



GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) je protein, který se fyziologicky vyskytuje v nízkých koncentracích v řadě tkání a orgánů včetně jater, ledvin, srdce nebo plic. Hladiny GDF-15 stoupají v odpovědi na přítomnost zánětu, hypoxie, poškození tkáně, nádorové bujení nebo při postižení myokardu. Zvýšené koncentrace cirkulujícího GDF-15 jsou spojeny s nárůstem mortality u nemocných s akutními koronárními syndromy, fibrilací síní nebo srdečním selháním. Vyšší hladiny GDF-15 mohou být prediktorem i dalších komplikací akutních koronárních syndromů, včetně krvácení, rizika recidivy infarktu nebo rozvoje srdečního selhání. Hodnoty GDF-15 jsou také spojeny s odhadem rizika krvácivých komplikací antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní. Role GDF-15 jako biomarkeru v kardiologii není však pevně stanovena. V současné době je publikováno značné množství studií, které hledají význam GDF-15 u celého spektra kardiovaskulárních onemocnění.

GDF-15 v kardiologii

doc. MUDr. ŠTĚPÁN HAVRÁNEK, Ph.D.

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Úvod

GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) je protein, který patří do cytokinové skupiny transformujících růstových faktorů β (TGF- β). Fyziologicky se vyskytuje v nízkých koncentracích v řadě orgánů včetně jater, ledvin, srdce nebo plic.¹ Medián hodnot koncentrací GDF-15 v plazmě u zdravé dospělé populace je 762 ng/l (25.–75. percentil, 600–959 ng/l).² Fyziologicky se vyšší koncentrace GDF-15 vyskytují ve vyšším věku a v těhotenství, kdy jsou produkovány placentou. Proto je nutné při interpretaci naměřených hodnot GDF-15 zohlednit věk nemocného. V tab. 1 jsou uvedeny hodnoty plazmatické koncentrace GDF-15 v závislosti na věku.

Funkce GDF-15 v organismu není zcela objasněna. Nejpravděpodobnější úloha GDF-15 spočívá v regulaci metabolismu,³ popřípadě v regulaci cest zánětu, reparace a růstu buněk a v řízení apoptózy.¹

Hladiny GDF-15 stoupají při celé řadě stavů: při zánětu, hypoxii nebo poškození tkáně. Mimo známý vzestup hladin GDF-15 u nemocných s nádorovým onemocněním, renální insuficiencí, diabetem či v sepsi nárůst hodnot GDF-15 provází i řadu kardiovaskulárních patologií.^{2,4}

Zvýšené sérové koncentrace GDF-15 byly zjištěny u nemocných s chronickými i akutními koronárními syndromy, se srdečním selháním⁴ nebo fibrilací síní (FS)⁵. Míra zvýšení hodnot GDF-15 u těchto stavů často koresponduje se závažností či prognózou onemocnění.⁴ Díky této skutečnosti se nabízí využití GDF-15 jako prognostického biomarkeru a řada publikovaných prací, jak budeme rozebírat

Věk (roky)	N	Průměr (pg/ml)	SD (pg/ml)	Medián (pg/ml)	95. percentil (pg/ml)
20 až <30	127	514	273	429	831
30 až <40	120	564	223	500	852
40 až <50	125	660	266	614	1 229
50 až <60	119	807	285	757	1 466
60 až <70	122	937	306	866	1 476
≥70	126	1 187	547	1 060	2 199

▲ Tab. 1: Hodnoty GDF-15 u zdravých dobrovolníků podle věku (převzato ze souhrnných informací k laboratornímu stanovení Elecsys GDF-15³⁴)

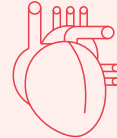
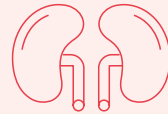


dále, toto využití podporuje. Hladiny GDF-15 vypadají jako slibný ukazatel negativního vývoje kardiovaskulárních onemocnění, a to ukazatel často nezávislý na tradičních rizikových faktorech, včetně biomarkerů jako vysoce senzitivní srdeční troponin T (hs TnT), N-terminální natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP) a vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hs CRP).⁶⁻⁸ Na GDF-15 a ostatní biomarkery se vyplatí nahlížet jako na skupinu vzájemně se doplňujících ukazatelů. Dobrým příkladem je subanalýza dat ze studie Val-HeFT, kdy riziko mortality bylo největší v případě zvýšených hladin GDF-15 v kombinaci se zvýšením NT-proBNP nebo hs TnT.⁶

