

# GDF-15, Marker tim mạch mới

*Giá trị lâm sàng của GDF-15 trong Rung nhĩ  
(**G**rowth **D**ifferentiation **F**actor-15)*

PGS. TS. Nguyễn Văn Trí  
Tim mạch – Lão học



# Nội dung

1

Giới thiệu

2

GDF-15 trong Rung nhĩ

## Cardiovascular morbidity and mortality associated with atrial fibrillation

Event	Association with AF
Death	Increased mortality, especially cardiovascular mortality due to sudden death, heart failure or stroke.
Stroke	20–30% of all strokes are due to AF. A growing number of patients with stroke are diagnosed with 'silent', paroxysmal AF.
Hospitalizations	10–40% of AF patients are hospitalized every year.
Quality of life	Quality of life is impaired in AF patients independent of other cardiovascular conditions.
Left ventricular dysfunction and heart failure	Left ventricular dysfunction is found in 20–30% of all AF patients. AF causes or aggravates LV dysfunction in many AF patients, while others have completely preserved LV function despite long-standing AF.
Cognitive decline and vascular dementia	Cognitive decline and vascular dementia can develop even in anticoagulated AF patients. Brain white matter lesions are more common in AF patients than in patients without AF.



## Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients with AF

### Modifiable bleeding risk factors:

Hypertension (especially when systolic blood pressure is  $>160$  mmHg)

Labile INR or time in therapeutic range  $<60\%$  in patients on vitamin K antagonists

Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs

Excess alcohol ( $\geq 8$  drinks/week)

### Potentially modifiable bleeding risk factors:

Anaemia

Impaired renal function

Impaired liver function

Reduced platelet count or function

### Non-modifiable bleeding risk factors:

Age ( $>65$  years) ( $\geq 75$  years)

History of major bleeding

Previous stroke

Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant

Cirrhotic liver disease

Malignancy

Genetic factors

### Biomarker-based bleeding risk factors:

High-sensitivity troponin

Growth differentiation factor-15

Serum creatinine/estimated CrCl

# Hướng dẫn ESC 2016 cho Rung nhĩ

*Đưa GDF-15 & Thang đánh giá nguy cơ chảy máu ABC vào Hướng dẫn*

## Recommendations for prediction of stroke and bleeding risk

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
The CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score is recommended for stroke risk prediction in patients with AF.	I	A	368, 371, 386
Bleeding risk scores should be considered in AF patients on oral anticoagulation to identify modifiable risk factors for major bleeding.	IIa	B	384, 386, 387, 389–392
Biomarkers such as high-sensitivity troponin and natriuretic peptide may be considered to further refine stroke and bleeding risk in AF patients.	IIb	B	380–382, 387, 393

AF = atrial fibrillation; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age  $\geq 75$  (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female); OAC = oral anticoagulation.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

**Table 12** Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk scores

Hypertension (especially when systolic blood pressure is $>160$ mmHg) <sup>a,b,c</sup>
Labile INR or time in therapeutic range $<60\%$ in patients on vitamin K antagonists
Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs <sup>a,d</sup>
Excess alcohol ( $\geq 8$ drinks/week) <sup>a,b</sup>
Anaemia <sup>b,c,d</sup>
Impaired renal function <sup>a,b,c,d</sup>
Impaired liver function <sup>a,b</sup>
Reduced platelet count or function <sup>b</sup>
Age <sup>e</sup> ( $>65$ years) <sup>a</sup> ( $\geq 75$ years) <sup>b,c,d</sup>
History of major bleeding <sup>a,b,c,d</sup>
Previous stroke <sup>a,b</sup>
Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant <sup>a,c</sup>
Cirrhotic liver disease <sup>a</sup>
Malignancy <sup>b</sup>
Genetic factors <sup>b</sup>
<b>Biomarker-based bleeding risk factors</b>
High-sensitivity troponin
Growth differentiation factor-15 <sup>e</sup>
Serum creatinine/estimated CrCl <sup>e</sup>

