

ESTE PRODUCTO NO SE COMERCIALIZA EN EE. UU.

**Distribuido por**

Roche Diagnostics, S.L.  
Av. Generalitat, 171-173  
08174 Sant Cugat del Vallès - España

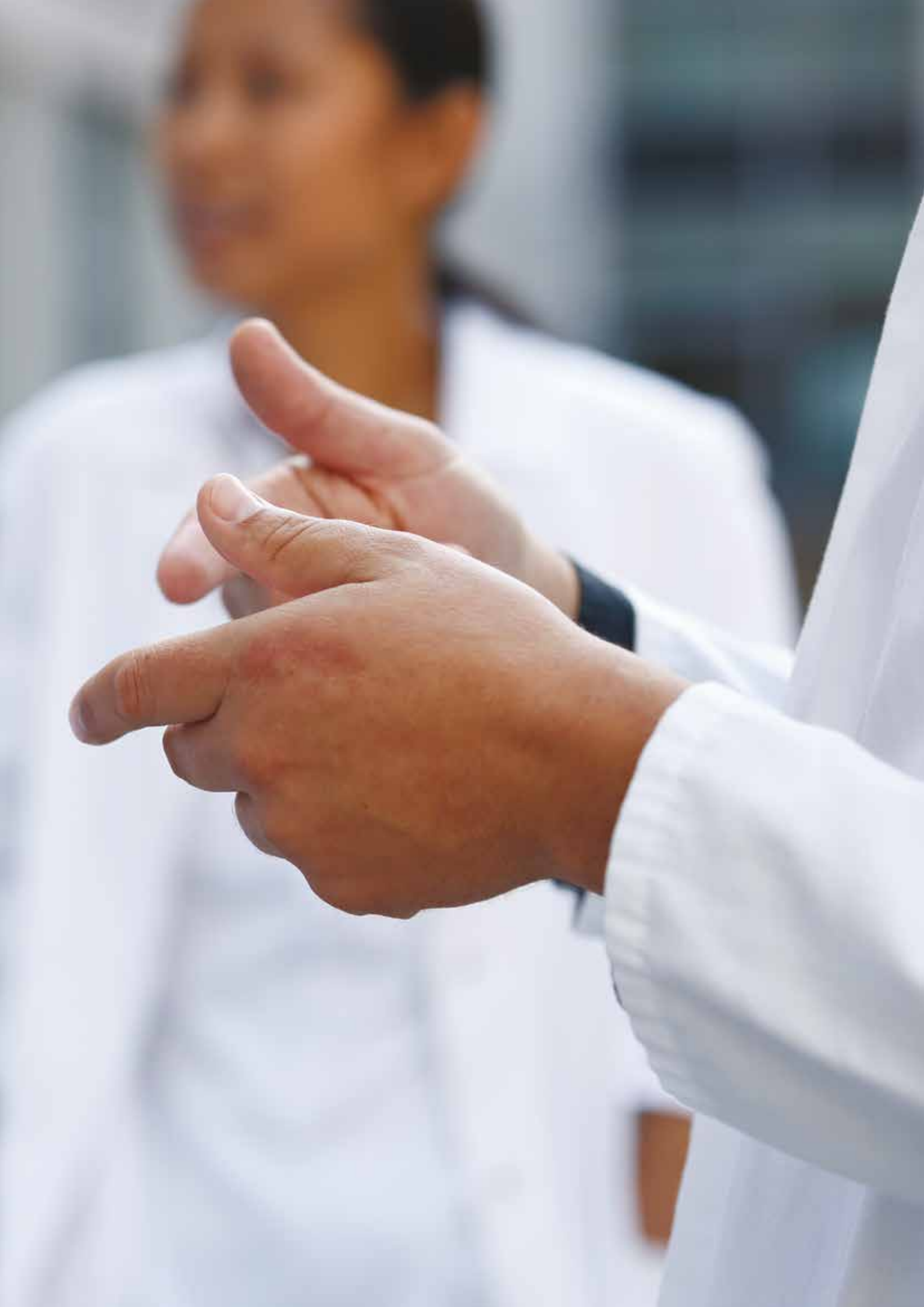
© 2017

Todas las marcas registradas gozan de protección legal.

[www.roche.com](http://www.roche.com)

**GDF15, nuevo biomarcador para  
evidenciar la gravedad de la  
enfermedad cardiovascular**  
*Útil en la estratificación del riesgo y en  
la optimización de la atención al  
paciente*





## *El factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF-15) en la enfermedad cardiovascular*

### **Predecir con más confianza el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular**

- El riesgo de hemorragia es una preocupación principal a la hora de seleccionar el tratamiento anticoagulante oral (ACO) para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular (FA).<sup>33,34</sup>
- El GDF-15 es el factor pronóstico más potente en el “score” de riesgo de hemorragia ABC.<sup>36</sup> Proporciona a los médicos una mayor comprensión del perfil de riesgo de hemorragia de cada paciente y puede fundamentar las decisiones terapéuticas.<sup>36</sup>