Důležité je si uvědomit, že GDF-15 je nespecifický marker, který je syntetizován řadou tkání a orgánů, a to i v případě kardiovaskulárních onemocnění. Dle animálních modelů srdečního selhání a infarktu myokardu může být GDF-15 produkován jak kardiomyocyty, tak i buňkami v aterosklerotických plátech,⁹ nicméně zvýšené koncentrace GDF-15 nebudou jistě dány jen zvýšenou produkcí v kardiovaskulárním systému. V tomto směru bylo zajímavým zjištěním, že u nemocných s neischemickou kardiomyopatií, jejichž stav si vyžádal zavedení oběhové podpory a kteří měli vysoké hladiny cirkulujícího GDF-15, nebyla syntéza proteinu GDF-15 v komorových kardiomyocytech prokázána.^{10,11} Proto je více než zřejmé, že GDF-15 je biomarker, jehož hladina odráží vliv několika patologických procesů, včetně celkového stavu organismu.

Ačkoliv testování parametru GDF-15 je dostupné, není zcela pevně zakotvena role GDF-15 u onemocnění srdce a cév. V současné době je publikováno značné množství klinických dat o GDF-15 u celého spektra pacientů s kardiovaskulárními nemocemi. V dalším textu se budeme zabývat významem GDF-15 u tří základních skupin onemocnění srdce, a to u srdečního selhání, FS a akutních koronárních syndromů.

Hladiny GDF-15 (orgánově nespecificky)



stoupají v důsledku buněčného stresu na podkladě

- hypoxie
- zánětu
- remodelace
- oxidačního stresu
- nádorového procesu
- mechanického poškození

GDF-15 jako biomarker u srdečního selhání

Význam GDF-15 byl testován jako prognostický marker u nemocných se srdečním selháním. Víme, že pacienti, kteří mají srdeční selhání, mají hodnoty cirkulujícího GDF-15 zvýšené oproti zdravé populaci.¹² Tento vzestup je srovnatelný u nemocných se srdečním selháním se sníženou (HFrEF) i zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF).¹² V tomto bodě se nabízí paralela k NT-proBNP, které hraje klíčovou roli ve stanovení diagnózy srdečního selhání. Dle posledních doporučení Evropské kardiologické společnosti je stanovení výše NT-proBNP základní diagnostický krok.¹³ Zdá se, že není ani přítomen významný rozdíl v hodnotě cirkulujícího GDF-15 mezi pacienty s dilatační nebo ischemickou kardiomyopatií.¹² Toto zjištění není překvapivé v kontextu absence změny hodnot GDF-15 v závislosti na hrubším parametru, kterým je systolická funkce levé komory. Protein GDF-15 se také jeví jako stabilně zvýšený biomarker u HFrEF bez ohledu na přítomnost FS. V této vlastnosti je GDF-15 odlišným markerem od NT-proBNP, který na změnu srdečního rytmu reaguje a je také v závislosti na přítomném srdečním rytmu interpretován.¹⁴ Stabilita hladiny GDF-15 bez ohledu na přítomný rytmus může být za určitých okolností přínosná. Hladiny GDF-15 můžeme více interpretovat jako obraz dlouhodobého stavu

srdečního selhání bez kolísání při akutní změně klinické situace.

Koncentrace cirkulujícího GDF-15 odpovídají stupni srdečního selhání a jsou schopny predikovat klinický průběh onemocnění, jak ukazují některá data. Dle analýzy vzorků studie HF-ACTION, která hodnotila význam pohybové aktivity u pacientů s HFrEF, byla nalezena korelace mezi funkční třídou NYHA a vyšší hladin GDF-15. Dále byly vyšší hladiny GDF-15 asociovány s vyšší celkovou mortalitou.¹⁵ Tyto výsledky potvrdila i subanalýza studie PARADIGM-HF, která testovala léčbu sacubitril-valsartanem oproti enalaprilu u HFrEF. V této analýze byla zjištěna vazba hladin GDF-15 na věk, přítomnost diabetu, hladiny sérového kreatininu, hs TnT, NT-proBNP a pokročilou třídu NYHA. Navíc nejen vstupní hladiny GDF-15, ale i jejich změny, resp. vzestup, predikovaly celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu, nutnost hospitalizace či hospitalizace pro srdeční selhání, a to i po adjustaci na demografické, klinické a laboratorní parametry (NT-proBNP, hs TnT). Zajímavým poznatkem bylo to, že po adjustaci byly hladiny GDF-15 nezávislé na hodnotách ostatních biomarkerů.⁷

