

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee



Willem-Jan Flu

Cardioloog Antonius ZH

Klinische Avond Stichting Catamaran

12 juni 2018

(potentiële) belangenverstrengeling	geen
voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	geen
<ul style="list-style-type: none">• sponsoring of onderzoeksgeld• honorarium of andere (financiële) vergoeding• aandeelhouder• andere relatie, namelijk ...	geen geen geen geen

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Casus**

- Patiënte 85 jaar
- Moet nog op mijn spreekuur komen.....

verwijsbrief voor combinatieafspraak cardiologie Emmeloord		ZorgDomein
Verwijzer		Patiënt
Naam:		Naam:
Organisatie:	Huisartsenpraktijk	Geboortedatum:
Adres:		BSN:
Woonplaats:		Adres:
Tel:		Woonplaats:
Fax:		Tel:
AGB-code:		Zorgverzekeraar:
Intercollegiaal overleg:		Verzekeringsnummer:
		Patiënt-ID zorginstelling:
Verwijzing/aanvraag		
Datum:		Naam zorgproduct: combinatieafspraak cardiologie
Zorginstelling/-locatie:	Antonius Ziekenhuis	Toegangstijd:
ZD-nummer:		Zorgvraag: Cardiologie > Hartfalen
KERNDIEN VERWIJSBRIEF		
Geachte collega,		
<i>Reden van verwijzing, vraagstelling</i>	sinds half jaar bestaande moeheid; pro BNT verhoogd en boezemfibrilleren. Graag uw advies; zn weer terugverwijznig naar onze 1e lijns VRM keten	
<i>Journal</i>	deelcontact (S) - uitslagen besproken; boezemfibrilleren en mogelijk enig hartfalen; verwijzing cardioloog; na bezoek cardioloog retour op mijn su om evt. buikklachten nog eens te bespreken	

-Chemie		
<input type="checkbox"/> Natrium	142	
<input type="checkbox"/> Kalium	4.6	
<input type="checkbox"/> Kreatinine	80	
<input type="checkbox"/> eGFR CKD-EPI	58	L
<input type="checkbox"/> Gamma-GT		
<input type="checkbox"/> ALAT	35	H
<input type="checkbox"/> NT-pro-BNP	1962	H
<input type="checkbox"/> CRP	<1	
-Glucose & Lipiden		
<input type="checkbox"/> Nuchter		
<input type="checkbox"/> Triglyceride		
<input type="checkbox"/> Cholesterol		
<input type="checkbox"/> HDL-Chol		
<input type="checkbox"/> Chol/HDL		
<input type="checkbox"/> LDL-Chol		
<input type="checkbox"/> Hba1C		
<input type="checkbox"/> Gluc.grys.nu	6.7	H
-Hematologie		
<input type="checkbox"/> Bezinking	9	
<input type="checkbox"/> Hemoglobine	8.9	
<input type="checkbox"/> Erytrocyten	4.6	
<input type="checkbox"/> Hematocriet	0.43	
<input type="checkbox"/> MCV	93.7	
<input type="checkbox"/> RDW	13.7	
<input type="checkbox"/> Concl.Anemie	<Memo>	
<input type="checkbox"/> Trombocyten	265	
<input type="checkbox"/> Leucocyten	7.0	
<input type="checkbox"/> Neutrof.gran	4.5	
<input type="checkbox"/> Eosinof.gran	0.3	
<input type="checkbox"/> Basof.gran	0.0	
<input type="checkbox"/> Lymfocyten	1.4	
<input type="checkbox"/> Monocyten	0.8	
-Hormonen & tumormarkers		
<input type="checkbox"/> TSH	8.15	H
<input type="checkbox"/> TSH-d		
<input type="checkbox"/> FT4	18.0	

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Casus**

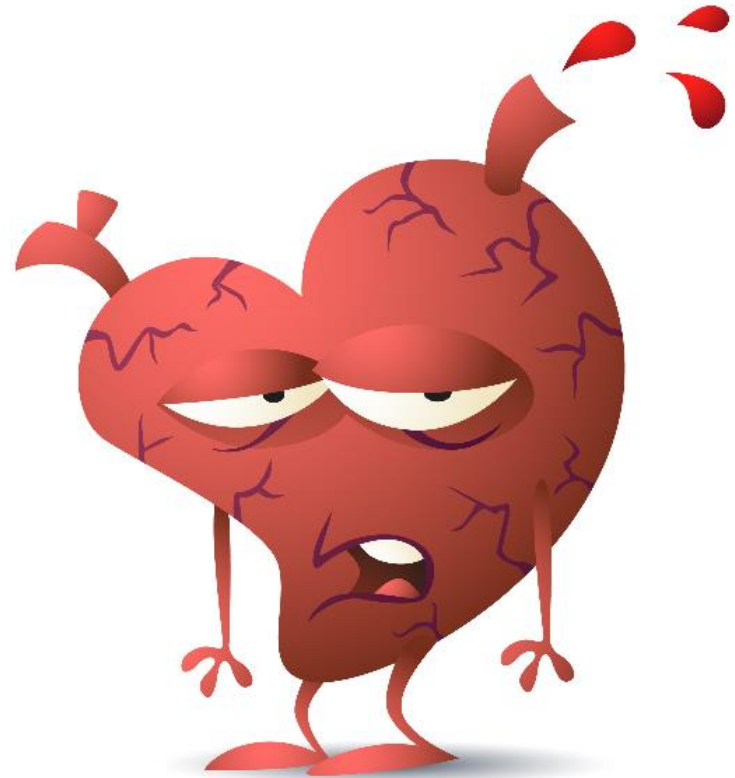
- Patiënte 85 jaar
- Moet nog op mijn spreekuur komen.....
- Vragen
 - Is het NT-pro-BNP verhoogd?
 - Wat is de normaal waarde voor deze patiënte
 - Welke factoren verhogen het NT-proBNP
 - Had huisarts niet al een diureticum moeten opstarten
 - Voegt de bepaling iets toe aan het beleid

