

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie (CBF)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hochsensitives kardiales Troponin T bei akutem Koronarsyndrom
und schwerer chronischer Nierenerkrankung

High-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome
and severe chronic kidney disease.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabian Jost-Brinkmann
aus Berlin (Deutschland)

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	5
1.1 Definition des akuten Koronarsyndroms	5
1.2 Definition der chronischen Nierenerkrankung	7
1.3 Chronische Nierenerkrankung als Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität ...	8
1.4 Diagnostische Herausforderungen bei chronischer Nierenerkrankung	8
1.5 Kardiale Troponine als Biomarker für den akuten Myokardinfarkt.....	9
1.5.1 Einfluss der chronischen Nierenerkrankung.....	11
1.5.2 Einfluss der Hämodialyse.....	12
1.5.3 Diagnostischer Stellenwert bei chronischer Nierenerkrankung	13
1.5.4 Prognostischer Stellenwert bei chronischer Nierenerkrankung	15
1.6 Ziele der Studie.....	16
2 Methodik.....	17
2.1 Studiendesign und Datenerhebung.....	17
2.2 Festlegung der klinischen Diagnose und der Indikation zur Koronarrevaskularisation	20
2.3 Klinische und labormedizinische Untersuchungen	21
2.4 Untersuchungsziele und klinische Endpunkte.....	22
2.5 Statistische Analyse	23
3. Ergebnisse	25
3.1 Studienkohorte und Patient*innencharakteristika.....	25
3.2 Hs-cTnT-Spiegel während serieller Messungen	28
3.2.1 Absolute Delta-hs-cTnT-Werte.....	30

3.3	Diagnostische Genauigkeit und optimierte hs-cTnT-Grenzwerte für die Diagnose NSTEMI-ACS mit Revaskularisationsbedarf.....	30
3.4	Prognostische Eigenschaften von hs-cTnT bei Patient*innen mit schwerer chronischer Nierenerkrankung.....	34
4.	Diskussion.....	39
4.1	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	39
4.2	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	42
4.3	Stärken und Limitationen der Studie	45
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	47
	Literaturverzeichnis.....	48
	Eidesstattliche Versicherung	61
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikation.....	62
	Auszug aus der Journal Summary List	63
	Druckexemplar der Publikation.....	66
	Lebenslauf.....	80
	Komplette Publikationsliste.....	83
	Danksagung	85

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Universelle Definitionen der Myokardschädigung und des Myokardinfarktes.....	5
Tabelle 2: GFR-Kategorien nach KIDIGO 2012.....	7
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika.....	26
Tabelle 4: Hs-cTnT-Werte während serieller Messungen bei Patient*innen mit schwerer CKD gemäß der Indikation zur Koronarrevaskularisation.....	28
Tabelle 5: Hs-cTnT-Werte während serieller Messungen bei Patient*innen mit und ohne CKD.....	29
Tabelle 6: Diagnostische Eigenschaften von hs-cTnT bei Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie bei Patient*innen mit schwerer CKD.....	31
Tabelle 7: Diagnostische Eigenschaften absoluter hs-cTnT-Veränderungen bei Patient*innen mit schwerer CKD.....	33
Tabelle 8: Verteilung unerwünschter Ereignisse gemäß der Indikation zur Koronarrevaskularisation nach einem Monat und nach einem Jahr.....	34
Tabelle 9: Verteilung unerwünschter Ereignisse gemäß der ROC-optimierten hs-cTnT Grenzwerte bei der Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie nach einem Monat und nach einem Jahr.....	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell für die Interpretation der Myokardschädigung.....	6
Abbildung 2: Flussdiagramm zum Auswahlprozess.....	18
Abbildung 3: Patient*innenselektion für die ROC-Analysen.....	19
Abbildung 4: Korrelationen zwischen glomerulärer Filtrationsrate und hs-cTnT-Konzentrationen bei Präsentation bei Patient*innen ohne Indikation zur Revaskularisation.....	29
Abbildung 5: Diagnostische Genauigkeit von hs-cTnT bei Patient*innen mit und ohne CKD.....	32
Abbildung 6: Diagnostische Genauigkeit von hs-cTnT bei Patient*innen mit schwerer CKD mit und ohne Dialysetherapie.....	32
Abbildung 7: Kaplan-Meier Analysen zu der Gesamtmortalität und MACE gemäß der ROC-optimierten hs-cTnT-Grenzwerte bei Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie bei Patient*innen mit schwerer CKD.....	36
Abbildung 8: Prädiktoren für unerwünschte Ereignisse bei Patient*innen mit schwerer CKD.....	37

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
AMI	akuter Myokardinfarkt (acute myocardial infarction)
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve)
CABG	Koronararterien-Bypass-Operation (coronary artery bypass graft)
CKD	chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CKD-EPI-Formel	Formel zur Berechnung der eGFR (chronic kidney disease-epidemiology collaboration formula)
CKD G5D	Nierenversagen mit Dialysetherapie
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
AKI	akutes Nierenversagen (acute kidney injury)
cTn	kardiales Troponin (cardiac troponin)
cTnT	kardiales Troponin T
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
h	Stunde (v. lat. hora)
hs-cTn	hochsensitives kardiales Troponin (high-sensitivity cardiac troponin)
hs-cTnT	hochsensitives kardiales Troponin T (high-sensitivity cardiac troponin T)
hs-cTnT-Max.	hs-cTnT-Maximalwert vor der Koronarangiographie
IAP	instabile Angina pectoris
IQA	Interquartilsabstand

kDa	Kilodalton
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mL/min/1,73 m ²	mL pro Minute bezogen auf 1,73 m ² Körperoberfläche
MACE	schwere kardiovaskuläre Komplikation (major adverse cardiovascular event)
MI	Myokardinfarkt
ng/L	Nanogramm pro Liter
NPV	negativer prädiktiver Wert
NSTE-ACS	akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (non-ST-elevation acute coronary syndrome)
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (non-ST-segment elevation myocardial infarction)
ORW	oberer Referenzwert
PCI	perkutane Koronarintervention
PPV	positiver prädiktiver Wert
ROC-Kurve	Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating characteristic curve)
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt (ST-segment elevation myocardial infarction)

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel: Patient*innen mit schwerer chronischer Nierenerkrankung (CKD G4-G5D) haben ein hohes Risiko, einen akuten Myokardinfarkt (AMI) zu erleiden und weisen eine schlechtere Prognose nach AMI auf. Hochsensitive kardiale Troponine (hs-cTn) sind die Biomarker der Wahl für die Diagnose AMI. Patient*innen mit schwerer CKD weisen jedoch meist chronisch erhöhte hs-cTn-Werte oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes (ORW) auf, sodass der klinische Nutzen der hs-cTn-Assays Gegenstand aktueller Diskussionen ist. Die Ermittlung optimierter hs-cTnT-Grenzwerte für diese Hochrisikopopulation bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS), könnte dazu beitragen, Patient*innen mit akutem Revaskularisationsbedarf zu identifizieren, eine frühe evidenzbasierte Therapie einzuleiten und unnötige Risiken zu vermeiden.

Methoden: Diese Beobachtungsstudie umfasst Patient*innen aus drei tertiären Herzkreislaufzentren in Berlin. Von 11.912 Patient*innen, die zwischen 2012 und 2017 bei Verdacht auf NSTEMI-ACS einer Koronarangiographie unterzogen wurden, wiesen 325 (3 %) eine schwere CKD auf. Von diesen wurden 290 mit verfügbarer hs-cTnT-Messung eingeschlossen. 300 gematchte Patient*innen mit normaler Nierenfunktion ($eGFR > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), die im Rahmen eines vermuteten NSTEMI-ACS koronarangiographiert wurden, dienten als Kontrollkohorte. Die endgültige Diagnose und die Indikation zur Koronarrevaskularisation wurden a posteriori von zwei unabhängigen Kardiolog*innen unter Verwendung aller verfügbaren Informationen festgelegt.

Ergebnisse: In der Studienkohorte mit schwerer CKD wiesen 222 (76 %) Patient*innen ein NSTEMI-ACS mit Revaskularisationsbedarf auf. Die diagnostische Genauigkeit bei Präsentation, quantifiziert durch die Fläche unter ROC-Kurve, war hoch (AUC, 0,81 [95 % Konfidenzintervall, 0,75-0,87]). Die AUCs bei Patient*innen mit versus ohne CKD-G5D sowie bei Patient*innen mit schwerer CKD versus nierengesunden Kontrollen waren vergleichbar. Der ROC-optimierte hs-cTnT-Cut-off-Wert bei Präsentation war viermal höher als die 99. Perzentile ORW. Durch die Kombination der ROC-optimierten hs-cTnT-Grenzwerte bei Präsentation und für die absoluten 3-Stunden-Veränderungen stieg die Sensitivität auf 98 %, PPV und NPV verbesserten sich auf 93 % bzw. 86 %. Nach einem Jahr Nachbeobachtungszeit war der ROC-abgeleitete hs-cTnT-Grenzwert bei Präsentation ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, den AMI und die schwere kardiovaskuläre Komplikation (MACE).

Schlussfolgerungen: Das hs-cTnT-Assay bewahrte seine hohe diagnostische und prognostische Aussagekraft bei Patient*innen mit schwerer CKD und Verdacht auf NSTEMI-ACS. Höhere Cut-off-Werte in Kombination mit frühen absoluten Veränderungen verbesserten die diagnostische Genauigkeit in dieser Hochrisikopopulation. Die Umsetzung in angepasste Triage-Algorithmen in Abhängigkeit vom CKD-Schweregrad erscheint vielversprechend.

Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

Abstract

Background and Aim: Patients with severe chronic kidney disease (CKD G4-G5D), defined as estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m², are at high risk of acute myocardial infarction (AMI) and have a worse prognosis after AMI. High-sensitivity cardiac troponins (hs-cTn) are the biomarkers of choice for the diagnosis of AMI. However, patients with severe CKD usually have chronically elevated hs-cTn levels above the 99th percentile, making the clinical utility of the hs-cTn assays a matter of ongoing debate. The identification of optimized hs-cTnT cutoff levels for this high-risk population in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) could help to identify patients in need of acute revascularization, initiate early evidence-based therapy and avoid unnecessary risks for this vulnerable patient group.

Methods: This observational study includes patients from three tertiary cardiovascular centres in Berlin. 11,912 patients underwent coronary angiography for suspected NSTEMI-ACS between 2012 and 2017. Of these, 290 patients with severe CKD and available hs-cTnT measurement were included. 300 matched patients with normal renal function (eGFR > 60 mL/min/1.73 m²) undergoing coronary angiography for suspected NSTEMI-ACS served as a control cohort. The final diagnosis and indication for coronary revascularization were determined a posteriori by 2 independent cardiologists using all available information, including the coronary angiogram.

Results: In the study cohort with severe CKD, 222 (76 %) patients had NSTEMI-ACS with need for revascularization. Diagnostic accuracy at presentation, quantified by area under ROC curve, was high (AUC, 0.81 [95 % confidence interval, 0.75-0.87]). The AUCs in patients with versus without CKD-G5D and in patients with severe CKD versus healthy controls were similar. The ROC-optimized cutoff value for hs-cTnT at presentation was four times higher than the 99th percentile. By combining the ROC-optimized cutoff levels for hs-cTnT at presentation and absolute 3-hour changes, sensitivity increased to 98 %, PPV and NPV improved to 93 % and 86 %, respectively. After one year of follow-up, the ROC-derived hs-cTnT threshold at presentation was an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality, AMI and major adverse cardiovascular events (MACE).

Conclusions: The hs-cTnT assay maintained its high diagnostic and prognostic performance in patients with severe CKD and suspected ACS. Higher cutoff values in combination with early absolute changes improved diagnostic accuracy in this high-risk population. The implementation in adapted triage algorithms depending on CKD severity seems promising.

Modified according to Alushi et al. 2021¹.

1 Einleitung

1.1 Definition des akuten Koronarsyndroms

Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt einen Sammelbegriff für thorakale Beschwerden oder Brustschmerz-Äquivalente dar, die auf eine myokardiale Ischämie zurückzuführen sind. Die weitere Einteilung erfolgt auf Grundlage des Elektrokardiogramms (EKG) in ACS mit und ohne ST-Strecken-Hebung (STE-ACS versus NSTEMI-ACS). Während die überwiegende Mehrheit der Patient*innen mit STE-ACS einen ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) entwickelt, umfasst die Arbeitsdiagnose NSTEMI-ACS neben dem Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) auch die instabile Angina pectoris (IAP) ohne nachweisbare Myokardschädigung beziehungsweise mit normwertigen kardialen Biomarkern. Der Akute Myokardinfarkt (AMI) wird als Kardiomyozyten-Nekrose im klinischen Kontext einer akuten Myokardischämie definiert und erfordert den laborchemischen Nachweis einer akuten Myokardschädigung, gekennzeichnet durch einen Anstieg und/oder Abfall eines kardialen Biomarkers (vorzugsweise kardiales Troponin [cTn]) mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzwerts (ORW; Tabelle 1 und Abbildung 1).

Tabelle 1: Universelle Definitionen der Myokardschädigung und des Myokardinfarktes

Kriterien für die Myokardschädigung:

1. Mindestens ein cTn-Wert oberhalb der 99. Perzentile ORW

Kriterien für die akute Myokardschädigung:

1. Mindestens ein cTn-Wert oberhalb der 99. Perzentile ORW **und**
2. Signifikanter Anstieg und/oder Abfallen von cTn-Werten

Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt (MI Typ 1, 2 und 3):

1. Vorliegen einer akuten Myokardschädigung **und**
2. Klinischer Nachweis einer akuten Myokardischämie (mindestens eines der folgenden Kriterien):
 - Symptome einer Myokardischämie
 - Neue ischämische Veränderungen im EKG
 - Entstehung pathologischer Q-Zacken
 - Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind
 - Nachweis eines koronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie (nicht für MI Typen 2 oder 3)

cTn, kardiales Troponin; EKG, Elektrokardiogramm; ORW, oberer Referenzwert. Modifiziert nach Thygesen et al., 2018².

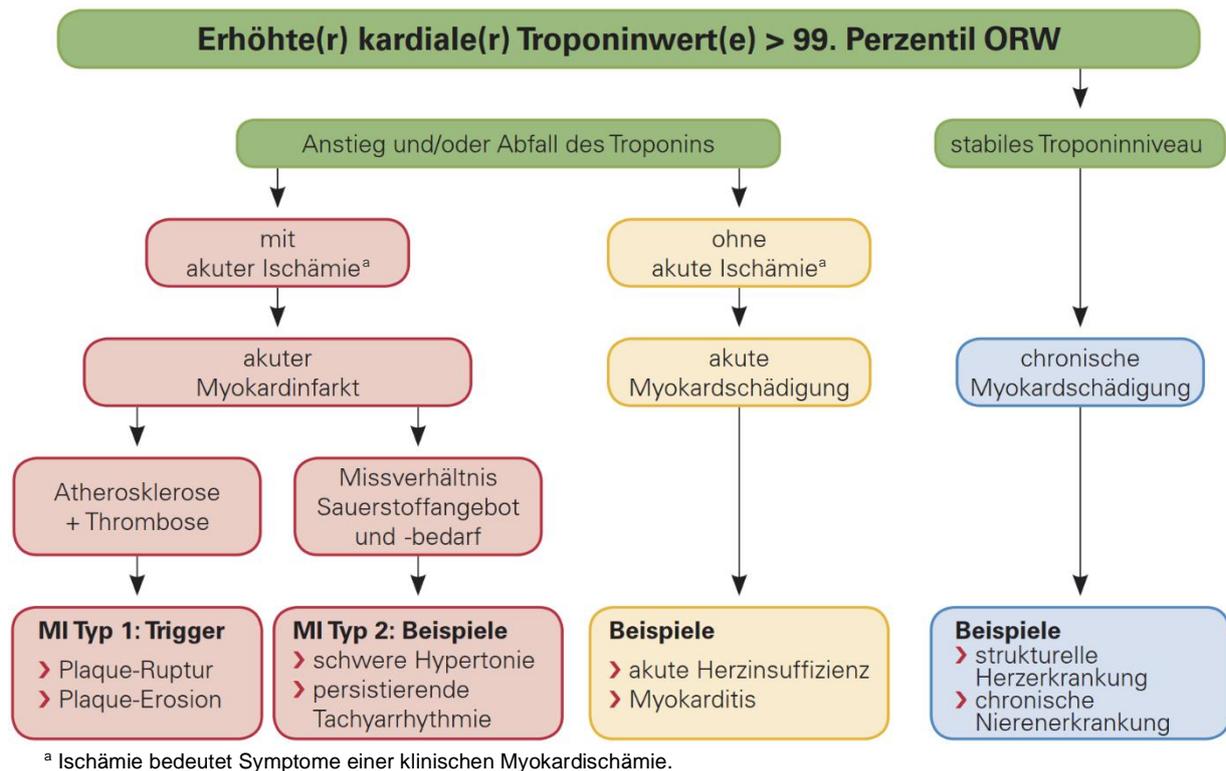


Abbildung 1: Modell für die Interpretation der Myokardschädigung. Modifiziert nach Thygesen et al. 2018².

Der AMI lässt sich in fünf verschiedene Myokardinfarkt-Typen untergliedern^{2, 3}. Der Myokardinfarkt Typ 1 wird durch ein akutes atherothrombotisches koronares Ereignis mit daraus resultierendem vermindertem Blutfluss und Myokardischämie verursacht (Ruptur, Ulzeration, Erosion oder Dissektion einer atherosklerotischen Plaque mit Ausbildung eines intraluminalen Thrombus in einer oder mehreren Koronararterien). Der MI Typ 2 stellt eine heterogene Entität dar, bei der ein Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot (erniedrigt zum Beispiel durch Hypotension/Schock, schwere Anämie, Hypoxämie, schwere Bradyarrhythmien, Koronarspasmen) und Sauerstoffbedarf (erhöht zum Beispiel durch hypertensive Krisen, Tachyarrhythmien, Sepsis) in Abwesenheit einer akuten Artherothrombose besteht. Die aktuelle universelle Definition des Myokardinfarktes unterscheidet weiterhin zwischen dem MI Typ 3 (MI mit Todesfolge ohne verfügbare Biomarker-Werte) sowie dem MI Typ 4 und Typ 5 (im Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention [PCI] beziehungsweise einer koronaren Bypass-Operation [CABG]). Aufgrund des regulären cTn-Anstiegs nach einer interventionellen oder operativen Koronarintervention unterscheidet sich die Definition beim MI Typ 4 und Typ 5 hinsichtlich der cTn-Grenzwerte. Nicht-ischämische Myokardschädigungen können durch zahlreiche kardiale Erkrankungen, wie beispielsweise Herzinsuffizienz und Myokarditis,

oder durch nicht-kardiale Ursachen, wie etwa chronische Nierenerkrankungen (CKD) oder Apoplex, verursacht werden⁴⁻⁶.

Die ischämische Herzerkrankung stellt mit 16 % die Haupttodesursache weltweit dar⁷. In Deutschland waren im Jahr 2020 mehr als ein Drittel aller Sterbefälle auf Herz-/Kreislaufkrankungen, vor allem ischämische Herzkrankheiten und Myokardinfarkte, zurückzuführen⁸. Beim ACS ist die schnelle und exakte Identifizierung von Patient*innen, die eine Koronarrevaskularisation benötigen, entscheidend, um eine frühe evidenzbasierte Therapie einzuleiten, ohne unnötige Schäden zu verursachen^{2, 3, 9}. Im Rahmen der Erstbeurteilung werden die Befunde mit geringer und/oder hoher Wahrscheinlichkeit aus der klinischen Präsentation (Vitalzeichen, typische oder atypischen Angina pectoris), dem 12-Kanal-EKG und der cTn-Konzentration bei Präsentation integriert. In einem triagierenden Algorithmus erfolgt dann entweder der Ausschluss des AMIs mit entsprechender Differentialdiagnostik, die frühzeitige Indikation zur Herzkatheteruntersuchung oder die serielle cTn-Bestimmung mit möglicherweise ergänzender nicht invasiver Ischämiediagnostik.