Doposud však není zcela jasné, zda a jak reagují hladiny GDF-15 na léčbu srdečního selhání. K dispozici máme nejednoznačné výsledky. Na jedné straně byl



dokumentován přechodný pokles hladin GDF-15 při podání terapie serelaxinem u nemocných s akutním srdečním selháním. Nutné je však poznamenat, že tento pokles byl přítomen i v kontrolní větvi, byť méně významný, a dále se jednalo pouze o přechodný rozdíl.¹⁶ U chronického HFrEF nebyl prokázán vliv léčebných intervencí na hladiny GDF-15.^{6,7} Ačkoliv terapie sacubitril-valsartanem v již citované studii PARADIGM-HF měla příznivý vliv na stav nemocných, nebyl zaznamenán významný rozdíl ve změnách hodnot GDF-15 mezi větvemi.⁷ Obdobný neutrální vliv léčby na hladiny GDF-15 byl zachycen i ve studii Val-HeFT, která ukázala jinak příznivý vliv podávání valsartanu na kardiovaskulární kompozitní endpoint u nemocných s HFrEF.⁶

Změny hladin GDF-15 byly také sledovány u nemocných s nefarmakologickou léčbou srdečního selhání: u pacientů, u kterých byla zavedena resynchronizační léčba srdečního selhání, a u nemocných v terminálních fázích srdečního selhání napojených na mimotělní oběhovou podporu. Vliv resynchronizační léčby srdečního selhání na hladiny GDF-15 je nedořešeným tématem. Dle limitovaných dat na malém souboru nemocných byly dokumentovány příznivé změny hladin GDF-15 v případě, kdy došlo ke zkrácení QRS komplexu o více než 20 ms po zavedení resynchronizační léčby.¹⁷ Výsledky této malé práce však nebyly potvrzeny jinou studií, kdy mezi klinicky definovanými respondery a non-respondery na resynchronizační léčbu nebyl přítomen významný rozdíl v samotné změně hladin GDF-15 ani v hodnotě NT-proBNP. Za zmínku však stojí, že non-respondéři měli vyšší preimplantační hladiny GDF-15 i NT-proBNP než respondéři, což se může podílet na negativním výsledku studie. V této studii byl GDF-15 jednoznačným prediktorem mortality a morbidit.¹⁸ Hladiny GDF-15 byly hodnoceny i u nemocných s terminálním

srdečním selháním, jejichž stav si vyžádal zavedení oběhové podpory. Zlepšení celkového stavu pacientů a hemodynamických parametrů po zavedení oběhové podpory bylo spojeno s poklesem hladin cirkulujícího GDF-15, kdy možným mechanismem je redukce oxidativního stresu organismu.^{10,11}

Význam GDF-15 u fibrilace síní

GDF-15 u nemocných s FS je považován za nadějný ukazatel rizika vzniku krvácivých komplikací při antikoagulační léčbě a rizika celkové mortality.

FS je významným, dle některých údajů nejvýznamnějším, rizikovým faktorem vzniku ischemické cévní mozkové

cévní mozkové příhody při FS, je zatížena rizikem krvácení včetně závažných krvácivých příhod jako krvácení do centrálního nervového systému. Riziko krvácivých komplikací není u všech pacientů s FS stejné, ale je závislé na řadě demografických, klinických a laboratorních faktorů. Dále také závisí na druhu zavedené antikoagulační léčby. Individuální riziko krvácení je do určité míry možné posoudit pomocí skórovacích systémů. Nejvíce rozšířený je systém HAS-BLED a ORBIT skóre.¹⁹ Tyto skórovací systémy jsou však zatíženy určitou nepřesností, a proto jsou vytvářeny nové modely pro stanovení rizika krvácivých komplikací s odlišnými vstupními parametry, včetně využití nových biomarkerů. Jedním z možných skórovacích systémů založených na biomarkerech je ABC-bleeding skóre

