

Troponin, BNP und Klinik besser als der CHA₂DS₂VASc Score

Biomarker verbessern Schlaganfallprognose bei Vorhofflimmern

Das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern lässt sich besser abschätzen, wenn neben den klinischen Angaben auch Troponin- und NT-proBNP-Werte berücksichtigt werden. Eine solche Berechnung übertrifft den CHA₂DS₂VASc-Score (1).

Vorhofflimmern (AF) ist ein häufiger und behandelbarer Risikofaktor für Schlaganfall und systemische Embolie (2,3). Patienten mit Vorhofflimmern sind heterogen und weisen ein variables Risiko für Schlaganfall auf (4). Scores zur Erfassung des Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern sind in den 1990er Jahren entstanden und wurden danach kontinuierlich rekonstruiert und verfeinert. Die aktuellen Richtlinien empfehlen einen risikobasierten Ansatz für die Entscheidungen über eine Antikoagulationstherapie bei Vorhofflimmern, basierend auf dem CHA₂DS₂-VASc Score. Dieser Score vergibt je einen Punkt für Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus, Gefäßerkrankungen, Alter 65–74 Jahre, und Geschlecht (weibliches Geschlecht), und 2 Punkte für Alter ≥75 Jahre und vorherigen Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA) (5). Der CHA₂DS₂-VASc und andere derzeit verwendete Risiko-Scores sind alle ausschliesslich auf klinischen Variablen basiert. Vor kurzem wurde gezeigt, dass Biomarker für kardiale und renale Dysfunktion sowie Inflammation und oxidativer Stress mit dem Risiko für Schlaganfall und andere Outcomes bei Pa-



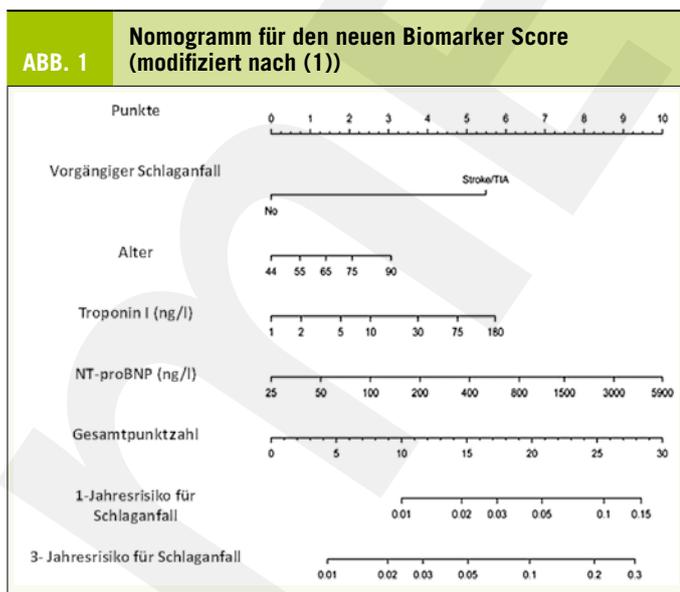
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

tienten mit Vorhofflimmern (6) verbunden sind. Hijazi et al zeigten, dass die kardialen Troponine, gemessen als high sensitivity Tests, die auf einen Myokardinfarkt hinweisen und das natriuretische Peptid NT-proBNP, welches auf Kardiomyozytenstress hinweist mehr prognostische Information enthalten als die Mehrzahl der klinischen Charakteristik von Patienten mit Vorhofflimmern (7–10). Basierend auf diesen Resultaten haben Hijazi et al sich vorgenommen, die Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern durch Entwicklung und Validierung eines Risikoscores, welcher die prognostisch wichtigsten Biomarker und klinischen Charakteristika enthält, zu verbessern. Das Projekt wurde im Einklang mit dem kürzlich erfolgten TRIPOD Statement entwickelt (11). TRIPOD steht für «Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis» (TRIPOD). Das TRIPOD Statement enthält eine Reihe von Empfehlungen für die Berichterstattung von Studien, die Entwicklung, Validierung oder Aktualisierung eines Vorhersagemodells, sei es für diagnostische oder prognostische Zwecke.

Validierung mit Daten aus ARISTOTLE und STABILITY

Die Kohorte, die zur Entwicklung verwendet wurde, bestand aus 14701 Patienten mit Vorhofflimmern, deren Biomarker bei Eintritt in die Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Studie bestimmt wurden (12,13). In dieser Studie war das neue orale Antikoagulans Apixaban gegen den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin verglichen worden. Die Validierungskohorte bestand aus 1400 Patienten mit Vorhofflimmern und gemessenen Biomarkern aus der Stabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of Darapladib Therapy (STABILITY)-Studie (14), in welcher der LpPLA2-Hemmer Darapladib bei Patienten mit stabiler KHK gegen Placebo geprüft worden war.

Die berücksichtigten Studienteilnehmer mit VHF unterschieden sich in einigen Punkten: In ARISTOTLE lag der Frauenanteil bei 36%, in STABILITY nur bei 15%. Ein permanentes oder persistierendes VHF hatten in ARISTOTLE 85%, in STABILITY nur 37%. In der Dara-



pladib-Studie war dagegen der Anteil an Diabetikern mit 39 versus 25% deutlich höher als in ARISTOTLE, ebenso der Prozentsatz mit vorhergehendem Herzinfarkt (54 versus 13%) und mit vaskulären Erkrankungen (58 versus 25%). Der mittlere Troponin-T-Wert war in STABILITY etwas höher (12.2 versus 10.9 ng/l), der NT-proBNP-Wert dagegen deutlich niedriger (399 versus 713 ng/l) als in ARISTOTLE.