1.2 Definition der chronischen Nierenerkrankung

Die internationale Organisation KIDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definiert die CKD als strukturelle oder funktionelle Nierenanomalie über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten mit Auswirkungen auf die Gesundheit. Die Klassifizierung erfolgt basierend auf Ätiologie, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) und Albuminurie-Schweregrad. Anhand der eGFR werden fünf funktionelle Kategorien G1 bis G5 unterschieden (Tabelle 2)^{10, 11}. Ungefähr jede zehnte Person weltweit leidet unter einer CKD und die Prävalenz steigt kontinuierlich an¹²⁻¹⁵.

Tabelle 2: GFR-Kategorien nach KIDIGO 2012

GFR Kategorien (mL/min/1,73 m ²) Beschreibung und Intervall	G1	Normal bis erhöht	≥ 90
	G2	Geringfügig reduziert	60-89
	G3a	Moderat reduziert	45-59
	G3b	Moderat reduziert	30-44
	G4	Stark reduziert	15-29
	G5	Nierenversagen	< 15 oder durch Dialyse behandelt (G5D)

GFR, glomeruläre Filtrationsrate. Modifiziert nach Stevens et al., 2013¹⁶.

1.3 Chronische Nierenerkrankung als Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität

Patient*innen mit CKD weisen bekanntermaßen ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, inklusive koronarer Herzkrankheit (KHK), ACS und kardiovaskulärer Mortalität auf^{11, 12, 15, 17-22}. In dem jährlichen Datenbericht des United States Renal Data Systems (USRDS) weisen Patient*innen mit CKD eine viermal höhere Prävalenz an Herzinsuffizienz und AMI im Vergleich zu der nierengesunden Population auf¹⁴. Darüber hinaus korreliert das kardiovaskuläre Risiko mit dem Schweregrad der Nierenerkrankung und ist am höchsten bei Patient*innen mit dialysepflichtigem Nierenversagen (CKD G5D)^{17, 19, 21}. In einer Subanalyse der prospektiv randomisierten Hämodialyse-Studie (HEMO) mit 1846 chronischen Dialysepatient*innen in den USA wiesen 80 % aller Patient*innen eine kardiale Grunderkrankung auf. Das akute Koronarsyndrom (ACS) war mit 42,7 % die Hauptursache aller Hospitalisierungen²³. Im Vergleich zur geschlechts- und altersgleichen Allgemeinbevölkerung ist die kardiovaskuläre Mortalität bei Patient*innen mit CKD G5D zehn bis dreißig Mal höher^{12, 24, 25} und kardiale Ereignisse stellen mit knapp 50 % die mit Abstand häufigste Todesursache dar^{23, 26}.

In der Notaufnahme stellt die Kombination aus ACS und CKD ein häufiges Problem dar. So weist fast ein Drittel der Patient*innen, die sich mit einem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) und mehr als 40 % der Patient*innen, die sich mit einem NSTEMI in der Rettungsstelle vorstellen, eine CKD auf²⁷. Zudem ist in dieser Population die Prävalenz und somit auch die Vortestwahrscheinlichkeit eines NSTEMI bei Patient*innen, die mit Verdacht auf ACS in die Notaufnahme kommen, umso höher, je niedriger die eGFR ist. In der Subgruppe mit einer eGFR < 30 mL/min/1,73 m² war bei 46 % der Betroffenen ein NSTEMI nachweisbar²⁸.

1.4 Diagnostische Herausforderungen bei chronischer Nierenerkrankung

Die frühzeitige Diagnose und Therapie eines NSTEMI stellt in der nierenerkrankten Population eine große Herausforderung dar. Oftmals präsentieren sich Patient*innen nicht mit einer typischen Angina pectoris, sondern gehäuft mit atypischen Symptomen wie isolierter Dyspnoe, Fatigue, Synkope oder Nausea. Hierbei korreliert die Angina pectoris-Prävalenz invers mit dem Schweregrad der CKD²⁹⁻³². Im Rahmen eines AMIs berichteten lediglich etwa 40 % der Patient*innen mit CKD G3 oder höher über Brust-, Arm-, Schulter-

oder Nackenschmerzen, verglichen mit 70 % der Patient*innen mit normaler Nierenfunktion^{21, 32}. Gleichzeitig sind bei chronisch Nierenkranken aufgrund der hohen kardiovaskulären Komorbidität und der häufig bestehenden linksventrikulären Hypertrophie EKG-Auffälligkeiten wie ST-Streckens-Senkungen oder T-Wellen-Negativierungen vermehrt in Abwesenheit eines AMIs anzutreffen^{33, 34}. Diese unspezifischen EKG-Veränderungen können einen AMI sowohl imitieren als auch maskieren, wodurch die Aussagekraft des EKGs erheblich eingeschränkt ist. Zudem entwickeln Patient*innen mit CKD öfter unerwünschte Nebenwirkungen im Rahmen der medikamentösen (vor allem Blutungsereignisse unter Antikoagulation und doppelter Thrombozytenaggregationshemmung), der chirurgischen und der interventionellen Therapie. Insbesondere die kontrastmittelinduzierte Nephropathie nach Koronarangiographien und Koronarinterventionen stellt ein relevantes Risiko dar^{33, 35}. Infolgedessen erhalten Patient*innen mit CKD, insbesondere solche mit schwerer CKD G4-G5, seltener eine frühe leitliniengerechte Therapie und weisen vermutlich auch dadurch bedingt eine schlechtere Prognose nach einem AMI auf^{27, 36, 37}. Vor allem die Koronarangiographie wird im Zusammenhang mit NSTEMI bei Patient*innen mit CKD zu selten durchgeführt^{9, 37-40}.

1.5 Kardiale Troponine als Biomarker für den akuten Myokardinfarkt

Aufgrund der zuvor geschilderten Problematik ist man bei der Diagnosestellung eines NSTEMI bei Patient*innen mit schwerer CKD in hohem Maße auf kardiale Biomarker angewiesen. Herzspezifische Biomarker, wie das hochsensitive kardiale Troponin T (hs-cTnT) und I (hs-cTnI), bilden einen Grundbaustein in der AMI-Definition und sind die Biomarker der Wahl zur Detektion einer Myokardschädigung, unabhängig von der Nierenfunktion^{2, 3, 33}.

Kurz zusammengefasst, handelt es sich beim kardialen Troponin um einen aus drei regulatorischen Proteinen/Untereinheiten (Troponin C, Troponin I und Troponin T) bestehenden Komplex, der an das Tropomyosin auf dem Aktinfilament innerhalb des kardialen Sarkomers gebunden ist. Im Ruhezustand der kardialen Myozyten blockiert der Troponin-Tropomyosin-Komplex die hochaffine Bindungsstelle für das Myosin auf dem Aktinfilament. Durch ein Aktionspotential erfolgt die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum. Dies führt zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Die Bindung von Ca^{2+} an die Troponin-C-Untereinheit führt zu einer Konformationsänderung

des Troponins mit Umlagerung des Tropomyosins und Freigabe der hochaffinen Bindungsstellen am Aktin. Dies ermöglicht die Bindung von Myosin an das Aktin und somit die Myozytenkontraktion⁴¹. Während das Troponin C im Skelett- und Herzmuskel baugleich synthetisiert wird, gibt es für die Troponine T und I Kardiomyozyten-spezifische Isoformen, die von unterschiedlichen Genen kodiert werden und aufgrund ihrer hohen Spezifität als kardiale Troponine (cTn) bekannt sind. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass immunreaktive Proteine (zum Beispiel neu exprimierte TnT-Isoformen der Skelettmuskulatur) bei einem kleinen Anteil von neuromuskulären Erkrankungen mit cTnT-Assays kreuzreagieren können^{42, 43}. 92-95 % des zellulären Troponins liegt als Troponin-Tropomyosin-Komplex innerhalb des Sarkomers vor, während die anderen 5-8 % sich ungebunden im Zytoplasma der Kardiomyozyten befinden^{41, 44, 45}. Es wird vermutet, dass diese freien zytoplasmatischen Troponine beispielsweise im Rahmen einer myofibrillären Dehnung mit erhöhter Membranpermeabilität oder nach einer transienten Ischämie kurzzeitig in die Zirkulation freigesetzt werden⁴⁶⁻⁴⁸. Im Gegensatz dazu wird bei einer akuten Myokardschädigung mit Zelltod das im Sarkomer strukturell gebundene Troponin sukzessive im Zuge der Nekrose mit cTnT-Degradierung freigesetzt, was zu einer nachhaltigeren Troponin-Erhöhung und der typischen Troponin-Kinetik nach AMI führt. Die im Blut messbaren cTn-Spiegel korrelieren mit dem Ausmaß der Kardiomyozyten-Nekrose, wodurch das cTn als quantitativer Biomarker interpretiert werden kann. Je höher die cTn-Konzentration, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen eines AMIs und umgekehrt.

Enorme Fortschritte in der Testtechnologie dieser Biomarker haben in den letzten zwei Jahrzehnten die klinischen Möglichkeiten zur Detektion und Quantifizierung von Myokardschädigungen signifikant verbessert⁴⁹⁻⁵⁴. So konnte insbesondere die Sensitivität bei Präsentation gesteigert und das cTn-blinde-Intervall verkleinert werden. Die Einführung hochsensitiver cTn-Assays (hs-cTn) 2010 führte zu einem relativen Anstieg der AMI-Inzidenz um 22 % begleitet von einem umgekehrten Rückgang der Inzidenz der instabilen Angina pectoris⁵⁵. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt die Verwendung von hochsensitiven cTn-Assays aufgrund ihrer überlegenen Präzision mit einem Variationskoeffizienten (CV) ≤ 10 % an der 99. Perzentile ORW, sowie ihrer Fähigkeit, cTn-Werte über der Nachweisgrenze (LoD, Limit of Detection) des Assays bei mehr als 50 % der gesunden Personen zu messen^{2, 3, 53}. Das hs-cTnT-Assay der 5. Generation von Roche Diagnostics nutzt zwei monoklonale Fab-Antikörper gegen Epitope

der zentralen Region des humanen cTnT. Es handelt sich um ein Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) mit einem biotinylierten murinen Fängerantikörper sowie einem ruthenylierten chimären Detektionsantikörper⁵⁶.

1.5.1 Einfluss der chronischen Nierenerkrankung

Die Aussagekraft von hs-cTnT-Assays ist bei Patient*innen mit CKD jedoch wegen der häufig chronisch erhöhten hs-cTnT-Werte in Abwesenheit einer myokardialen Ischämie weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen^{57, 58}. Die Troponinspiegel und die eGFR korrelieren invers, sodass mehr als 90 % der Patient*innen mit CKD G5D ohne Anzeichen eines AMIs hs-cTnT Werte oberhalb der 99. Perzentile von 14 ng/L aufweisen⁵⁷⁻⁶¹. Eine Querschnittsanalyse von Cardinaels et al. bei Brustschmerzpatient*innen konnte für hs-TnT eine stärkere Assoziation mit der eGFR als mit bildgebenden Parametern der Herz-Computertomographie-Angiographie (CCTA), wie dem koronaren Kalziumscore, dem Plaque-Schweregrad-Score oder der linksventrikulären Masse, nachweisen⁶². Die Ätiologie dieser unspezifischen Troponin Erhöhung ist noch nicht hinreichend geklärt und bleibt Gegenstand aktueller Forschung. Zugrunde liegende Mechanismen sind wahrscheinlich multifaktoriell und beinhalten eine kontinuierliche Muskelzellschädigung durch urämische Toxizität mit chronischer Inflammation, oxidativen Stress, makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ischämie, erhöhte ventrikuläre Füllungsdrücke mit linksventrikulärer Hypertrophie, Anämie sowie nachrangig eine verminderte renale Clearance von chronisch moderat erhöhtem hs-cTnT^{19, 63-68}. Kardiales TnT weist eine Molekülmasse von 37 kDa auf, sodass eine glomeruläre Filtration nicht zu erwarten ist. Allerdings liegt im Blut zirkulierendes cTnT zu einem Großteil in degradierten, < 20 kDa großen und durch das Roche hs-cTnT-Assay nachweisbaren Fragmenten vor^{66, 68-73}. Fridén und Kolleg*innen konnten in ihrer tierexperimentellen Studie zeigen, dass bei hohen cTnT-Konzentrationen, wie sie bei einer akuten Herzmuskelschädigung auftreten, die extrarenale Clearance dominiert⁶⁶. Allerdings scheint die renale Clearance bei niedrigen cTnT-Spiegeln einen Beitrag zur cTnT-Clearance zu leisten. In einem Modellversuch wurde bei 3 Patient*innen mit Herzinsuffizienz eine Nierenvenenkatheterisierung durchgeführt und ein cTnT-Extraktionsindex von 8-19 % ermittelt⁶⁶. In Anbetracht der gleichen Halbwertszeit von cTnT und einer unveränderten cTnT-Tagesrhythmik im Vergleich zu nierengesunden Kontrollen sowie angesichts unveränderter cTn-Spiegel nach erfolgreicher Nierentransplantation bei Pati-

ent*innen mit CKD G5D scheint eine verminderte renale Clearance nicht die Hauptursache für die erhöhten cTnT-Serumspiegel bei CKD zu sein^{74, 75}. Vielmehr wird eine chronische cTn-Freisetzung im Sinne eines renokardialen Syndroms vermutet^{76, 77}.

1.5.2 Einfluss der Hämodialyse

Ungeklärt ist bisher auch die Frage nach dem unmittelbaren Einfluss der Hämodialyse (HD) auf die hs-cTnT-Serumkonzentration. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es nur wenige, stark divergierende Daten zu akuten Veränderungen des cTnTs unmittelbar nach der HD⁷⁸⁻⁸⁷. Theoretisch wäre sowohl ein Abfall des Wertes im Rahmen der Dialyse-Clearance als auch ein Anstieg durch Hämokonzentration und kardialen Stress denkbar. Höhere Ultrafiltrationsvolumina können zu einem myokardialen Stunning mit Reflertachykardie, vermindertem myokardialen Blutfluss und konsekutiver relativer Ischämie während der HD-Sitzungen führen und somit ansteigende kardiale Biomarker-Konzentrationen verursachen⁸³. In der Literatur findet man in Abhängigkeit von der Ultrafiltrationsrate zum Teil cTnT-Erhöhungen von bis zu 30 %, die unter anderem mit einem verminderten linksventrikulären longitudinalen Strain (GLS, Global Longitudinal Strain) assoziiert waren^{83, 87}. Zudem scheint auch die Dialysemodalität einen Einfluss auf den Postdialyse-cTnT-Spiegel zu haben^{82, 84, 88}. So wurde beispielsweise mit der Online-Hämodiafiltration eine signifikante Reduktion der hs-cTnT-Werte erzielt, während bei Patient*innen mit konventioneller und verlängerter HD kein signifikanter Unterschied messbar war⁸². In der prospektiven Studie von Chen et al. wurden bei 10 kardial asymptomatischen Patient*innen mit CKD G5D vor, während und über 24 Stunden alle 2-3 Stunden nach HD die hs-cTnT-Konzentrationen bestimmt⁸⁹. Während und unmittelbar nach der HD zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Werte um 11 % beziehungsweise 12 %. Im Anschluss stiegen die hs-cTnT-Spiegel an, kehrten durchschnittlich 11 Stunden nach Beendigung der HD auf die Ausgangswerte zurück und blieben im weiteren Untersuchungszeitraum stabil. Diese Dynamik zeigte sich äquivalent zu der von Kreatinin und legte eine Filtrierbarkeit von cTnT über die HD-Membran nahe. Auch die verwendete Dialysemembran mit dem jeweiligen Molekulargewichts-Grenzwert (MWCO: willkürlich als das Molekulargewicht definiert, bei dem 90 % des makromolekulare gelösten Stoffes von der Membran abgestoßen werden) stellt offenbar eine wichtige Kovariate dar. Bei High-Flux Dialysatoren mit einem MWCO von bis zu 65 kDa wäre sogar eine Filtration intakter cTnT-Proteine denkbar. Lippi et al. bestätigten in Ihrer Studie die Hypothese, dass High-Flux Membranen sowohl cTnT als auch cTnl effizienter aus dem Serum entfernen als

Low-Flux-Membranen⁹⁰. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Beziehung zwischen HD und hs-cTnT-Serumspiegeln in hohem Maße von multiplen, insbesondere technischen Parametern abhängt und sehr variabel ist. Zweifelsohne bedarf es noch größerer Studien, um den Einfluss der Dialysemodalität und der verschiedenen Dialysemembranen weiter zu quantifizieren. Daher wird derzeit empfohlen, für die Bestimmung der cTnT-Basiskonzentration bei dialysepflichtigen Patient*innen die Proben vor der HD-Sitzung oder im dialysefreien Intervall zu entnehmen, um Diskrepanzen zu vermeiden⁸⁶. Die allgemeine Zweckmäßigkeit von hs-cTnT-Bestimmungen bei chronisch dialysepflichtigen Patient*innen wird wiederum durch Studien untermauert, die lediglich eine minimale biologische beziehungsweise intrapersonelle Variation von hs-cTnT zeigen konnten, zum Teil mit leicht steigender Tendenz über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren^{57, 59, 84, 91-93}. Die bisher vorliegenden Daten zur Peritonealdialyse sind sehr begrenzt und erlauben kein abschließendes Urteil⁹².

1.5.3 Diagnostischer Stellenwert bei chronischer Nierenerkrankung

Die Identifikation der 99. Perzentile ORW des hs-cTnTs basiert auf gesunden Referenzpopulationen⁹⁴, sodass die diagnostische Aussagekraft in der nierenerkrankten Kohorte begrenzt ist und optimale Cut-off-Werte wahrscheinlich höher liegen^{34, 95, 96}. In der systematischen Übersichtsarbeit von Stacy und Kolleg*innen aus dem Jahr 2014 variierten die Sensitivität und Spezifität von cTnT für die Diagnose NSTEMI-ACS zwischen 71 % und 93 % beziehungsweise zwischen 31 % und 86 %⁹⁷. Die sechs eingeschlossenen Studien wiesen jedoch eine hohe Heterogenität hinsichtlich der cTnT-Assay-Generation, des cTnT-Cut-off-Wertes, der Nierenfunktionsquantifizierung, der ACS-Diagnosesicherung und des Studiendesigns einschließlich fehlender Kontrollgruppen auf. Insbesondere gab es erhebliche Unterschiede bei den Einschlusskriterien und der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit. Unter Verwendung der 99. Perzentile des hs-cTnT-Assays wurde in der neueren Literatur eine konsistente Reduktion der Spezifität und Gesamtgenauigkeit festgestellt, die mit dem Schweregrad der CKD korrelierte. Die Anwendung höherer Grenzwerte verbesserte die Gesamtgenauigkeit und die Spezifität nur auf Kosten der Sensitivität^{34, 98-100}. In einer fortlaufenden prospektiven Studie von Twerenbold und Kolleg*innen wurde wiederum gezeigt, dass hs-cTnT zum Vorstellungszeitpunkt in der Notaufnahme eine hohe diagnostische Genauigkeit mit einer Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) von 0,87 aufwies^{28, 34}.

Um chronisch erhöhte hs-cTnT-Werte im Rahmen der CKD besser von akut erhöhten Werten im Kontext eines AMIs unterscheiden zu können, empfehlen die ESC-Leitlinien serielle hs-cTnT-Messungen und die Verwendung von schnellen Rule-in- und Rule-out-Algorithmen mit inkludierten Delta-Werten^{2, 3}. Bei Patient*innen mit erhöhten Werten ohne signifikante hs-cTnT-Dynamik und einem Ereigniszeitpunkt mit zu erwartendem Delta-hs-cTnT, handelt es sich wahrscheinlich um Erhöhungen im Rahmen einer chronischen Myokardschädigung. Liegt jedoch ein steigendes oder abfallendes Muster vor, kommen sowohl ein MI Typ 1 mit koronarer Culprit Lesion, ein MI Typ 2 mit relativer Myokardischämie, als auch nicht ischämische Myokardschädigungen in Betracht (Abbildung 1)^{4, 101}. Die Diagnose AMI sollte dann in Zusammenschau mit den klinischen Befunden, des EKGs und ggf. weiterer bildgebender Diagnostik gesichert werden.