GDF-15 – možná využití v kardiologii

Akutní koronární syndrom

- predikce krvácivých komplikací
- riziko recidivy AIM
- riziko rozvoje srdečního selhání

Fibrilace síní

- odhad rizika krvácivých komplikací při antikoagulační léčbě
- predikce celkové mortality

Ischemické choroby srdeční

- negativní prediktor mortality u nemocných s AIM STEMI i nonSTEMI
- indikace k intervenční léčbě
- identifikace nemocných s nonSTEMI pro intervenční léčbu
- rozvoj SS
- kardiovaskulární mortalita, kombinace kardiovaskulární mortality a reinfarktů

Srdeční selhání (HFrEF + HFpEF)

- dlouhodobý stav bez kolísání při akutní změně klinické situace
- stupeň selhání a predikce klinického průběhu onemocnění

Vysvětlivky: **AIM** – akutní infarkt myokardu, **HFpEF** – srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory, **HFrEF** – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory, **nonSTEMI** – akutní infarkt myokardu bez ST elevací, **SS** – srdeční selhání, **STEMI** – akutní infarkt myokardu s ST elevacemi.

příhody a ischemická cévní mozková příhoda je nevýznamnější komplikací FS.¹⁹ Ačkoliv antikoagulační léčba snižuje významně riziko kardioembolizační

(z angl. Age, Biomarker, Clinical history). Toto skóre, které zahrnuje i biomarkery (GDF-15, hs TnT a hemoglobin), je dle některých dat silnější v predikci



krvácivých komplikací u nemocných s FS než klasické skórovací systémy.²⁰

ABC-bleeding skóre bylo vytvořeno a následně validováno na kohortách studií s novými antikoagulancii apixabanem a dabigatranem: ARISTOTLE²¹ a RE-LY²². Pacienti ve studii ARISTOTLE představovali derivační kohortu. V této kohortě byly nejsilnějšími prediktory krvácivých komplikací hladiny GDF-15, hemoglobinu a hs TnT, věk a anamnéza proběhlého předchozího krvácení. Tyto nejvýznamnější parametry pak byly následně zahrnuty do finálního prediktivního modelu. Vzorky kohorty studie RE-LY byly použity jako validační. V obou studiích byla zjištěna vyšší výpovědní hodnota ABC-bleeding skóre oproti HAS-BLED a ORBIT skóre: ARISTOTLE (c-index 0,68 vs. 0,61, resp. 0,65), RE-LY (c-index 0,71 vs. 0,62, resp. 0,68).²⁰ Obdobná data máme k dispozici z biomarkerové podstudie ENGAGE AF-TIMI 48 s edoxabanem (c-index 0,69 pro ABC-bleeding skóre vs. 0,62 pro HAS-BLED skóre).²³ Nicméně je nutné zmínit, že existují i kontroverzní data, která význam ABC-bleeding skóre snižují,²⁴ navíc výše uvedené hodnoty c-indexu ukazují, že ani tento skórovací systém nemůže být zcela spolehlivý. Hlavní kontroverze spočívá v tom, že data z dlouhodobého sledování neukázala významný přínos ABC-bleeding skóre před HAS-BLED. HAS-BLED systém navíc lépe identifikoval nízkorizikové pacienty (HAS-BLED 0-2).²⁴ Interpretace dlouhodobých dat je však také problematická, zahrnuje pacienty léčené warfarinem, a tedy neodpovídá plně současné praxi, kdy značná část pacientů je antikoagulována novými antikoagulancii s jiným rizikem krvácení než při warfarinizaci. Nová doporučení ESC pro léčbu FS z roku 2020 jsou proto k ABC-bleeding skóre zatím rezervovanější.¹⁹

GDF-15 byl rovněž testován v predikci celkové mortality u nemocných s FS. Na základě dat ze studií ARISTOTLE

a RE-LY byl vytvořen model pro ABC-death skóre. Do skóre byly obdobným způsobem jako v případě ABC-bleeding skóre vybrány klinické a laboratorní parametry: věk, srdeční selhání, NT-proBNP, hs TnT a GDF-15 pro finální model (c-index 0,74).²⁵ Klinická využitelnost tohoto skóre se jeví na jedné straně malá. Na druhou stranu tato data také ukazují na fakt, že nemocní s nejvyššími hodnotami ABC-death skóre by nejvíce mohli profitovat z léčby novými antikoagulancii.