-Chemie		
<input type="checkbox"/> Natrium	142	
<input type="checkbox"/> Kalium	4.6	
<input type="checkbox"/> Kreatinine	80	
<input type="checkbox"/> eGFR CKD-EPI	58	L
<input type="checkbox"/> Gamma-GT		
<input type="checkbox"/> ALAT	35	H
<input type="checkbox"/> NT-pro-BNP	1962	H
<input type="checkbox"/> CRP	<1	
-Glucose & Lipiden		
<input type="checkbox"/> Nuchter		
<input type="checkbox"/> Triglyceride		
<input type="checkbox"/> Cholesterol		
<input type="checkbox"/> HDL-Chol		
<input type="checkbox"/> Chol/HDL		
<input type="checkbox"/> LDL-Chol		
<input type="checkbox"/> Hba1C		
<input type="checkbox"/> Gluc.grys.nu	6.7	H
-Hematologie		
<input type="checkbox"/> Bezinking	9	
<input type="checkbox"/> Hemoglobine	8.9	
<input type="checkbox"/> Erytrocyten	4.6	
<input type="checkbox"/> Hematocriet	0.43	
<input type="checkbox"/> MCV	93.7	
<input type="checkbox"/> RDW	13.7	
<input type="checkbox"/> Concl.Anemie	<Memo>	
<input type="checkbox"/> Trombocyten	265	
<input type="checkbox"/> Leucocyten	7.0	
<input type="checkbox"/> Neutrof.gran	4.5	
<input type="checkbox"/> Eosinof.gran	0.3	
<input type="checkbox"/> Basof.gran	0.0	
<input type="checkbox"/> Lymfocyten	1.4	
<input type="checkbox"/> Monocyten	0.8	
-Hormonen & tumormarkers		
<input type="checkbox"/> TSH	8.15	H
<input type="checkbox"/> TSH-d		
<input type="checkbox"/> FT4	18.0	

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Hartfalen**
 - Dysfunctie van het hart leidt tot inadequate pompfunctie
- **Klinische symptomen**
 - Dyspnoe
 - Oedeem vorming
 - Vermoeidheid
- **Differentiaal diagnostisch**
 - Longaandoeningen
 - Veneuze insufficiëntie

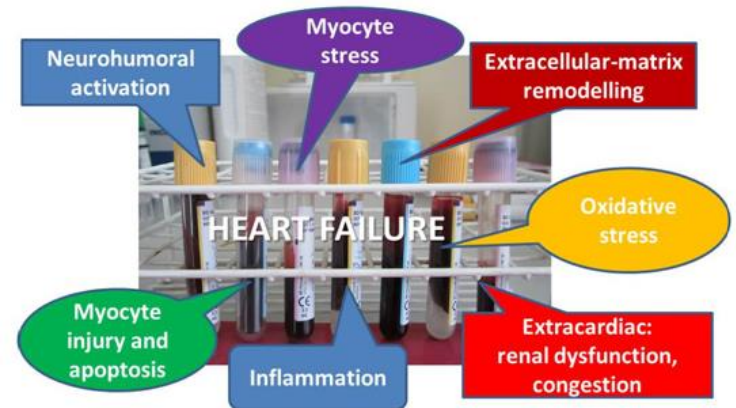


(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Diagnostiek**

- Anamnese
- Lichamelijk onderzoek



- **Vraag**

- Goede biochemische marker voor vroege diagnostiek van hartfalen
 - Morrow and de Lemos et al: ([Circ 2007](#))
 - 1) *Accuraat, meerdere metingen mogelijk, niet te duur en uitslag binnen korte termijn beschikbaar*
 - 2) *Moet informatie toevoegen die niet beschikbaar is na adequate klinische beoordeling*
 - 3) *De gemeten waarde moet een bijdrage leveren aan de te nemen medische beslissing*

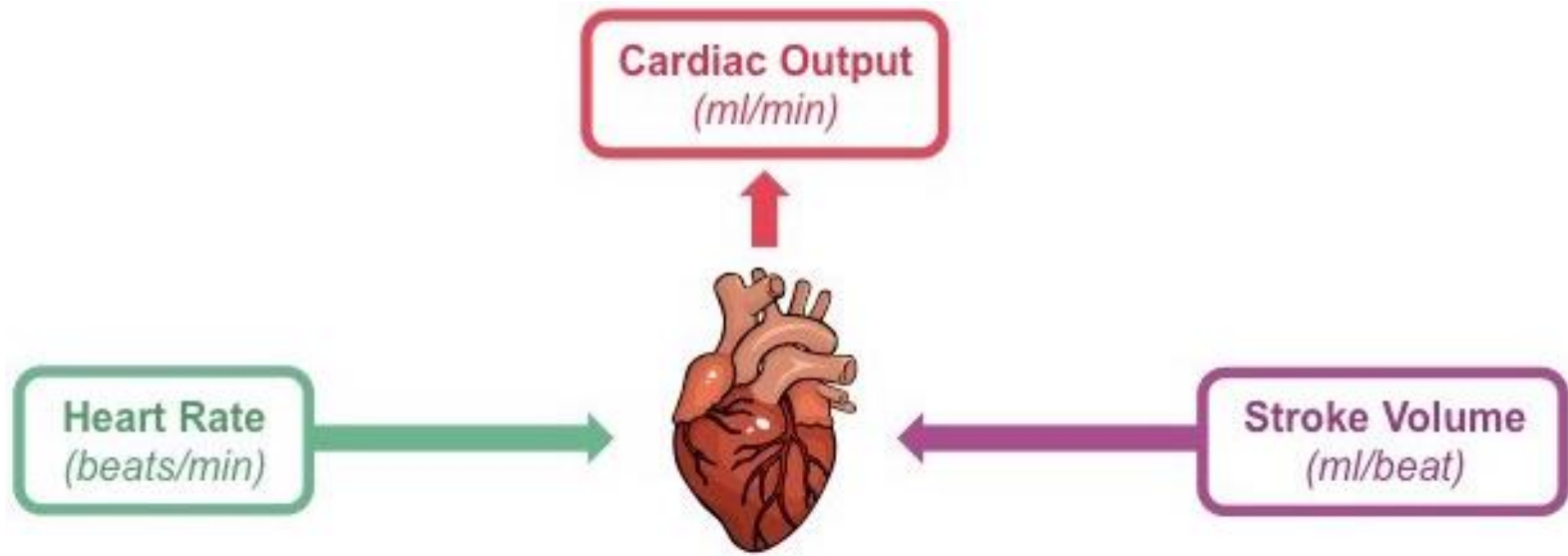
- **Antwoord**

- Ligt verscholen in mechanismen van het lichaam om hartfalen te compenseren

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Verminderde pompfunctie van het hart**
 - Daling van het hartminuut volume