In ARISTOTLE kam es im Laufe von knapp 28 000 Personenjahren zu 391 Schlaganfällen. Diese traten am häufigsten bei Personen mit vorhergehendem Schlaganfall oder einer TIA auf, sowie bei solchen mit erhöhten NT-proBNP- und Troponin-Werten und bei hohem Alter. Alle übrigen klinischen Variablen trugen nach den Berechnungen der Autoren nur wenig zur Risikoabschätzung bei. Die Untersucher beschränkten sich daher auf diese Faktoren und nannten ihr Prognoseinstrument ABC-Score für A = Age, B = Biomarker, C = Clinical History. Berücksichtigt werden neben dem Alter und den beiden Biomarkern nur Schlaganfälle und TIAs in der Vergangenheit. Daraus wurde ein Nomogramm konstruiert mit dem sich das Ein- und Dreijahresrisiko für einen Schlaganfall berechnen lässt. Das Folgende ist ein Beispiel für die Berechnung: Bei einem Schlaganfall in der Vergangenheit (5.5 Punkte), einem Alter von 75 Jahren (2 Punkte), einem Troponinwert von 15 ng/l (3 Punkte) und einem NT-proBNP-Wert von 400 ng/l (5 Punkte) ergeben sich 15.5 Punkte. Dies bedeutet, dass das Schlaganfallrisiko bei 2.2% pro Jahr und bei rund 5% in drei Jahren liegen sollte.

Für jeden Prädiktor wird die Anzahl Punkte auf der Skala 1–10 abgelesen und zusammengezählt. Danach wird die Zahl auf der Skala Gesamtpunktzahl abgelesen und die entsprechende Vorhersage des 1-Jahresrisikos oder 3-Jahresrisikos für einen Schlaganfall oder systemische Embolie bestimmt. Vorteilhafter ist die Vorhersage mit einem Web-basierten Rechner oder einer App.

Höherer Konkordanz Koeffizient (C-Index)

Nun wurde geprüft, wie gut der ABC-Score in der ARISTOTLE-Kohorte zwischen Patienten mit und ohne Schlaganfall diskriminieren konnte (interne Validierung). Es ergab sich dabei ein Konkordanz-Index (C-Index) von 0.68. Dieser war signifikant höher als der C-Index beim CHA₂DS₂VASc-Score mit 0.62. Der

C-Index umfasst Werte zwischen 0.5 und 1, wobei 1 eine 100%ige Unterscheidungsfähigkeit bedeutet. In diesem Fall würde der Score für alle Patienten mit einem späteren Schlaganfall ein höheres Risiko berechnen als für solche ohne Schlaganfall. Bei einem Wert von 0.5 liefert der Score nur Zufallsergebnisse.

Im nächsten Schritt testeten die schwedischen Wissenschaftler den ABC-Score bei den Teilnehmern der STABILITY-Studie, die sich ja deutlich von denen in ARISTOTLE unterschieden (externe Validierung). Auch hier konnten sie für den neuen Score einen signifikant höheren C-Index berechnen als beim CHA₂DS₂VASc, der Unterschied war mit 0,66 versus 0,58 noch grösser als bei der internen Validierung. Der ABC-Score sei im Vergleich zum CHA₂DS₂VASc nicht nur genauer, sondern auch leichter zu bestimmen, schreiben Hijazi und Mitarbeiter. Neben der Messung von zwei Laborwerten müssten nur Alter und zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vergangenheit eruiert werden. Die beiden Biomarker seien hierbei wesentlich bessere Indikatoren für die vaskuläre Vulnerabilität als zusätzliche klinische Parameter. Dies muss in der künftigen Praxis mit diesem neuen Score noch bewiesen werden.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Riesen@medinfo-verlag.ch

+ **Interessenkonflikt:** Advisory Board und Referentenhonorare Amgen, MSD, Sanofi-Aventis.

Take-Home Message

- ◆ Ein neuer Score basierend auf den Biomarkern Troponin und NT-proBNP, sowie Alter und Klinik wurde entwickelt und an einer grossen Kohorte von Patienten mit Vorhofflimmern validiert
- ◆ Eine weitere Validierung wurde mit einer unabhängigen andern Kohorte mit Vorhofflimmern durchgeführt
- ◆ Der neue Biomarker basierte Risikoscore erwies sich als leistungsfähiger als der etablierte klinisch basierte CHA₂DS₂VASc Score in der Vorhersage eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern

Literatur:

1. Hijazi Z et al. The ABC (age, biomarker, clinical history) stroke risk score : a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016, online 25. Feb.
2. Hart RG et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857–867.
3. Go AS et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–2375.
4. Wolf PA et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–988.
5. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. JAMA 1998;279:1273–1277.
6. Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31:2369–2429.
7. Gage BF et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864–2870.
8. Lip GY et al. 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;137:263–272.
9. Hijazi Z et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. Eur Heart J 2013;34:1475–1480.
10. Hijazi Z et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. Circulation 2012;125:1605–1616.
11. Moons KG, Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. Ann Intern Med 2015;162:W1–W73.
12. ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. Circulation 2014;129:625–634.
13. Hijazi Z et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2013;61:2274–2284.
14. White HD et al. Dabigatran for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. N Engl J Med 2014;370:1702–1711.