# Nội dung

1

Giới thiệu

2

GDF-15 trong Rung nhĩ

# Rung nhĩ: tại sao là mối lo ngại?

~33 triệu

có Rung nhĩ

Tỷ lệ tăng với dân số  
**lão hóa** tiếp diễn

Hơn **gấp đôi** trong  
vòng 15 – 20 năm tới

...**12,1 triệu** năm 2050



**5,1 triệu**

...**17 triệu** năm 2050



**4,5 triệu**

...**1 trong 20** năm  
2050



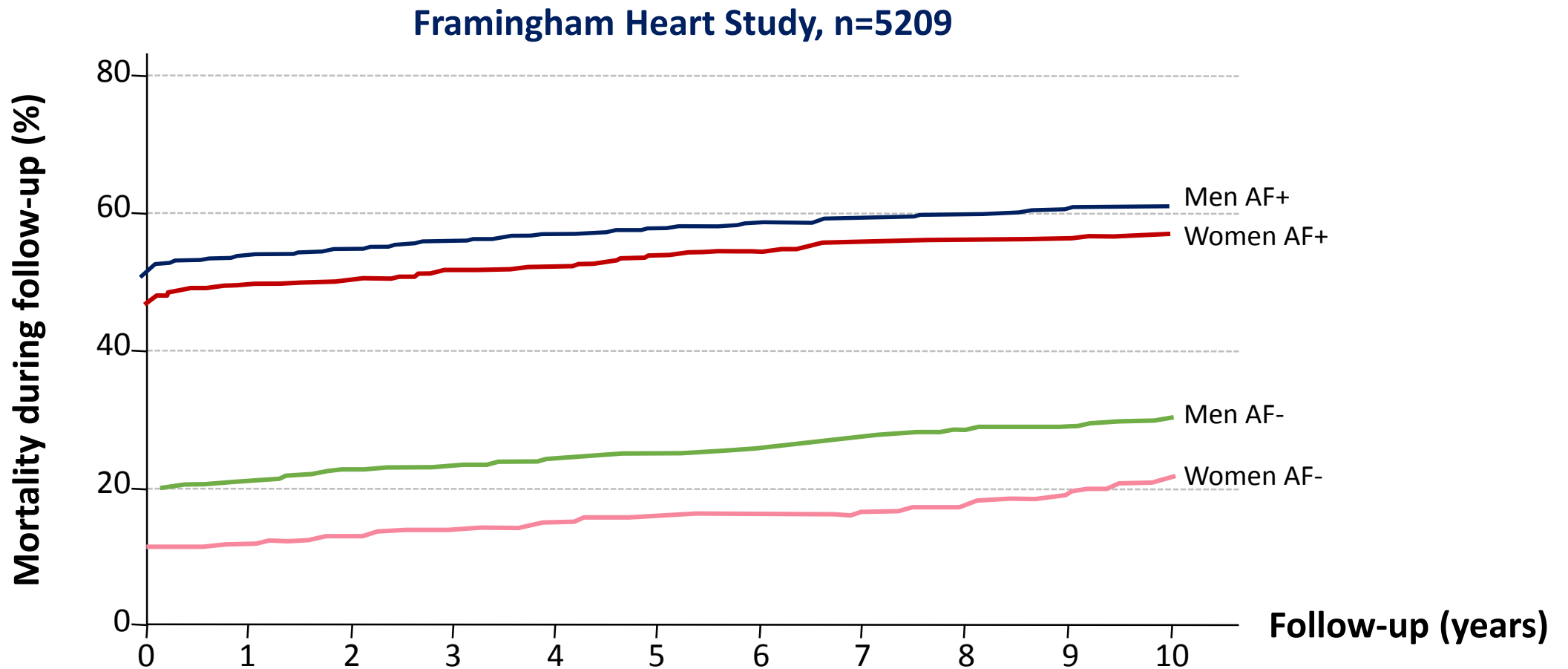
**5,3 triệu**

<sup>1</sup>Kirchof P, et al. Eur Heart J 2016;37:2893-62; <sup>2</sup>January CT, et al. Circulation 2014;130:e199-e267; <sup>3</sup>Magnani JW, et al. Circulation 2011;124:1982-93;

<sup>4</sup>Li Y, et al. Biomed Environ Sci 2013;26:709-16; <sup>5</sup>Guo Y, et al. Chest 2015;147:109-19.