(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

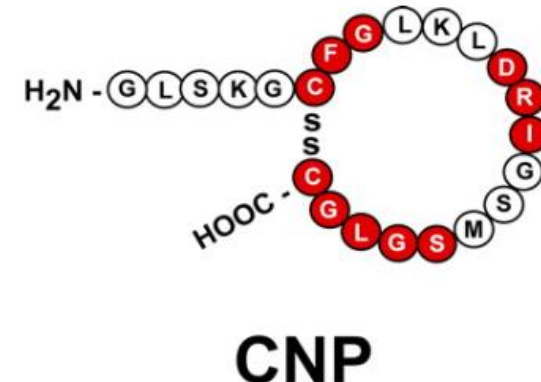
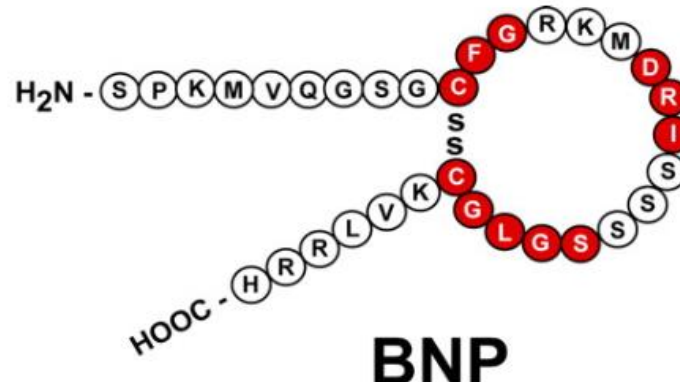
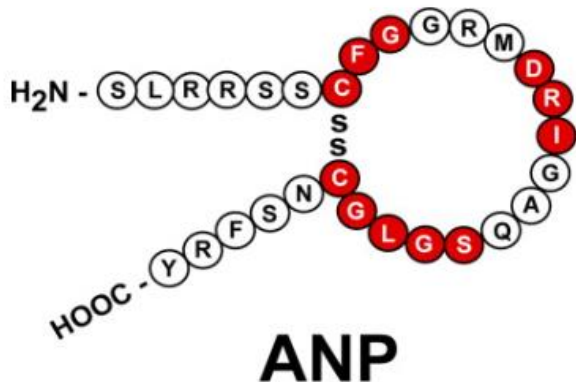
- **Verminderde pompfunctie van het hart**
 - Daling van het hartminuut volume
 - Compensatie mechanisme vanuit de nieren
 - Daling glomerulaire filtratie snelheid activeert
 - > *Renine-angiotensine-aldosteron (RAAS) systeem*
 - > *Natrium en water retentie door de nier*
 - Toename bloedvolume leidt tot stijging van het hartminuut volume en compenseert zodoende de (verminderde) pompfunctie van het hart
 - Autoregulatie vanuit het hart
 - Op het RAAS systeem dmv uitscheiding van RAAS-antagonistische natriuretische eiwitten (ofwel het bevorderen van natrium uitscheiding door de nieren)
 - > *Natriuretische Peptiden (NP's)*

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Natriuretische peptiden**

- Peptiden met een 17-aminozuur-ring structuur
- Beschermen CV systeem tegen de effecten van volume overload
 - **C-type NP**
 - Geproduceerd door endotheelcellen, minder specifiek voor het hart
 - **A-type NP**
 - Komt vrij vooral vanuit atriale granula, echter afgifte vindt al plaats bij bv inspanning
 - **B-type NP**
 - Vooral geproduceerd in ventriculaire (cardio)-myocyten



(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **In de myocyten**

- Synthese Pro-BNP >> Eiwit dat bestaat uit 108 aminozuren

- **Als myocyten uitrekken**

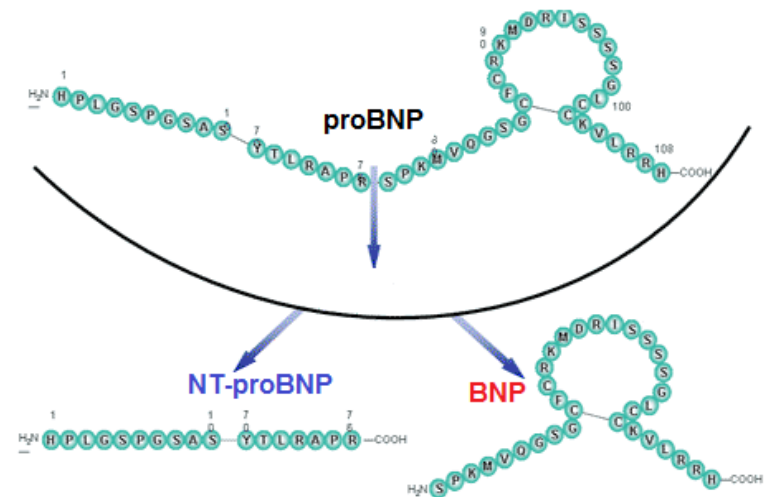
- Heet myocardial stretch**
 - Dan vindt proteolyse plaats van het pro-BNP

- **Vorming**

- BNP (76 AZ) = actief

- Remt RAAS
 - Vaatverwijding

- NT-proBNP (32 AZ) = inactief



(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **De afgifte van (NT-pro)BNP in de circulatie**

- Is een uiting van autoregulatie

Ofwel een reactie vanuit het hart

→→→

Op de door de nieren geïnduceerde waterretentie

- **Stelling:**

- **Als het (NT-pro)BNP verhoogd is, dan is de patiënt per definitie cardiaal gedecompenseerd**