Bei Anwendung des leitliniengerechten ESC 0/1-Stunden Algorithmus in der nierenerkrankten Kohorte sank die Spezifität des Rule-in (88,7 % [95 % KI, 84,8–91,9] versus 96,5 % [95 % KI, 95,7–97,2], $p < 0,001$) und die Effizienz des Rule-out aufgrund der hohen Prävalenz erhöhter hs-cTnT-Ausgangswerte substantiell (18,1 % [95 % KI, 14,6–21,6] versus 67,9 % [95 % KI, 66,4–69,6], $p < 0,001$)²⁸. Der Anteil der Patient*innen in der Beobachtungszone mit der Notwendigkeit ergänzender diagnostischer Tests, einschließlich einer hs-cTnT-Probe nach 3 Stunden und kardialer Bildgebung, lag fast doppelt so hoch wie in der nierengesunden Kohorte. Infolgedessen erzielte der ESC 0/1-Stunden Algorithmus eine deutlich reduzierte Gesamteffizienz (51 % [95 % KI, 47-56] versus 81 % [95 % KI, 80-83])²⁸. Der Versuch, die Gesamteffizienz und die Rule-in-Spezifität mit höheren Cut-off-Werten zu verbessern, ging jedoch auf Kosten der Sicherheit sowie der Rule-in Effizienz.

In allen großen Studien zu cTnT-Grenzwerten, inklusive optimaler Delta-Werte und diagnostischer Algorithmen, waren die vulnerabelsten CKD-Patient*innen der Kategorie G4/G5 (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) stets unterrepräsentiert oder im Falle von Patient*innen mit CKD G5D sogar exkludiert^{28, 34, 100, 102, 103}. Zudem wurde in den allermeisten Fällen die klinische Diagnose NSTEMI, die maßgeblich auf dem hs-cTnT beruht, als primärer Endpunkt gewählt, ohne für alle Patient*innen eine Koronarangiographie durchgeführt zu haben^{34, 98, 99}. In Anbetracht der Tatsache, dass Patient*innen mit CKD oft chronisch erhöhte hs-cTnT-Spiegel oberhalb der 99. Perzentile, eine atypische klinische Präsentation und unspezifische EKG-Veränderungen in Abwesenheit eines AMIs aufweisen, ist dies

methodisch problematisch. Die Identifizierung geeigneter hs-cTnT-Cut-off-Werte und diagnostischer Algorithmen für die Hochrisikopopulation mit schwerer CKD G4-G5D und Verdacht auf ACS, die zur Objektivierung des primären Endpunktes einer Koronarangiographie unterzogen wurden, könnte dazu beitragen, die korrekte Indikation zur Herzkatheteruntersuchung zu stellen und weitere Risiken für diese gefährdeten Patient*innen zu vermeiden.

1.5.4 Prognostischer Stellenwert bei chronischer Nierenerkrankung

Abgesehen von ihrer zentralen Bedeutung für die Diagnose und Behandlung eines NSTEMI-ACSs wurde das hs-cTnT hinsichtlich seiner prognostischen Eigenschaften bei Patient*innen mit CKD untersucht. Weil erhöhte hs-cTnT-Basiswerte in erster Linie eine chronische Myokardschädigung widerspiegeln, lassen solche Erhöhungen ein hohes prognostisches Potential vermuten. In einer Autopsie-Studie waren erhöhte cTnT-Spiegel ausnahmslos mit signifikanten kardialen histologischen Veränderungen assoziiert¹⁰⁴. Im Jahr 2004 hatte bereits die U.S. Food and die Arzneimittelzulassungsbehörde die Messung von cTnT zur Vorhersage der Mortalität bei stabilen Dialysepatient*innen zugelassen. Neuere Studien bezüglich des prognostischen Stellenwertes von cTnT konnten mehrheitlich eine signifikante Assoziation von cTnT mit verschiedenen harten Endpunkten, wie Gesamtmortalität und schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikation (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event), sowohl in Abwesenheit als auch im Kontext eines ACSs nachweisen^{28, 62, 105-112}. In einer Metaanalyse von 2014 konnte unter Einbeziehung aller cTnT-Assay-Generationen für Patient*innen mit CKD G5D und erhöhten cTnT-Basiswerten ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und MACE nachgewiesen werden. Ähnliche Korrelationen waren bei Patient*innen mit CKD ohne Dialysepflichtigkeit und ohne ACS nachweisbar¹¹³. Der Zusammenhang zwischen der hs-cTnT-Konzentration und der Gesamtmortalität scheint in der nierenerkrankten Population noch ausgeprägter zu sein¹¹⁰. Erhöhte hs-cTnT-Spiegel erwiesen sich als der aussagekräftigste Prädiktor für die Langzeitmortalität im Vergleich zu anderen Biomarkern und klinischen Risikofaktoren in der dialysepflichtigen Kohorte¹¹⁴. In einer aktuellen Studie von Canney und Kolleg*innen mit asymptomatischen Patient*innen und fortgeschrittener CKD waren höhere GFR-spezifische hs-cTnT-Grenzwerte zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos der 99. Perzentile ORW deutlich überlegen¹¹⁵.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Stacy und Kolleg*innen aus dem Jahr 2014 wurde wiederum die prognostische Signifikanz erhöhter cTnT-Werte bei Patient*innen mit CKD im Rahmen eines ACS untersucht. Aufgrund großer methodischer Heterogenität konnten jedoch keine gepoolten Analysen durchgeführt werden, sodass sich nur eine begrenzte Evidenz ergab⁹⁷. In einer großen multizentrischen Studie erwies sich ein diagnostischer ROC-optimierter hs-cTnT-Grenzwert von 29,5 ng/L als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität nach zwei Jahren (Hazard Ratio [HR]: 2,2 [95 % KI, 1,4-3,5])³⁴. Ein Großteil der bisherigen Untersuchungen erfolgte jedoch mit konventionellen cTnT-Assays und unter Ausschluss von Patient*innen mit CKD G5D.

1.6 Ziele der Studie

Primäres Ziel war es, die diagnostische Aussagekraft von hs-cTnT während serieller Messungen bei Patient*innen mit schwerer CKD G4-G5D zu untersuchen, die mit Verdacht auf NSTEMI-ACS einer Koronarangiographie unterzogen wurden. Es sollten optimierte hs-cTnT-Grenzwerte zum Vorstellungszeitpunkt, für frühe absolute Veränderungen nach 3 Stunden und deren Kombination für die Diagnose NSTEMI-ACS mit der Notwendigkeit zur Revaskularisation identifiziert werden. Im Rahmen der Validierung der Studiendesigns wurde auf allen Ebenen ein Vergleich mit einer nierengesunden gematchten Kontrollkohorte vorgenommen. Darüber hinaus war es unser Ziel, die prognostischen Eigenschaften von hs-cTnT und der neu ermittelten hs-cTnT-Grenzwerte bei Patient*innen mit schwerer CKD und vermutetem ACS zu untersuchen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Datenerhebung

In diese Beobachtungsstudie wurden Patient*innen mit schwerer CKD G4-G5D eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2012 bis zum Dezember 2017 aufgrund eines vermuteten ACS, einer Koronarangiographie an drei tertiären Herzkreislaufzentren der Charité – Universitätsmedizin in Berlin unterzogen wurden. Die Studie steht in Einklang mit der Deklaration von Helsinki und wurde von dem lokal eingesetzten Ethik-Komitee der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Protokoll-Code 309/17/ST3 24. Mai 2017)¹.

In einem ersten Schritt wurden alle Patient*innen aus dem lokalen AMI-Register identifiziert, die bei Verdacht auf ACS an der Charité Campus Virchow-Klinikum, Charité Campus Mitte und Charité Campus Benjamin Franklin koronarangiographiert wurden. Die Arbeitsdiagnose ACS wurde auf Grundlage der klinischen Präsentation (typische oder atypische Angina pectoris sowie Angina-Äquivalent) und des Elektrokardiogramms zum Zeitpunkt der Klinikvorstellung durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt gestellt und dokumentiert. Anschließend wurden diejenigen Patient*innen mit schwerer CKD und mindestens einer verfügbaren hs-cTnT-Messung selektiert. Die schwere CKD wurde definiert als eine eGFR $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ zum Zeitpunkt der Klinikvorstellung in Verbindung mit einer positiven CKD-Anamnese^{1, 10, 11}. Die vorbestehende CKD wurde anhand vorheriger Krankenhausaufzeichnungen und der detaillierten Patient*innenhistorie überprüft. CKD G5D wurde durch die Notwendigkeit einer Langzeitdialyse über mindestens 30 Tage definiert^{1, 116-118}. Patient*innen mit Peritonealdialyse wurden von der Studie ausgeschlossen, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten über den Einfluss der Peritonealdialyse auf die basalen hs-cTnT-Konzentrationen in der Literatur vorliegen. Patient*innen mit signifikanten ST-Strecken-Hebungen wurden ebenfalls ausgeschlossen, da diese Hochrisikopatient*innen anhand des EKGs sofort identifiziert werden müssen und eine umgehende Reperfusionstherapie ohne vorherige cTn-Analysen benötigen. Weitere Exklusionskriterien waren fehlende hs-cTnT-Messungen, Symptombeginn oder Symptommaximum nicht innerhalb der letzten 12 Stunden vor Krankenhauseinweisung, kardiopulmonale Reanimation oder Schock zum Zeitpunkt der Klinikvorstellung sowie vorherige PCI oder große Operation innerhalb der letzten 10 Tage vor der Krankenhausaufnahme¹. Der Zeitraum von 10 Tagen wurde auf Grundlage der

kardialen Troponin-Kinetik mit zu erwartender Normalisierung der Werte nach 10 Tagen gewählt^{119, 120}. Das Flussdiagramm in Abbildung 2 veranschaulicht den Auswahlprozess.

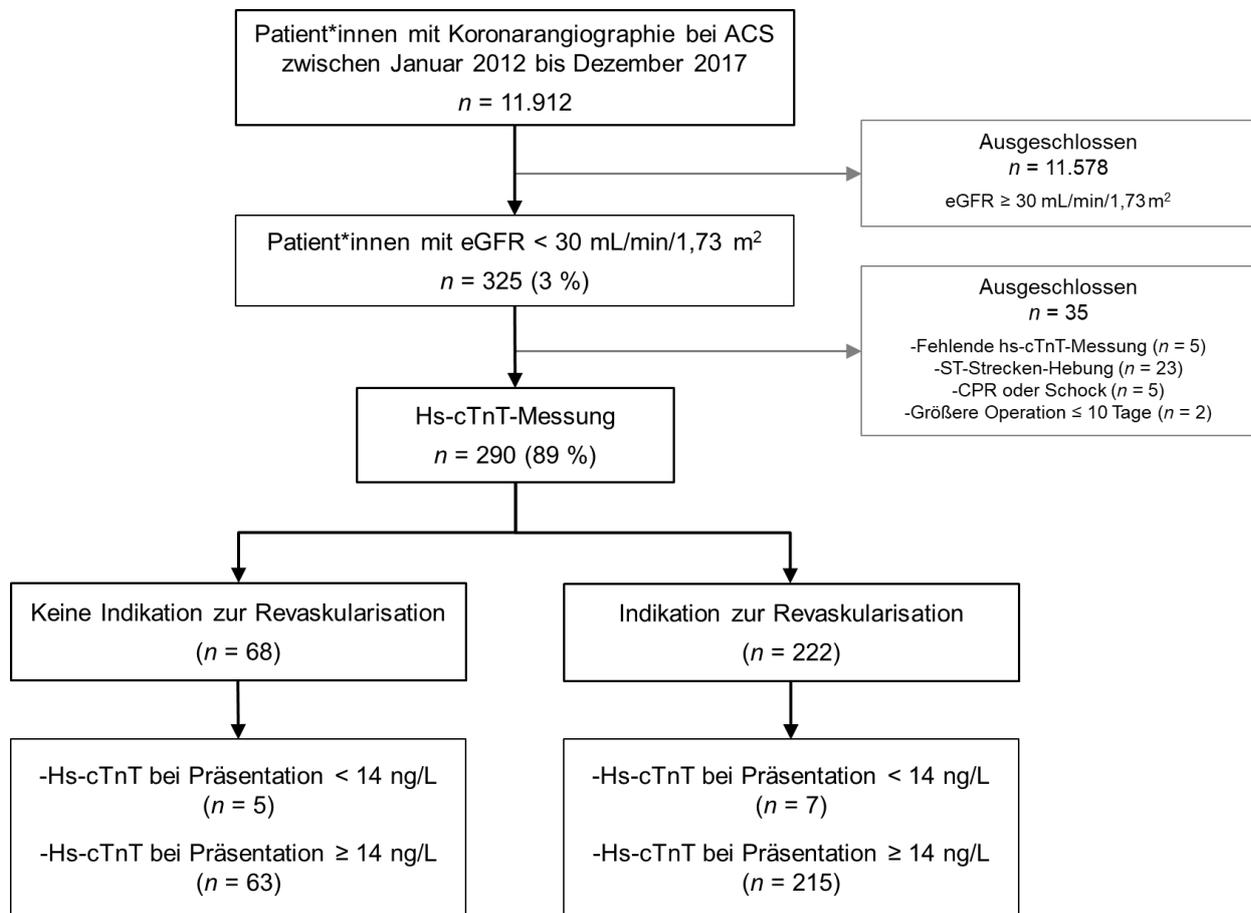


Abbildung 2: Flussdiagramm zum Auswahlprozess. ACS, akutes Koronarsyndrom; CPR, kardiopulmonale Reanimation; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Modifiziert nach Alushi et al., 2021¹.

Da wir im Gegensatz zu den meisten Studien nicht die klinische Diagnose NSTEMI (Typ 1 oder Typ 2), sondern die Indikation zur dringlichen Revaskularisation als primären Endpunkt gewählt haben, wurden Patient*innen mit einem NSTEMI Typ 2 (Koronarospasmen, Tachy- oder Bradyarrhythmien, Anämien und hypertensive Krisen) oder mit anderen Konditionen, die eine akute Myokardschädigung mit hs-cTnT-Dynamik verursachen können (Herzinsuffizienz mit nicht-ischämischer akuter kardialer Dekompensation, Lungenarterienembolie, Endo-/Myokarditis oder Takotsubo-Kardiomyopathie) von den finalen Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analysen ausgeschlossen (Abbildung 3)⁹⁸.

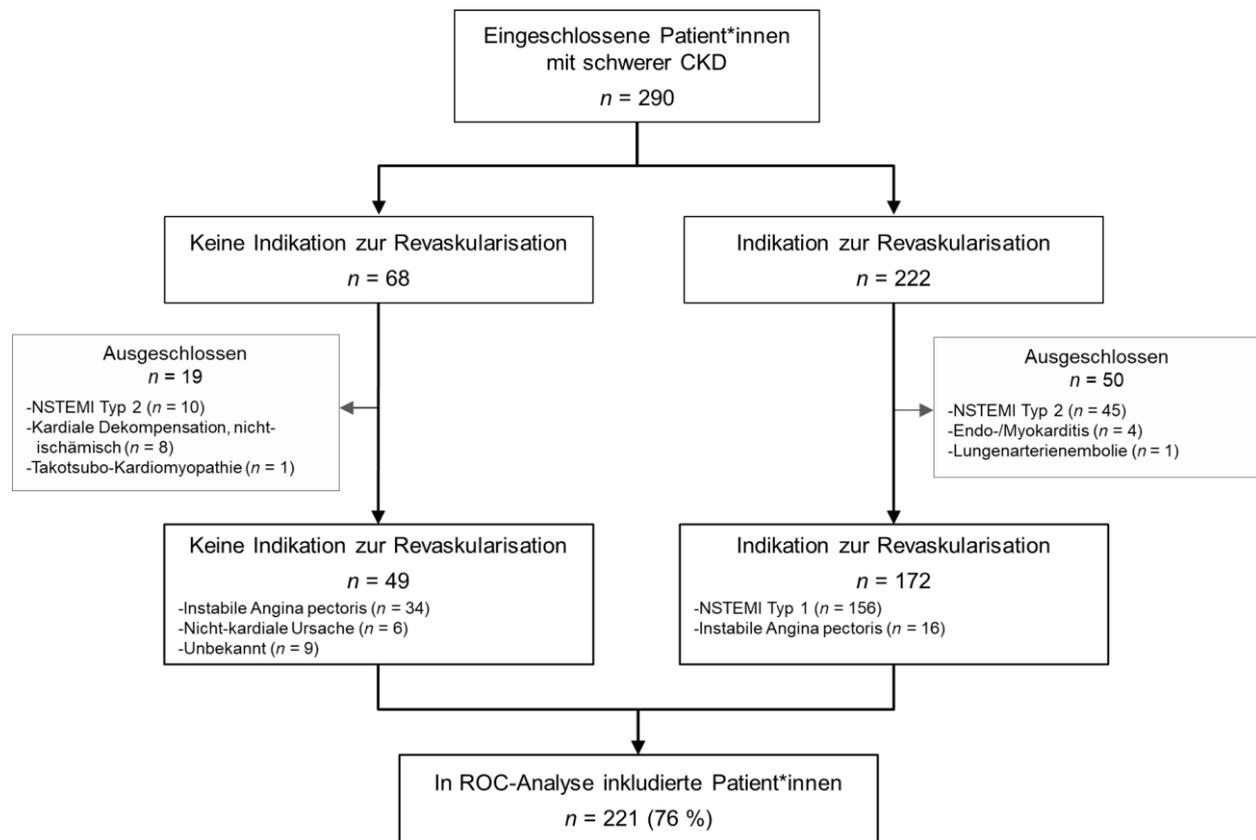


Abbildung 3: Patient*innenselektion für die ROC-Analysen. CKD, chronische Nierenerkrankung; NSTEMI, Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; ROC-Kurve, Grenzwertoptimierungskurve. Modifiziert nach Alushi et al., 2021¹.

Dies war notwendig, um einen repräsentativen hs-cTnT-Cut-off-Wert für die Differenzierung zwischen einem NSTEMI mit Revaskularisationsbedarf und erhöhten hs-cTnT-Werten im Rahmen der schweren CKD zu ermitteln und um die Kohorten mit versus ohne CKD vergleichbar zu machen. Andernfalls wären beispielsweise Patient*innen mit einem NSTEMI Typ 2 ohne Revaskularisationsbedarf als falsch positiv klassifiziert worden. Die Studie wurde entsprechend der STARD-Richtlinien durchgeführt¹²¹.

Patient*innen mit normaler Nierenfunktion (definiert als eGFR > 60 mL/min/1,73 m²) und verfügbaren hs-cTnT-Messungen, die zwischen Januar 2016 und Dezember 2016 bei Verdacht auf ACS einer Koronarangiographie unterzogen wurden, dienten als Kontrollgruppe. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der CKD-Kohorte, führten wir ein klassisches Kovariaten-Matching anhand der fünf Baseline-Parameter Geschlecht, Alter, KHK, arterielle Hypertonie (aHT) und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) durch¹. Für diese demografischen Parameter und Komorbiditäten konnte in der Literatur ein signifikanter Einfluss auf den basalen hs-cTnT-Spiegel nachgewiesen werden. Insbesondere für Alter und Geschlecht wurden bereits differente 99. Perzentilen beziehungsweise

Grenzwerte diskutiert^{3, 101, 122-124}. Im Rahmen des Matching-Verfahrens erfolgte die Inkorporation der fünf Zielvariablen in einen fünfstelligen numerischen Code. Anschließend wurde mit Hilfe eines elektronischen Zufallsalgorithmus eine finale gleichstarke Kontrollkohorte auf Basis der Histogramme selektiert, die in den fünf Basischarakteristika keine signifikanten Unterschiede zur nierenerkrankten Studienkohorte aufwies. In beiden Studienpopulationen wurden klinische, labormedizinische und apparative Daten von der Krankenhauseinweisung bis zur Entlassung und über einen Nachbeobachtungszeitraum von 365 Tagen erhoben. In der Studienkohorte mit schwerer CKD wurden klinische Ereignisse nach der Krankenhausentlassung durch Sichtung der elektronischen Krankenakten von Krankenhäusern und Hausärzt*innen sowie durch telefonischen Kontakt mit den Patient*innen, Familien oder Hausärzt*innen erfasst.

