



Studi Profil Kadar NT-proBNP Sebagai Langkah Awal NT-ProBNP Guided Therapy pada Pasien Gagal Jantung Akut

Rieka Nurul Dwi Anggraeni¹, Wenny Putri Nilamsari^{2*}, Mochamad Yusuf Alsagaff³, Dinda Monika Nusantara Ratri²

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

³Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

*E-mail: wenny-p-n@ff.unair.ac.id

Abstrak

Selain digunakan sebagai indikator signifikan untuk diagnosis klinis gagal jantung akut, pemeriksaan NT-proBNP juga dapat membantu menentukan tingkat keparahan, memandu strategi pengobatan yang relevan, dan menilai prognosis penyakit jantung. Dari penelitian yang sudah ada sebelumnya diketahui penerapan NT-proBNP *guided therapy* dapat menurunkan kadar NT-proBNP selama perawatan $\geq 30\%$. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil kadar NT-ProBNP sebagai Langkah awal dalam NT-proBNP *guided therapy*. Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan di IGD Rumah Sakit Universitas Airlangga selama periode Juni-Agustus 2023 dengan kriteria inklusi pasien AHF (*Acute Heart Failure*) berusia ≥ 18 tahun dan didiagnosis AHF secara klinis dengan adanya satu gejala pada HF (dispnea, ortopnea, atau edema) dan satu tanda (rales, edema perifer, asites, atau kongesti vaskular paru pada radiografi dada). Pemeriksaan kadar NT-proBNP menggunakan prinsip *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) menggunakan metode *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMI). Analisis data secara deskriptif menunjukkan hasil bahwa dari 39 pasien yang masuk ke dalam kriteria inklusi, terdapat 32 sampel dengan profil kadar NT-proBNP meningkat ≥ 300 pg/mL.

Kata kunci: Gagal jantung akut, kadar NT-proBNP, NT-proBNP *guided therapy*

Abstract

In addition to being used as a significant indicator for the clinical diagnosis of acute heart failure, NT-proBNP examination can also help determine the severity, guide relevant treatment strategies, and assess the prognosis of heart disease. From previous research, it is known that the application of NT-proBNP *guided therapy* can reduce NT-proBNP levels during treatment by $\geq 30\%$. This study aims to analyze the profile of NT-ProBNP levels as an initial step in NT-proBNP *guided therapy*. This type of research is observational research with a cross sectional design. Sampling was carried out in the emergency room at Airlangga University Hospital during the period June-August 2023 with the inclusion criteria being AHF patients aged ≥ 18 years and clinically diagnosed with AHF with the presence of one symptom of HF (dyspnea, orthopnea, or edema) and one sign (rales, edema peripheral, ascites, or pulmonary vascular congestion on chest radiography). Examination of NT-proBNP levels using the *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) principle using the *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMI) method. Descriptive data analysis showed that the results of 39 patients who were included in the Inclusion criteria, there were 32 samples with a profile of NT-proBNP levels increasing ≥ 300 pg/mL.

Keywords: *Acute heart failure, NT-proBNP levels, NT-proBNP-guided therapy*

PENDAHULUAN

Gagal jantung atau *heart failure* (HF) merupakan sindrom klinis yang terdiri dari gejala kardinal (misalnya sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki, dan kelelahan) yang dapat disertai dengan tanda-tanda (misalnya peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru, dan edema

perifer) (McDonagh, *et al.*, 2021). Pada kondisi HF jantung tidak dapat memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh akibat adanya oleh kelainan struktural dan/atau fungsional jantung yang menyebabkan peningkatan tekanan intrakardiak yang seringkali disertai kongesti (Savarese & Lund, 2017; Berei, 2022). Gagal jantung akut atau AHF (*Acute*

Heart Failure) mengacu pada gejala atau tanda HF yang timbul secara cepat atau bertahap yang mengarah pada kunjungan ke unit gawat darurat atau rawat inap rumah sakit yang tidak direncanakan (McDonagh, *et al.*, 2021). Gagal jantung dekompensasi akut atau *Acute Decompensated Heart Failure* (ADHF) adalah bentuk paling umum dari AHF, terhitung 50-70% dari presentasi kejadian (Mullens, *et al.*, 2019).