### **Mejores decisiones en el síndrome coronario agudo**

- El GDF-15 es un potente marcador pronóstico independiente que prevé la mortalidad por cualquier causa y el reinfarto en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).<sup>20-23</sup>
- La adición de GDF-15 a TnT-hs puede facilitar la selección de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) que se beneficiarían de una revascularización temprana y de tratamientos médicos más intensivos.<sup>21,39</sup>

### **Obtener la visión completa en la insuficiencia cardíaca**

- La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome complejo que afecta no solo al corazón, sino también a otros órganos.<sup>40,41</sup>
- El GDF-15 se asocia, de manera independiente, a mortalidad y acontecimientos no mortales en la IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) o conservada (ICFEc).<sup>45</sup>
- Junto con NT-proBNP y TnT-hs, proporciona una información clínica completa y ayuda a identificar a los pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de una atención intensificada.<sup>45</sup>

# Necesidades no satisfechas en enfermedades cardiovasculares

## *Estratificación del riesgo y medicina personalizada*

### Desafíos en la enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa principal de mortalidad e incapacidad en todo el mundo.<sup>1,2</sup> Se estima que 17,5 millones de personas murieron de ECV solo en 2012, lo que representa el 31 % de todas las muertes del planeta.<sup>3</sup> El Foro Económico Mundial calcula que el coste total mundial de la ECV superará el billón de dólares al año en 2030.<sup>4</sup>

Existen numerosas estrategias para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la ECV.<sup>5-7</sup> Sin embargo, un uso eficiente de

estos recursos requiere una estratificación exacta del riesgo para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarán de medidas farmacológicas y quirúrgicas y aquellos que no. Por tanto, identificar a individuos con alto riesgo de ECV resulta esencial para prevenir dichas patologías.<sup>8</sup> Los “scores” clínicos, como el “score” de riesgo de Framingham, se utilizan de forma generalizada para predecir acontecimientos cardiovasculares.<sup>9</sup> Sin embargo, el 20 % de todos los acontecimientos de ECV que tienen lugar en la población general no pueden deducirse solamente a partir de factores de riesgo tradicionales.<sup>10</sup>

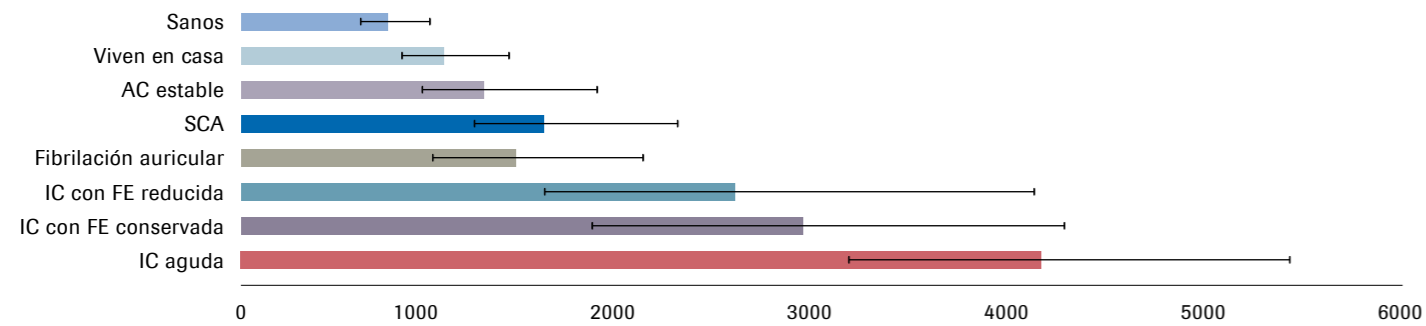


Figura 1: Concentraciones de GDF-15 circulante en individuos aparentemente sanos cuidadosamente seleccionados, más individuos que viven en casa no seleccionados, arteriopatía coronaria (AC) estable, síndrome coronario agudo (SCA), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca (IC) crónica con fracción de eyección reducida (ICFEr) o conservada (ICFec), e IC aguda. Adaptado de Wollert 2017.<sup>11</sup>

Las enfermedades cardiovasculares afectan normalmente a distintos órganos o sistemas (p. ej., corazón, sistema vascular, riñones) y se asocian a procesos sistémicos (p. ej., inflamación, estrés oxidativo). Si se tiene en cuenta la auténtica naturaleza sistémica de las ECV, los biomarcadores que reflejan anomalías cardíacas y periféricas pueden aportar nueva información sobre el riesgo de cada paciente, más allá de los factores clínicos de riesgo tradicionales y los marcadores de riesgo cardíaco establecidos.<sup>8,11-15</sup>

### Factor de diferenciación de crecimiento 15

El factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15) pertenece a la superfamilia de citocinas de factores de crecimiento transformantes  $\beta$ . El GDF-15 no está elevado en población sana (excepto en el embarazo), pero su expresión aumenta claramente en respuesta a señales de estrés patológico o ambiental, como hipoxia, estrés oxidativo, inflamación, lesión tisular y remodelado.<sup>11,16</sup> En condiciones patológicas, el GDF-15 puede ser producido por varios tipos de células cardiovasculares y no cardiovasculares.<sup>11</sup>