2.2 Festlegung der klinischen Diagnose und der Indikation zur Koronarrevaskularisation

Zwei kardiologische Fachärzt*innen (BA und AL) entschieden a posteriori unabhängig voneinander über die endgültige klinische Diagnose und die Indikation zur Revaskularisation, nachdem sie alle verfügbaren medizinischen Unterlagen, insbesondere die Krankengeschichte, die Anamnese (inklusive einer detaillierten Beschreibung der Brustschmerzsymptomatik), die Laboruntersuchungen, die 12-Kanal-EKGs, die Echokardiographien, die kardialen Stresstests und die Koronarangiographien, vom Zeitpunkt des Indexereignisses bis zu einem Jahr Follow-Up berücksichtigt hatten¹. Der AMI wurde gemäß der neuesten Definition der Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction klassifiziert². Die Diagnose AMI wurde bei Nachweis einer akuten Myokardschädigung in Verbindung mit klinischer Evidenz für eine akute myokardiale Ischämie gestellt. Die akute Myokardschädigung war definiert durch mindestens einen hs-cTnT-Wert oberhalb der 99. Perzentile ORW in Verbindung mit einem signifikanten Anstieg oder Abfall². Basierend auf der diagnostischen Überlegenheit gegenüber relativen Veränderungen wurden absolute hs-cTnT-Delta-Werte verwendet¹²⁵⁻¹²⁷. Als signifikante absolute Veränderung wurde ein Anstieg oder Rückgang des hs-cTnT-Wertes um mindestens 6 ng/L innerhalb von 3 Stunden oder 10 ng/L innerhalb von 6 Stunden definiert, wie zuvor beschrieben^{28, 34}. Patient*innen mit NSTEMI wurden weiter in einen Typ 1 und einen Typ 2 untergliedert. Ein NSTEMI Typ 1 war auf ein primäres koronares Ereignis in

einer oder mehreren Koronararterien mit konsekutiv vermindertem myokardialen Blutfluss und Myokardnekrose zurückzuführen, während es beim NSTEMI Typ 2 zu einer Myokardschädigung infolge eines Missverhältnisses von myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf ohne koronare Culprit Lesion kam^{2, 3}. Alle übrigen Patient*innen wurden in die Hauptkategorien instabile Angina pectoris, nicht kardiale Brustschmerzen, kardiale, aber nicht koronare Erkrankung (zum Beispiel Tachyarrhythmien und Myokarditis) und Symptome unbekannter Genese eingeteilt. Letztere wurde verwendet, wenn es trotz Sichtung aller Befunde keine zuverlässige Erklärung für die Brustschmerzsymptomatik gab. Die Indikation zur Revaskularisation, entweder mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder koronarer Bypassoperation (CABG), wurde gemäß der aktuellen ESC-Leitlinie für Myokardrevaskularisation auf Grundlage des Schweregrads und der Morphologie der Läsion in der Koronarangiographie (einschließlich der fraktionellen Flussreserve) sowie in Korrelation mit klinischen, laborchemischen, elektro- und echokardiographischen Parametern gestellt^{3, 9}. Dementsprechend wurden die Patient*innen entweder der Revaskularisationsgruppe mit Indikation zur PCI oder CABG oder der Nicht-Revaskularisationsgruppe mit ausschließlich medikamentöser Therapie zugeordnet (Abbildung 1)¹. In Situationen, in denen Uneinigkeit über die klinische Diagnose oder die Notwendigkeit zur Revaskularisation bestand, wurden die Fälle in Zusammenarbeit überprüft und entschieden.

2.3 Klinische und labormedizinische Untersuchungen

Sämtliche Daten im Rahmen der klinischen Patient*innen-Evaluation, inklusive der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der medizinischen Vorgeschichte, der 12-Kanal-EKGs, der Ergebnisse der Blutuntersuchungen, der bildgebenden Diagnostik, der Echokardiographie, der kardialen Belastungsuntersuchungen sowie der Koronarangiographie wurden der elektronischen Krankenakte entnommen¹. Basischarakteristika, Vitalparameter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen, sowie Komorbiditäten wurden dokumentiert. Angina pectoris Beschwerden wurden gemäß der Canadian Cardiovascular Society (CCS) klassifiziert. Signifikante ST-Strecken-Senkungen, T-Wellen-Negativierungen, nicht-signifikante oder transiente ST-Streckenhebungen sowie Linkschenkelblöcke wurden als EKG-Risikoindikatoren bei Patient*innen mit NSTEMI-ACS erfasst. Zur weiteren Quantifizierung der kardialen Funktion und prognostischen Abschätzung zum Vorstellungszeitpunkt wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und der

GRACE-Risikoscore (Global Registry of Acute Coronary Events) erhoben. Die Nierenfunktion wurde gemäß der KIDIGO-Empfehlung anhand der eGFR unter Verwendung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel, basierend auf den zum Vorstellungszeitpunkt gewonnenen Serumkreatinin-Werten, dem Alter, dem Geschlecht und der Ethnie quantifiziert^{1, 11, 128}. Die Blutproben zur Bestimmung der hs-cTnT-Spiegel bei Klinikvorstellung, nach 3 Stunden, nach 6 Stunden und im weiteren Verlauf bis zur Koronarangiographie wurden in EDTA- oder Lithium-heparinisierten Plasma-Röhrchen entnommen^{1, 51, 124, 129}. Die hs-cTnT-Messungen wurden an einem Elektrolumineszenz-Assay der fünften Generation (Elecsys, Cobas e602 analyzer, Roche Diagnostics) durchgeführt. Nach Angaben des Herstellers liegt die 99. Perzentile ORW gesunder Menschen bei 14 ng/L, der Variationskoeffizient < 10 % bei 13 ng/L und die Nachweisgrenze bei 5 ng/L⁹⁵. Bei Hämodialysepatient*innen wurden lediglich Blutproben aus dem dialysefreien Intervall mit in die Auswertung einbezogen.

2.4 Untersuchungsziele und klinische Endpunkte

Die primären Studienziele waren die Bestimmung der diagnostischen Performance des hs-cTnT-Assays sowie die Identifikation geeigneter hs-cTnT-Grenzwerte bei Patient*innen mit schwerer CKD zum Vorstellungszeitpunkt, für frühe absolute Veränderungen nach 3 Stunden und deren Kombination für die Diagnose NSTEMI/ACS mit der Notwendigkeit zur Koronarrevaskularisation¹. Die diagnostische Genauigkeit wurde durch die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC, Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) quantifiziert. Sekundäre Untersuchungsparameter waren die diagnostischen Eigenschaften der seriellen hs-cTnT-Bestimmungen bis zur Koronarangiographie, einschließlich des hs-cTnT-Maximalwertes vor der Koronarangiographie (hs-cTnT-Max.) sowie die Berechnung von Grenzwerten mit vordefinierten Sensitivitäten ($\geq 90\%$) und Spezifitäten ($\geq 80\%$), wie zuvor beschrieben³⁴. Auf allen Ebenen wurde der Vergleich zur gematchten nierengesunden Kontrollkohorte durchgeführt. Subgruppenanalysen zur Charakterisierung der diagnostischen Eigenschaften von hs-cTnT wurden für Patient*innen mit CKD G5D durchgeführt und mit Patient*innen mit schwerer CKD ohne Dialysetherapie verglichen¹.

Prognostische Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, AMI und schwere kardiovaskuläre Komplikation (MACE) – ein Kompositum aus kardiovaskulär bedingtem Tod, AMI und ungeplanter Revaskularisation im Rahmen einer Myokardischämie

innerhalb eines Jahres. Die Überlebenszeit für jeden Endpunkt wurde als die Zeitspanne ab dem Datum der Index-Koronarintervention in der Revaskularisationsgruppe beziehungsweise ab dem Datum der Index-Klinikvorstellung in der ausschließlich medikamentös behandelten Gruppe bis zum ersten Ereignis während der einjährigen Nachbeobachtungszeit definiert¹.

2.5 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen mit schiefer Verteilung wurden als Mediane mit dazugehörigem Interquartilsabstand dargestellt und mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verglichen. Kategoriale Variablen wurden als Zahlen mit Prozentangaben wiedergegeben und unter Verwendung des Pearson-Chi-Quadrat Tests oder dem exakten Test nach Fisher analysiert. Alle Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Die Veränderungen der hs-cTnT-Spiegel von der Klinikvorstellung bis zum Erreichen des Maximalwertes vor der Koronarangiographie wurden entsprechend der Indikation zur Koronarrevaskularisation insgesamt und innerhalb jeder Gruppe mit Hilfe eines linear gemischten Modells unter Berücksichtigung der Korrelation innerhalb eines Patienten/einer Patientin analysiert¹. Korrelationen zwischen der eGFR und den hs-cTnT-Werten wurden unter Verwendung der Rangkorrelation nach Spearman beurteilt. Die AUC wurde zur Beurteilung der diskriminierenden Qualität der hs-cTnT-Konzentrationen zu jedem Messzeitpunkt und für ihre absoluten Änderungen während der seriellen Messungen für die Diagnose eines NSTEMI/ACS mit Revaskularisationsbedarf berechnet¹. Der Vergleich der AUCs erfolgte nach den Empfehlungen von DeLong et al. für abhängige und von Hanly and McNeil für unabhängige Proben^{130, 131}. Der ROC-optimierte Grenzwert wurde mit Hilfe des Youden-Index ermittelt und mit der 99. Perzentile ORW gesunder Personen verglichen¹. Die Verwendung der 99. Perzentile ORW entsprach den Leitlinienempfehlungen für die Diagnose AMI². Der negative prädiktive Wert (NPV) und der positive prädiktive Wert (PPV) wurden als prävalenzabhängige Parameter bestimmt¹. Die kumulativen Inzidenzen der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, des AMIs und der MACE wurden mittels Kaplan-Meier Analysen beurteilt. Die einzelnen prognostischen Endpunkte wurden mit Hilfe eines Log-Rank-Tests zwischen den Patient*innen mit versus ohne Indikation zur Koronarrevaskularisation sowie Patient*innen mit versus ohne hs-cTnT-Werten oberhalb der neuen ROC-optimierten Grenzwerte verglichen. Multivariable Cox-Regressionsanalysen dienten zur Berechnung von stratifizierten Hazard-Ratios

(HRs) für die hs-cTnT-Grenzwerte und für die Basischarakteristika mit bekanntem prognostischen Einfluss. Prädiktoren mit einem $p < 0,10$ in der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden in dieses Modell inkludiert. Die Ergebnisse wurden als HRs mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Die Proportionalitätsannahme der Hazards wurde auf Basis der Schoenfeld-Residuen getestet¹. Alle Wahrscheinlichkeitswerte waren zweiseitig und galten als signifikant, wenn $p < 0,05$ war¹. Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 27 (SPSS Inc.) und STATA 15.0 (Stata-Corp, College Station, Texas, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkohorte und Patient*innencharakteristika

In dem Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2017 wurden im lokalen AMI-Register der Charité – Universitätsmedizin Berlin insgesamt 11.912 Patient*innen mit Verdacht auf akutes Koronarsyndrom einer Koronarangiographie unterzogen. Hiervon wiesen 325 Patient*innen (3 %) eine schwere CKD auf. 290 Patient*innen (89 %) mit einer verfügbaren hs-cTnT-Messung zum Vorstellungszeitpunkt konnten in die Studie eingeschlossen werden. Abbildung 1 zeigt den Selektionsprozess und die Einteilung gemäß der Indikation zur Revaskularisation. Bei 84 % der 290 eingeschlossenen Patient*innen mit schwerer CKD erfolgte mindestens eine weitere hs-cTnT-Bestimmung vor der Koronarangiographie und bei 69 % war ein hs-cTnT-Wert 3 Stunden nach der Präsentation verfügbar. Die frühzeitige Verlegung in das Herzkatheterlabor stellte die häufigste Ursache für fehlende serielle Messungen dar (64 %). Für die Kontrollkohorte wurden insgesamt 627 nierengesunde Patient*innen erfasst, die wegen des Verdachts auf NSTEMI-ACS zwischen Januar 2016 und Dezember 2016 einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden. Die endgültige Kontrollkohorte, die hinsichtlich der Basischarakteristika Geschlecht, Alter, KHK, aHT und COPD gematcht wurde, setzte sich aus 300 nierengesunden Patient*innen zusammen. Die Baseline-Charakteristika aller Patient*innen mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu denen mit schwerer CKD werden in Tabelle 3 zusammengefasst. Zusätzlich sind innerhalb der Studienkohorte mit schwerer CKD die Basischarakteristika gemäß der Indikation zur Koronarrevaskularisation aufgeführt. In der nierengesunden Kontrollkohorte gab es signifikant mehr Patient*innen mit einer positiven kardiovaskulären Familienanamnese (59 % versus 39 %, $p = 0,009$) und signifikant weniger Patient*innen mit vorheriger koronarer Bypass-Operation (18 % versus 33 %, $p < 0,001$), Diabetes mellitus (34 % versus 56 %, $p < 0,001$) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (12 % versus 38 %, $p < 0,001$). Patient*innen mit schwerer CKD hatten eine signifikant niedrigere mediane linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF, 47 % versus 55 %, $p < 0,001$), eine niedrigere arterielle Sauerstoffsättigung, einen niedrigeren Blutdruck und eine erhöhte Herzfrequenz. Die übrigen demographischen Parameter waren ausgeglichen verteilt.

Patient*innen mit schwerer CKD wiesen bei Präsentation gehäuft ischämietypische EKG-Veränderungen im Vergleich zu den nierengesunden Kontrollen auf (64 % versus 56 %, $p < 0,001$).

$p = 0,024$; Tabelle 3). Dieser Unterschied war besonders ausgeprägt für Linksschenkelblöcke (LSBs, 12 % versus 4 %, $p < 0,001$) und ST-Strecken-Senkungen (29 % versus 21 %, $p = 0,017$). Auch in der Subgruppe ohne Revaskularisationsbedarf waren bei Patient*innen mit schwerer CKD vermehrt LSBs nachweisbar (12 % versus 3 %, $p = 0,022$).

Von den 290 eingeschlossenen Patient*innen mit schwerer CKD bestand bei 222 Patient*innen (76 %) a posteriori eine Indikation zur Koronarrevaskularisation. In der nieren-gesunden Kontrollkohorte lag der Anteil bei 72 % ($p = 0,156$). Die Prozentzahlen an PCI und CABG waren zwischen den Gruppen vergleichbar (69 % versus 67 %, $p = 0,618$ und 9 % versus 6 %, $p = 0,229$). Unter den Patient*innen mit schwerer CKD waren die Anteile an Männern (74 % versus 57 %, $p = 0,010$), bekannter KHK (75 % versus 57 %, $p = 0,006$), vorheriger PCI (59 % versus 44 %, $p = 0,036$) und ischämietypischen EKG-Veränderungen (68 % versus 52 %, $p = 0,018$) in der Revaskularisationsgruppe signifikant höher. Die anderen demographischen Parameter, kardiovaskulären Risikofaktoren, Vitalzeichen, Laborwerte sowie insbesondere die eGFR, die LVEF und der GRACE-Risikoscore waren gleichmäßig verteilt. Hervorzuheben ist, dass 46 % aller nierenerkrankten Patient*innen ein dialysepflichtiges Nierenversagen aufwiesen (CKD G5D). 47 % der Patient*innen hatten eine eGFR zwischen 29 und 15 mL/min/1,73 m² und 7 % eine eGFR < 15 mL/min/1,73 m² ohne Dialysetherapie (CKD G5). Die Verhältnisse waren zwischen den Patient*innen mit versus ohne Indikation zur Koronarrevaskularisation vergleichbar.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika

	Normale Nierenfunktion n = 300	Schwere CKD n = 290	p-Wert	Schwere CKD (n = 290)		
				Indikation zur Revaskularisation		p-Wert
				Nein (n = 68)	Ja (n = 222)	
Alter	72 (62-77)	73 (64-79)	0,071	74 (63-80)	73 (64-78)	0,780
Männlich	204 (68)	204 (70)	0,555	39 (57)	165 (74)	0,010
Risikofaktoren						
BMI	26 (24-30)	26 (23-31)	0,507	26 (23-30)	26 (23-31)	0,607
Hypertonus	276 (96)	268 (92)	0,091	63 (93)	205 (92)	1,000
Hypercholesterinämie	296 (79)	213 (73)	0,117	49 (72)	164 (74)	0,756
Diabetes mellitus	101 (34)	162 (56)	< 0,001	31 (46)	131 (59)	0,069
Aktiver Nikotinabusus	68(34)	69 (32)	0,694	13 (28)	56 (33)	0,597
COPD	44 (15)	55 (19)	0,142	14 (21)	41 (18)	0,725
Familienanamnese	52 (59)	33 (39)	0,009	4 (25)	29 (42)	0,263
Vorerkrankungen						
KHK	204 (68)	205 (71)	0,446	39 (57)	166 (75)	0,006

1-Gefäß KHK	39 (13)	22 (8)	0,031	6 (9)	16 (7)	0,795
2-Gefäß KHK	48 (16)	32 (11)	0,110	6 (9)	26 (12)	0,517
3-Gefäß KHK	117 (39)	142 (51)	0,002	27 (40)	115 (54)	0,051
Zustand nach MI	158 (53)	157 (54)	0,754	30 (44)	127 (57)	0,071
Zustand nach PCI	177 (59)	162 (56)	0,477	30 (44)	132 (59)	0,036
Zustand nach CABG	54 (18)	95 (33)	< 0,001	17 (25)	78 (35)	0,140
Zustand nach Apoplex	33 (11)	43 (15)	0,124	8 (12)	35 (16)	0,559
PAVK	36 (12)	110 (38)	< 0,001	20 (29)	90 (41)	0,116
Vitalparameter						
Systolischer RR	143 (128-160)	139 (120-156)	0,018	138 (117-156)	140 (120-157)	0,614
Diastolischer RR	79 (68-86)	71 (62-83)	0,001	76 (66-85)	70 (61-82)	0,128
Herzfrequenz	78 (67-88)	80 (71-94)	0,011	80 (69-90)	80 (72-95)	0,416
S _a O ₂	98 (96-99)	97 (95-99)	0,001	97 (95-100)	97 (95-99)	0,430
Angina CCS-Klasse	3 (3-4)	4 (3-4)	0,300	3 (3-4)	4 (3-4)	0,060
EKG-Veränderungen	165 (56)	179 (64)	0,024	34 (52)	145 (68)	0,018
ST-Segment-Senkung	62 (21)	82 (29)	0,017	10 (15)	72 (34)	0,003
T-Wellen-Negativierung	100 (34)	84 (30)	0,397	17 (26)	67 (32)	0,443
LSB	12 (4)	34 (12)	< 0,001	8 (12)	26 (12)	1,000
Ns ST-Segment-Hebung	26 (9)	18 (6)	0,244	3 (5)	15 (7)	0,578
LVEF	55 (50-60)	47 (35-55)	< 0,001	54 (34-60)	45 (35-55)	0,076
GRACE-Risikoscore	105 (84-123)	135 (118-154)	< 0,001	131 (111-150)	136 (119-155)	0,167
Nierenfunktion						
Kreatinin, mg/dL	0,9 (0,8-1,0)	3,2 (2,4-5,7)	< 0,001	3,0 (2,2-5,0)	3,3 (2,4-5,7)	0,176
eGFR, mL/min/1,73 m ²	79 (68-88)	23 (18-27)	< 0,001	24 (18-28)	23 (18-27)	0,499
GFR-Kategorien						
eGFR 15-29	-	137 (47)	-	36 (53)	101 (45)	0,331
eGFR < 15	-	19 (7)	-	5 (7)	14 (6)	0,781
CKD G5D	-	134 (46)	-	27 (40)	107 (48)	0,266
Diagnostik und Interventionen						
Kardialer Stresstest	12 (3)	7 (2)	0,643	1 (1)	6 (3)	1,000
PCI	201 (67)	197 (68)	0,618	0 (0)	197 (89)	< 0,001
CABG	18 (6)	25 (9)	0,229	0 (0)	25 (11)	< 0,001

Dargestellt sind Mediane mit Interquartilsabständen (IQA) oder Zählungen mit Häufigkeiten (%). Die p-Werte beruhen auf Wilcoxon-Rangsummentests oder Fisher's Chi-Quadrat-Tests. BMI, Body-Mass-Index; CABG, Koronararterien-Bypass-Operation; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CKD, chronische Nierenerkrankung; CKD G5D, CKD G5 mit Dialysetherapie; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; KHK, koronare Herzkrankheit; LSB, Linksschenkelblock; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI, Myokardinfarkt; Ns, nicht signifikant; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, perkutane Koronarintervention; S_aO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; RR, Blutdruck. Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

In der gesamten Studiengruppe mit schwerer CKD wiesen 54 % einen NSTEMI Typ 1, 19 % einen NSTEMI Typ 2, 17 % eine instabile Angina pectoris und 5 % eine kardiale, aber nicht koronare Genese der Brustschmerzen auf. NSTEMI Typ 1 war die häufigste a posteriori festgelegte Diagnose in der Interventionsgruppe (70 %), während es in der Nicht-Interventionsgruppe die instabile Angina pectoris war (50 %)¹.