Manifestasi klinis dari ADHF berupa dyspnea, orthopnea, edema ekstremitas bawah, asites, penambahan berat badan sedangkan manifestasi klinis dari DNHF berupa syok kardiogenik dan edema paru akut (Raffaello, *et al.*, 2021). Diagnosis ADHF didasarkan pada tanda dan gejala dan didukung oleh pemeriksaan penunjang yang sesuai, seperti EKG, rontgen dada, biomarker (*B-type natriuretic peptide* [BNP] atau *N-terminal proBNP* [NT-proBNP]), dan ekokardiografi Doppler (Meyer, 2022).

BNP dan NT-proBNP banyak digunakan sebagai indikator signifikan untuk diagnosis klinis gagal jantung dan disfungsi jantung (Rubattu, *et al.*, 2019). Menurut pedoman dari American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) dan European Society of Cardiology (ESC), BNP dan NT-proBNP dianggap sebagai biomarker yang paling berharga dan dapat diandalkan untuk mendiagnosis HF dan disfungsi jantung. Pemeriksaan BNP dan NT-proBNP juga dapat membantu menentukan tingkat keparahan, memandu strategi pengobatan yang relevan, dan menilai prognosis penyakit jantung (Cao, *et al.*, 2019). Penelitian-penelitian yang ada saat ini memberikan dorongan baru untuk NT-proBNP sebagai target yang untuk memandu terapi di rumah sakit karena mencerminkan dekongesti (pengurangan *preload*) dalam respon terukur biomarker terhadap beberapa terapi gagal jantung yang meningkatkan prognosis.

Penelitian PRIMA II oleh Stienen, *et al* (2017) membandingkan NT-proBNP

guided therapy yang menargetkan pengurangan >30% kadar NT-proBNP sejak masuk hingga keluar dari rumah sakit dengan terapi konvensional pada pasien AHF. Didapatkan hasil bahwa kelompok NT-proBNP *guided therapy* mencapai target NT-proBNP secara signifikan lebih tinggi pada dibandingkan dengan kelompok konvensional (80% berbanding 62%, $P=0,001$).

McLellan, *et al* pada tahun 2019 mempublikasikan tinjauan sistematis dan meta-analisis yang menggabungkan hasil dari studi-studi terkait penggunaan NP *guided therapy* memberikan hasil bahwa NP *guided therapy* berpotensi dalam dalam mengurangi risiko semua penyebab kematian sebesar 13% dan risiko hospitalisasi karena HF sebesar 20%. Bukti penelitian yang ada hingga saat ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan NT-proBNP *guided therapy* bermanfaat dalam mengurangi hospitalisasi karena penyakit gagal jantung dan risiko semua penyebab kematian meskipun masih belum cukup bukti berkualitas tinggi untuk membuat rekomendasi pasti mengenai penggunaan NT-proBNP *guided therapy* dalam praktik klinis. Berdasarkan latar belakang di atas, pada penelitian ini dilakukan untuk melihat profil kadar NT-proBNP pada pasien AHF sebagai langkah awal dalam penentuan terapi pasien untuk penerapan NT-proBNP *guided therapy*.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan pendekatan potong lintang atau *cross sectional* yang dilakukan secara prospektif. Penelitian dilakukan di IGD Rumah Sakit Universitas Airlangga selama periode Juni-Agustus 2023. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien berusia ≥ 18 tahun dan didiagnosis AHF dengan adanya satu gejala pada HF (dispnea, ortopnea, atau edema) dan satu tanda (rales, edema perifer, asites, atau kongesti vaskular paru pada radiografi

dada). Pasien dieksklusi jika sedang dalam kondisi hamil dan pasien dengan etiologi ACS yang membutuhkan tindakan revaskularisasi segera.

