



Camelia C. DIACONU✉

International Secretary General of the Balkan Medical Union
President of the Romanian National Section

Secrétairé Général International de l'Union Médicale Balkanique
Présidente de la Section Nationale Roumaine

BIOMARKERS OF PROTHROMBOTIC STATE IN ATRIAL FIBRILLATION

Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias encountered in clinical practice, associated with a higher risk of cardioembolic stroke and systemic embolism. Oral anticoagulant therapy is needed to prevent stroke, based on a structured risk assessment of each patient, to decide whether this therapy should be prescribed. The selection of the optimal therapy for patients with atrial fibrillation is sometimes difficult, because of the lack of a proper prediction of benefits and risks. To facilitate this decision, the 2020 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation recommend the use of CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category - female) and HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly $>$ 65 years, Drugs/Alcohol concomitantly) scores¹. These scores take into consideration only clinical variables, that can limit their power of prediction and calibration. Due to the heterogeneity of the population of patients with atrial fibrillation, recent research has focused on identifying new biomarkers for a better prediction of an individualized risk of stroke.

BIOMARQUEURS DE L'ÉTAT PROTHROMBOTIQUE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

La fibrillation auriculaire est l'une des arythmies les plus courantes rencontrées en pratique clinique, associée à un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) cardio-embolique et d'embolie systémique. Un traitement anticoagulant oral est nécessaire pour prévenir les AVC, sur la base d'une évaluation structurée du risque de chaque patient, afin de décider si ce traitement doit être prescrit. La sélection de la thérapie optimale pour les patients atteints de fibrillation auriculaire est parfois difficile, en raison de l'absence d'une prédiction correcte des bénéfices et des risques. Pour faciliter cette décision, le guide 2020 de la Société Européenne de Cardiologie pour le diagnostic et la gestion de la fibrillation auriculaire recommande l'utilisation de scores CHA₂DS₂-VASc (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge \geq 75 ans, diabète sucré, AVC, maladie vasculaire, âge 65-74 ans, sexe - femme) et HAS-BLED (hypertension, fonction rénale/hépatique anormale, AVC, antécédents ou prédisposition hémorragiques, INR labile, personnes âgées $>$ 65 ans, médicaments/alcool en concomitance)¹. Ces scores ne prennent en considération que les variables cliniques, ce qui peut limiter leur pouvoir de prédiction et de calibration. En raison de l'hétérogénéité de la population de patients atteints de fibrillation auriculaire, des

✉ **Correspondence address:** Camelia C. DIACONU
email drcameliadiaconu@gmail.com

Cardiac troponins are sensitive and specific biomarkers of myocardial damage. The first study showing that circulating troponin I (hsTnI) level is associated with mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation was performed on hospitalized patients². Another study confirmed these results in a group of stable patients with atrial fibrillation on chronic anticoagulant treatment, in whom elevated hsTnT levels were associated with a worse prognosis³. Increased myocyte wall stress leads to a higher synthesis and release of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP (the stable portion of the prohormone proBNP). Natriuretic peptides are independent predictors of new-onset atrial fibrillation in patients with ST segment elevation myocardial infarction⁴. In a sub-study of RE-LY trial, NT-proBNP was a predictor of thromboembolic events and cardiovascular mortality⁵.

Higher levels of D-dimers and beta-thromboglobulin may predict thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation⁶. D-dimers are markers of thrombogenesis. RE-LY and ARISTOTLE substudies described the correlation between the levels of D-dimers and the risk of stroke, cardiovascular death and major hemorrhagic events outcomes⁵. In ARISTOTLE substudy, D-dimers levels were related to stroke, major bleeding, and mortality, independent of the oral anticoagulant treatment⁷. A multi marker strategy may improve and refine the risk stratification in patients with atrial fibrillation.