Por consiguiente, los niveles de GDF-15 integran información procedente de las distintas vías, tanto cardíacas como extracardíacas.<sup>11</sup>

Los niveles de GDF-15 aumentan a lo largo de todo el proceso de las ECV (figura 1) y reflejan la carga total de la enfermedad y su gravedad.<sup>11</sup> Los niveles de GDF-15 presentan correlación con la progresión de la enfermedad en la ECV y predicen, de manera constante, resultados adversos como la mortalidad por cualquier causa, independientemente de los factores clínicos de riesgo u otros biomarcadores establecidos.<sup>17-27</sup> Los datos de varios estudios que incluyeron más de 20.000 pacientes respaldan el valor pronóstico independiente del GDF-15 en la ECV.<sup>20-25,30</sup>

El GDF-15 circulante permanece estable a lo largo del tiempo en pacientes con SCA e IC no aguda.<sup>11</sup> Esta estabilidad hace suponer que el GDF-15 podría ser un indicador de carga de enfermedad subyacente crónica, y explicaría así su relación continua con el resultado a largo plazo.<sup>28</sup>

# Predecir con más seguridad el riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular

## Valor clínico del GDF-15 en la fibrilación auricular

### Predecir el riesgo de hemorragia

Se estima que 33 millones de personas en todo el mundo padecen fibrilación auricular (FA) y su incidencia y prevalencia van en aumento. Para el año 2030, se prevén de 14 a 17 millones de pacientes con FA en la Unión Europea, con 120 000–215 000 pacientes recién diagnosticados cada año.<sup>31,32</sup> Estos individuos presentan un riesgo elevado de accidente cerebrovascular que se puede reducir, de manera eficaz, con tratamiento anticoagulante. No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes con FA no reciben el tratamiento recomendado por las guías clínicas debido a la preocupación por el riesgo de hemorragia y otros factores.<sup>33,34</sup>

Los “scores” clínicos de riesgo pueden servir para ayudar a equilibrar el riesgo de hemorragia y el riesgo de accidente cerebrovascular en los pacientes susceptibles de ser tratados con anticoagulantes. Hasta hace poco, estos “scores” solo tenían una capacidad de pronóstico moderada, al no incluir los biomarcadores. Se necesitaban con urgencia mejores marcadores del riesgo de hemorragia.

En el estudio ARISTOTLE (que comparaba la eficiencia y la seguridad de apixabán frente a warfarina en pacientes con FA), los niveles basales del GDF-15 predijeron claramente el riesgo de hemorragia (figura 2).<sup>33</sup>

El valor pronóstico del GDF-15 era independiente de los parámetros clínicos, incluidos los considerados en el “score” HAS-BLED. La adición del GDF-15 al “score” HAS-BLED mejoró considerablemente la identificación de pacientes con riesgo de hemorragia (con una mejora de reclasificación neta del 30 %).<sup>33</sup>

El valor pronóstico independiente del GDF-15 está reconocido en las guías ESC (Sociedad Europea de Cardiología) 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la FA.<sup>35</sup>

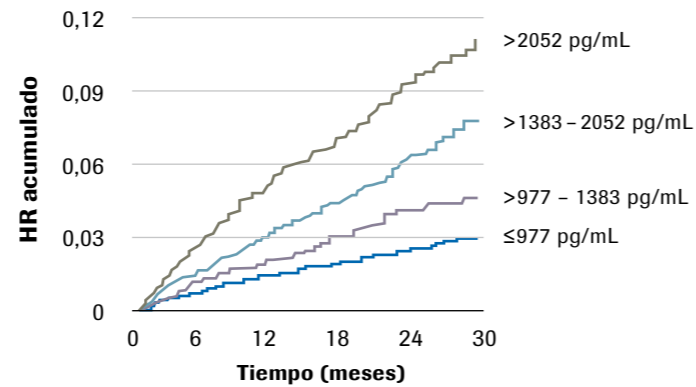


Figura 2: “Hazard rate” (HR) acumulada de hemorragia grave de acuerdo con el cuartil de GDF-15 (n = 14 798). Adaptado de Wallentin 2014.<sup>33</sup>

La medición del GDF-15 en la evaluación de los pacientes con FA mejora la predicción del riesgo de sangrado.

### El “score” de riesgo de sangrado ABC

El GDF-15 fue el factor pronóstico independiente más potente de riesgo grave de hemorragia entre todas las variables analizadas en el “score” de riesgo de sangrado ABC (figura 3).<sup>36</sup> Dicha puntuación comprende:

- Edad
- Biomarcadores (GDF-15, TnT-hs, hemoglobina)
- Antecedentes de hemorragia

El “score” de riesgo de hemorragia ABC predijo el riesgo de hemorragia grave en pacientes con FA mejor que el “score” HAS-BLED:

- AUC = 0,71 frente a 0,62, p <0,0001, respectivamente

Predecir mejor el riesgo de sangrado en pacientes con FA puede permitir una selección más personalizada del tratamiento con anticoagulantes orales. Cabe destacar que el “score” de sangrado ABC incluye biomarcadores que permiten la predicción de factores de riesgo dinámicos y la reevaluación del paciente.<sup>36</sup>