Cardiomyocyten

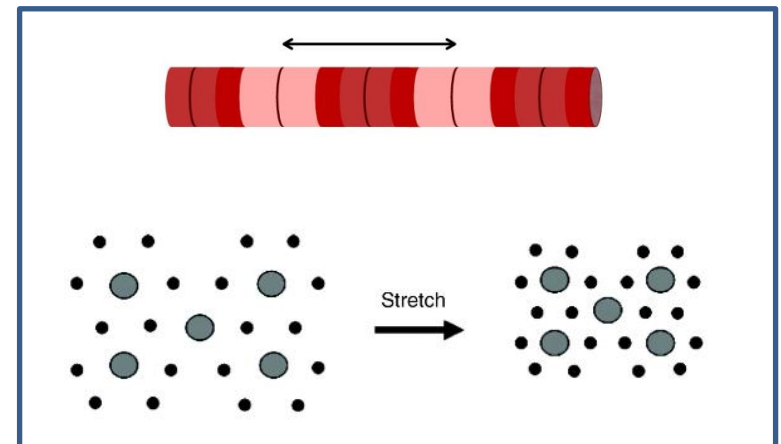
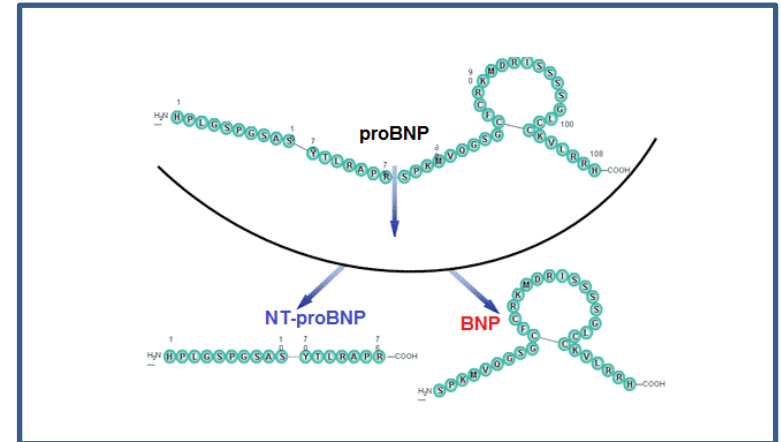
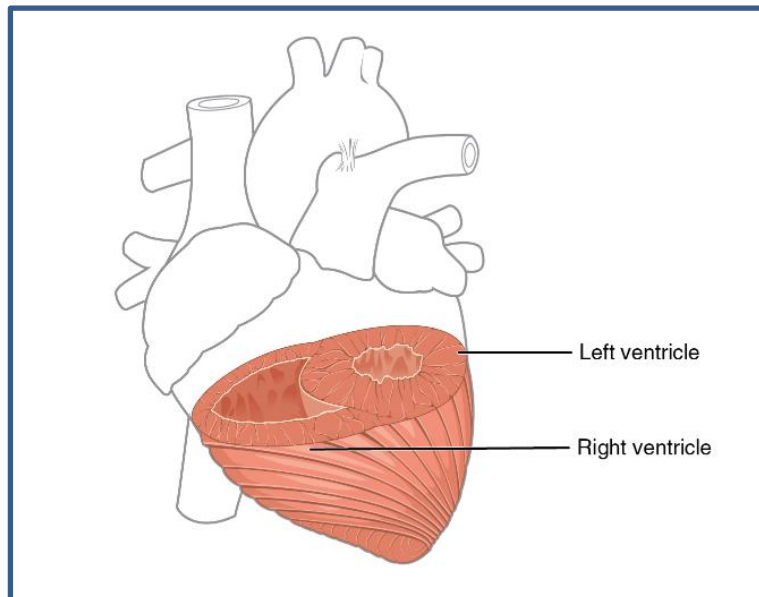
(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Myocardial stretch**

- Eind diastolisch

- Uiting Volume overload
- Uiting Druk overload



(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Enkele weetjes over (NT-pro)BNP**

	BNP	NT-proBNP
In vivo half waarde tijd	20 minuten	120 minuten*
In vitro stabiliteit	Gering	In plasma 72 uur bij kamertemperatuur
Hormonaal actief	Ja	Nee
Klaringsmechanisme	Vooral via endopeptidase**	Vooral via de nieren
Leeftijdsafhankelijk	+	+++

* Hoger circulerende hoeveelheid die minder vatbaar is voor fluctuaties

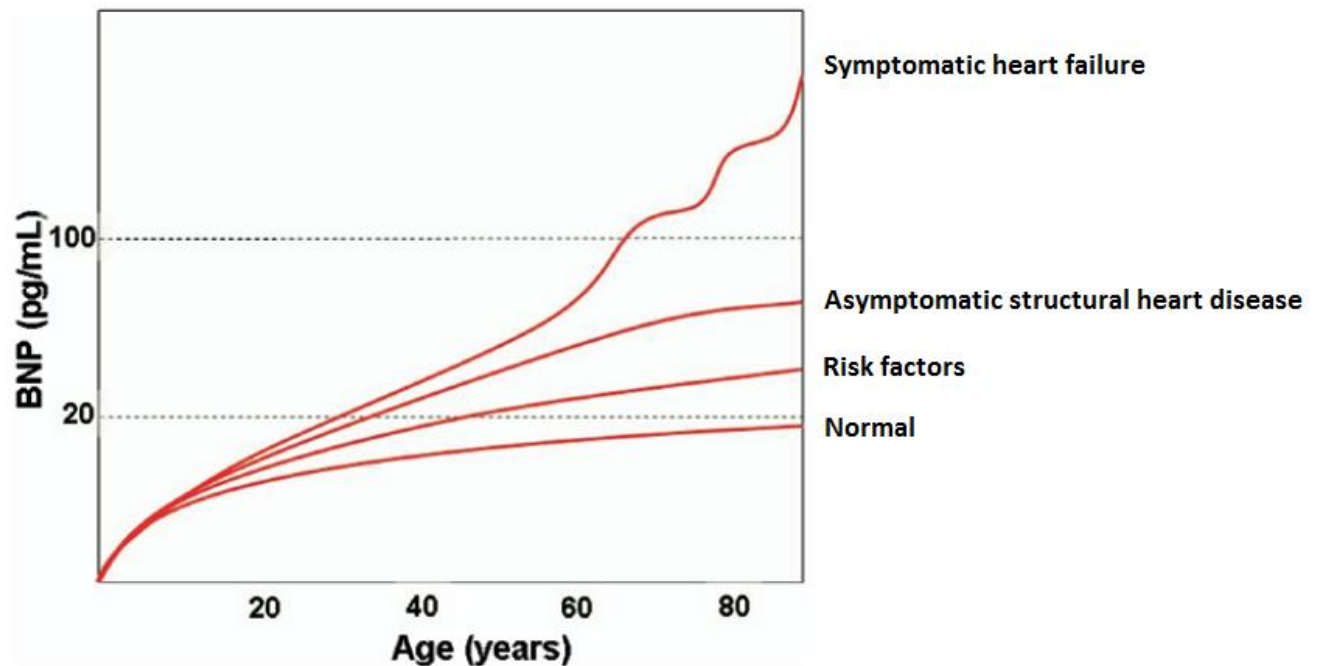
**Enzym bindt BNP op NP-receptor (NPR), knipt ring open en inactieveert peptide

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Enkele weetjes over (NT-pro)BNP**

- waarden stijgen mee met toename NYHA klasse
- waarden zijn hoger bij systolisch vgl diastolisch hartfalen