# Rung nhĩ liên quan đến tăng nguy cơ tử vong

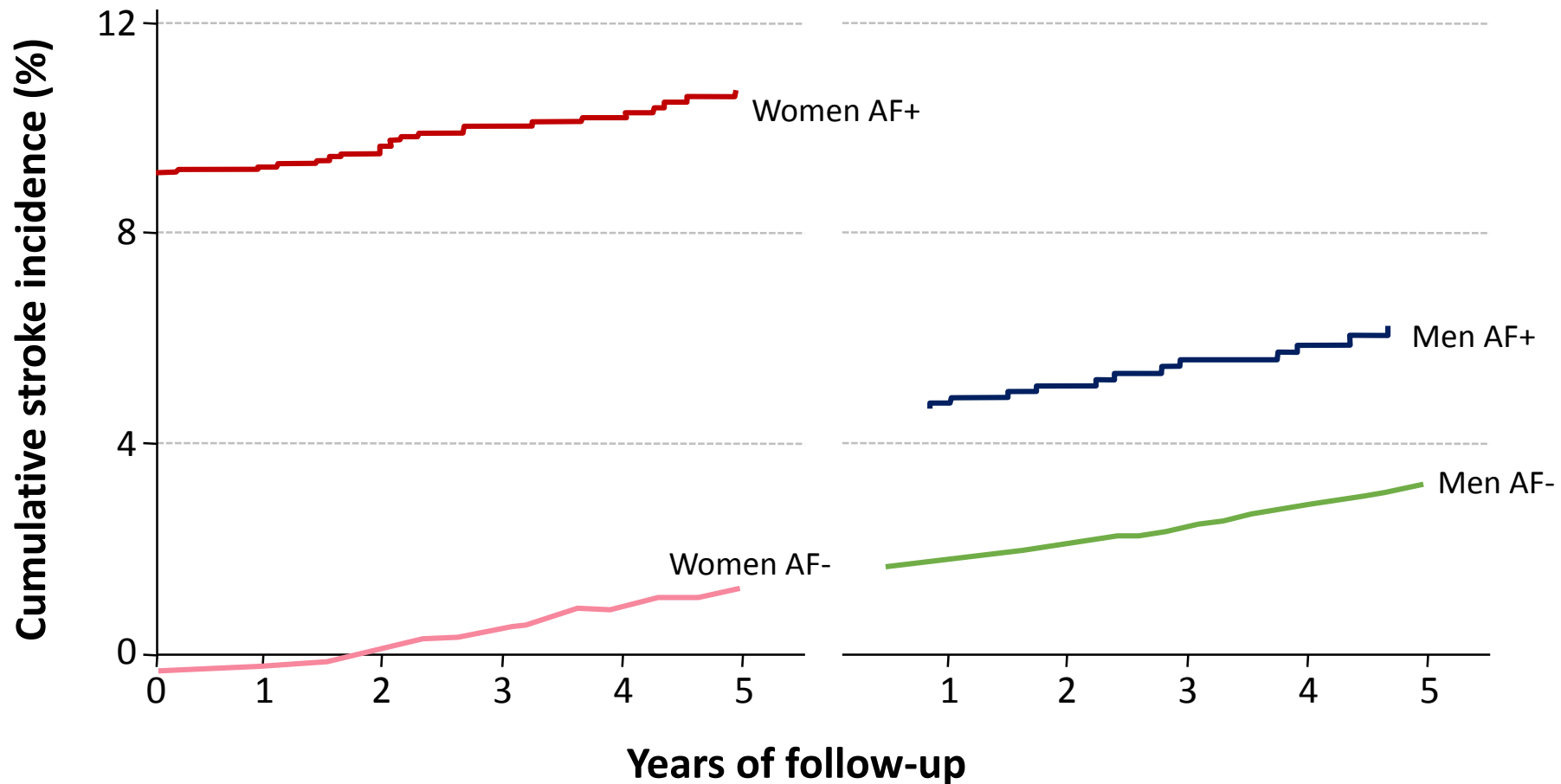
- Bệnh nhân bị rung nhĩ có tăng nguy cơ tử vong, đặc biệt tử vong tim mạch do đột tử, suy tim hay đột quỵ so với những người không bị rung nhĩ





# Rung nhĩ liên quan đến gia tăng nguy cơ đột quỵ

- Rung nhĩ liên quan đến gia tăng 5 lần nguy cơ đột quỵ <sup>1-3</sup>



CHD, coronary heart disease; CHF, congestive heart failure; RR, risk ratio

<sup>1</sup>Go AS, et al. JAMA 2001;285:2370; <sup>2</sup>Friberg J, et al. et al. Am J Cardiol 2004;94:889; <sup>3</sup>Wolf et al. Stroke 1991;22:983-8.

# Nhu cầu chưa đạt được của việc phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ

Thang điểm đột quỵ CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Letter	Clinical characteristic
C	Congestive heart failure
H	Hypertension
A <sub>2</sub>	Age (>75 years)
D	Diabetes mellitus
S <sub>2</sub>	Prior <b>stroke</b> , TIA or thromboembolism
V	Vascular disease
A	Age 65-74 years
Sc	Sex category (female sex)

Overlapped

Thang điểm chảy máu HAS-BLED

Letter	Clinical characteristic
H	<b>Hypertension</b>
A	Abnormal renal and liver function
S	<b>Stroke</b>
B	Bleeding
L	Labile INRs
E	Elderly ( <b>age</b> >65 years)
D	Drug or alcohol