Pasien AHF yang masuk ke IGD Rumah Sakit Universitas Airlangga akan diambil sampel darahnya sebanyak 5 cc yang kemudian akan dipreparasi untuk mendapatkan sampel berupa serum yang kemudian diperiksa kadarnya dengan prinsip *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* menggunakan metode *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMI)*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan 39 pasien yang masuk ke dalam kriteria inklusi. Data demografi dan karakteristik sampel dalam penelitian ini diambil dari data rekam medis pasien yang didiagnosis mengalami AHF berdasarkan penilaian klinisi ketika pasien dirawat di IGD, hasil wawancara langsung dengan pasien dan keluarga, dan rekam medis selama pasien di rawat sampai pasien untuk melihat *length of stay (LOS)*. Data demografi dan karakteristik disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Demografi Pasien AHF

Karakteristik Pasien	Sampel (N=39)	N(%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	23	59
Perempuan	16	41
Usia		
18-64 tahun	30	76,9
≥ 65 tahun	9	23,1
Penyakit Penyerta		
Penyakit Jantung Koroner	9	23
HHD	5	12,8
Diabetes Melitus	13	33,3
Hipertensi	24	61,5
Gangguan Ginjal		
- GFR ≥ 90 ml/min/1,73m ²	7	17,9
- GFR 60-89 ml/min/1,73m ²	13	33,3
- GFR 45-59 ml/min/1,73m ²	7	17,9
- GFR 30-44 ml/min/1,73m ²	4	10,3
- GFR 15-29 90 ml/min/1,73m ²	6	15,4
- GFR ≤ 15 ml/min/1,73m ²	2	5,13
LOS		
<5 hari	10	25,6
≥ 5hari	29	74,4
Mean LOS (Min-Max)		5,41 (2-11) hari

Dari 39 sampel yang masuk dalam kriteria inklusi, terdapat 23 pasien (59%) laki-laki dan 16 pasien (41%) perempuan. Pada studi terkait demografi yang sudah

ada sebelumnya hal ini dapat dikaitkan bahwa laki-laki pada umumnya lebih rentan terhadap penyakit jantung karena adanya efek kardioprotektif estrogen terhadap

wanita. Selain itu pengaruh gaya hidup seperti merokok dapat meningkatkan kemungkinan laki-laki lebih besar dalam menderita penyakit jantung (Al Alawi, *et al.*, 2022).

Berdasarkan kelompok usianya, mayoritas pasien berusia dalam rentang 18-64 tahun (76,9%). Penelitian sebelumnya oleh Tromp, *et al* (2021) terkait analisis yang dikelompokkan berdasarkan kelompok umur menyebutkan bahwa hipertensi dikaitkan dengan risiko HF tiga kali lipat lebih tinggi di masa depan pada peserta muda (hazard ratio 3,02, CI 95% 2,10 hingga 4,34) dibandingkan dengan 1,4 kali lipat peningkatan risiko di kalangan peserta lanjut usia. Demikian pula, diabetes, merokok, dan infark miokard sebelumnya memberikan risiko yang lebih tinggi pada peserta yang lebih muda, sedangkan ukuran efek diabetes pada peserta lanjut usia jauh lebih kecil (HR 3,86, CI 95% 2,39 hingga 6,23) pada kelompok muda dibandingkan pada kelompok lanjut usia.

Penyakit penyerta terbanyak adalah gangguan ginjal dengan GFR 45-90 (69,1%), hipertensi pada 24 pasien (61,5%), dan diabetes melitus pada 13 pasien (33,3%). Dari studi-studi yang sudah ada sebelumnya diketahui bahwa HF, DM, dan CKD merupakan kondisi yang umum terjadi dan saling terkait. Sekitar 25%–40% pasien gagal jantung menderita DM, dan sekitar 40%–50% pasien gagal jantung menderita CKD. Baik DM maupun CKD

berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian HF. Selain itu, 40% penderita DM mengalami CKD, menjadikan DM sebagai penyebab utama gagal ginjal secara global (Vijay, *et al.*, 2022). Gabungan dari HF, DM, dan CKD dapat menyebabkan peningkatan risiko rawat inap dan kematian pada HF (Lawson, *et al.*, 2021).