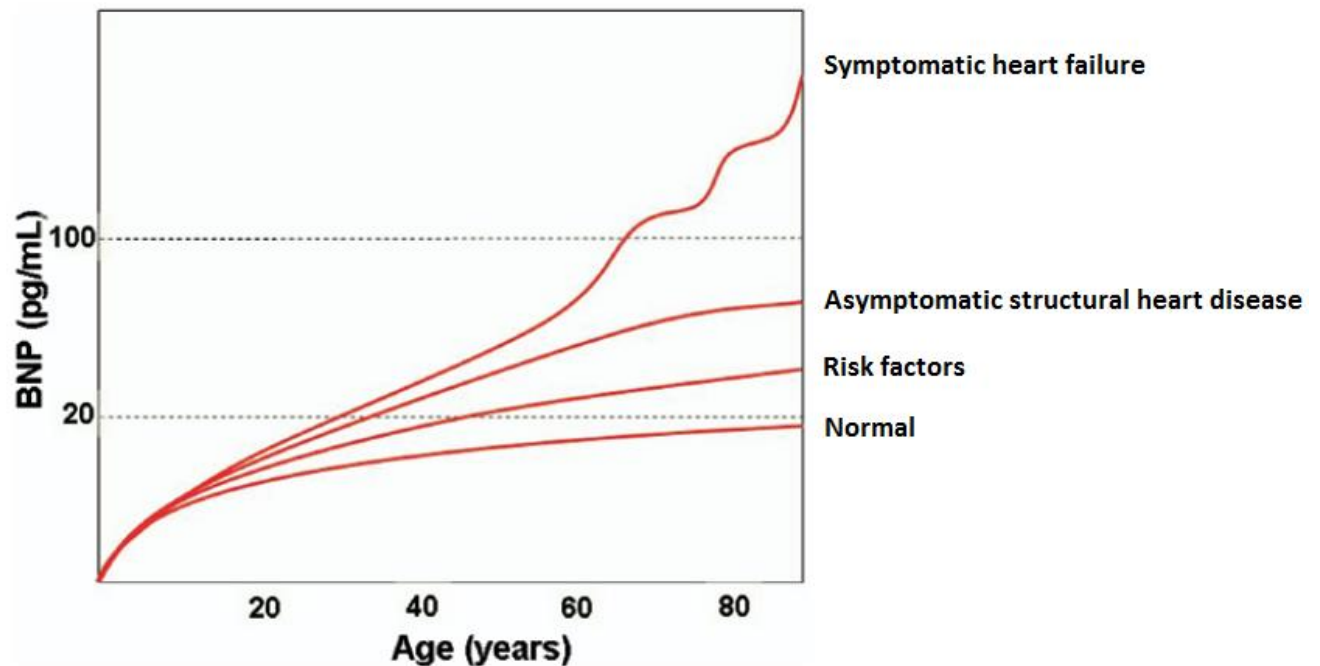
(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Enkele weetjes over (NT-pro)BNP**

- Cut off waarde

- Jong en gezond 90% heeft BNP: <25 NT-proBNP: <70
- Acut benauwd Normaal waarde BNP: <100 NT-proBNP: <300



(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Enkele weetjes over (NT-pro)BNP**

- Diagnostisch waarde

- Dyspnoeische patiënten op bv SEH
- Enkele studies

- *Breathing Not Properly*

- » *BNP cut off 100 was 90% sensitief en 76% specifiek*

NEJM 2002

- *ProBNP Investigation of Dyspnea in the ED*

- » *NT-proBNP <300 voorgesteld afkap punt om hartfalen uit te sluiten*

- » *Overigens hoger afkap punt bij oudere mensen voorgesteld*

AJC 2005

- **Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial**

- » *Acuut dyspnoeische patiënten*

- » *Leeftijd 50-75 jaar*

- » **Grijze zone**

AHJ 2006

BNP **100-500**

NT-proBNP **300-900**



(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **NT-proBNP in het Antonius ZH**
 - Hartfalen onwaarschijnlijk
 - <125 ng/L *bij geleidelijk ontstane klachten*
 - <300 ng/L *bij acuut ontstane klachten*
 - Hartfalen waarschijnlijk
 - >450 ng/L *0-50 jaar*
 - >900 ng/L *50-75 jaar*
 - >1800 ng/L *>75 jaar*



(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **(NT-pro)BNP hoger dan verwacht**

- Vals positief

- Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd

Algemeen
Hogere leeftijd
Vrouwelijk geslacht
Nierfunctie stoornis

- Etiologie

- Hogere prevalentie diastolisch dysfunctie
- Verminderde nierfunctie
- Minder NP receptoren waar endopeptidases aan kunnen binden (minder afbraak)

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP hoger dan verwacht

- Vals positief

- Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd

Algemeen
Hogere leeftijd
Vrouwelijk geslacht
Nierfunctie stoornis

- Etiologie

- Mogelijk estrogeen gerelateerd

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **(NT-pro)BNP hoger dan verwacht**

- Vals positief

- Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd

Algemeen
Hogere leeftijd
Vrouwelijk geslacht
Nierfunctie stoornis

- Etiologie

- Verminderde renale filtratie

- Van vooral NT-proBNP, echter deel BNP wordt ook renaal geklaard

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP hoger dan verwacht

- Vals positief

- Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd

Cardiaal
LV dysfunctie
Hartfalen in voorgeschiedenis
Acuut coronair syndroom
Atriumfibrilleren

- Etiologie

- Vooral diastolische dysfunctie geassocieerd met veranderde myocardial stretch
- BNP trial naar voren gekomen

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP hoger dan verwacht

- Vals positief

- Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd

Cardiaal
LV dysfunctie
Hartfalen in voorgeschiedenis
Acuut coronair syndroom
Atriumfibrilleren

- Etiologie

- Vooral gerelateerd aan mate van LV dysfunctie

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP hoger dan verwacht

- Vals positief

- Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd

Cardiaal
LV dysfunctie
Hartfalen in voorgeschiedenis
Acuut coronair syndroom
Atriumfibrilleren

- Etiologie

- Kwam ook naar voren uit BNP trial
- Meer myocardial stretch bij hoge frequenties
- Afwijkend contractiepatroon

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP hoger dan verwacht
 - Vals positief
 - Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd

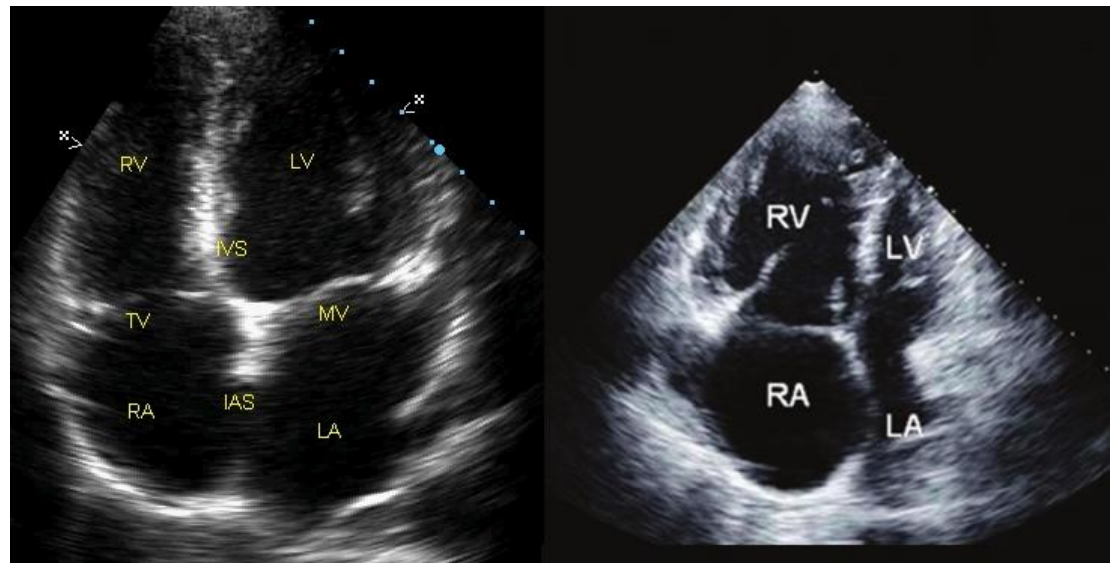
Pulmonaal
Acute Respiratory Distress Syndrome
Longziekten met secundair RV falen
Pulmonale Hypertensie

- Etiologie
 - Peptide afgifte uit RV agv RV dilatatie door DRUK overload
 - Vaak vallen de verhoogde waarden binnen de grijze zone
 - BNP 100-500 en NT-proBNP 300-900

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP hoger dan verwacht
 - Vals positief
 - Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd



– Etiologie

- Peptide afgifte uit RV agv RV dilatatie door **DRUK overload**
- Vaak vallen de verhoogde waarden binnen de grijze zone
 - BNP 100-500 en NT-proBNP 300-900

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **(NT-pro)BNP hoger dan verwacht**
 - Vals positief
 - Ofwel hoge waarde maar NIET cardiaal gedecompenseerd

High Output States
Sepsis
Cirroze
Hyperthyreoidie

- Etiologie
 - Afgifte endotoxinen en inflammatoire mediators
 - Hyperkinesie geeft wellicht myocardiaal stretch

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **(NT-pro)BNP lager dan verwacht**
 - Vals negatief
 - Ofwel lage waarde maar WEL cardiaal gedecompenseerd

Algemeen

Obesitas

- Etiologie
 - Mogelijk gerelateerd aan verhoogde concentratie van NP receptoren op adipositen
 - Waar endopeptidasen aan kunnen binden, en dus verhoogde afbraak van vooral BNP

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **(NT-pro)BNP lager dan verwacht**

- Vals negatief

- Ofwel lage waarde maar WEL cardiaal gedecompenseerd

Cardiaal
Acuut longoedeem <1 uur
(Acute) mitralisklep insufficiëntie of stenose
Hart tamponade
Pericarditis constrictiva

- Etiologie

- (NT-pro)BNP afgifte is afhankelijk van de novo synthese van het peptide
 - Pro-BNP licht dus niet opgeslagen in het hart
 - Productie Pro-BNP en omzetting naar (NT-pro)BNP duurt langer dan 1 uur

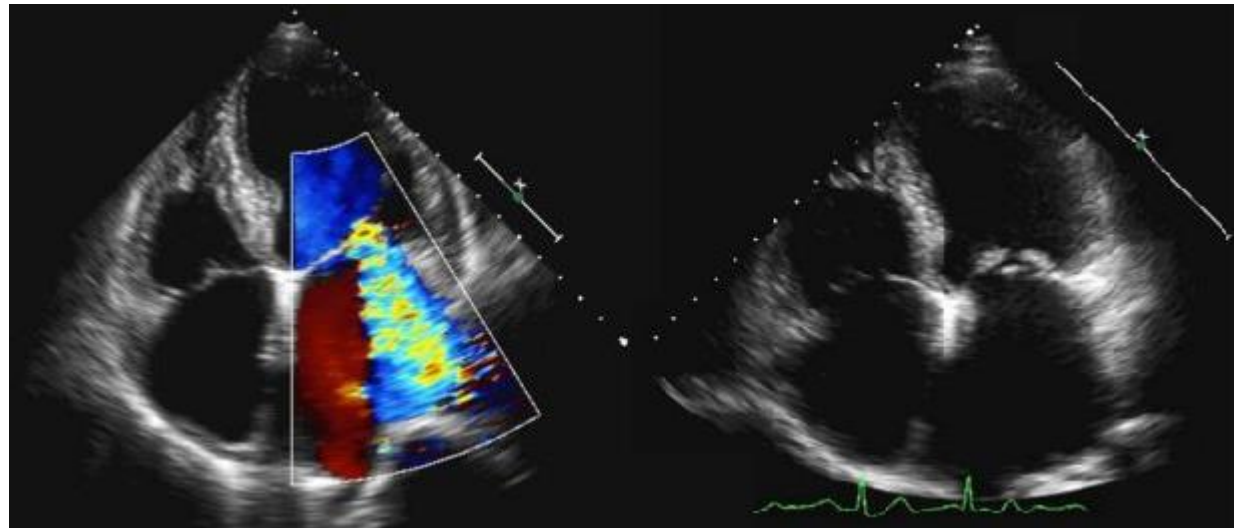
(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP lager dan verwacht

- Vals negatief

- Ofwel lage waarde maar WEL cardiaal gedecompenseerd



- Etiologie

- (NT-pro)BNP afgifte is afhankelijk van de novo synthese van het peptide
 - Pro-BNP licht dus niet opgeslagen in het hart
 - Productie Pro-BNP en omzetting naar (NT-pro)BNP duurt langer dan 1 uur

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP lager dan verwacht

- Vals negatief

- Ofwel lage waarde maar WEL cardiaal gedecompenseerd

Cardiaal
Acuut longoedeem
Acute mitralisklep insufficiëntie of stenose
Hart tamponade
Pericarditis constrictiva