The ABC-stroke risk score has been validated in some studies as a better tool for predicting stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation⁸. This score includes two blood biomarkers, NT-proBNP and cardiac troponin-hs, and two clinical variables, age and prior stroke. The ABC-stroke risk score includes only four variables: **A**ge, **B**iomarkers (troponin and NT-proBNP), **C**linical history. This is a dynamic score, that can increase or decrease and may allow a better selection of treatment in various clinical settings and a more appropriate risk stratification and decision support. Very important, the two biomarkers included in the ABC-score are widely available. As the treatment of cardiovascular diseases, including atrial fibrillation, is moving towards more personalized healthcare, the utilization of scores such as ABC-stroke risk score may contribute to a better therapeutic decision-making and better outcomes.

recherches récentes se sont concentrées sur l'identification de nouveaux biomarqueurs pour une meilleure prédiction d'un risque individualisé d'AVC.

Les troponines cardiaques sont des biomarqueurs sensibles et spécifiques des lésions myocardiques. La première étude montrant que le taux de troponine I circulante (hsTnI) est associé à la mortalité et à la morbidité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire a été réalisée sur des patients hospitalisés². Une autre étude a confirmé ces résultats dans un groupe de patients stables atteints de fibrillation auriculaire sous traitement anticoagulant chronique, chez lesquels des taux élevés de hsTnT étaient associés à un plus mauvais pronostic³. Un stress accru de la paroi des myocytes entraîne une synthèse et une libération plus élevées de peptide natriurétique de type B (BNP) et de NT-proBNP (la partie stable de la prohormone proBNP). Les peptides natriurétiques sont des prédicteurs indépendants de la fibrillation auriculaire d'apparition récente chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST⁴. Dans une sous-étude de l'essai RE-LY, le NT-proBNP était un prédicteur d'événements thromboemboliques et de mortalité cardiovasculaire⁵.

Des taux plus élevés de D-dimères et de bêta-thromboglobuline peuvent prédire des événements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire⁶. Les D-dimères sont des marqueurs de la thrombogénèse. Les sous-études de RE-LY et ARISTOTLE ont décrit la corrélation entre les niveaux de D-dimères et le risque d'AVC, de décès cardiovasculaire et d'événements hémorragiques majeurs⁵. Dans une sous-étude de l'ARISTOTLE, les taux de D-dimères étaient liés aux AVC, aux hémorragies majeures et à la mortalité, indépendamment du traitement anticoagulant oral⁷. Une stratégie multimarqueurs peut améliorer et affiner la stratification du risque chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Le score ABC de risque d'AVC a été validé dans certaines études comme un meilleur outil pour prédire l'AVC et l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire⁸. Ce score comprend deux biomarqueurs sanguins, le NT-proBNP et la troponine-hs cardiaque, et deux variables cliniques, l'âge et les antécédents d'AVC. Le score ABC de risque d'AVC ne comprend que quatre variables: l'âge, les biomarqueurs (troponine et NT-proBNP), les antécédents d'AVC en tant qu'antécédents cliniques. Il s'agit d'un score dynamique, qui peut augmenter ou diminuer et peut permettre une meilleure sélection de traitement dans divers contextes cliniques, une stratification du risque et aide à la décision plus appropriés. Très important, les deux biomarqueurs

inclus dans le score ABC sont largement disponibles. Alors que le traitement des maladies cardiovasculaires, y compris la fibrillation auriculaire, évolue vers des soins de santé plus personnalisés, l'utilisation de scores tels que le score ABC de risque d'AVC peut contribuer à une meilleure prise de décision thérapeutique et à de meilleurs résultats.

“No conflict of interest”

REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):1373–498.
2. Vand den Bos EJ, Constantinescu AA, van Domburg RT, et al. Minor elevations in troponin I are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2011;32(5):611-7.
3. Roldan V, Marin F, Diaz J, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012;10(8):1500-7.
4. Asanin M, Stankovic S, Mrdovic I, et al. B-type natriuretic peptide predicts new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Peptides*. 2012;35(1):74-7.
5. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, 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) sub study. *Circulation*. 2012;125(13):1605-16.
6. Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 2003;90(6):1163-72.
7. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Walentin I. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European Heart Journal*. 2013;34(20):1475-80.
8. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016;37(20):1582-90.