Selama pengamatan, didapatkan rerata LOS pasien sebesar 5,41 hari dengan rentang 2-11 hari di mana proporsi pasien dengan LOS ≥ 5 hari lebih besar (74,4%) dibandingkan dengan pasien yang dirawat kurang dari 5 hari (25,6%). Durasi LOS atau lama perawatan pasien berkisar antara 2-11 hari dengan rata-rata LOS sebanyak 5,41 hari. Hal ini selaras dengan penelitian yang sudah ada sebelumnya yakni pasien HF di Asia menghabiskan waktu antara 5 hingga 12,5 hari perawatan di rumah sakit dengan tingkat rawat inap kembali 3%-15% dalam 30 hari (Reyes, *et al.*, 2016).

Manifestasi klinis sampel dilihat dari gejala yang nampak atau dirasakan oleh pasien ketika datang ke IGD untuk menilai kriteria pasien dapat didiagnosis AHF. Penilaian manifestasi klinis didapatkan berdasarkan hasil anamnesa oleh klinisi yang dikonfirmasi kembali oleh peneliti pada pasien dan keluarga pasien. Ortopnea dan dispnea saat beraktivitas ditanyakan secara langsung mengenai keluhan sesak yang pasien sebelum masuk ke IGD, kondisi edema ekstremitas dilihat dengan penilaian klinis secara visual. Manifestasi klinis sampel dapat dilihat dari Tabel 2.

Tabel 2. Manifestasi Klinis pada Pasien AHF

Manifestasi Klinis	N = 39	%
Ortopnea		
Ya	39	100
Tidak	0	0
Dispnea saat Beraktivitas		
Ya	39	100
Tidak	0	0
Bengkak pada Ekstremitas		
Ya	18	46,2

Tidak	21	53,9
-------	----	------

Keluhan utama pasien AHF yang masuk ke IGD adalah sesak terutama sesak saat berbaring dan saat beraktivitas. Dari 39 pasien yang didiagnosis secara klinis mengalami AHF seluruhnya mengeluhkan gejala ortopnea dan dispnea saat beraktivitas (100%) dengan keparahan sesak yang ringan hingga berat di mana pasien membutuhkan tambahan oksigen. Sebanyak 18 di antaranya mengalami bengkak pada ekstremitas bawah dan/atau ekstremitas atas (46,2%). Peningkatan volume cairan ekstraseluler menyebabkan peningkatan tekanan pengisian intrakardiak, mengakibatkan tanda dan gejala HF (edema, dispnea, ortopnea) yang biasa disebut dengan kongesti (Felker, *et al.*, 2020).

Adanya perbedaan keparahan manifestasi klinis yang diamati dapat dipengaruhi oleh waktu dari mulai awal gejala dirasakan hingga pasien datang ke IGD. Studi lain menunjukkan bahwa kemampuan pasien untuk mengenali,

menafsirkan dan menilai gejala gagal jantung yang memburuk masih terbatas. Keparahannya seperti dispnea, edema, dan ortopnea berhubungan dengan semakin besarnya keterlambatan perawatan. Keterlambatan pasien dalam mencari perawatan bervariasi dari jam hingga hari sejak timbulnya gejala hingga masuk rumah sakit. Identifikasi, toleransi, dan dekomposisi tanda dan gejala menyebabkan pasien tersebut mencari perawatan di rumah sakit dalam jangka waktu hingga tujuh hari (Born, *et al.*, 2019). Median waktu dari timbulnya tanda dan gejala sampai tiba di IGD adalah kelelahan dan edema 7 hari, ortopnea 5 hari, batuk 4 hari dan dispnea 3 hari.