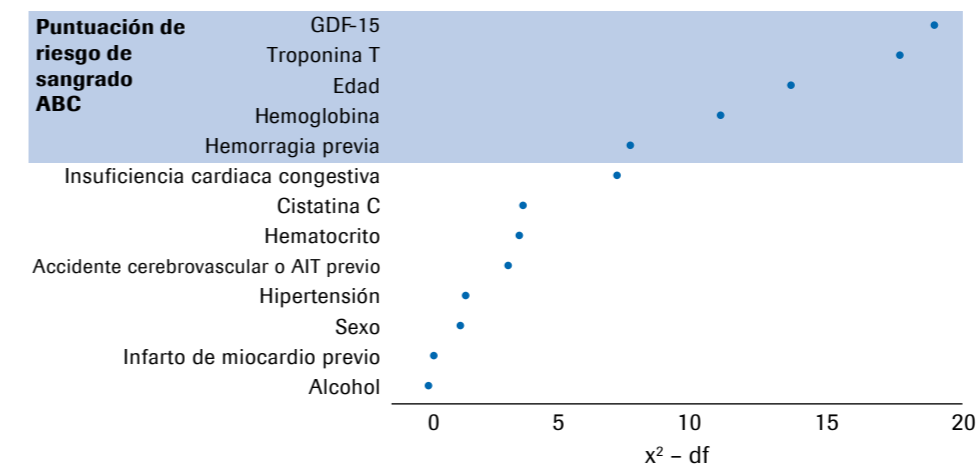


Figura 3: Importancia de las variables incluidas en el “score” de hemorragia ABC (cohorte de derivación de ARISTOTLE; n = 14 537) evaluada mediante regresión de Wald. Adaptado de Hijazi 2016.<sup>36</sup>

# Mejores decisiones en el síndrome coronario agudo

## Valor clínico del GDF-15 en el síndrome coronario agudo

### Apoyar la toma de decisiones clínicas

Identificar a los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) que presentan riesgo de futuros acontecimientos CV es básico para orientar el uso apropiado de tratamientos intensivos cuyo objetivo es reducir la morbimortalidad.<sup>28,37</sup>

Los niveles de GDF-15 en los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) o IM con elevación del ST (IMEST) predicen claramente la mortalidad por cualquier causa y el reinfarcto, independientemente de los factores de riesgo establecidos, como TnT-hs y NT-proBNP.<sup>20-30</sup>

La estrecha relación entre el GDF-15 y los resultados adversos se observa en la situación basal, durante la hospitalización, antes del alta y durante la transición a la fase crónica de la enfermedad coronaria.<sup>11</sup>

El análisis de más de 2.000 pacientes con SCASEST del estudio GUSTO-IV (Global Utilization of Strategies to Open Occluded Arteries IV) mostró que los niveles de GDF-15 y NTproBNP, junto con la edad y los antecedentes de infarto de miocardio, contribuyeron, de manera independiente, al riesgo de mortalidad en un año.<sup>20</sup> Cabe destacar que la combinación de GDF-15 y NT-proBNP mejoró aún más la predicción de las tasas de mortalidad en pacientes con SCASEST (figura 4).

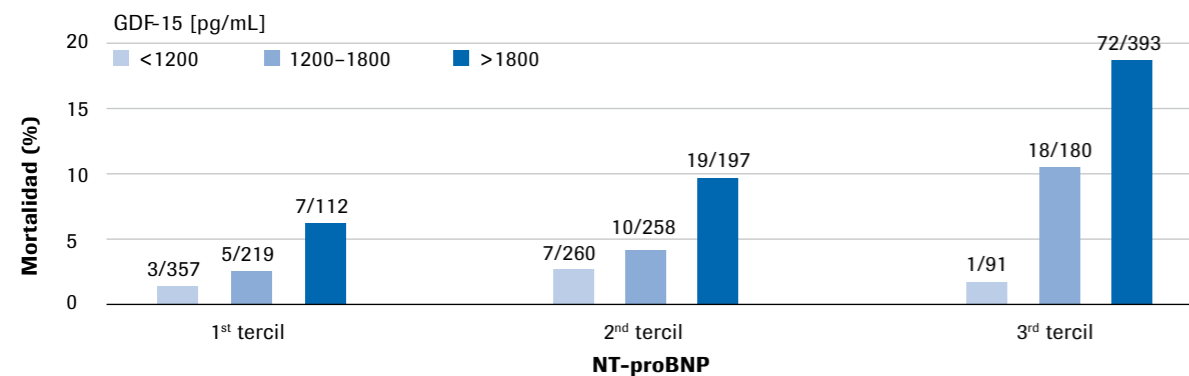


Figura 4: Muerte al cabo de 1 año de seguimiento en 2.081 pacientes con SCASEST incluidos en el estudio GUSTO-IV en función de los terciles de niveles de GDF-15 y NT-proBNP en el momento del ingreso. El número de muertes por número de pacientes se muestra en cada columna. Adaptado de Wollert 2007.<sup>20</sup>