3.2 Hs-cTnT-Spiegel während serieller Messungen

In der Studienkohorte mit schwerer CKD wiesen Patient*innen mit NSTEMI-ACS und Revasikularisationsbedarf bei Präsentation im Median einen hs-cTnT-Wert von 160 ng/L (IQA, 69-485) auf. Bei Patient*innen, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden, lag der mediane hs-cTnT-Wert zum Zeitpunkt der Klinikvorstellung bei 46 ng/L (IQA, 28-81; $p < 0,001$). Während die hs-cTnT-Konzentrationen bei Patient*innen mit Indikation zur Koronarrevaskularisation während der seriellen Probenentnahmen nach 3 Stunden, 6 Stunden sowie zum Zeitpunkt des Maximalwertes vor der Koronarangiographie weiter anstiegen, war in der Gruppe ohne Revasikularisationsbedarf keine signifikante Dynamik zu verzeichnen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Hs-cTnT-Werte während serieller Messungen bei Patient*innen mit schwerer CKD gemäß der Indikation zur Koronarrevaskularisation

NSTEMI-ACS mit Indikation zur Revaskularisation			
Hs-cTnT (ng/L)	Nein n = 68	Ja n = 222	p-Wert
Präsentation	46 (28-81)	160 (69-485)	< 0,001
3 Stunden	55 (29-88)	194 (105-409)	< 0,001
6 Stunden	47 (31-96)	212 (99-572)	< 0,001
Maximalwert	56 (32-93)	282 (132-746)	< 0,001
Delta-hs-cTnT			
$\Delta 0-3$ h	3 (1-20)	34 (9-127)	< 0,001
$\Delta 0-6$ h	3 (2-12)	74 (19-296)	< 0,001

Dargestellt sind Mediane mit Interquartilsabständen (IQA). Die p-Werte stammen aus dem Wilcoxon-Rangsummentest. CKD, chronische Nierenerkrankung; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; NSTEMI-ACS, akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung. Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

Patient*innen mit a posteriori festgelegter Diagnose NSTEMI (Typ 1 oder Typ 2) zeigten bei den seriellen Messungen signifikant höhere hs-cTnT-Medianwerte im Vergleich zu den Patient*innen mit instabiler Angina pectoris (zum Beispiel bei Präsentation: 186 ng/L [IQA, 81-488] versus 30 ng/L [IQA, 17-52], $p < 0,001$). Wie erwartet, wiesen Patient*innen

mit schwerer CKD, unabhängig vom Vorliegen eines NSTEMI, zu allen Messzeitpunkten signifikant höhere hs-cTnT-Medianwerte auf als die nierengesunden Kontrollen (Tabelle 5)¹. Dieser Unterschied war insbesondere in der Gruppe ohne Revaskularisationsbedarf signifikant (Median bei Präsentation: 46 ng/L [IQA, 28-81] versus 7 ng/L [IQA, 7-14], $p < 0,001$).

Tabelle 5: Hs-cTnT-Werte während serieller Messungen bei Patient*innen mit und ohne CKD

Hs-cTnT (ng/L)	Normale Nierenfunktion n = 300	Schwere CKD n = 290	p-Wert
Präsentation	25 (7-102)	114 (52-314)	< 0,001
3 Stunden	29 (7-116)	160 (74-369)	< 0,001
Maximalwert	58 (11-210)	282 (79-537)	< 0,001

Dargestellt sind Mediane mit Interquartilsabständen (IQA). Die p-Werte stammen aus dem Wilcoxon-Rangsummentest. CKD, chronische Nierenerkrankung; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T. Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

In der gesamten Kohorte mit und ohne CKD bestand bei den Patient*innen, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden, eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem hs-cTnT-Wert bei Präsentation und der eGFR (Korrelationskoeffizient $r_s = -0,633$, $p < 0,001$; Abbildung 4A). Diese inverse Korrelation blieb auch in der Studienkohorte mit schwerer CKD signifikant (Korrelationskoeffizient $r_s = -0,468$, $p = 0,001$; Abbildung 4B). 96 % aller Patient*innen mit schwerer CKD, bei denen keine Koronarrevasku-

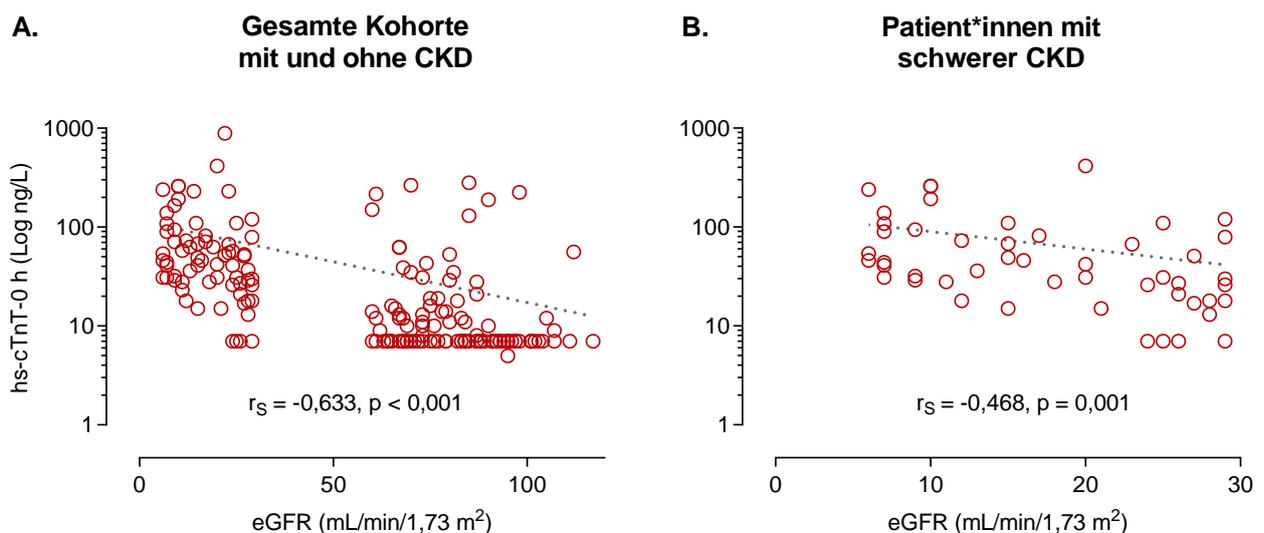


Abbildung 4: Dargestellt sind die Korrelationen zwischen den hs-cTnT-Werten bei der Präsentation und der eGFR bei Patient*innen ohne Indikation zur Koronarrevaskularisation: A) unabhängig von der Nierenfunktion, B) bei Patient*innen mit schwerer CKD. r_s ist der Spearman-Korrelationskoeffizient. CKD, chronische Nierenerkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T. Eigene Darstellung F. Jost-Brinkmann.

larisation erforderlich war, zeigten bei Präsentation einen hs-cTnT-Wert oberhalb der 99. Perzentile ORW von 14 ng/L. Entsprechend der inversen Beziehung zwischen hs-cTnT und eGFR waren die hs-cTnT-Werte zum Vorstellungszeitpunkt und nach 3 Stunden bei Patient*innen mit CKD G5D signifikant höher im Vergleich zu den Patient*innen mit CKD G4 oder G5 ohne Dialysetherapie (Median bei Präsentation: 146 ng/L [IQA, 64-376] versus 82 ng/L [IQA, 37-288], $p = 0,003$; nach 3 Stunden: 184 ng/L [IQA, 105-402] versus 138 ng/L [IQA, 58-323], $p = 0,039$).

3.2.1 Absolute Delta-hs-cTnT-Werte

Beim Vergleich der medianen absoluten Veränderungen während der seriellen hs-cTnT-Messungen in der Studienkohorte mit schwerer CKD wiesen Patient*innen mit versus ohne Indikation zur Koronarrevaskularisation signifikant höhere Delta-hs-cTnT-Werte nach 3 und 6 Stunden auf (Tabelle 4). Ein ähnliches Verhältnis wurde in der nierengesunden Kontrollkohorte beobachtet (Median $|\Delta 0-3|$: 16 ng/L [95 % KI, 2-80] versus 0 ng/L [95 % KI, 0-2], $p < 0,001$; $|\Delta 0-6|$: 81 ng/L [95 % KI, 40-191] versus 0 ng/L [95 % KI, 0-16], $p < 0,001$). Zudem waren der Median $|\Delta 0-3|$ und der Median $|\Delta 0-6|$ zwischen den Patient*innen mit CKD G5D und CKD G4/5 sowohl in der gesamten nierenerkrankten Kohorte ($p = 0,912$ beziehungsweise 0,922), als auch in der Subgruppe mit Indikation zur Koronarrevaskularisation vergleichbar ($p = 0,272$ beziehungsweise 0,923).

3.3 Diagnostische Genauigkeit und optimierte hs-cTnT-Grenzwerte für die Diagnose NSTEMI-ACS mit Revaskularisationsbedarf

Die Tabelle 6 zeigt die diagnostischen Eigenschaften der ROC-abgeleiteten hs-cTnT-Grenzwerte bei Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie im Vergleich zu der 99. Perzentile ORW (14 ng/L) und im Vergleich zu den ROC-optimierten Cut-off-Werten in der nierengesunden Kontrollkohorte. Die diagnostische Genauigkeit wurde anhand der Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (AUC) quantifiziert (Abbildung 5). In der Studienkohorte mit schwerer CKD lag die AUC für hs-cTnT zum Vorstellungszeitpunkt bei 0,81 (95 % KI, 0,75-0,87). Die Sensitivität der 99. Perzentile ORW von 14 mg/dl war hoch (98 %), ging jedoch mit einer dramatischen Reduktion der Spezifität auf 10 % einher¹. Der durch die ROC-Analyse identifizierte optimierte Grenzwert lag mit 55 ng/L, knapp viermal höher als die 99. Perzentile ORW und wies eine Sensitivität und Spezifität von 83 % (95 % KI, 77-88) beziehungsweise 65 % (95 % KI, 52-77) auf.

Tabelle 6: Diagnostische Eigenschaften von hs-cTnT bei Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie bei Patient*innen mit schwerer CKD

	Cut-off-Wert (ng/L)	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	PPV (95 % KI)	NPV (95 % KI)	Vielfaches von der 99. Perzentile	Vielfaches von keine CKD
Hs-cTnT-0 h							
99. Perzentile ORW ^a	14	98 (95-99)	10 (2-19)	79 (74-85)	50 (19-81)	-	-
Sensitivität ≥ 90 %	37	90 (85-94)	48 (35-63)	86 (81-91)	57 (30-64)	2,6	2,7
ROC-optimiert	55	83 (77-88)	65 (52-77)	89 (85-94)	52 (39-64)	3,9	4,0
Spezifität ≥ 80 %	95	70 (63-77)	80 (68-91)	92 (88-97)	43 (33-53)	6,8	7,0
Hs-cTnT-Max.							
Sensitivität ≥ 90 %	71	90 (86-95)	60 (45-73)	89 (84-93)	63 (49-77)	5,0	2,8
ROC-optimiert	95	84 (79-90)	78 (66-89)	93 (89-97)	59 (46-70)	6,8	3,8
Spezifität ≥ 80 %	112	79 (73-85)	82 (71-92)	94 (90-98)	53 (41-64)	8,0	4,5

Dargestellt sind AUCs und ROC-abgeleitete Grenzwerte für hs-cTnT bei der Präsentation und den Maximalwert vor der Koronarangiographie. AUC, Fläche unter der ROC-Kurve; CKD, chronische Nierenerkrankung; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; NPV, negativer prädiktiver Wert; PPV, positiver prädiktiver Wert; ROC-Kurve, Grenzwertoptimierungskurve. Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

PPV und NPV des ROC-optimierten Grenzwertes bei Präsentation lagen im Vergleich zu der 99. Perzentile ORW ebenfalls höher (PPV: 89 % [95 % KI, 85-94] versus 79 % [95 % KI, 74-85]; NPV: 52 % [95 % KI, 39-64] versus 50 % [95 % KI, 19-81])¹. Der Sensitivitäts-optimierte Cut-off-Wert mit einer Sensitivität von 90 % (95 % KI, 85-94) betrug 37 ng/L und ging mit einer geringen Spezifität von 48 % (95 % KI, 35-63) einher. Die AUC für hs-cTnT bei der Präsentation war in der nierengesunden Kontrollkohorte mit 0,85 (95 % KI, 0,80-0,89) nur geringfügig, aber nicht signifikant höher als bei den Patient*innen mit schwerer CKD ($p = 0,68$). Für die Diagnose NSTEMI-ACS mit Revaskularisationsbedarf bei Patient*innen mit normaler Nierenfunktion wurde die 99. Perzentile ORW von 14 ng/L mittels ROC-Analyse als optimaler Grenzwert bestätigt.

In der Studienkohorte mit schwerer CKD stieg die AUC während der seriellen hs-cTnT-Messungen auf 0,84 (95 % KI, 0,75-0,93) nach 3 Stunden und 0,86 (95 % KI, 0,81-0,92) beim Maximalwert vor der Koronarangiographie. Für hs-cTnT-Max. war der ROC-optimierte Cut-off-Wert ebenfalls etwa viermal höher als der entsprechende ROC-optimierte Grenzwert aus der nierengesunden Kontrollkohorte und wies eine PPV und NPV von 93 % (95 % KI, 89-97) beziehungsweise 59 % (95 % KI, 46-70) auf. Insgesamt waren die AUCs der nierengesunden Kontrollkohorte im Vergleich zur Gruppe mit schwerer CKD zu allen Messzeitpunkten nur geringfügig, aber nicht signifikant höher (Abbildung 5).

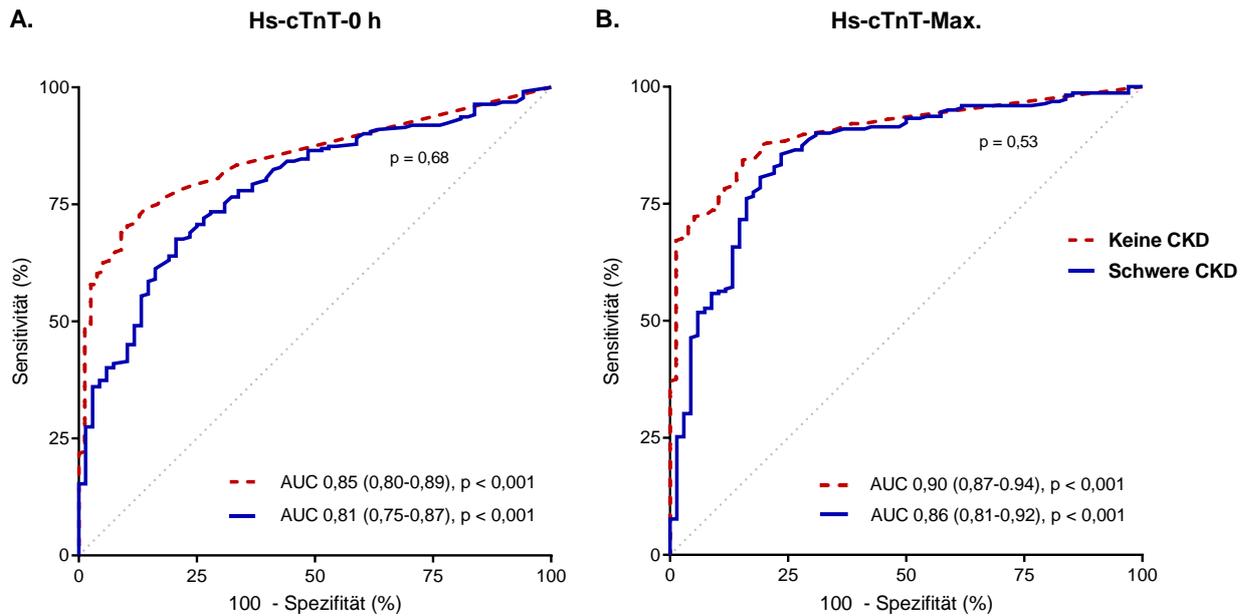


Abbildung 5: Diagnostische Genauigkeit des hs-cTnT-Assays bei der Präsentation (Panel A) und dem Maximalwert vor der Koronarangiographie (Panel B) bei Patient*innen mit schwerer CKD (blau) im Vergleich zur nierengesunden Kontrollkohorte (rot). Die diagnostische Performance wurde anhand der ROC-Kurven und der AUCs mit 95 % Konfidenzintervallen quantifiziert. AUC, Fläche unter der ROC-Kurve; CKD, chronische Nierenerkrankung; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; ROC-Kurve, Grenzwertoptimierungskurve. Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

Die hohe diagnostische Genauigkeit der hs-cTnT-Messungen blieb auch bei Patient*innen mit CKD G5D erhalten (AUC bei Präsentation: 0,81 [95 % KI, 0,72-0,90]; beim Maximalwert vor der Koronarangiographie: 0,85 [95 % KI, 0,76-0,94]). Es ergaben sich keine

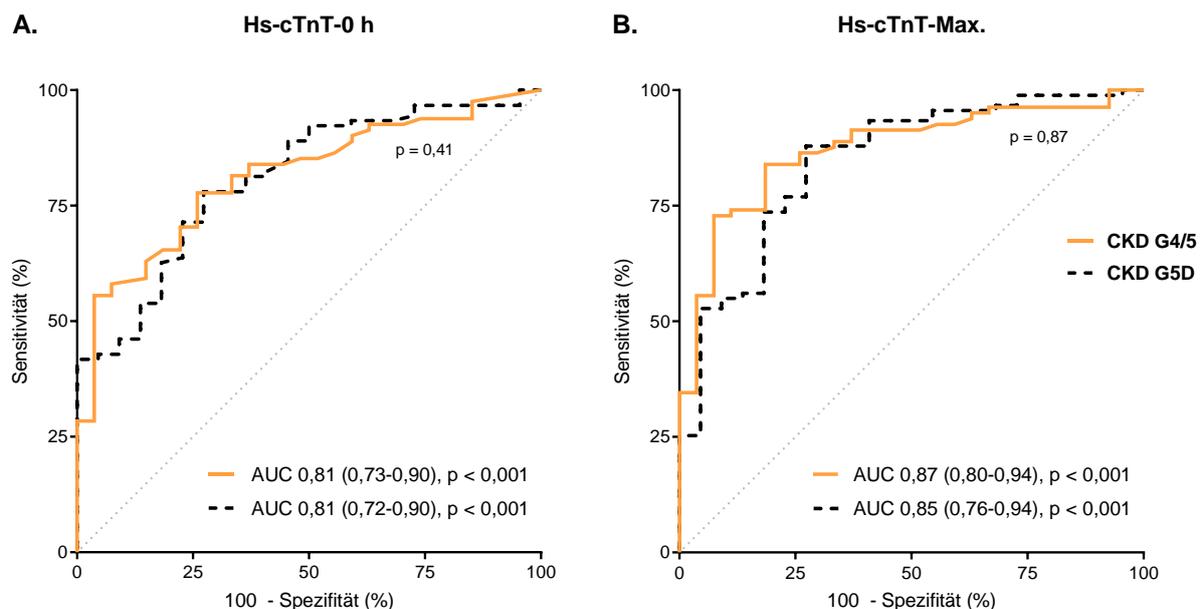


Abbildung 6: Diagnostische Genauigkeit des hs-cTnT-Assays bei der Präsentation (Panel A) und dem Maximalwert vor der Koronarangiographie (Panel B) bei Patient*innen mit schwerer

CKD ohne Dialysetherapie (orange) versus mit Dialysetherapie (schwarz). Die diagnostische Performance wurde anhand der ROC-Kurven und der AUCs mit 95 % Konfidenzintervallen quantifiziert. AUC, Fläche unter der ROC-Kurve; CKD, chronische Nierenerkrankung; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; ROC-Kurve, Grenzwertoptimierungskurve. Eigene Darstellung F. Jost-Brinkmann.

signifikanten Unterschiede zu den Patient*innen mit schwerer CKD ohne Dialysepflichtigkeit ($p = 0,41$ beziehungsweise $0,87$; Abbildung 6). Bei Patient*innen mit CKD G5D lag der ROC-optimierte Cut-off-Wert bei Präsentation höher als bei Patient*innen mit schwerer CKD ohne Dialysetherapie (92 ng/L versus 54 ng/L), wobei beide Grenzwerte identische Sensitivitäten und Spezifitäten aufwiesen.