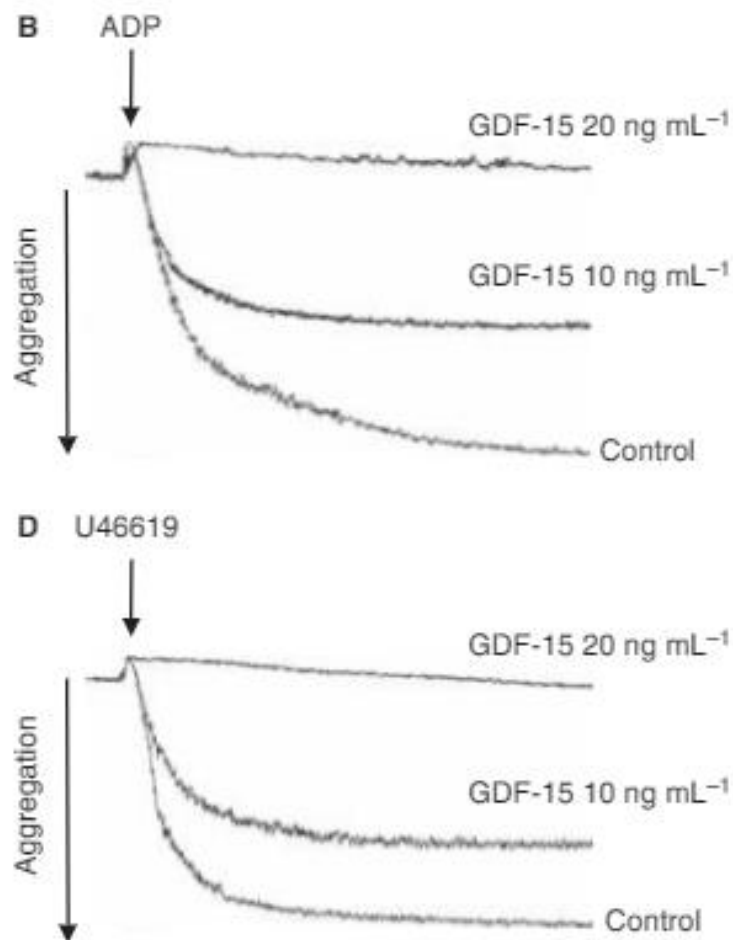
Yếu tố nguy cơ đột quỵ cũng là yếu tố nguy cơ chảy máu  
Nguy cơ đột quỵ cao, nguy cơ chảy máu cũng cao



**Cần PHÂN TẦNG NGUY CƠ TỐT HƠN**

# GDF-15: Vai trò sinh lý trong chảy máu

**GDF-15 làm giảm kết tập tiểu cầu trong thực nghiệm**



# GDF-15 trong các nghiên cứu lâm sàng Rung nhĩ

*Đánh giá & thẩm định trên hơn 20,000 bệnh nhân*

## Arrhythmia/Electrophysiology

### Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, 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

### Growth-differentiation factor 15 and risk of major bleeding in atrial fibrillation: Insights from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial



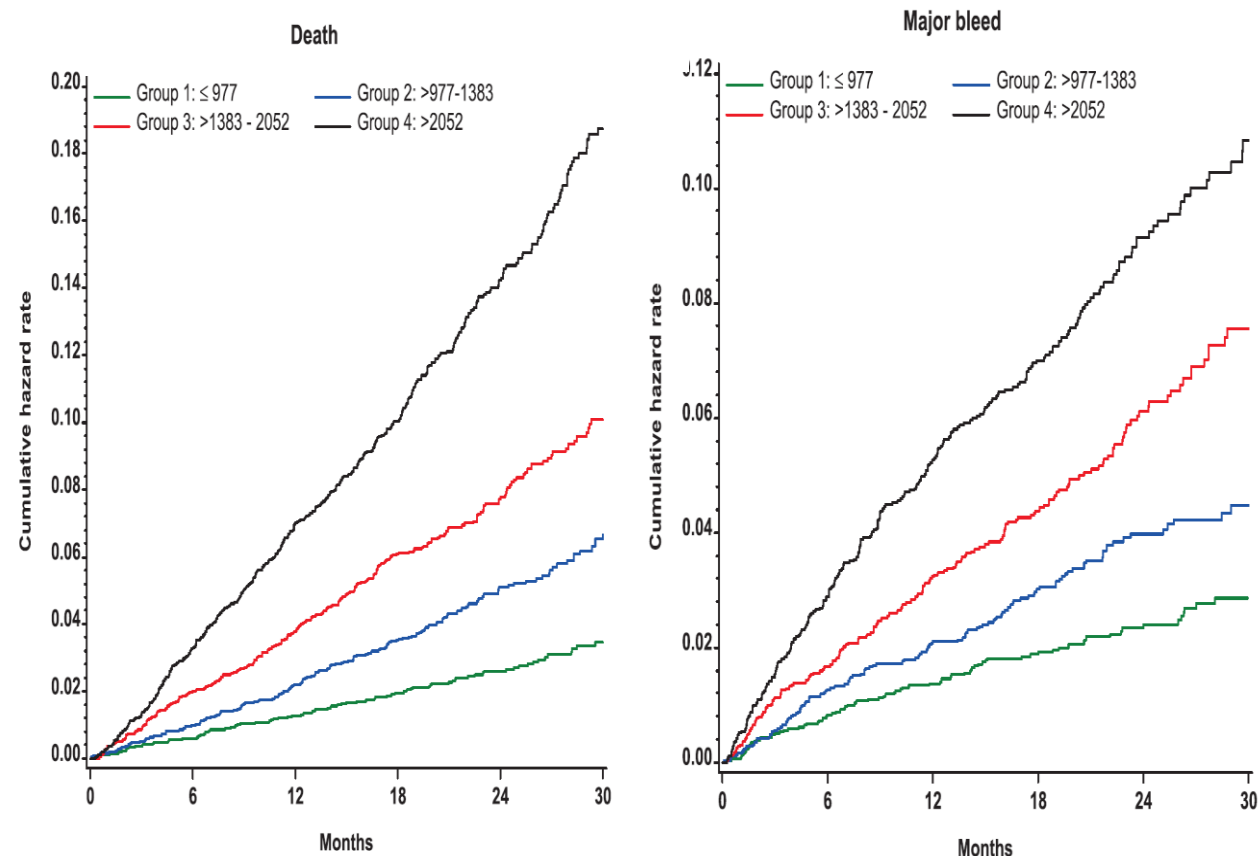
Đánh giá mối liên quan giữa **nồng độ GDF-15 ban đầu & kết cục lâm sàng** ở **14,798** bệnh nhân rung nhĩ