*GDF-15 podría ayudarle a identificar a pacientes con SCA que se beneficiarían de tratamientos más intensivos cuyo objetivo es reducir el riesgo de reinfarcto y otros resultados adversos.*

Los niveles de GDF-15 siguen prediciendo resultados adversos en los pacientes con SCA durante varios años tras la estabilización clínica.<sup>28,29,38</sup> El cambio en los niveles de GDF-15 con el tiempo, tras el SCA o el bypass coronario, predice el riesgo de acontecimientos cardiacos graves; el riesgo es más alto en pacientes con mayores incrementos.<sup>29,38</sup> La evaluación seriada de los niveles de GDF-15 tras el SCA podría, por tanto, contribuir a identificar a los pacientes que se beneficiarían de una monitorización más estrecha y un tratamiento más intensivo.

### Los niveles de GDF-15 pueden ofrecer información en el manejo del SCASEST

El estudio FRISC-II (que comparó el tratamiento temprano invasivo con el no invasivo en pacientes con SCASEST) mostró que los niveles de GDF-15 pueden guiar las decisiones terapéuticas iniciales.<sup>21,39</sup>

La revascularización temprana en pacientes con niveles de GDF-15 >1.800 pg/ml en el momento del ingreso en el servicio de urgencias redujo el riesgo de muerte/IM a los 2 años en >50 % comparado con una estrategia conservadora (figura 5).<sup>11,21</sup> Los pacientes con niveles basales de GDF-15 <1.200 pg/ml no se beneficiaron del tratamiento invasivo.<sup>21</sup>

Tras un seguimiento de quince años del estudio, se demostró que este manejo se traduce en el retraso de la muerte o un nuevo IM en un promedio de 45 meses.<sup>39</sup>

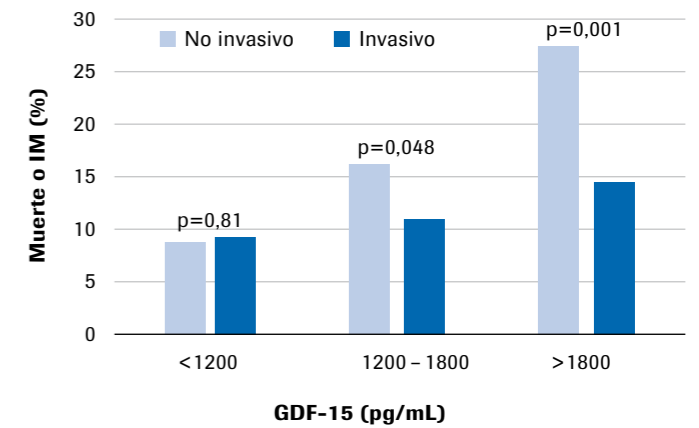


Figura 5: Riesgo de muerte o IM después de 2 años, según valor basal de GDF-15 y estrategia de tratamiento en pacientes SCASEST en FRISC-II (n = 2.079). Adaptado de Wollert 2017.<sup>11</sup>

# Obtener una visión completa de la insuficiencia cardiaca

## Valor clínico del GDF-15 en la insuficiencia cardiaca

### Complementar a los péptidos natriuréticos

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo que afecta a distintos órganos o sistemas.<sup>40,41</sup> Los péptidos natriuréticos indican el grado de estiramiento cardiaco en respuesta al estrés y son decisivos en el diagnóstico y pronóstico de la IC.<sup>6,42</sup> Los niveles fisiopatológicos del GDF-15 reflejan tanto las anomalías cardiacas como extracardiacas y, de este modo, captan diferentes aspectos de la patología de la IC (p. ej., inflamación, hipoperfusión periférica, lesión en el órgano diana).<sup>11</sup>

Los niveles de GDF-15 se ven incrementados de igual manera en los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER) o conservada (ICFEC).<sup>11</sup> En cambio, las concentraciones de NT-proBNP y TnT-hs circulantes son generalmente más bajas en la ICFEC que en la ICFER. La inflamación sistémica relacionada con el envejecimiento, la diabetes y la hipertensión se ha propuesto como el mecanismo patológico central en la ICFEC, planteando la posibilidad de que el GDF-15 refleje este estado inflamatorio. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con IC vuelven a ser hospitalizados antes de los 30 días<sup>43</sup> y, más de la mitad, antes de los 6 meses,<sup>44</sup> lo que indica que se necesita urgentemente una mejor evaluación del riesgo en los pacientes con IC.

Los niveles basales de GDF-15 se asociaron, de manera independiente, al riesgo de rehospitalización y muerte tras realizar el ajuste para NT-proBNP y TnT-hs en los pacientes con ICFER e ICFEC (figura 6)<sup>45</sup> Además, un aumento  $\geq 20\%$  en los niveles de GDF-15 durante seis meses se asoció a un riesgo de 68 % más alto de muerte o primera rehospitalización por IC.