Die diagnostische Genauigkeit der frühen absoluten Veränderungen der hs-cTnT-Werte war hoch (AUC $|\Delta 0-3|$: 0,79 [95 % KI, 0,64-0,95]) und nur geringfügig, nicht signifikant niedriger als in der nierengesunden Kontrollkohorte (AUC $|\Delta 0-3|$: 0,83 [95 % KI, 0,76-0,91]). Der ROC-optimierte hs-cTnT-Grenzwert für $|\Delta 0-3|$ lag bei 4 ng/L und wies einen PPV und NPV von 94 % (95 % KI, 84-98) beziehungsweise 54 % (95 % KI, 26-80) auf (Tabelle 7). Durch Kombination der ROC-optimierten Cut-off-Werte für hs-cTnT bei Präsentation und für die absoluten 3-Stunden-Veränderungen stieg die Sensitivität auf 98 % (95 % KI, 91-100), PPV und NPV lagen bei 93 % (95 % KI, 83-97) beziehungsweise 86 % (95 % KI, 42-99).

Tabelle 7: Diagnostische Eigenschaften absoluter hs-cTnT-Veränderungen bei Patient*innen mit schwerer CKD

	Hs-cTnT-0 h	$ \Delta 0-3 \text{ h} $	$ \Delta 0-6 \text{ h} $	0 h + $ \Delta 3-0 \text{ h} $
AUC	0,81 (0,75-0,87)	0,79 (0,64-0,95)	0,84 (0,72-0,96)	-
ROC-optimierter Cut-off-Wert	$\geq 55 \text{ ng/L}$	$\geq 4 \text{ ng/L}$	$\geq 8 \text{ ng/L}$	0 h $\geq 55 \text{ ng/L}$ oder $ \Delta 0-3 \text{ h} \geq 4 \text{ ng/L}$
Sensitivität	83 (77-88)	91 (81-96)	84 (70-92)	98 (91-100)
Spezifität	65 (52-77)	64 (32-88)	70 (35-92)	55 (25-82)
PPV	89 (85-94)	94 (84-98)	93 (80-98)	93 (83-97)
NPV	52 (39-64)	54 (26-80)	47 (22-73)	86 (42-99)

Dargestellt sind AUCs und ROC-optimierte Grenzwerte für hs-cTnT bei der Präsentation, für absolute hs-cTnT-Veränderungen nach 3 und 6 Stunden und für die Kombination von hs-cTnT bei Präsentation mit absoluten Veränderungen nach 3 Stunden. AUC, Fläche unter der ROC-Kurve; CKD, chronische Nierenerkrankung; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; NPV, negativer prädiktiver Wert; PPV, positiver prädiktiver Wert; ROC, Grenzwertoptimierungskurve. Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

3.4 Prognostische Eigenschaften von hs-cTnT bei Patient*innen mit schwerer chronischer Nierenerkrankung

Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Studienkohorte mit schwerer CKD betrug 12 Monate (95 % KI, 6,8-12,0). Insgesamt starben 51 Patient*innen (29 %) innerhalb eines Jahres. Die häufigste Todesursache war mit 55 % kardiovaskulär. 42 % der Patient*innen erlitten eine MACE, 33 % einen weiteren AMI und 24 % wurden einer erneuten ungeplanten Koronarrevaskularisation unterzogen.

Patient*innen mit NSTEMI-ACS und Notwendigkeit zur Koronarrevaskularisation erlitten innerhalb des ersten Monats der Nachbeobachtung signifikant häufiger eine MACE als Patient*innen, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden (11 % versus 0 %, $p = 0,015$)¹. Nach einem Jahr Follow-up waren die Inzidenzen von Tod, AMI, MACE und ungeplanter Koronarrevaskularisation in der Interventionsgruppe signifikant höher. Auch das Auftreten kardiovaskulärer Mortalität war bei Patient*innen mit Revaskularisationsbedarf häufiger, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Verteilung unerwünschter Ereignisse gemäß der Indikation zur Koronarrevaskularisation nach einem Monat und nach einem Jahr

	Indikation zur Revaskularisation			p-Wert
	Insgesamt n = 290	Nein n = 68	Ja n = 222	
1 Monat				
Tod	14 (7)	1 (2)	13 (8)	0,199
MACE	17 (8)	0 (0)	17 (11)	0,015
Kardiovaskulärer Tod	9 (4)	0 (0)	9 (6)	0,214
Akuter Myokardinfarkt	9 (5)	0 (0)	9 (6)	0,120
Ungeplante Revaskularisation	6 (3)	0 (0)	6 (4)	0,339
1 Jahr				
Tod	51 (29)	5 (13)	46 (34)	0,010
MACE	71 (42)	4 (11)	67 (50)	< 0,001
Kardiovaskulärer Tod	29 (19)	3 (8)	26 (23)	0,056
Akuter Myokardinfarkt	49 (33)	1 (3)	48 (41)	< 0,001
Ungeplante Revaskularisation	33 (24)	2 (6)	31 (31)	0,002

Dargestellt sind Zählungen mit Häufigkeiten (%). Die p-Werte stammen aus Fisher's Chi-Quadrat-Tests. CKD, chronische Nierenerkrankung; MACE, schwere kardiovaskuläre Komplikation. Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

Die medianen hs-cTnT-Werte bei Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie waren bei Patient*innen, die innerhalb eines Jahres verstarben, signifikant

höher als bei Patient*innen, die überlebten (bei Präsentation: 210 ng/L [IQA, 95-520] versus 103 ng/L [IQA, 33-281], $p = 0,007$; beim Maximalwert: 259 ng/L [IQA, 159-759] versus 159 ng/L [IQA, 56-542], $p = 0,011$). Patient*innen mit hs-cTnT-Werten oberhalb der ROC-optimierten Grenzwerte bei Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie zeigten signifikant höhere Inzidenzen für alle prognostischen Endpunkte, als Patient*innen mit hs-cTnT-Werten unterhalb der Grenzwerte (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung unerwünschter Ereignisse gemäß der ROC-optimierten hs-cTnT-Grenzwerte bei der Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie nach einem Monat und nach einem Jahr

	Hs-cTnT-0 h \geq 55 ng/L			Hs-cTnT-Max. \geq 95 ng/L		
	Nein n = 61	Ja n = 156	p-Wert	Nein n = 65	Ja n = 152	p-Wert
1 Monat						
Tod	14 (9)	0 (0)	0,007	14 (9)	0 (0)	0,006
MACE	17 (12)	0 (0)	0,002	17 (12)	0 (0)	0,002
Kardiovaskulärer Tod	9 (6)	0 (0)	0,038	9 (6)	0 (0)	0,035
Akuter Myokardinfarkt	9 (7)	0 (0)	0,033	9 (7)	0 (0)	0,031
Ungeplante Revaskularisation	6 (4)	0 (0)	0,103	6 (4)	0 (0)	0,098
1 Jahr						
Tod	43 (36)	8 (15)	0,004	46 (37)	5 (10)	< 0,001
MACE	60 (50)	11 (22)	0,001	60 (50)	11 (22)	< 0,001
Kardiovaskulärer Tod	25 (24)	4 (8)	0,013	25 (25)	4 (8)	0,010
Akuter Myokardinfarkt	43 (41)	6 (13)	< 0,001	44 (42)	5 (11)	< 0,001
Ungeplante Revaskularisation	27 (30)	6 (13)	0,022	25 (28)	8 (17)	0,092

Dargestellt sind Zählungen mit Häufigkeiten (%). Die p-Werte stammen aus Fisher's Chi-Quadrat-Tests. CKD, chronische Nierenerkrankung; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; MACE, schwere kardiovaskuläre Komplikation. Eigene Darstellung F. Jost-Brinkmann.

Das mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzte Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 73 % bei Patient*innen mit einem hs-cTnT-0h-Wert \geq 55 ng/L gegenüber 89 % bei Patient*innen mit einem hs-cTnT-0 h-Wert < 55 ng/L (Abbildung 7). Die aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse abgeleitete Hazard Ratio (HR) für die Gesamtmortalität betrug 2,73 (95 % KI, 1,22-6,10; $p = 0,012$). Bei der stratifizierten multivariaten Analyse lag die HR bei 2,36 (95 % KI, 1,05-5,32; $p = 0,03$). Die Gesamtmortalität zwischen Patient*innen mit einem hs-cTnT-0 h-Wert unterhalb des Sensitivitäts-optimierten Grenzwertes von 37 ng/L und Patient*innen mit einer hs-cTnT-0 h-Konzentration zwischen 37 und 54 ng/L war vergleichbar. Ein mittels ROC-Analyse optimierter hs-cTnT-Grenzwert bei der

Präsentation zur Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität lag bei 67 ng/L und damit nur geringfügig höher als der ROC-abgeleitete diagnostische Cut-off-Wert. Auch der ROC-optimierte Cut-off-Wert für hs-cTnT-Max. erwies sich in der univariaten und multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität (HR: 2,89 [95 % KI, 1,52-5,51; $p < 0,01$] beziehungsweise 3,62 [95 % KI, 1,42-9,22; $p < 0,01$]; Abbildung 7).

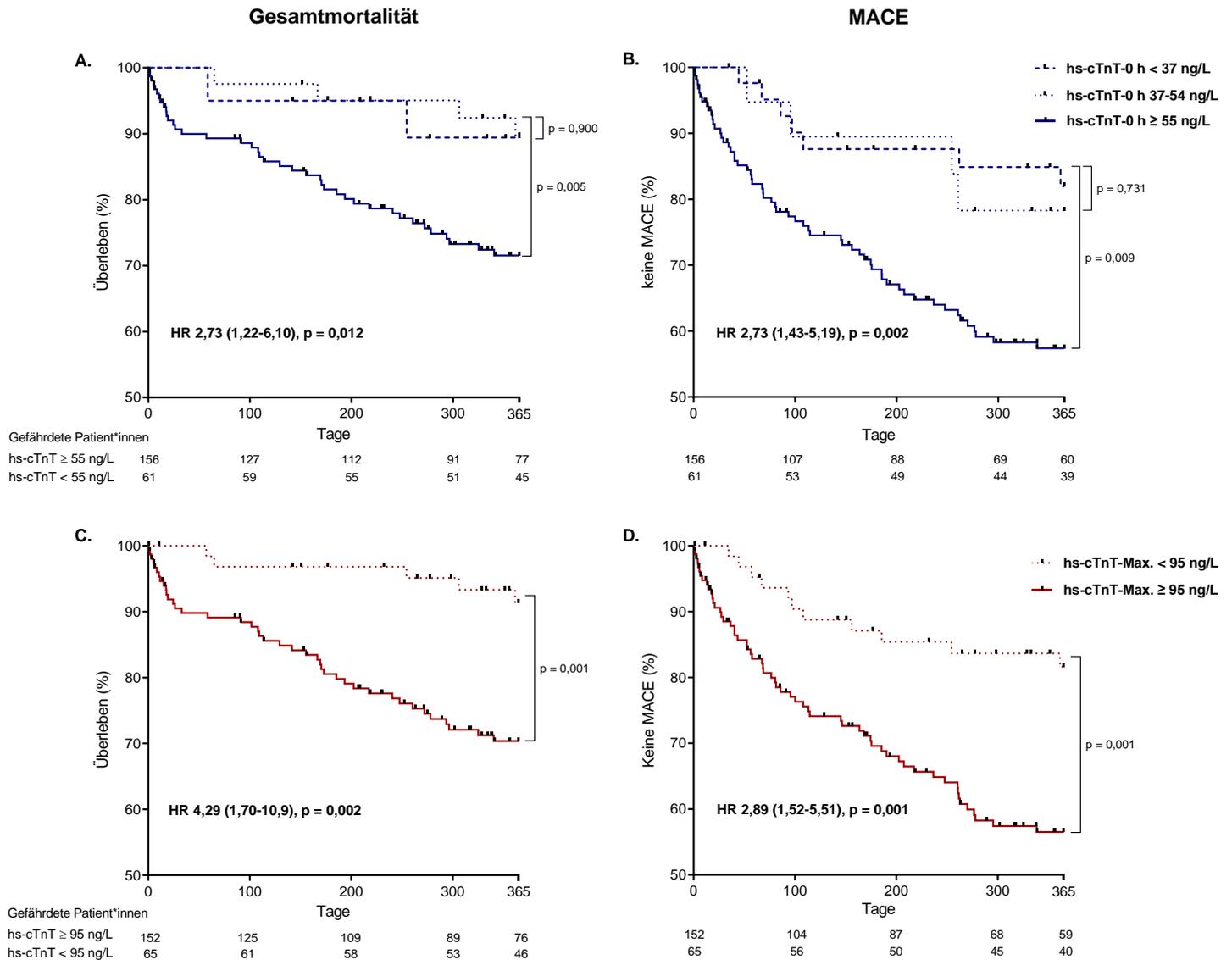


Abbildung 7: Kaplan-Meier Analysen zu der Gesamtmortalität und zu der MACE bei Patient*innen mit schwerer CKD. Dargestellt sind Kaplan-Meier Schätzungen des Gesamtüberlebens (Panel A und C) und der Zeit ohne MACE (Panel B und D) gemäß der ROC-optimierten hs-cTnT-Grenzwerte bei der Präsentation (blau) und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie (rot). Für hs-cTnT bei Präsentation erfolgte ein zusätzlicher Vergleich mit dem Sensitivitäts-optimierten hs-cTnT-Grenzwert von 37 ng/L. Hazard Ratios und 95 % KI der ROC-optimierten Cut-off-Werte bei der Präsentation (hs-cTnT-0 h ≥ 55 ng/L) und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie (hs-cTnT-Max. ≥ 95 ng/L) stammen aus der univariaten COX-Regressionsanalyse. CKD, chronische Nierenerkrankung; hs-cTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; MACE, schwere kardiovaskuläre Komplikation. Eigene Darstellung F. Jost-Brinkmann.

Die geschätzten Raten schwerer kardiovaskulärer Komplikationen nach 12 Monaten betrugen 38 % bei Patient*innen mit einem hs-cTnT-0 h-Wert ≥ 55 ng/L gegenüber 18 % bei Patient*innen mit einem hs-cTnT-0 h-Wert < 55 ng/L. Patient*innen mit einem hs-cTnT-Wert oberhalb der ROC-optimierten Grenzwerte bei der Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie wiesen eine signifikant kürzere Zeit ohne eine MACE auf (stratifizierte HR: 3,19 [95 % KI, 1,48-6,89; $p < 0,01$] beziehungsweise 3,06 [95 % KI, 1,43-6,54; $p < 0,01$]).

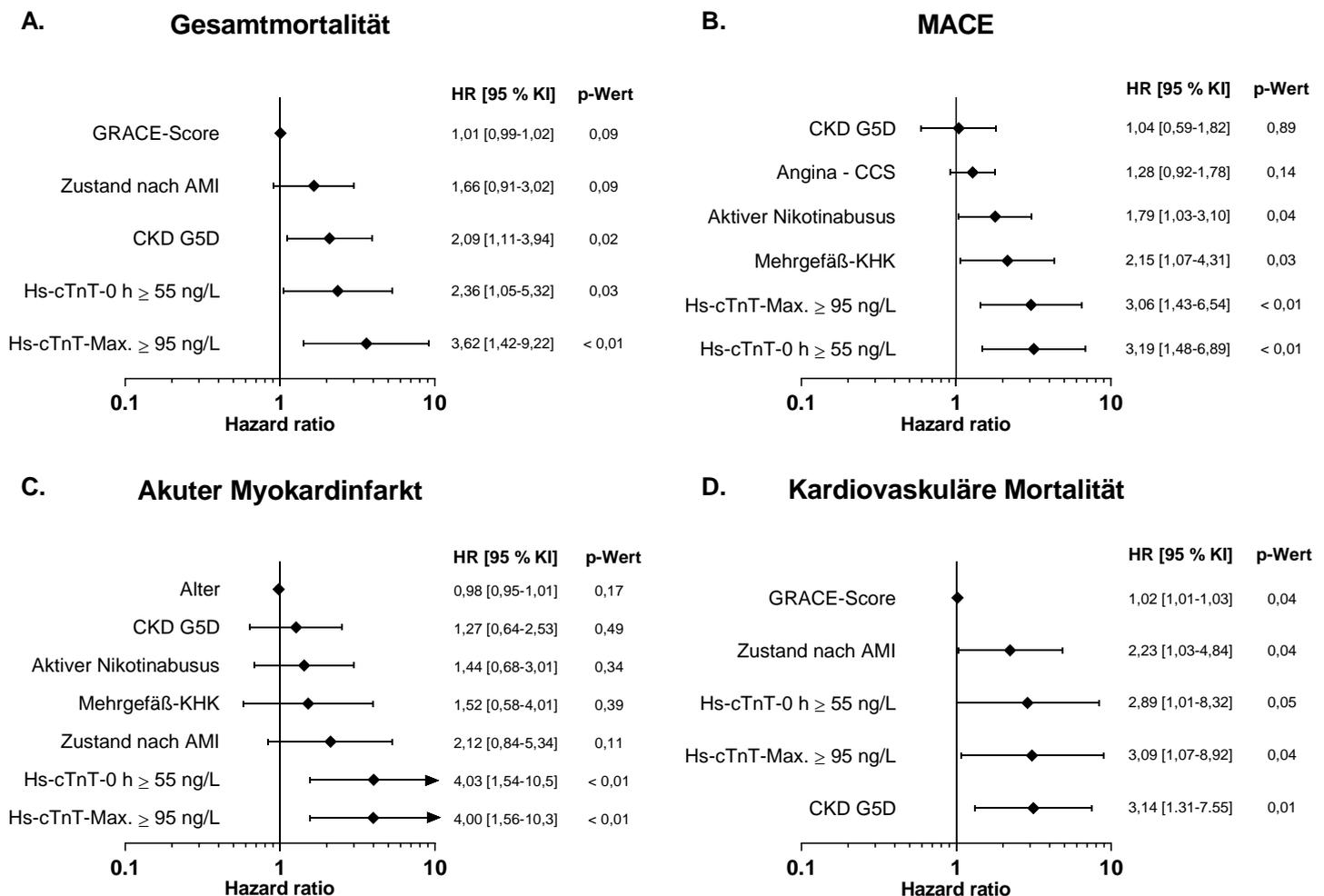


Abbildung 8: Dargestellt sind Prädiktoren für unerwünschte Ereignisse bei Patient*innen mit schwerer CKD nach einem Jahr Nachbeobachtung: A) Gesamtmortalität, B) MACE, C) akuter Myokardinfarkt und D) kardiovaskuläre Mortalität. Alle Prädiktoren mit einem $p < 0,10$ in der univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden berücksichtigt. Die Symbole geben die Punktschätzung (stratifizierte Hazard Ratio [HR]) und die Linien die 95 % KI aus der multivariaten logistischen Regression an. Der Pfeil weist auf einen KI-Wert jenseits der dargestellten Achsengrenze hin. CCS, Canadian Cardiovascular Society; CKD, chronische Nierenerkrankung; CKD G5D, CKD G5 mit Dialysetherapie; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; hs-cTnT; hochsensitives kardiales Troponin T; KHK, koronare Herzkrankheit; KI, Konfidenzintervall; AMI, akuter Myokardinfarkt, MACE, schwere kardiovaskuläre Komplikation. Modifiziert nach Alushi et al. 2021¹.