Đánh giá & thẩm định **giá trị tiên lượng** của GDF-15 ngoài các đặc điểm lâm sàng và các biomarker khác đối với kết cục chảy máu và đột quỵ ở **8,474** bệnh nhân rung nhĩ

# GDF-15 CAO- dự đoán tốt nhất nguy cơ chảy máu trong Rung nhĩ cao

## Nghiên cứu ARISTOTLE

- 82 biomarkers khác nhau được đo lường trong nghiên cứu thuần tập lớn, bao gồm 14 798 bệnh nhân
- GDF-15 là yếu tố dự đoán độc lập mạnh nhất trong số tất cả các biomarker
- Bệnh nhân có **GDF-15 ở tứ phân vị cao nhất** (so với thấp nhất) có **tỉ lệ cao hơn đáng kể bị**:
  - Đột quỵ/huyết khối hệ thống (2.03% vs. 0.9%)
  - Chảy máu nặng (4.53% vs. 1.22%)
  - Tử vong (7.19% vs. 1.34%)
  - ( $p < 0.001$  cho mọi phép kiểm)



**Tỉ lệ tử vong hoặc chảy máu nặng  
theo tứ phân vị GDF-15 ( $n=14\,798$ )**





# The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study

*Ziad Hijazi, Jonas Oldgren, Johan Lindbäck, John H Alexander, Stuart J Connolly, John W Eikelboom, Michael D Ezekowitz, Claes Held, Elaine M Hylek, Renato D Lopes, Agneta Siegbahn, Salim Yusuf, Christopher B Granger, Lars Wallentin, on behalf of the ARISTOTLE and RE-LY Investigators*

## Summary

**Lancet** 2016; 387: 2302-11

Published Online

April 4, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00741-8)

[S0140-6736\(16\)00741-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00741-8)

See [Comment](#) page 2266

**Background** The benefit of oral anticoagulation in atrial fibrillation is based on a balance between reduction in ischaemic stroke and increase in major bleeding. We aimed to develop and validate a new biomarker-based risk score to improve the prognostication of major bleeding in patients with atrial fibrillation.