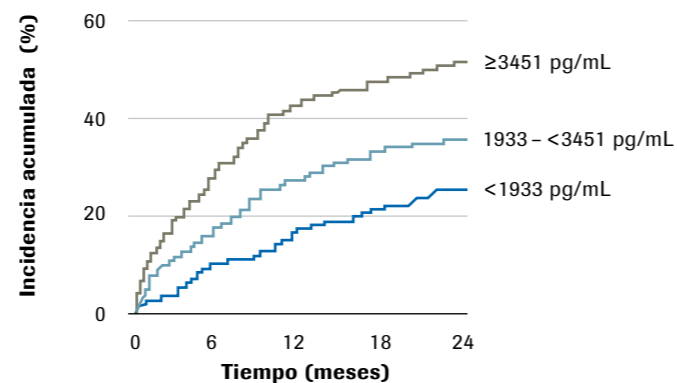


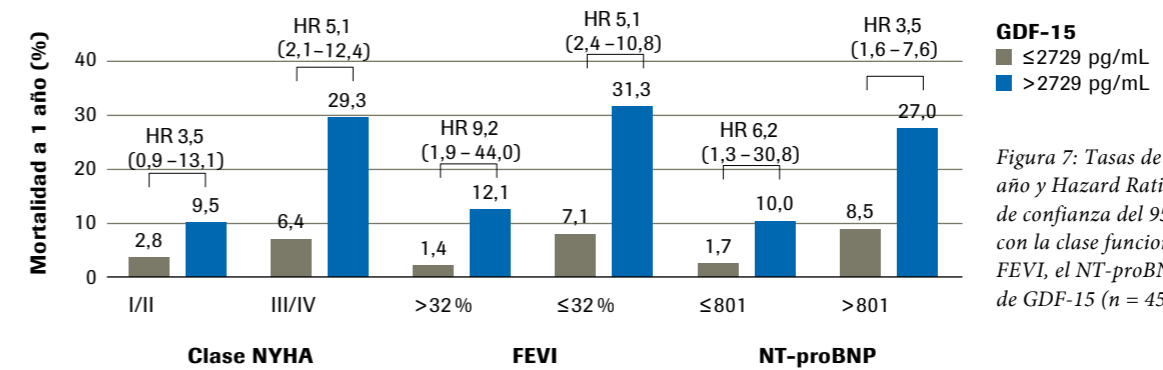
Figura 6: Incidencia acumulada de primera rehospitalización  $n = 379$  de acuerdo con los terciles de GDF-15 basal ( $n = 916$  pacientes con IC).<sup>45</sup>

*El GDF-15 añade información pronóstica independiente a los factores de riesgo establecidos permitiendo estratificar el riesgo de los pacientes con IC con mayor seguridad.*

### Los niveles de GDF-15 añaden información pronóstica a la de los marcadores clínicos y bioquímicos establecidos en la IC

La clase de la New York Heart Association (NYHA), la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y el NT-proBNP se utilizan normalmente para la estratificación del riesgo en los pacientes con IC estable.<sup>18</sup>

Los niveles de GDF-15 añadieron información pronóstica independiente significativa a estos marcadores de riesgo establecidos (figura 7).



**GDF-15**  
■  $\leq 2729$  pg/mL  
■  $> 2729$  pg/mL

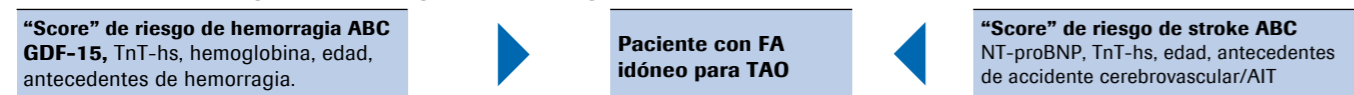
Figura 7: Tasas de mortalidad a un año y Hazard Ratio (HR; intervalo de confianza del 95%) de acuerdo con la clase funcional de NYHA, la FEVI, el NT-proBNP y los niveles de GDF-15 ( $n = 455$ ).<sup>18</sup>

# Un enfoque multimarcador en la ECV

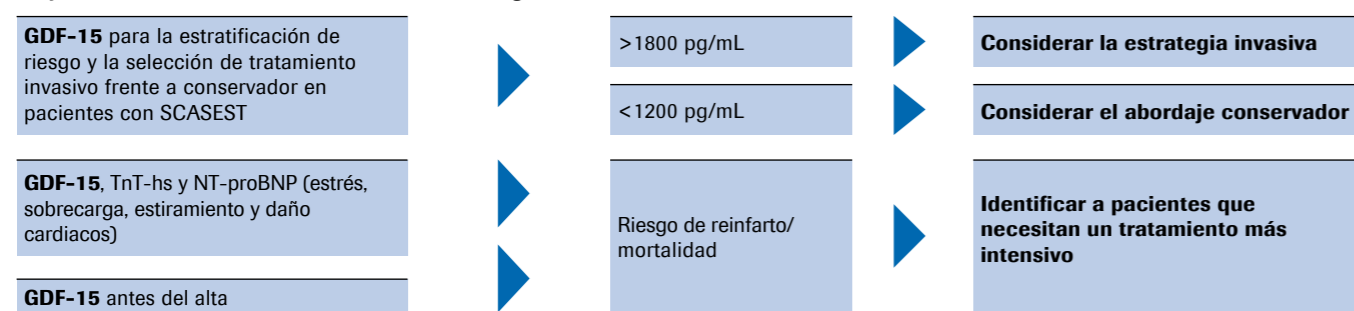
## GDF-15, NT-proBNP y TnT-hs

En un enfoque multimarcador, el GDF-15 puede complementar a los biomarcadores cardíacos establecidos, tales como NT-proBNP y TnT-hs. Todos están disponibles en el sistema Elecsys de Roche.