GDF-15 u ischemické choroby srdeční

Zvýšení sérových koncentrací GDF-15 je negativním prediktorem mortality u nemocných s akutním infarktem s ST elevacemi (STEMI)⁸ i u infarktů bez ST elevací (nonSTEMI).^{9,26-28} Údaje o mortalitním významu GDF-15 u STEMI vycházejí z trombolytických studií (ASSENT)-2 a ASSENT-plus.⁸ Je potřeba upozornit na fakt, že drtivá většina pacientů se STEMI je v současné době léčena intervenčně na kateterizačním sále a nikoliv trombolyticky. Získaná data z trombolytických studií nemusí mít univerzální platnost pro pacienty se STEMI. Z pohledu biomarkerů je STEMI klinickou situací, kde jejich role v diagnostice je malá, jelikož o léčbě rozhodují klinický obraz a EKG záznam s typickými změnami. Biomarkery jsou pak za určitých okolností vhodné k určení rizika následných komplikací a vývoje onemocnění. Více dat je k dispozici u nonSTEMI. U nonSTEMI je také přítomen významně vyšší klinický význam kardiomarkerů. Vlastní diagnóza nonSTEMI je často založena na laboratorním průkazu nekrózy kardiomyocytů. EKG u nonSTEMI nemusí mít nutně správnou výpovědní hodnotu, může být zcela normální či nespecifické. U nonSTEMI tedy vzrůstá i potenciální význam GDF-15. Jako příklad můžeme uvést subanalýzu dat studie PLATO (srovnání

clopidogrelu a ticagreloru u nemocných s nonSTEMI), ze které vyplývá, že vyšší hladiny GDF-15 mohou predikovat rozvoj kardiovaskulárních komplikací bez ohledu na indikaci k intervenční léčbě, a zároveň, že význam léčby ticagrelorem se zvyšuje s hladinou GDF-15.²⁶ V jiné studii se zase vstupní hladiny GDF-15 jeví dále nápomocné v identifikaci nemocných s nonSTEMI, kteří nejvíce profitovali z časné intervenční léčby.²⁷ Opět je nutné si uvědomit, že současné klinické postupy jsou více zaměřeny na intervenční léčbu nonSTEMI a uvedená data nemusí platit absolutně. Nicméně jako velice zajímavý údaj se jeví data, že vysoké hladiny cirkulujícího GDF-15 byly spojeny s rizikem rozvoje srdečního selhání⁹ a spolu s dalšími faktory ukazují na zvýšené riziko 6měsíční mortality (GRACE skóre).²⁹ Tato data potvrzuje i analýza vzorků pacientů ve studii MERLIN-TIMI 36, kdy hladiny GDF-15 přispívají k predikci celkové mortality, kardiovaskulární mortality, kombinace kardiovaskulární mortality a reinfarktů v jednoročním sledování. Testovány byly jak samotné hladiny GDF-15, tak i adjustované na klinické, demografické a laboratorní parametry (NT-proBNP a hladiny hs TnT).³⁰ Nicméně dle posledních doporučení pro léčbu pacientů s nonSTEMI z roku 2020 jsou nové biomarkery, včetně GDF-15, považovány pouze za pomocné ukazatele.³¹

Plazmatické hladiny GDF-15 mohou reagovat na intervenční či chirurgické zákroky. Víme, že v průběhu a po provedení chirurgické revaskularizace hladiny GDF-15 postupně vzrůstají až na trojnásobnou hodnotu oproti vstupním hladinám. Tato velikost vzestupu koresponduje s dalšími markery srdečního poškození, systémového zánětu a oxidativního stresu organismu.³² Po perkutánní koronární intervenci významné stenózy věnčité tepny se hodnoty GDF-15 rovněž mírně mění. Nejprve je patrný vzestup hladin GDF-15, a to za 30 minut od intervence.



Za 3 hodiny je pak dosaženo maxima hodnot. Za 72 hodin od intervence se hladiny ustálí na hodnotě odpovídající vstupním hladinám.³³ Dlouhodobý efekt intervence věnčitých tepen na hladiny GDF-15 u chronických koronárních syndromů není znám.