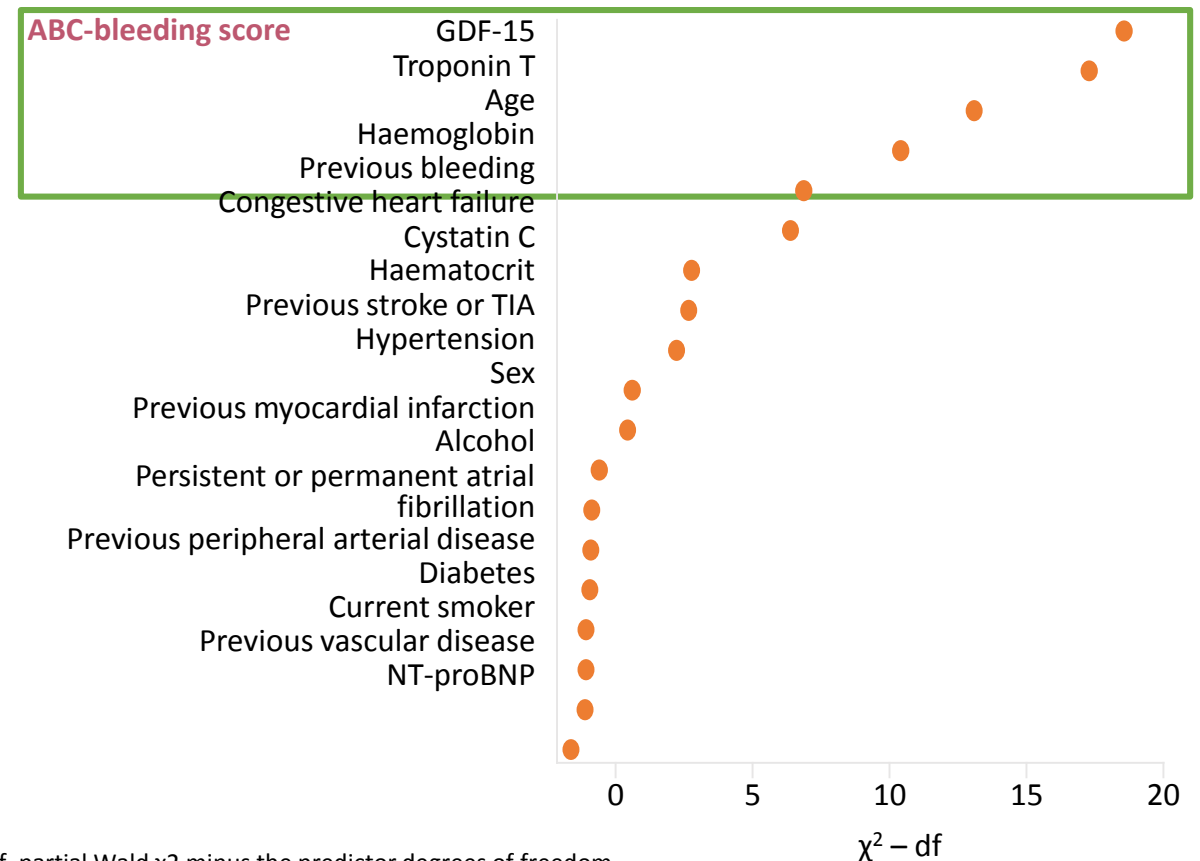
**Methods** We developed and internally validated a new biomarker-based risk score for major bleeding in 14 537 patients with atrial fibrillation randomised to apixaban versus warfarin in the ARISTOTLE trial and externally

# Kết hợp chặt chẽ biomarkers vào thang điểm nguy cơ chảy máu trong rung nhĩ

## *Thang điểm nguy cơ chảy máu ABC*

- Dự đoán nguy cơ chảy máu nặng ở bệnh nhân rung nhĩ dùng thuốc kháng đông
- Bao gồm:
  - Tuổi
  - biomarkers (**GDF-15**, cTnT-hs, haemoglobin)
  - Bệnh sử lâm sàng (tiền sử chảy máu)

Tầm quan trọng của các biến số được xem xét đưa vào trong thang điểm nguy cơ chảy máu ABC (ARISTOTLE derivation cohort;  $n=14,537$ )



GDF-15 levels were measured with the Elecsys GDF-15 pre-commercial assay kit

AF, atrial fibrillation; TIA, transient ischaemic attack; NT-proBNP, N-terminal pro B type natriuretic peptide;  $\chi^2 - df$ , partial Wald  $\chi^2$  minus the predictor degrees of freedom

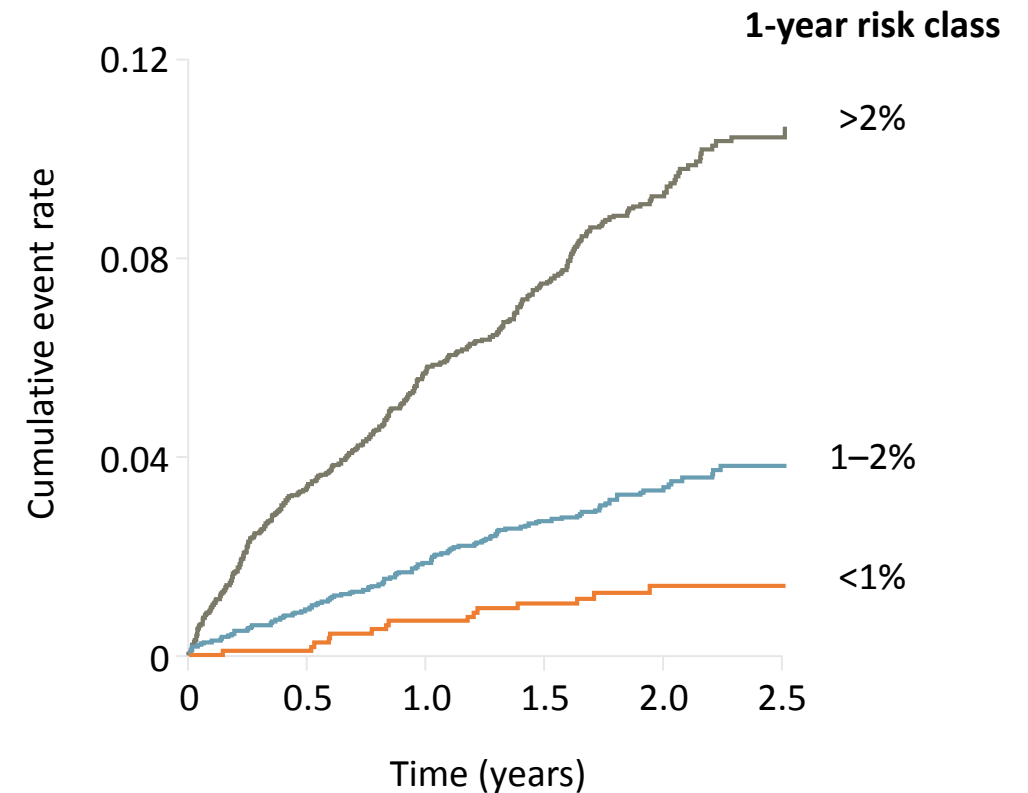
Hijaz Z, et al. (2016). Lancet, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.