Peningkatan NT-proBNP merupakan prediktor yang sensitif dan spesifik untuk diagnosis AHF. NT Pro BNP didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium menggunakan metode CMI. Hasil pemeriksaan NT-proBNP dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan NTproBNP pada Pasien AHF

Nilai NTproBNP	N = 39	%
≥ 300 pg/mL	32	82.05
< 300 pg/mL	3	7.69
Sampel rusak	4	10,2

Pada kasus AHF standar acuan peningkatan NT-Pro BNP yakni >300 pg/mL. ESC merekomendasikan bahwa semua pasien yang diduga mengalami AHF harus dilakukan pemeriksaan BNP atau NT-pro BNP untuk membantu mengidentifikasi AHF. Secara umum batas atas normal pada keadaan non akut untuk NT-proBNP adalah 125 pg/mL, sedangkan pada keadaan akut, nilai batas untuk NT-proBNP adalah 300 pg/mL (Cao, *et al.*, 2019). Dari data pemeriksaan NT-pro BNP yang diambil terjadi peningkatan kadar NT pro BNP ≥ 300 pg/mL pada 32 sampel.

Kadar NT-proBNP mempunyai rentang yang sangat luas karena dipengaruhi oleh umur. AHF dapat diprediksi dengan peningkatan NT Pro BNP ≥ 450 pg/mL pada pasien berusia < 50 tahun, ≥ 900 pg/mL pada pasien berusia 50-75 tahun, dan ≥ 1800 pg/mL pada pasien berusia > 75 tahun (Echouffo-Tcheugui, *et al.*, 2023). Usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, kreatinin yang lebih tinggi, dan AF secara signifikan dikaitkan dengan rasio NT pro BNP/BNP yang lebih tinggi (Rorth, *et al.*, 2020). NT pro BNP ini juga lebih tinggi pada kondisi takikardia

ventrikel kiri, kelebihan beban ventrikel kanan, iskemia miokard, hipoksemia, sirosis hati, sepsis, dan infeksi. NT pro BNP berguna dalam diagnosis dan prognosis gagal jantung dan dianggap sebagai biomarker standar emas pada gagal jantung yang serupa dengan BNP (Muscari, *et al.*, 2021).

Hasil pengukuran kadar NT-proBNP yang didapatkan dapat menjadi langkah awal dalam penentuan terapi pasien. Pada NT-proBNP *guided therapy*, selain pemberian terapi pasien sesuai dengan algoritma terapi pada AHF, pasien akan diberikan penyesuaian terapi lebih lanjut berdasarkan kadar NT-proBNP pasien terkait titrasi dosis inhibitor enzim pengonversi angiotensin [ACE], penghambat β , dan antagonis reseptor mineralokortikoid [MRAs], dan pemberian diuretik bila pasien masih merasa sesak untuk mencapai target pengurangan kadar NT-proBNP sebesar $\geq 30\%$ dari awal masuk hingga pasien keluar rumah sakit (Stienen, *et al.*, 2017). Studi lain dari GUIDE-IT mengarahkan penurunan kadar NT-proBNP dengan target NT-proBNP 1000 pg/mL (Felker, *et al.*, 2017).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa dari 39 pasien AHF, terdapat 32 pasien (82,05%) yang mengalami peningkatan kadar NT-proBNP saat masuk ke rumah sakit ≥ 300 pg/mL.

DAFTAR RUJUKAN

Al Alawi, A.M., Al Busaidi, I., Al Shibli, E., Al-Senaidi, A.R., Al Manwari, S., Al Busaidi, I., Muhanna, F. and Al Qassabi, A., 2022. Health outcomes after acute ischemic stroke: retrospective and survival analysis from Oman. *Annals of Saudi Medicine*, 42(4), pp.269-275. Born, M.C., Azzolin, K.D.O. and Souza, E.N.D., 2019. How long before hospital admission do the symptoms of heart failure decompensation arise?.

Revista Latino-Americana de Enfermagem, 27, p.e3119.