Nach einem Jahr Follow-up hatten Patient*innen mit hs-cTnT-Werten oberhalb der ROC-abgeleiteten Grenzwerte zudem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren AMI (stratifizierte HR bei der Präsentation: 4,03 [95 % KI, 1,54-10,52; $p < 0,01$]; beim Maximalwert: 4,00 [95 % KI, 1,56-10,31; $p < 0,01$]) und für kardiovaskuläre Mortalität (stratifizierte HR bei der Präsentation: 2,89 [95 % KI, 1,01-7,32; $p = 0,047$]; beim Maximalwert: 3,10 [95 % KI, 1,07-8,92; $p = 0,03$]). Die ROC-optimierten hs-cTnT-Grenzwerte bei Präsentation und beim Maximalwert vor der Koronarangiographie waren die stärksten unabhängigen Prädiktoren für die Gesamtmortalität, den AMI und die MACE im Vergleich zu allen Basischarakteristika, einschließlich des GRACE-Risikoscores (Abbildung 8). Das Vorhandensein einer CKD G5D stellte einen unabhängigen Prädiktor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität dar (stratifizierte HR: 3,14 [95 % KI, 1,31-7,55; $p = 0,01$] beziehungsweise 2,09 [95 % KI, 1,11-2,94; $p = 0,02$]).

4. Diskussion

Patient*innen mit ACS und CKD stellen ein häufiges Szenario in der klinischen Praxis dar. So weisen mehr als 40 % aller Patient*innen, die sich mit einem Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) in der Rettungsstelle vorstellen, eine CKD auf²⁷. Gleichzeitig erhalten Patient*innen mit CKD, insbesondere solche mit CKD G4-G5D, seltener eine frühe evidenzbasierte Therapie und haben eine schlechtere Prognose im Rahmen eines AMIs³⁶. Daher ist es von äußerster Dringlichkeit, diejenigen Patient*innen, die eine Koronarrevaskularisation benötigen, möglichst früh und zuverlässig zu identifizieren. Bei Patient*innen mit schwerer CKD ist der empfindlichste kardiale Biomarker für die Diagnose eines AMIs, hs-cTn, jedoch oftmals chronisch und unspezifisch erhöht. Zudem sind in bisherigen Studien Patient*innen mit schwerer CKD systematisch unterrepräsentiert oder von klinischen Studien ausgeschlossen worden. Unser Ziel war es daher, die diagnostischen Eigenschaften und optimierten Grenzwerte von hs-cTnT für die Diagnose NSTEMI-ACS mit Revaskularisationsbedarf bei Patient*innen mit schwerer CKD, einschließlich solcher mit CKD G5D, zu ermitteln. Als Ergebnis berichten wir über sechs neue Erkenntnisse mit klinischen Implikationen für die Verwendung des hs-cTnT-Assays im Kontext eines vermuteten ACS bei Patient*innen mit schwerer CKD.

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Erstens, Patient*innen mit schwerer CKD wiesen im Vergleich zu Patient*innen mit normaler Nierenfunktion zu allen Messzeitpunkten signifikant höhere hs-cTnT-Werte auf. Dieser Zusammenhang war unabhängig vom Vorliegen eines NSTEMI oder der Indikation zur Koronarrevaskularisation. Bei Patient*innen mit schwerer CKD ohne akuten Revaskularisationsbedarf bestand eine starke inverse Korrelation zwischen dem hs-cTnT-Spiegel bei Präsentation und der eGFR. 96 % der Patient*innen mit schwerer CKD ohne Notwendigkeit einer Koronarrevaskularisation zeigten erhöhte hs-cTnT-Werte oberhalb der 99. Perzentile ORW von 14 ng/L. Die Spezifität der momentan unabhängig von der Nierenfunktion empfohlenen 99. Perzentile ORW betrug somit gerade einmal 10 % (95 % KI, 2-19).

Zweitens, bei Patient*innen mit schwerer CKD, NSTEMI-ACS und Indikation zur Koronarrevaskularisation waren die medianen hs-cTnT-Werte signifikant höher als bei Patient*innen, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden. Die hs-cTnT-Werte stiegen

während der seriellen Messungen bei Patient*innen mit Revaskularisationsbedarf kontinuierlich an, während bei Patient*innen ohne Indikation zur Revaskularisation keine Dynamik zu beobachten war. Dementsprechend lagen auch die medianen Delta-Werte während der seriellen Messungen bei Patient*innen mit versus ohne Revaskularisationsbedarf signifikant höher. Dies lässt auf eine reguläre hs-cTnT-Dynamik im Rahmen eines NSTEMI-ACS, unabhängig vom hs-cTnT-Ausgangswert, schließen.

Drittens, die diagnostische Genauigkeit des hs-cTnT-Assays war hoch und unterschied sich nicht signifikant zwischen Patient*innen mit schwerer CKD und Patient*innen mit normaler Nierenfunktion. In der Kohorte mit schwerer CKD stieg die AUC von 0,81 bei Präsentation auf 0,84 nach 3 Stunden und 0,86 beim hs-cTnT-Maximalwert vor der Koronarangiographie¹. Da Patient*innen mit schwerer CKD bei einem NSTEMI-ACS gehäuft erst spät und mit atypischer Symptomatik in die Klinik kommen²⁹ und daher unter Umständen kein signifikantes Delta-hs-cTnT mehr nachweisbar ist, kann der maximale hs-cTnT-Wert in diesen Fällen ein wichtiger Anhaltspunkt sein.

Viertens, die hohe diagnostische Genauigkeit während der seriellen hs-cTnT-Messungen blieb bei Patient*innen mit CKD G5D erhalten. Obwohl die hs-cTnT-Werte zum Vorstellungszeitpunkt und nach 3 Stunden bei Patient*innen mit CKD G5D im Vergleich zur Patient*innen mit CKD G4/G5 signifikant höher waren, gab es keine Unterschiede in Bezug auf die absoluten hs-cTnT-Veränderungen. In Übereinstimmung mit der Studie von Yang et al.⁹⁸ erhielten wir ebenfalls höhere ROC-optimierte Cut-off-Werte für Patient*innen mit CKD G5D. Obwohl es in ihrer Studie keinen linearen Anstieg der Grenzwerte mit abnehmender eGFR gab, war der hs-cTnT-Cut-off-Wert bei Patient*innen mit CKD G5D am höchsten und bei Patient*innen mit CKD G3 am niedrigsten. In der Studie gab es jedoch keine nierengesunde Kontrollkohorte zur Validierung des Studiendesigns. In Anbetracht der starken inversen Korrelation zwischen hs-cTnT und eGFR scheinen vom CKD-Schweregrad abhängige Cut-off-Werte beziehungsweise angepasste Diagnosealgorithmen erforderlich zu sein. So wären unterschiedliche Grenzwerte für Patient*innen mit CKD G3, G4/5 und G5D sinnvoll.

Fünftens, bei Patient*innen mit schwerer CKD lag der ROC-optimierte hs-cTnT-Grenzwert bei Präsentation für die Diagnose NSTEMI-ACS mit Revaskularisationsbedarf viermal höher als in der nierengesunden Kontrollkohorte. PPV und NPV stiegen im Vergleich zur 99. Perzentile ORW von 79 % auf 93 % beziehungsweise von 50 % auf 86 % an, wenn

die ROC-optimierten Grenzwerte für hs-cTnT bei der Präsentation und für die absoluten 3-Stunden-Änderungen kombiniert wurden. Auch die Cut-off-Werte für die späteren Messzeitpunkte bis zum Spitzenwert vor der Koronarangiographie waren im Vergleich zu der nierengesunden Kontrollkohorte um den Faktor 4 erhöht, sodass eine vergleichbare hs-cTnT Kinetik bei unterschiedlichen Baseline-Konzentrationen zu vermuten ist. In Übereinstimmung mit früheren Studien waren in unserer Kohorte die absoluten frühen hs-cTnT-Änderungen den relativen Delta-Werten signifikant überlegen¹²⁵⁻¹²⁷. Dies erklärte sich dadurch, dass insbesondere bei Patient*innen mit hohem hs-cTnT zum Vorstellungszeitpunkt relative hs-cTnT Veränderungen eine deutlich reduzierte Sensitivität aufwiesen. Des Weiteren ließ sich in unserer Studienkohorte eine signifikante inverse Korrelation zwischen eGFR und frühen absoluten hs-cTnT-Änderungen bei Patient*innen ohne Notwendigkeit einer dringlichen Koronarrevaskularisation nachweisen. Diese höhere biologische Variabilität bei Patient*innen mit schwerer CKD hängt mit der hohen Prävalenz an kardiovaskulären Komorbiditäten wie diabetischer Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen und hypertensiver Herzkrankheit mit hypertensiven Entgleisungen zusammen. Bemerkenswert war, dass die ROC-optimierten Schwellenwerte für frühe absolute Veränderungen nach 3 und 6 Stunden bei Patient*innen mit schwerer CKD gute diagnostische Eigenschaften aufwiesen und im einstelligen Bereich lagen.

Sechstens, die neu identifizierten ROC-optimierten Grenzwerte stellten die stärksten unabhängigen Prädiktoren für die Gesamtmortalität, die MACE und den AMI nach einem Jahr Nachbeobachtung dar. Das Vorhandensein einer CKD G5D war ein davon unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität. Diese Ergebnisse bestätigen bisherige Studien, die konsistent einen signifikanten Zusammenhang zwischen der hs-cTnT-Konzentration und verschiedenen Endpunkten wie Gesamtmortalität und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen festgestellt haben^{28, 34, 62, 108, 115}. Die in unserer Studie vergleichsweise hohen Raten von Gesamtmortalität und MACE während des einjährigen Nachbeobachtungszeitraums könnten durch die schwere CKD als Einschlusskriterium und die damit verbundene Multimorbidität, einschließlich Mehrgefäß-KHK (62 %), Diabetes mellitus (56 %) und chronischer Herzinsuffizienz (mediane LVEF 47 %) erklärt werden. So hatten beispielsweise lediglich 56 % der Patient*innen in der APACE-Kohorte mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion eine vorbestehende KHK und 28 % einen Diabetes mellitus³⁴. Auch die hohe Prävalenz von NESTE-

ACS mit Revaskularisationsbedarf (76 %) in unserer Studienkohorte mit schwerer CKD könnte dazu beigetragen haben.

4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den von Twerenbold und Kolleg*innen veröffentlichten prospektiven Daten³⁴. Es konnten jeweils eine hohe diagnostische Genauigkeit und höhere Cut-off-Werte für hs-cTnT gegenüber Nierengesunden nachgewiesen werden, obwohl sich die untersuchten Populationen in Bezug auf die mediane eGFR (49 versus 23 mL/min/1,73 m²) und die dominierenden CKD-Stadien (ca. 90 % CKD G3 versus 100 % CKD G4-G5D) unterschieden¹. Analog zu der inversen Korrelation zwischen eGFR und der hs-cTnT-Konzentration lagen die ROC-optimierten Grenzwerte zum Vorstellungszeitpunkt in der Studie von Twerenbold et al. 2,1- und in unserer Kohorte 4-fach höher als die 99. Perzentile ORW. In einer aktuelleren Studie untersuchten dieselben Autor*innen die Leistung des ESC 0/1 h-Algorithmus in einer ähnlichen Population und stellten fest, dass die Sicherheit (Sensitivität Rule-Out) zwar hoch war, die Rule-Out-Effizienz (18 % versus 68 %), die Gesamteffizienz (54 % versus 81 %) und die Rule-In-Spezifität (89 % versus 97 %) jedoch deutlich abnahmen und trotz Modifikationen der Schwellenwerte für die Ein- und Ausschlussdiagnostik niedrig blieben. Infolgedessen empfahlen die Kolleg*innen, hauptsächlich aus Gründen der Sicherheit und Einfachheit, die Verwendung des offiziellen ESC 0/1-Stunden-Algorithmus bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, unabhängig von der eGFR. Dies war insofern bemerkenswert, als von den 57 eingeschlossenen Patient*innen mit einer GFR < 30 mL/min/1,73 m² nur 2 % im frühen Rule-Out landeten und 49 % eine weitere Beobachtung benötigten. Aufgrund der geringen Fallzahl an Patient*innen mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion wurde allerdings keine Subgruppenanalysen, abhängig vom Schweregrad der Nierenerkrankung, durchgeführt. So ist zu vermuten, dass die vernachlässigbare Rule-Out-Effizienz von nur 2 % bei Patient*innen mit einer eGFR < 30 mL/min/1,73 m² durch subgruppenspezifische Grenzwerte hätte signifikant verbessert und somit der Anteil an Patient*innen in der Beobachtungszone verringert werden können. Weiterhin wurden auch Patient*innen mit akutem Nierenversagen (AKI) ohne vorbekannte CKD eingeschlossen (44 % aller Patient*innen mit eingeschränkter eGFR). Während Patient*innen mit CKD bekanntermaßen eine chronische Myokardschädigung mit stetiger cTn-Freisetzung aufweisen, ist nur wenig darüber bekannt, ob und wie die hs-cTn-Spiegel und die hs-cTnT-

Kinetik bei Patient*innen mit AKI beeinflusst werden¹³², zumal dies maßgeblich von der Ätiologie des AKIs abhängt. So kann beispielsweise ein signifikanter Delta-hs-cTnT-Wert auch ohne NSTEMI bei einem septischen Krankheitsbild, einer Hypotonie oder einer konsekutiven Volumenbelastung bei oligurischem AKI entstehen. Andererseits hat ein lediglich vorübergehender Kreatinin-Anstieg, zum Beispiel im Rahmen einer ACS-assoziierten Exsikkose, einen viel geringeren bis vernachlässigbaren Einfluss auf die hs-cTnT-Spiegel. Dementsprechend unterschieden sich in dieser Studie die diagnostischen Eigenschaften auch signifikant zwischen Patient*innen mit versus ohne vorbekannte chronische Nierenerkrankung. Eine ähnliche, aktuelle Studie von Kraus et al. untersuchte die diagnostische Genauigkeit von zwei verschiedenen hs-cTn-Assays bei Patient*innen mit reduzierter Nierenfunktion. Sie zeigte eine bessere Performance bei Verwendung eines diagnostischen Algorithmus mit 2,5-fachen relativen Veränderungen der hs-cTnT-Werte nach 3 Stunden mit einer Gesamteffizienz von 55 %. Auch in dieser Studie wurde nicht zwischen CKD und AKI unterschieden, Patient*innen mit schwerer CKD waren unterrepräsentiert (14 % mit einer eGFR zwischen 29 und 15 mL/min/1,73 m² und 2 % mit einer eGFR < 15 mL/min/1,73 m²) und dialysepflichtige Patient*innen wurden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden für die retrospektive Analyse zum hs-cTnT-Assay alle Patient*innen mit zwei verfügbaren hs-cTnT Messungen, unabhängig von der Klinik und dem Symptombeginn, eingeschlossen, wodurch die Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit und der Delta-Werte deutlich erschwert wurde. So könnten beispielsweise bei Patient*innen, die erst spät in der Notaufnahme mit AMI vorstellig werden und sich folglich bereits in der Plateauphase der cTnT-Kinetik befinden, möglicherweise keine signifikanten Delta-Werte nachweisbar sein. Auch die Verwendung der Entlassungsdiagnose der behandelnden Ärzt*innen als Endpunkt ohne nachträgliche Validierung auf Grundlage einheitlicher Diagnosekriterien und cTn-Grenzwerte ist kritisch zu sehen. So wurden im Einschlusszeitraum von 2011 bis 2018 die ESC-Leitlinien zur Definition des Myokardinfarkts, inklusive der Vorschläge bezüglich eines signifikanten Anstiegs oder Abfalls, mehrfach geändert. Dies könnte das schlechtere Abschneiden des hs-cTnT-Assays gegenüber dem prospektiv getesteten hs-cTnI-Assay erklären.

Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Schwierigkeiten beim Abwägen von Sensitivität und Spezifität bei Patient*innen mit CKD im Vergleich zur nierengesunden Population¹. Angesichts der signifikant erhöhten Rate an peri-interventionellen Komplikationen im Zusammenhang mit der Koronarangiographie bei Patient*innen mit schwerer CKD (insbe-

sondere Kontrastmittelneuropathie, vaskuläre Komplikationen und erhöhtes Blutungsrisiko) wird diese Aufgabe noch komplexer. So konnte in dem neuerlich veröffentlichten ISCHEMIA-Trial bei Patient*innen mit stabiler koronarer Herzkrankheit, fortgeschrittener CKD und mäßiger bis schwerer Ischämie weder ein Überlebensvorteil noch eine Verringerung des Myokardinfarkttrisikos nach einer initialen invasiven Strategie im Vergleich zur primär konservativen Therapie verzeichnet werden¹³³. Prospektive Daten mit nachgewiesenem Überlebensvorteil durch eine frühe koronare Revaskularisation mittels PCI oder CABG bei Patient*innen mit schwerer CKD liegen bisher nur im Kontext eines STEMI vor. Groß angelegte Register für alle CKD-Stadien legen allerdings auch im Rahmen eines NSTEMI-ACS ein besseres kurz- und langfristiges Überleben bei frühzeitiger Revaskularisation im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie nahe^{9, 37, 40, 134, 135}. Vor dem Hintergrund, dass der klinische Nutzen einer frühen invasiven Therapie bei Patient*innen mit schwerer CKD und lediglich geringfügig erhöhten hs-cTn-Werten unklar und diskutabel ist, sollte der bisherige, streng Sensitivitäts-orientierte Ansatz mit nach wie vor empfohlener 99. Perzentile ORW als primären Grenzwert und folglich über 95 % hs-cTnT-positiven Patient*innen mit schwerer CKD ohne Revaskularisationsbedarf überdacht werden¹³⁶. In diesem Zusammenhang ist festzuhalten, dass die hs-cTnT-Werte nur in Verbindung mit einer umfassenden klinischen Bewertung als Teil der Triage-Strategie angewendet werden sollten. Insbesondere bei Patient*innen mit schwerer CKD, hoher klinischer Wahrscheinlichkeit und nicht eindeutiger Laborkonstellation können weitere serielle hs-cTn-Messungen und eine ergänzende bildgebende Diagnostik (vor allem Echokardiographie) erforderlich sein. Es ist allgemein bekannt, dass der bisher empfohlene Ansatz mit eGFR-unabhängigen Grenzwerten/Algorithmen in der klinischen Praxis bei Patient*innen mit schwerer CKD kaum Anwendung findet. Ursächlich ist hauptsächlich die Angst vor falsch-positiven NSTEMI-Diagnosen und konsekutiven Nebenwirkungen einer invasiven Ischämiediagnostik, was wiederum zu einer Unterversorgung führt^{27, 36}. Es gilt die Risiken in dieser stark gefährdeten Population sorgfältig abzuwägen, die Patient*innen mit NSTEMI-ACS und Bedarf einer frühen Revaskularisation zu identifizieren und auf der anderen Seite die zusätzlichen Risiken einer invasiven Prozedur für Patient*innen ohne Revaskularisationsbedarf zu vermeiden. Unsere Studie konnte zeigen, dass durch die Kombination der ROC-optimierten hs-cTnT-Grenzwerte bei Präsentation und für die absoluten 3-Stunden-Änderungen der PPV und der NPV signifikant gegenüber der 99. Perzentile ORW verbessert wurden (93 % versus 79 % beziehungsweise 86 % versus 50 %).