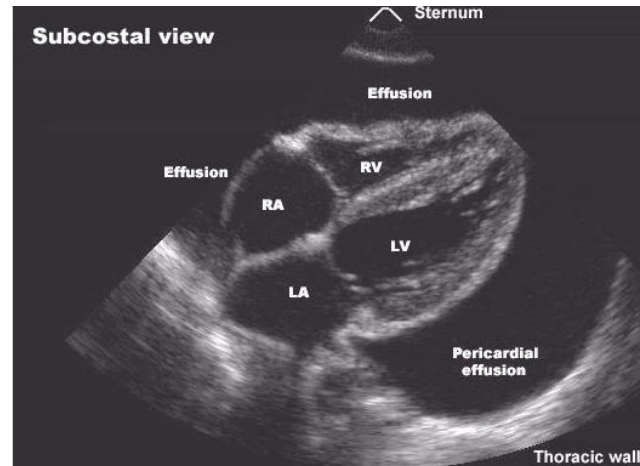
- Etiologie

- Op mechanische gronden geen myocardial stretch

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP lager dan verwacht
 - Vals negatief
 - Ofwel lage waarde maar WEL cardiaal gedecompenseerd



– Etiologie

- Op mechanische gronden geen myocardial stretch

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP lager dan verwacht

- Vals negatief

- Ofwel lage waarde maar WEL cardiaal gedecompenseerd

Cardiaal
Acuut longoedeem
Acute mitralisklep insufficiëntie of stenose
Hart tamponade
Pericarditis constrictiva

- Etiologie

- Op mechanische gronden geen myocardial stretch

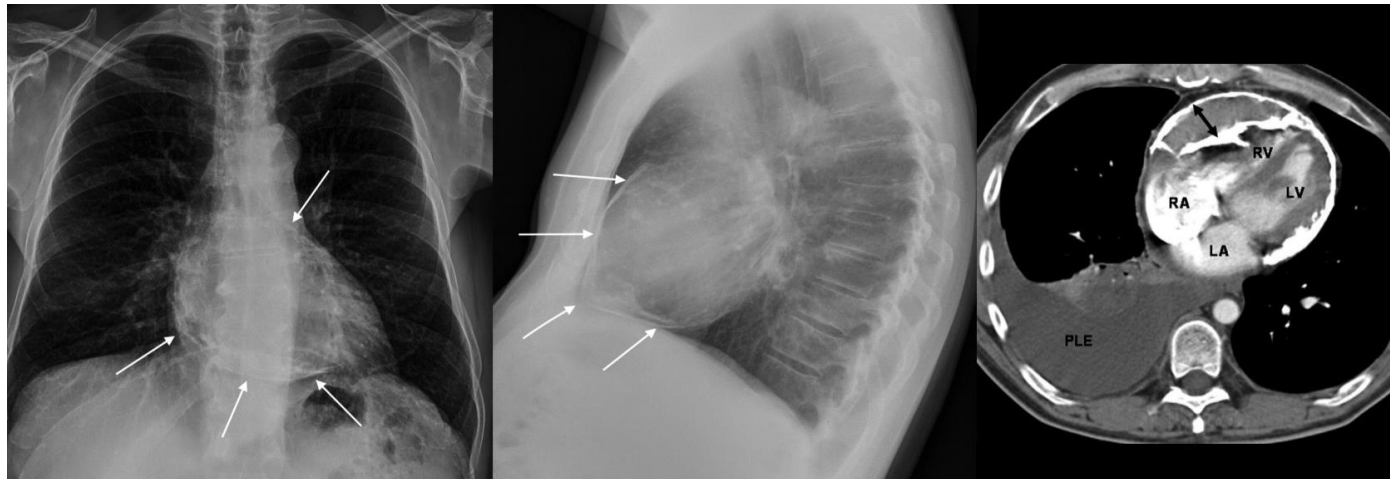
(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- (NT-pro)BNP lager dan verwacht

- Vals negatief

- Ofwel lage waarde maar WEL cardiaal gedecompenseerd



- Etiologie

- Op mechanische gronden geen myocardial stretch

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Casus**

- Patiënte 85 jaar
- Moet nog op mijn spreekuur komen.....
- Vragen
 - Is het NT-pro-BNP verhoogd?
 - Ja..... een beetje
 - Wat is de normaal waarde voor deze patiënte
 - >1800 hartfalen waarschijnlijk bij patiënten >75 jaar
 - Welke factoren verhogen het NT-proBNP
 - Hartfalen
 - Hogere leeftijd
 - Vrouwelijk geslacht
 - Atriumfibrilleren
 - Nierfunctie
 - Had huisarts niet al een diureticum moeten opstarten
 - Nee
 - Voegt de bepaling iets toe aan het beleid
 - Denk het niet, evt NT-proBNP herhalen na enkele weken SR

-Chemie		
<input type="checkbox"/> Natrium	142	
<input type="checkbox"/> Kalium	4.6	
<input type="checkbox"/> Kreatinine	80	
<input type="checkbox"/> eGFR CKD-EPI	58	L
<input type="checkbox"/> Gamma-GT		
<input type="checkbox"/> ALAT	35	H
<input type="checkbox"/> NT-pro-BNP	1962	H
<input type="checkbox"/> CRP	<1	
-Glucose & Lipiden		
<input type="checkbox"/> Nuchter		
<input type="checkbox"/> Triglyceride		
<input type="checkbox"/> Cholesterol		
<input type="checkbox"/> HDL-Chol		
<input type="checkbox"/> Chol/HDL		
<input type="checkbox"/> LDL-Chol		
<input type="checkbox"/> Hba1C		
<input type="checkbox"/> Gluc.grys.nu	6.7	H
-Hematologie		
<input type="checkbox"/> Bezinking	9	
<input type="checkbox"/> Hemoglobine	8.9	
<input type="checkbox"/> Erytrocyten	4.6	
<input type="checkbox"/> Hematocriet	0.43	
<input type="checkbox"/> MCV	93.7	
<input type="checkbox"/> RDW	13.7	
<input type="checkbox"/> Concl.Anemie	<Memo>	
<input type="checkbox"/> Trombocyten	265	
<input type="checkbox"/> Leucocyten	7.0	
<input type="checkbox"/> Neutrof.gran	4.5	
<input type="checkbox"/> Eosinof.gran	0.3	
<input type="checkbox"/> Basof.gran	0.0	
<input type="checkbox"/> Lymfocyten	1.4	
<input type="checkbox"/> Monocyten	0.8	
-Hormonen & tumormarkers		
<input type="checkbox"/> TSH	8.15	H
<input type="checkbox"/> TSH-d		
<input type="checkbox"/> FT4	18.0	