Cao, Z., Jia, Y. and Zhu, B., 2019. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *International journal of molecular sciences*, 20(8), p.1820.

Echouffo-Tcheugui, J.B., Zhang, S., McEvoy, J.W., Juraschek, S.P., Coresh, J., Christenson, R.H., Ndumele, C.E. and Selvin, E., 2023. Body Composition Measures and N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) in US Adults. *Clinical chemistry*, 69(8), pp.901-914. Felker, G. M. *et al.*, 2020. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*, Volume 75, pp. 1178-1195.

Felker, G.M., Anstrom, K.J., Adams, K.F., Ezekowitz, J.A., Fiuzat, M., Houston-Miller, N., Januzzi, J.L., Mark, D.B., Piña, I.L., Passmore, G. and Whellan, D.J., 2017. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *Jama*, 318(8), pp.713-720.

Lawson, C.A., Seidu, S., Zaccardi, F., McCann, G., Kadam, U.T., Davies, M.J., Lam, C.S., Heerspink, H.L. and Khunti, K., 2021. Outcome trends in people with heart failure, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in the UK over twenty years. *EClinicalMedicine*, 32.

McDonagh, T. *et al.*, 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC With the special contribution of the Heart Failure Association. *European Heart Journal*, 42(36), pp. 3599-3726.

McLellan, J., Bankhead, C.R., Oke, J.L., Hobbs, F.R., Taylor, C.J. and Perera, R., 2020. Natriuretic peptide-guided



- treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 25(1), pp.33-37.
- Meyer, T. E., 2022. *UpToDate*. [Online] Available at: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/3497> [Accessed 24 1 2023].
- Mullens, W. *et al.*, 2019. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, Issue doi:10.1002/ejhf.1369, pp. 1-18.
- Muscari, A., Bianchi, G., Forti, P., Magalotti, D., Pandolfi, P., Zoli, M. and Pianoro Study Group, 2021. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a possible surrogate of biological age in the elderly people. *Geroscience*, 43, pp.845-857.
- Raffaello, W. M. *et al.*, 2021. Clinical Characteristics of De Novo Heart Failure and Acute Decompensated Chronic Heart Failure: Are They Distinctive Phenotypes That Contribute to Different Outcomes?. *RADCLIFFE CARDIOLOGY*, Issue DOI: <https://doi.org/10.15420/cfr.2020.20>.
- Reyes, E. *et al.*, 2016. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. *International Journal of Cardiology*, Volume 223, pp. 163-167.
- Rørth, R., Jhund, P.S., Yilmaz, M.B., Kristensen, S.L., Welsh, P., Desai, A.S., Køber, L., Prescott, M.F., Rouleau, J.L., Solomon, S.D. and Swedberg, K., 2020. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, 13(2), p.e006541.
- Rubattu, S., Pagliaro, B., Pierelli, G., Santolamazza, C., Di Castro, S., Mennuni, S. and Volpe, M., 2014. Pathogenesis of target organ damage in hypertension: role of mitochondrial oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), pp.823-839.
- Savarese, G. & Lund, L., 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, Volume 1, pp. 7-11.
- Stienen, S., Salah, K., Moons, A.H., Bakx, A.L., van Pol, P., Kortz, R.M., Ferreira, J.P., Marques, I., Schroeder-Tanka, J.M., Keijer, J.T. and Bayés-Genis, A., 2018. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (can NT-ProBNP-guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions?). *Circulation*, 137(16), pp.1671-1683.
- Tromp, J., Paniagua, S.M., Lau, E.S., Allen, N.B., Blaha, M.J., Gansevoort, R.T., Hillege, H.L., Lee, D.E., Levy, D., Vasan, R.S. and Van Der Harst, P., 2021. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *Bmj*, 372.
- Vijay, K., Neuen, B.L. and Lerma, E.V., 2022. Heart failure in patients with diabetes and chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Cardiorenal Medicine*, 12(1), pp.1-10.