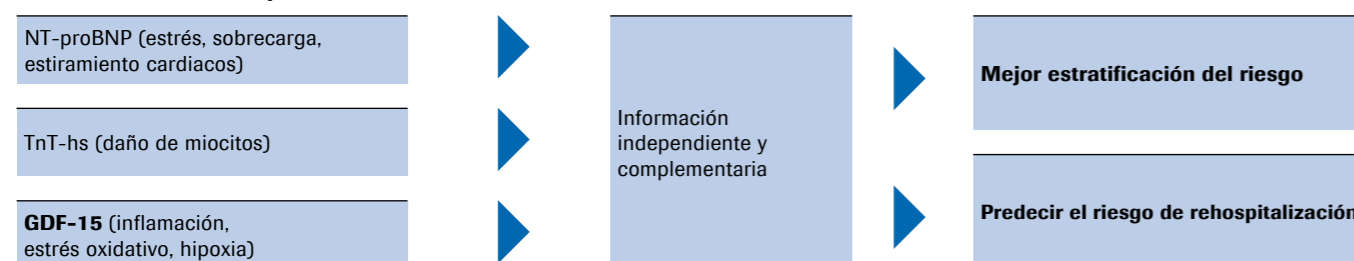
### Predecir con más seguridad el riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular<sup>36,47</sup>



### Mejores decisiones en el síndrome coronario agudo<sup>21,26-28,38,39,48</sup>



### Obtener la visión completa en la insuficiencia cardíaca<sup>18,19,45,49,50</sup>



SCA: síndrome coronario agudo; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; TAO: tratamiento anticoagulante oral

### Referencias bibliográficas

- Writing Group Members, Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., Arnett, D.K., Blaha, M.J. et al. (2016). Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a Report From the American Heart Association. *Circulation* 133, e38–360.
- Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 37, 3232–3245.
- World Health Organization. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Available at <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
- Bloom, D.E., Cafiero, E.T., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L.R., Fathima, S. et al. (2011). *The global economic burden of non-communicable diseases*. Geneva: World Economic Forum. Available at [www.weforum.org/EconomicsOfNCD](http://www.weforum.org/EconomicsOfNCD).
- Eckel, R.H., Jakicic, J.M., Ard, J.D., de Jesus, J.M., Houston Miller, N., Hubbard, V.S. et al. (2014). 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 63, 2960–2984.
- Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Colvin, M.M. et al. (2016). 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 68, 1476–1488.
- January, C.T., Wann, L.S., Alpert, J.S., Calkins, H., Cigarroa, J.E., Cleveland, J.C. et al. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 64, e1–76.
- van Wijk, D.F., Boekholdt, S.M. (2010). Improving risk stratification for cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8, 1091–1093.
- Wilson, P.W., D’Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H., Kannel, W.B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97, 1837–1847.
- Taddei, S., Virdis, A. (2010). Growth differentiation factor-15 and cardiovascular dysfunction and disease: malefactor or innocent bystander? *Eur Heart J* 31, 1168–1171.
- Wollert, K.C., Kempf, T., Wallentin, L. (2017). Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem* 63, 140–151.
- Ó Hartaigh, B., Thomas, G.N., Bosch, J.A., Hemming, K., Pilz, S., Loerbroks, A. et al. (2013). Evaluation of 9 biomarkers for predicting 10-year cardiovascular risk in patients undergoing coronary angiography: findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Int J Cardiol* 168, 2609–2615.
- Ghashghaei, R., Arbit, B., Maisel, A.S. (2016). Current and novel biomarkers in heart failure: bench to bedside. *Curr Opin Cardiol* 31, 191–195.
- Bayes-Genis, A., Ordonez-Llanos, J. (2015). Multiple biomarker strategies for risk stratification in heart failure. *Clin Chim Acta* 443, 120–125.
- Taqi, S., Daniels, L.B. (2013). Putting it into perspective: multimarker panels for cardiovascular disease risk assessment. *Biomark Med* 7, 317–327.
- Corre, J., Hébraud, B., Bourin, P. (2013). Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med* 2, 946–952.
- Wang, T.J., Wollert, K.C., Larson, M.G., Coglianese, E., McCabe, E.L., Cheng, S. et al. (2012). Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 126, 1596–1604.
- Kempf, T., von Haehling, S., Peter, T., Allhoff, T., Ciccoira, M., Doehner, W. et al. (2007). Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50, 1054–1060.
- Anand, I.S., Kempf, T., Rector, T.S., Tapken, H., Allhoff, T., Jantzen, F. et al. (2010). Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 122, 1387–1395.
- Wollert, K.C., Kempf, T., Peter, T., Olofsson, S., James, S., Johnston, N. et al. (2007). Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 115, 962–971.
- Wollert, K.C., Kempf, T., Lagerqvist, B., Lindahl, B., Olofsson, S., Allhoff, T. et al. (2007). Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 116, 1540–1548.
- Damman, P., Kempf, T., Windhausen, F., van Straalen, J.P., Guba-Quint, A., Fischer, J. et al. (2014). Growth-differentiation factor 15 for long-term prognostication in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Int J Cardiol* 172, 356–363.
- Bonaca, M.P., Morrow, D.A., Braunwald, E., Cannon, C.P., Jiang, S., Breher, S. et al. (2011). Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31, 203–210.
- Velders, M.A., Wallentin, L., Becker, R.C., van Boven, A.J., Himmelmann, A., Husted, S. et al. (2015). Biomarkers for risk stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Insights from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial. *Am Heart J* 169, 879–889.e7.
- Kempf, T., Björklund, E., Olofsson, S., Lindahl, B., Allhoff, T., Peter, T. et al. (2007). Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 28, 2858–2865.
- Widera, C., Pencina, M.J., Bobadilla, M., Reimann, I., Guba-Quint, A., Marquardt, I. et al. (2013). Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 59, 1497–1505.
- Hagström, E., James, S.K., Bertilsson, M., Becker, R.C., Himmelmann, A., Husted, S. et al. (2016). Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 37, 1325–1333.
- Eggers, K.M., Kempf, T., Lagerqvist, B., Lindahl, B., Olofsson, S., Jantzen, F. et al. (2010). Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 3, 88–96.
- Dallmeier, D., Brenner, H., Mons, U., Rottbauer, W., Koenig, W., Rothenbacher, D. (2016). Growth differentiation factor 15, its 12-month relative change, and risk of cardiovascular events and total mortality in patients with stable coronary heart disease: 10-year follow-up of the KAROLA study. *Clin Chem* 62, 982–992.
- Wallentin, L., Lindholm, D., Siegbahn, A., Wernroth, L., Becker, R.C., Cannon, C.P. et al. (2014). Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 129, 293–303.
- Chugh, S.S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E.J. et al. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 129, 837–847.
- Miyasaka, Y., Barnes, M.E., Gersh, B.J., Cha, S.S., Bailey, K.R., Abhayaratna, W.P. et al. (2006). Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114, 119–125.
- Xian Y, O’Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC et al. (2017). Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017 Mar 14, 317(10), 1057–1067.