# So sánh thang điểm đánh giá chảy máu ABC với các thang khác

- Điểm ABC cho thấy sự phân biệt nguy cơ tốt hơn những thang điểm đã được thiết lập:

- ABC-bleeding: c-index = **0.71** (95% CI: 0.68–0.73)
- HAS-BLED: c-index = 0.62 (95% CI: 0.59–0.64)
- ORBIT: c-index = 0.68 (95% CI: 0.65–0.70)

**Nguy cơ chảy máu nặng tích lũy theo thang điểm  
nguy cơ chảy máu ABC ở nhóm nguy cơ  
(RE-LY validation cohort;  $n=8,468$ )**



GDF-15 levels were measured with the Elecsys GDF-15 pre-commercial assay kit

AF, atrial fibrillation; HAS-BLED, Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly;

ORBIT, Outcomes Registry for Better Informed Treatment

Hijaz Z, et al. (2016). Lancet, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.

## Select ABC risk to calculate

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

### ABC-Bleeding risk calculation:

Prior Bleeding: ☒ Yes ☐ No

Age (years):

Accepted range 22 - 95 (years)

hs-troponin T (ng/L):

Accepted range 3.0 - 200 (ng/L)

GDF-15 (ng/L):

Accepted range 400 - 20000 (ng/L)

Hemoglobin (g/dL):

Accepted range 9.0 - 20 (g/dL)

### Result

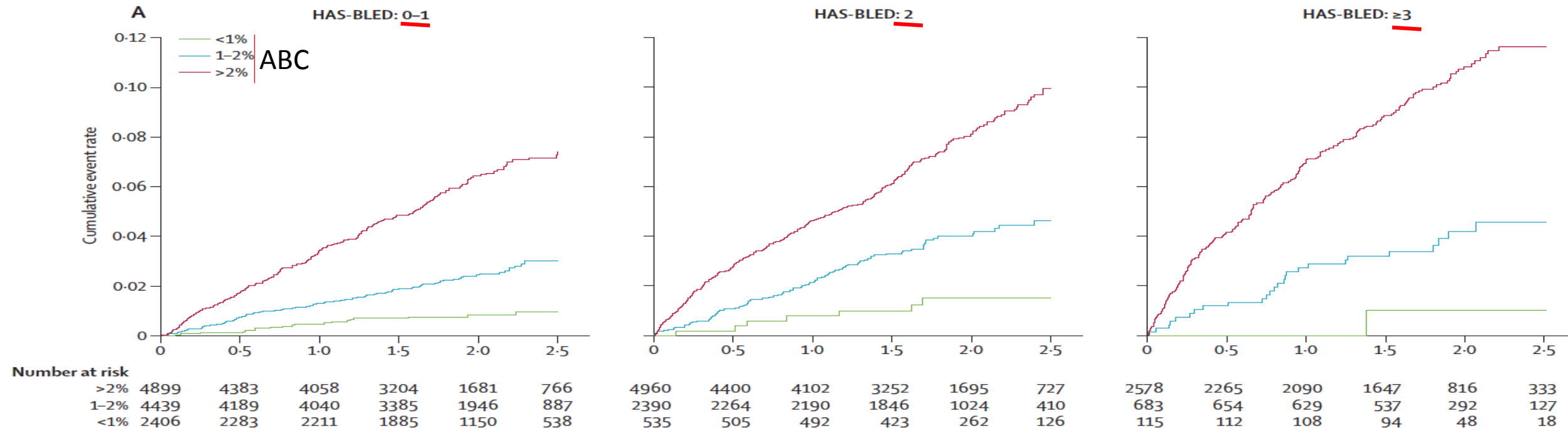
You entered:

