | | Stroke | 1 |

1. Hemoglobin <13 g/dl men; <12 g/dl women
2. Estimated glomerular filtration rate <30 ml/min or dialysis-dependent
3. Diagnosed hypertension
4. Systolic blood pressure >160 mmHg
5. Presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine ≥200 mmol/L
6. Chronic hepatic disease (eg cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (eg bilirubin 2 x upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase >3 x upper limit normal, etc.)
7. Unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (eg <60%)
8. Concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse etc.
9. Cirrhosis, two-fold or greater elevation of AST or APT, or albumin <3.6 g/dl
10. Platelets <75,000, use of antiplatelet therapy (eg daily aspirin) or NSAID therapy, or blood dyscrasia
11. Prior hospitalization for bleeding
12. Most recent hematocrit <30 or hemoglobin <10 g/dl
13. CYP2C9*12 and/or CYP2C3*3
14. Alzheimer's dementia, Parkinson's disease, schizophrenia, or any condition predisposing to repeated falls

Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. J Am Coll Cardiol 2012;60:000–000. 2012 Jul 24

AMADEUS Cohort

Stratified by the HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, and ATRIA Schemes

| Scheme | All Patients | Clinically Relevant Bleeding | Major Bleeding |
|--------------------------------|--------------|------------------------------|-----------------|
| HEMORR₂HAGES | | | |
| Low (≤1) Risk | 1,738 (76.6) | 182 (10.5) | 25 (1.4) |
| Intermediate Risk (2–3) | 517 (22.8) | 63 (12.2) | 13 (2.5) |
| High Risk (>3) | 13 (0.5) | 3 (23.1) | 1 (7.7) |
| TOTAL | 2,268 | 248 (10.9) | 39 (1.7) |
| HAS-BLED | | | |
| Low Risk (<3) | 1,739 (75.9) | 159 (9.1) | 22 (1.3) |
| High Risk (≥3) | 553 (24.1) | 92 (16.6) | 17 (3.1) |
| TOTAL | 2,292 | 251 (11.0) | 39 (1.7) |
| ATRIA | | | |
| Low Risk (<4) | 2,038 (90) | 220 (10.8) | 31 (1.5) |
| Intermediate Risk (4) | 102 (4.4) | 13 (12.7) | 3 (2.9) |
| High Risk (>4) | 128 (5.6) | 18 (14.1) | 5 (3.9) |
| TOTAL | 2,268 | 248 (10.9) | 39 (1.7) |

Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. J Am Coll Cardiol 2012;60:000–000. 2012 Jul 24.

22

AMADEUS Cohort

Stratified by the HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, and ATRIA Schemes

In un'analisi di regressione di Cox, il punteggio ricavato da HAS-BLED \geq 3 si è rivelato predittore di sanguinamento maggiore, di qualsiasi tipo di sanguinamento clinicamente rilevante e di morte:

Hazard ratio= 2,3 (95% CI: da 1,1 a 5; p= 0.028): **sanguinamento maggiore**

Hazard ratio= 2.7 (IC 95%: 1,9-3,8; p<0.001): **qualsiasi sanguinamento**

Hazard ratio= 2.8 (95% CI: 1,2-6,5; p=0,013): **morte**

(contro categoria a basso rischio come rischio di base).

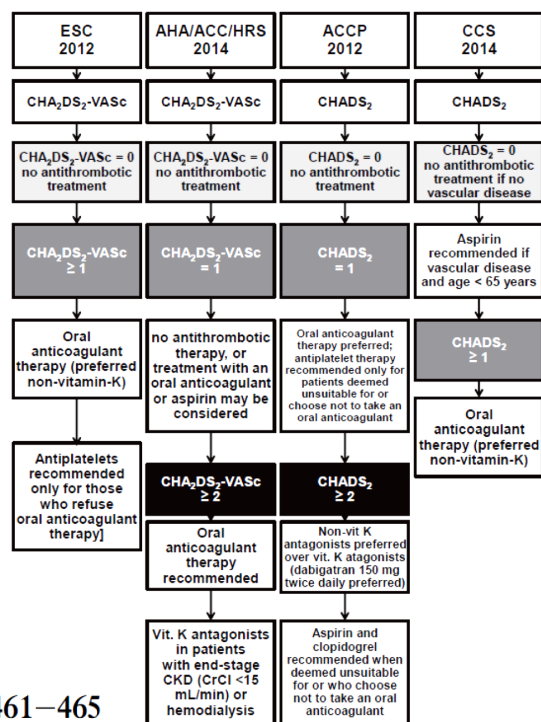
Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. J Am Coll Cardiol 2012;60:000–000. 2012 Jul 24.

23

Punti salienti

- Stratificazione del rischio per ictus e sanguinamento
- **Linee guida**
- Considerazioni pratiche per la scelta di uno score

Confronto dei sistemi di valutazione del rischio utilizzati in diverse linee guida



Am J Cardiol 2015;115:461–465

Punti salienti

- Stratificazione del rischio per ictus e sanguinamento
- Linee guida
- **Considerazioni pratiche per la scelta di uno score**

Questioni aperte

Donna di 78 anni con FA, ipertensione e scompenso cardiaco .

CHADS₂ = 3

CHA₂DS₂-VASc = 5

HAS-BLED = 4

Coisa fare per la prevenzione dell'ictus?

1. AVK
2. DOAC?
3. Which DOAC?



Grazie per l'attenzione