Dynamika změny by mohla ale také předpovídat komplikace zákroků. Z minulosti víme, že dynamika změn GDF-15 např. po kardiochirurgickém výkonu předpovídá srdeční selhání a významné renální selhání.³²

Závěr

GDF-15 je v řadě případů velice nadějným biomarkerem, který je schopen přispět k odhadu klinického stadia řady onemocnění, průběhu dalšího vývoje nebo rizika komplikací. Protein GDF-15 je však nutné považovat za parametr, který je obrazem integrace několika patofyziologických dějů, než aby byl zcela

specificky svázán s konkrétními kardiovaskulárními onemocněními. Hladiny GDF-15 odrážejí tedy nejspíše celkovou kondici organismu. Význam tohoto

biomarkeru u různých onemocnění kardiovaskulárního systému je v současné době předmětem řady klinických studií a publikací.



doc. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
Kontakt: stepan.havranek@vfn.cz

Zastává funkci zástupce přednosty kliniky pro vědu a výzkum a dále se věnuje především srdeční elektrofyziologii a katetračním ablacím pro poruchy srdečního rytmu. Je řešitelem jednoho výzkumného projektu se srdečními biomarkery, včetně GDF-15.

LITERATURA

- Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, McGrath SA, Esquela AF, Koniaris LG. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock*. 2005; 23(6): 543-8.
- Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem*. 2007; 53(2): 284-91.
- Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nat Med*. 2017; 23(10): 1150-7.
- Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9(4): 337-45.
- Galenko O, Jacobs V, Knight S, Bride D, Cutler MJ, Muhlestein JB, et al. Circulating Levels of Biomarkers of Cerebral Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019; 124(11): 1697-700.
- Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen E, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010; 122(14): 1387-95.
- Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, McMurray JJV, O'Meara E, Packer M, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(12): 1701-9.
- Kempf T, Bjorklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007; 28(23): 2858-65.
- Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, et al. 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*. 2011; 31(1): 203-10.



10. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC, Samsky MD, Pura JA, Lokhnygina Y, et al. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(1): 30-9.
11. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, van Geffen AJ, Nous FM, van Kuik J, et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(11): 1249-56.
12. Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M, Wernly B, Paar V, Motloch LJ, et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med.* 2020; 9(4).
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599-726.
14. Santema BT, Chan MMY, Tromp J, Dokter M, van der Wal HH, Emmens JE, et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(3): 331-8.
15. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat M, Adams KF, Whellan DJ, et al. Utility of Growth Differentiation Factor-15, A Marker of Oxidative Stress and Inflammation, in Chronic Heart Failure: Insights From the HF-ACTION Study. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(10): 724-34.
16. Cotter G, Voors AA, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(11): 1133-43.
17. Sunman H, Canpolat U, Yorgun H, Ozkan A, Yalcin MU, Bayrak T, et al. Association between reverse electrical remodeling and cardiac fibrosis markers in patients with cardiac resynchronization therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018; 46(2): 84-91.
18. Foley PW, Stegeman B, Ng K, Ramachandran S, Proudler A, Frenneaux MP, et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2009; 30(22): 2749-57.
19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020.
20. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016; 387(10035): 2302-11.
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981-92.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139-51.
23. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation.* 2019; 139(6): 760-71.
24. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roland V, Vicente V, Valdes M, Marin F, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. *The Murcia Atrial Fibrillation Project. Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1848-58.
25. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J.* 2018; 39(6): 477-85.
26. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, et al. 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.* 2014; 129(3): 293-303.
27. Wallentin L, Lindhagen L, Arnstrom E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, et al. 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.* 2016; 388(10054): 1903-11.
28. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007; 115(8): 962-71.
29. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. 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.* 2013; 59(10): 1497-505.
30. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007; 297(16): 1775-83.
31. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelmy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020.
32. Kahli A, Guenancia C, Zeller M, Grosjean S, Stamboul K, Rochette L, et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels are associated with cardiac and renal injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *PLoS One.* 2014; 9(8): e105759.
33. Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. *Scand Cardiovasc J.* 2011; 45(1): 27-32.
34. Metodický list Elecsys® GDF-15 07125933190, V4.0, 2021-03.