Variables for ABC-Bleeding score: Prior bleeding = Yes, age = 65, cTnT = 12, GDF-15 = 400, HB = 9

**The ABC-bleeding risk score<sup>2</sup>: Predicted one year bleeding risk = 1.79%**

# Thang điểm nguy cơ chảy máu ABC cải thiện khả năng phân tầng nguy cơ chảy máu của HAS-BLED

Tỉ lệ biến cố theo 3 nhóm nguy cơ chảy máu ABC (thấp, trung bình, cao) ở các thang điểm khác



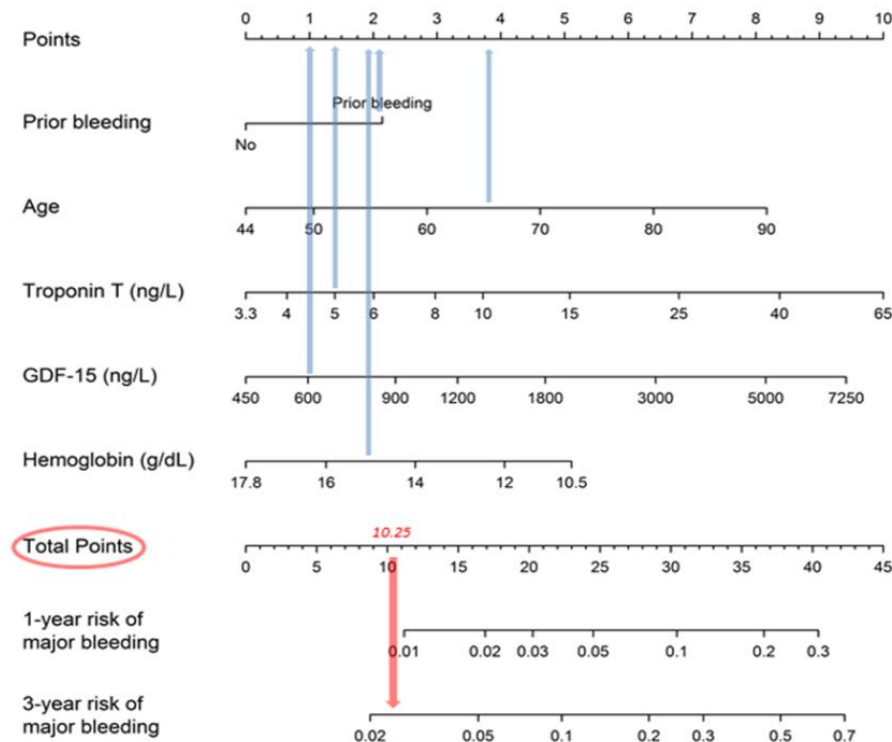


# ABC-thang đánh giá nguy cơ chảy máu

## ví dụ

Bệnh nhân 65 tuổi có rung nhĩ, tăng huyết áp, tiền sử đột quỵ, tiền sử chảy máu, nồng độ troponin T 5 ng/L, GDF-15 600 ng/L, và hemoglobin 15 g/L.

Bằng cách sử dụng toán đồ thang điểm nguy cơ chảy máu ABC với 3.75 điểm cho tuổi, 1.5 cho nồng độ troponin, 1 cho DGF-15, 2 cho hemoglobin, và 2 cho tiền sử chảy máu. Tổng điểm 10.25 sẽ tương đương nguy cơ chảy máu nặng dự đoán trong 1 năm là thấp hơn 1.0% và trong 3 năm là thấp hơn 3 %.



Digital calculator for the ABC-bleeding risk score

Select ABC risk to calculate

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

ABC-Bleeding risk calculation:

Prior Bleeding: ☒ Yes ☐ No

Age (years):  Accepted range 44 - 90 (years)

hs-troponin T (ng/L):  Accepted range 3.3 - 66 (ng/L)

GDF-15 (ng/L):  Accepted range 450 - 7250 (ng/L)

Hemoglobin (g/dL):  Accepted range 10.5 - 17.8 (g/dL)

### Result

You entered:

Variables for ABC-Bleeding score: Prior bleeding = Yes, age = 65, cTnT = 5, GDF-15 = 600, HB = 15

The ABC-bleeding risk score<sup>2</sup>: Predicted one year bleeding risk = 0.9%

# Kết luận

- Rung nhĩ tăng đột quy cần được dự phòng bằng thuốc chống đông
- ABC score calculator đánh giá nguy cơ chảy máu dựa theo chứng cứ khách quan
- GDF-15 biomarker được khuyến cáo sử dụng