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **(NT-pro)BNP in het monitoren van (HF) therapie**
 - Verschaft prognostische informatie in hartfalen patiënten tav
 - *Ziekte progressie*
 - *Heropnames*
 - *Mortaliteit*
 - Op dit moment wordt er veel onderzoek verricht naar voorspellende waarde van de hoogte van het (NT-pro)BNP
 - *Bij opname van patiënten met decompensatio cordis*
 - *Ofwel (NT-pro)BNP hoogte in gedecompenseerde staat*
 - *Voor ontslag*
 - *Ofwel (NT-pro)BNP hoogte in (maximaal) gerecompenseerde staat*
 - » *'Dry weighth' of 'Steady state'*
 - *Het verschil tussen de hoogte van (NT-pro)BNP waarde bij opname en ontslag*

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **NT-pro)BNP in het monitoren van (HF) therapie**

- Prognostische waarde

- Enkele studies

- ***Bayes-Genis et al:***

EJ HF 2004

- » HF patiënten waarbij (NT-pro)BNP gedurende opname >50% daalt hebben betere prognose vgl (NT-pro)BNP daling 15%

- ***Bettencout et al:***

Circ 2004

- » Percentage-verandering van (NT-pro)BNP waarde heeft de beste prognostische waarden tov 'hospitalisation-free-survival', meer dan het absolute getal voor ontslag

- ***Kocio et al: (Optimize HF)***

Cir HF 2011

- » Ontslag BNP beste voorspeller van 1 jaar mortaliteit / heropname <1 jaar

- ***Januzzi et al:***

EJ HF 2010

- » Patiënt die daalt van bv 5000-2500 pg/mL heeft hoger risico dan patiënt die daalt van bv 500-400 pg/mL

(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Biomarkers in de toekomst**

- The **BIO**logy Study to **TA**ilored Treatment in **Chronic Heart Failure** (BIOSTAT-CHF)
- Hartfalen patiënten met suboptimale respons op hartfalen therapie
- Model ontwikkelen om therapie respons te voorspellen mbv
 - Demografische kenmerken
 - Biomarkers
 - Gen analyse
 - Eiwit analyse (proteomics)



[News](#) [The Consortium](#) [Partners](#) [Work Packages](#) [Funding](#) [BIOSTAT risk calculator](#) [Data entry](#)

U bent hier: [Home](#) » [News](#)

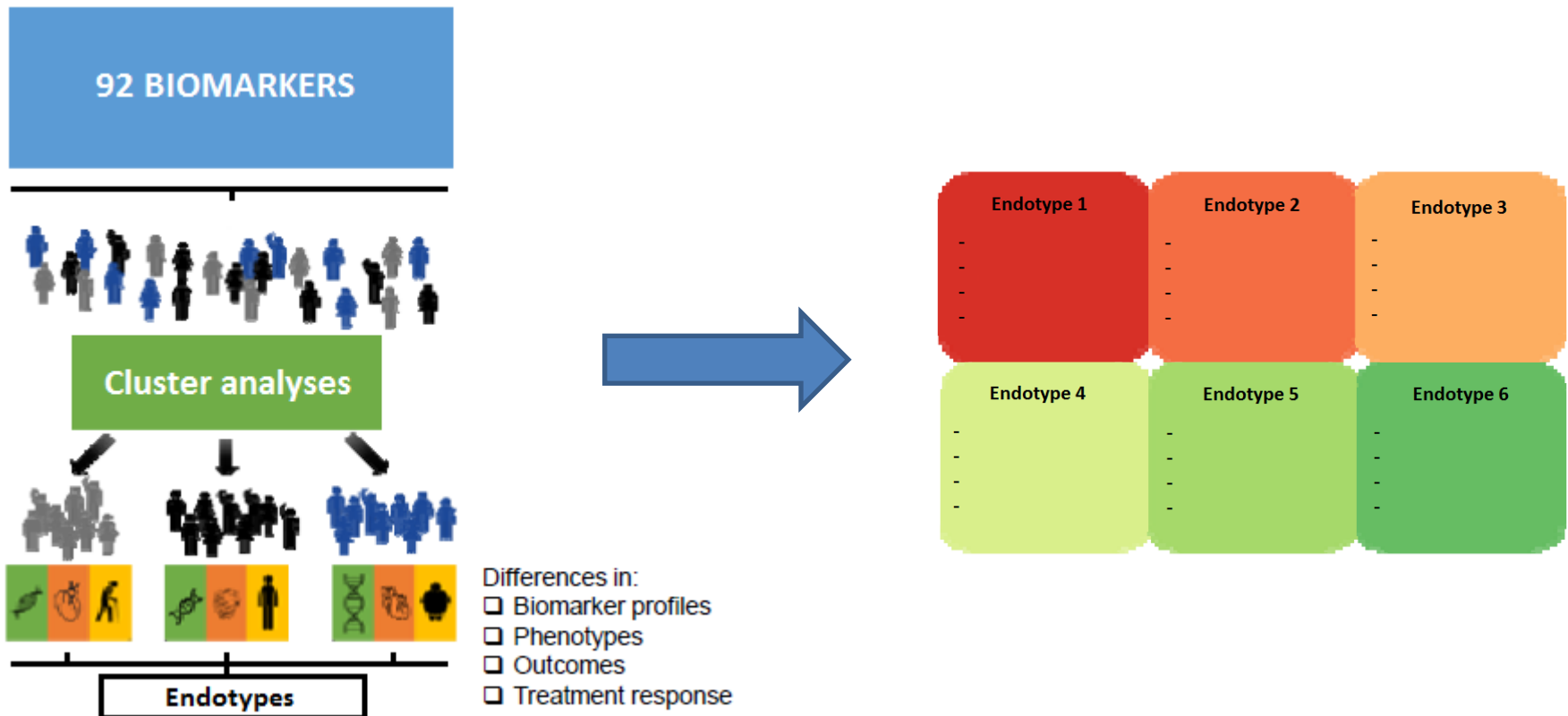


(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- **Biomarkers in de toekomst**

- Cluster analyses



(NT-pro)BNP

Wat moet ik ermee

- J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 765-772
- Circulation 2007;115: 949-52.
- J Am Coll Cardiol 2007 Dec 18;50(25):2357-68
- N Engl J Med 2008 May 15;358(20):2148-59.
- N Engl J Med 2002;347: 161–7
- Am J Cardiol 2005;95: 948–54
- Am Heart J 2006;151: 1006–11
- Eur J Heart Fail. 2004;6: 301–308
- Circulation. 2004;110: 2168–2174
- Circ Heart Fail 2011;4: 628-636
- Eur J Heart Fail 2010;12: 423–433
- Eur J Hear Fail. 2016 Jun;18(6): 716-26