- 34 Pugh D, Pugh J, Mead GE. (2011). Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing*. 2011 Nov, 40(6), 675-83.
- 35 Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37, 2893-2962.
- 36 Hijazi, Z., Oldgren, J., Lindbäck, J., Alexander, J.H., Connolly, S.J., Eikelboom, J.W. et al. (2016). The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 387, 2302-2311.
- 37 Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F. et al. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37, 267-315.
- 38 Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., Hernandez-Baldomero, I.F., Avanzas, P., Bosa-Ojeda, F. (2014). Change in growth differentiation factor 15, but not C-reactive protein, independently predicts major cardiac events in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Mediators Inflamm* 2014, 929536.
- 39 Wallentin, L., Lindhagen, L., Årnström, E., Husted, S., Janzon, M., Johnsen, S.P. et al. (2016). Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 388, 1903-1911.
- 40 Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Drazner, M.H. et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 62, e147-239.
- 41 Wollert, K.C., Kempf, T. (2012). Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep* 9, 337-345.
- 42 Martinez-Rumayor, A., Richards, A.M., Burnett, J.C., Januzzi, J.L. (2008). Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 101, 3-8.
- 43 Desai, A.S., Stevenson, L.W. (2012). Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation* 126, 501-506.
- 44 Dharmarajan, K., Hsieh, A.F., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J.S., Horwitz, L.I. et al. (2013). Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA* 309, 355-363.
- 45 Chan, M.M.Y., Santhanakrishnan, R., Chong, J.P.C., Chen, Z., Tai, B.C., Liew, O.W. et al. (2016). Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 18, 81-88.
- 46 Resl, M., Clodi, M., Vila, G., Luger, A., Neuhold, S., Wurm, R. et al. (2016). Targeted multiple biomarker approach in predicting cardiovascular events in patients with diabetes. *Heart* 102, 1963-1968.
- 47 Hijazi, Z., Lindbäck, J., Alexander, J.H., Hanna, M., Held, C., Hylek, E.M. et al. (2016). The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 37, 1582-1590.
- 48 Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., Avanzas, P., Consuegra-Sanchez, L. (2016). Effect of Serum Growth Differentiation Factor-15 and the Syntax Score on 2-Year Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 117, 1569-1574.
- 49 Lok, D.J., Klip, I.T., Lok, S.I., Bruggink-André de la Porte, P.W., Badings, E., van Wijngaarden, J. et al. (2013). Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure. *Am J Cardiol* 112, 831-837.
- 50 Stahrenberg, R., Edlmann, F., Mende, M., Kockskämper, A., Düngen, H.-D., Lüers, C. et al. (2010). The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 12, 1309-1316.