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Stärke der vorliegenden Studie besteht in der Verwendung der Koronarangiographie als Referenzuntersuchung zur objektiven Beurteilung eines NSTEMI-ACS mit Notwendigkeit zur Revaskularisation bei diesem diagnostisch sehr anspruchsvollen Patientenkollektiv. Die diagnostische Problematik bei Patient*innen mit CKD und Verdacht auf ACS wurde beispielsweise in der Studie von Twerenbold et al. deutlich: Bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion stimmten die beiden unabhängigen Kardiolog*innen signifikant häufiger nicht mit der klinischen Diagnose eines NSTEMI überein (13 % versus 9 % bei nierengesunden Patient*innen, $p = 0,006$)²⁸. Bislang gibt es nur sehr wenige Studien, die das Vorhandensein einer signifikanten Koronarstenose in der Koronarangiographie als primären Endpunkt im Kontext der CKD untersucht haben und alle sind mit erheblichen methodischen Einschränkungen behaftet¹³⁷⁻¹⁴¹. Von diesen Studien verwendeten ausschließlich Ballocca et al. ein hs-cTnT-Assay, das eine schlechte diagnostische Genauigkeit für die Vorhersage einer koronaren Herzerkrankung, unabhängig von der Notwendigkeit einer Koronarrevaskularisation bei Patient*innen mit CKD und Brustschmerzen, zeigte¹³⁷. Die überwiegende Mehrheit der neueren Studien untersuchte die diagnostischen Eigenschaften von hs-cTnT für die klinische Diagnose NSTEMI ohne für alle Patient*innen eine invasive Ischämiediagnostik zur Objektivierung der Diagnose durchgeführt zu haben^{28, 34, 98-100, 102}. Entsprechend der ESC-Definition basierte die Diagnose auf dem hs-cTnT mit der 99. Perzentil gesunder Probanden als Cut-off-Wert sowie einem signifikanten Anstieg oder Abfall der hs-cTnT-Werte. Ein signifikantes Delta-hs-cTnT ist in den ESC-Leitlinien nicht quantifiziert und dementsprechend variierte die Definition zwischen den verschiedenen Studien stark. So verwendeten beispielsweise Kraus et al. einen Anstieg oder Abfall von 20 % innerhalb der ersten sechs Stunden als Diagnosekriterium¹⁰², während Twerenbold et al. eine absolute Veränderung von mindestens 6 ng/L innerhalb von drei Stunden oder 10 ng/L innerhalb von sechs Stunden zugrunde legten^{28, 34}. Kraus et al. schlagen für ihren optimierten Triage-Algorithmus sogar ein relatives Delta von 250 % vor^{1, 102}. Während diese Studien das hs-cTnT auf seine diagnostischen Eigenschaften und optimalen Grenzwerte für die Diagnose NSTEMI untersuchten, diente das hs-cTnT gleichzeitig als zentraler Bestandteil der Definition und der Bewertung des primären Endpunkts. Folglich stellte das hs-cTnT sowohl den Untersuchungsgegenstand als auch das Definitionskriterium des primären Endpunktes dar. Somit müssten in diesen Studienkohorten mit akutem Brustschmerz als Einschlusskriterium

alle Patient*innen mit hs-cTnT-Ausgangswerten oberhalb der 99. Perzentile ORW und einer selbstständig festgelegten signifikanten Troponin-Dynamik per Definition als echt-positive Fälle (NSTEMI Typ 1 oder Typ 2) klassifiziert werden. Die bestehenden Grenzwerte würden mit sehr guten diagnostischen Eigenschaften bestätigt werden¹. In dem Wissen, dass die hs-cTnT-Werte bei Präsentation und ihre frühen absoluten Veränderungen in Abwesenheit eines NSTEMIs stark und invers mit der eGFR korrelieren und Patient*innen mit CKD vermehrt atypische klinische Symptome und ischämietypische EKG-Pathologien ausweisen, stellt dies eine wesentliche methodische Limitation dar¹. Die in dieser Studie identifizierten hs-cTnT-Grenzwerte für Patient*innen mit schwerer CKD und Verdacht auf ACS, die zur Objektivierung der Ergebnisse einer Koronarangiographie unterzogen wurden, könnten dazu beitragen, die geeignete Indikation zur Herzkatheteruntersuchung zu stellen.

Eine weitere Stärke dieser Studie ist der Vergleich mit einer nierengesunden Kontrollkohorte, die anhand der Baseline-Charakteristika Geschlecht, Alter, KHK, aHT und COPD gematcht wurde. Aufgrund der starken Assoziation zwischen CKD und kardiovaskulärem Risiko wies die nierenerkrankte Untersuchungskohorte in allen prospektiven Studien eine signifikant höhere kardiovaskuläre Komorbidität und konsekutive Vortestwahrscheinlichkeit beziehungsweise Prävalenz an NSTEMI auf²⁸. So waren Differenzen der hs-cTnT-Konzentrationen nicht nur auf die eingeschränkte Nierenfunktion zurückzuführen, sondern möglicherweise auch auf das Alter, das Geschlecht oder die Begleiterkrankungen. Durch die Angleichung dieser wesentlichen Merkmale, konnte sowohl die Aussagekraft als auch die Generalisierbarkeit verbessert werden.

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die eine größere Kohorte an Patient*innen mit schwerer CKD, inklusive CKD G5D, eingeschlossen und zur Objektivierung der Ergebnisse bei allen Patient*innen eine Koronarangiographie durchgeführt hat¹. Diese Studie hat jedoch Limitationen, die berücksichtigt werden sollten. Erstens handelt es sich um eine nationale Studie an drei tertiären Zentren mit einer relativ kleinen Anzahl von Patient*innen. Obgleich ist dies die bisher größte Kohorte von Patient*innen mit schwerer CKD, die hinsichtlich der diagnostischen Eigenschaften des hs-cTnT-Assays untersucht wurde¹. Zweitens basierten unsere Untersuchungen auf einem einzigen, wenn auch weit verbreitetes, hs-cTn-Assay¹. Daher können die Ergebnisse nicht ohne zusätzliche Studien auf andere Assays übertragen werden. Drittens wurden ausschließlich Patient*innen mit Verdacht auf NSTEMI-ACS, die anschließend einer Koronarangiographie unterzogen

wurden, in die Studie eingeschlossen. Demnach wurden Patient*innen, die aufgrund einer Niedrigrisikokonstellation, fehlender hs-cTnT-Dynamik und/oder einer unauffälligen bildgebenden Diagnostik keine Koronarangiographie erhielten, nicht berücksichtigt. Infolgedessen weist unsere Studienkohorte eine signifikant höhere Vortestwahrscheinlichkeit als das durchschnittliche Patient*innenklientel in der internistischen Notaufnahme auf, was einen Selektionsbias darstellt. Durch Wegfall dieser vor allem richtig-negativen Fälle wurden möglicherweise die diagnostische Genauigkeit unterschätzt und die ROC-optimierten Grenzwerte überschätzt. Viertens basierte die Beurteilung der Koronarstenose und ihrer klinischen Signifikanz in der Mehrzahl der Fälle ausschließlich auf dem Koronarangiogramm im klinischen und laborchemischen Kontext. Invasive Messungen (zum Beispiel die fraktionelle Flussreserve) wurden nur bei einem Teil der Patient*innen durchgeführt. Fünftens wurde bei den nierengesunden Patient*innen keine Nachbeobachtung durchgeführt, sodass für die Untersuchungen zu den prognostischen Eigenschaften des hs-cTnT-Assays keine Kontrollkohorte zur Verfügung stand. Sechstens waren serielle hs-cTnT-Messungen nach 3 Stunden lediglich bei 69 % der Patient*innen mit schwerer CKD verfügbar. Aufgrund der institutionellen Standardarbeitsanweisung mit etabliertem 0/3 h-Algorithmus waren angesichts der geringen Fallzahl keine sinnvollen Untersuchungen zu frühen hs-cTnT-Veränderungen nach 1 Stunde möglich. Für die Integration der neuen Grenzwerte für hs-cTnT bei der Präsentation und für die frühen absoluten Veränderungen in einen triagierenden Algorithmus (Rule-in, Beobachten und Rule-out) war die Fallzahl beziehungsweise die Teststärke zu niedrig.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse belegen den hohen Nutzen des hs-cTnT-Assays in dieser diagnostisch sehr anspruchsvollen Hochrisikopopulation und unterstreichen den dringenden Bedarf nach optimierten hs-cTnT-Grenzwerten und Diagnosealgorithmen für Patient*innen mit schwerer CKD. Um die Sicherheit und Robustheit dieser Studie zu bestätigen, müssen die neuen Cut-off-Werte und deren Kombination mit frühen absoluten Veränderungen in größeren prospektiven und multiethnischen Patient*innenkohorten mit CKD G4-G5D validiert werden. In diesem Zusammenhang wäre der Vergleich mit einem hs-cTnI-Assay bei Patient*innen mit schwerer CKD erstrebenswert. Insgesamt erscheint die Umsetzung in angepasste Rule-in- und Rule-out-Algorithmen in Abhängigkeit vom CKD-Schweregrad vielversprechend.

Literaturverzeichnis

1. Alushi B, Jost-Brinkmann F, Kastrati A, Cassese S, Fusaro M, Stangl K, Landmesser U, Thiele H and Lauten A. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with Severe Chronic Kidney Disease and Suspected Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD and Group ESCSD. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European heart journal.* 2018.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D and Siontis GCM. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal.* 2020.
4. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T and Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European heart journal.* 2011;32:404-11.
5. Kelley WE, Januzzi JL and Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clinical chemistry.* 2009;55:2098-112.
6. Jeremias A and Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Annals of internal medicine.* 2005;142:786-91.
7. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020.
8. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation – 2020. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt; 2021.
9. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R and Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal.* 2019;40:87-165.
10. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, Inker LA, Levin A, Mehrotra R, Palevsky PM, Perazella MA, Tong A, Allison SJ, Bockenhauer D, Briggs JP, Bromberg JS, Davenport A, Feldman HI, Fouque D, Gansevoort RT, Gill JS, Greene EL, Hemmelgarn BR, Kretzler M, Lambie M, Lane PH, Laycock J, Leventhal SE, Mittelman M, Morrissey P, Ostermann M, Rees L, Ronco P, Schaefer F, St Clair Russell J, Vinck C, Walsh SB, Weiner DE, Cheung M, Jadoul M and Winkelmayer WC. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney international.* 2020;97:1117-1129.
11. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3:1-150.

12. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY and Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet (London, England)*. 2013;382:260-72.
13. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Bhave N, Dietrich X, Ding Z, Eggers PW, Gaipov A, Gillen D, Gipson D, Gu H, Guro P, Haggerty D, Han Y, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hsiung JT, Hutton D, Inoue A, Jacobsen SJ, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Kleine CE, Kovesdy CP, Krueter W, Kurtz V, Li Y, Liu S, Marroquin MV, McCullough K, Molnar MZ, Modi Z, Montez-Rath M, Moradi H, Morgenstern H, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KC, O'Hare AM, Obi Y, Park C, Pearson J, Pisoni R, Potukuchi PK, Repeck K, Rhee CM, Schaubel DE, Schragger J, Selewski DT, Shamraj R, Shaw SF, Shi JM, Shieu M, Sim JJ, Soohoo M, Steffick D, Streja E, Sumida K, Kurella Tamura M, Tilea A, Turf M, Wang D, Weng W, Woodside KJ, Wyncott A, Xiang J, Xin X, Yin M, You AS, Zhang X, Zhou H and Shahinian V. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2019;73:A7-a8.
14. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, Gu H, Hirth RA, Hutton D, Jin Y, Kapke A, Kurtz V, Li Y, McCullough K, Modi Z, Morgenstern H, Mukhopadhyay P, Pearson J, Pisoni R, Repeck K, Schaubel DE, Shamraj R, Steffick D, Turf M, Woodside KJ, Xiang J, Yin M, Zhang X and Shahinian V. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2020;75:A6-a7.
15. Collaboration GCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*. 2020;395:709-733.
16. Stevens PE and Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2013;158:825-30.
17. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE and Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1296-305.
18. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT and Hemmelgarn BR. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet (London, England)*. 2012;380:807-14.
19. Shastri S and Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56:399-417.
20. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*. 2004;351:1344-6.
21. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC and Marwick TH. Chronic Kidney Disease and

- Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:1823-1838.
22. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K and Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet (London, England)*. 2013;382:339-52.
 23. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D and Levey AS. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney international*. 2004;65:2380-9.
 24. Foley RN, Parfrey PS and Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9:S16-23.
 25. Foley RN, Parfrey PS and Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32:S112-9.
 26. Causes of death. United States Renal Data System. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32:S81-8.
 27. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC and Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010;121:357-65.
 28. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozuharov N, Szargary L, Mueller D, Breidthardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T and Mueller C. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. 2018;137:436-451.
 29. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L and Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *Journal of internal medicine*. 2010;268:40-9.
 30. Shroff GR, Frederick PD and Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *American heart journal*. 2012;163:399-406.
 31. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD and Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116:1465-72.

32. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J and Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47:378-84.
33. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C and Luis Zamorano J. 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). *European heart journal*. 2016;37:267-315.
34. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S and Mueller C. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation*. 2015;131:2041-50.
35. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP and Anderson JL. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2012;126:875-910.
36. Wong JA, Goodman SG, Yan RT, Wald R, Bagnall AJ, Welsh RC, Wong GC, Kornder J, Eagle KA, Steg PG and Yan AT. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *European heart journal*. 2009;30:549-57.
37. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Mauricio R and Bangalore S. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *International journal of cardiology*. 2017;227:1-7.
38. Chertow GM, Normand SL and McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15:2462-8.
39. Charytan D, Mauri L, Agarwal A, Servoss S, Scirica B and Kuntz RE. The use of invasive cardiac procedures after acute myocardial infarction in long-term dialysis patients. *American heart journal*. 2006;152:558-64.
40. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenstrand U, Wallentin L and Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart

- Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation*. 2009;120:851-8.
41. Takeda S, Yamashita A, Maeda K and Maéda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature*. 2003;424:35-41.
 42. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN and Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:1819-24.
 43. Wens SC, Schaaf GJ, Michels M, Kruijshaar ME, van Gestel TJ, In 't Groen S, Pijnenburg J, Dekkers DH, Demmers JA, Verdijk LB, Brusse E, van Schaik RH, van der Ploeg AT, van Doorn PA and Pijnappel WW. Elevated Plasma Cardiac Troponin T Levels Caused by Skeletal Muscle Damage in Pompe Disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:6-13.
 44. Remppis A, Scheffold T, Greten J, Haass M, Greten T, Kübler W and Katus HA. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:793-803.
 45. Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC and Apple FS. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Infarct sizing using serum profiles. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1995;119:799-806.
 46. Turer AT, Addo TA, Martin JL, Sabatine MS, Lewis GD, Gerszten RE, Keeley EC, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD and de Lemos JA. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:2398-405.
 47. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:2406-8.
 48. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW and Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1991;67:1360-7.
 49. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R and Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England journal of medicine*. 2009;361:858-67.
 50. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF and Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2009;361:868-77.
 51. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS and Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clinical chemistry*. 2010;56:254-61.

52. Haaf P, Drexler B, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Meissner J, Schaub N, Stelzig C, Freese M, Heinzlmann A, Meune C, Balmelli C, Freidank H, Winkler K, Denhaerynck K, Hochholzer W, Osswald S and Mueller C. High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease. *Circulation*. 2012;126:31-40.
53. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H and Jaffe AS. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European heart journal*. 2012;33:2252-7.
54. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P and Mueller C. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70:996-1012.
55. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S and Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *The American journal of medicine*. 2012;125:1205-1213.e1.
56. Apple FS and Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clinical chemistry*. 2012;58:54-61.
57. Badiou S, Boudet A, Leray-Moragues H, Rodriguez A, Bargnoux AS, Dupuy AM and Cristol JP. Monthly reference change value of cardiac troponin in hemodialysis patients as a useful tool for long-term cardiovascular management. *Clinical biochemistry*. 2016;49:1195-1198.
58. Pianta TJ, Horvath AR, Ellis VM, Leonetti R, Moffat C, Josland EA and Brown MA. Cardiac high-sensitivity troponin T measurement: a layer of complexity in managing haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2012;17:636-41.
59. Hassan HC, Howlin K, Jefferys A, Spicer ST, Aravindan AN, Suryanarayanan G, Hall BM, Cleland BD, Wong JK, Suranyi MG and Makris A. High-sensitivity troponin as a predictor of cardiac events and mortality in the stable dialysis population. *Clinical chemistry*. 2014;60:389-98.
60. Artunc F, Mueller C, Breidhardt T, Twerenbold R, Peter A, Thamer C, Weyrich P, Haering HU and Friedrich B. Sensitive troponins – which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction of mortality. *PloS one*. 2012;7:e47610.
61. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, Kleijnen VW, van der Sande FM, Wodzig WK, Kooman JP and van Dieijen-Visser MP. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Annals of clinical biochemistry*. 2009;46:283-90.
62. Cardinaels EP, Altintas S, Versteylen MO, Joosen IA, Jellema LJ, Wildberger JE, Das M, Crijns HJ, Bekers O, van Dieijen-Visser MP, Kietselaer BL and Mingels AM. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations in Patients with Chest Discomfort: Is It the Heart or the Kidneys As Well? *PloS one*. 2016;11:e0153300.
63. Dikow R and Hardt SE. The uremic myocardium and ischemic tolerance: a world of difference. *Circulation*. 2012;125:1215-6.

64. deFilippi CR and Herzog CA. Interpreting Cardiac Biomarkers in the Setting of Chronic Kidney Disease. *Clinical chemistry*. 2017;63:59-65.
65. Parikh RH, Seliger SL and deFilippi CR. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clinical biochemistry*. 2015;48:247-53.
66. Friden V, Starnberg K, Muslimovic A, Ricksten SE, Bjurman C, Forsgard N, Wickman A and Hammarsten O. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clinical biochemistry*. 2017;50:468-474.
67. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, Fesmire FM, Geraci SA, Gersh BJ, Larsen GC, Kaul S, McKay CR, Philippides GJ and Weintraub WS. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:2427-63.
68. Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT and van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation*. 2004;109:23-5.
69. Streng AS, de Boer D, Bouwman FG, Mariman EC, Scholten A, van Dieijen-Visser MP and Wodzig WK. Development of a targeted selected ion monitoring assay for the elucidation of protease induced structural changes in cardiac troponin T. *J Proteomics*. 2016;136:123-32.
70. Cardinaels EP, Mingels AM, van Rooij T, Collinson PO, Prinzen FW and van Dieijen-Visser MP. Time-dependent degradation pattern of cardiac troponin T following myocardial infarction. *Clinical chemistry*. 2013;59:1083-90.
71. Michielsen EC, Diris JH, Wodzig WK and Van Dieijen-Visser MP. Size-exclusion chromatography of circulating cardiac troponin T. *Clinical chemistry*. 2006;52:2306-7; author reply 2307-9.
72. Mingels AM, Cardinaels EP, Broers NJ, van Sleuwen A, Streng AS, van Dieijen-Visser MP, Kooman JP and Bekers O. Cardiac Troponin T: Smaller Molecules in Patients with End-Stage Renal Disease than after Onset of Acute Myocardial Infarction. *Clinical chemistry*. 2017;63:683-690.
73. Streng AS, de Boer D, van Doorn WP, Bouwman FG, Mariman EC, Bekers O, van Dieijen-Visser MP and Wodzig WK. Identification and Characterization of Cardiac Troponin T Fragments in Serum of Patients Suffering from Acute Myocardial Infarction. *Clinical chemistry*. 2017;63:563-572.
74. van der Linden N, Cornelis T, Kimenai DM, Klinkenberg LJJ, Hilderink JM, Lück S, Litjens EJR, Peeters F, Streng AS, Breidhardt T, van Loon LJC, Bekers O, Kooman JP, Westermark PO, Mueller C and Meex SJR. Origin of Cardiac Troponin T Elevations in Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2017;136:1073-1075.
75. Bozbas H, Korkmaz ME, Atar I, Eroglu S, Ozin B, Yildirim A, Muderrisoglu H, Colak T, Karakayali H and Haberal M. Serum levels of cardiac enzymes before and after renal transplantation. *Clinical cardiology*. 2004;27:559-62.
76. Palazzuoli A, Masson S, Ronco C and Maisel A. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. *Heart Fail Rev*. 2014;19:267-84.

77. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW and McCullough PA. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e840-e878.
78. Breidthardt T and McIntyre CW. Dialysis-induced myocardial stunning: the other side of the cardiorenal syndrome. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2011;12:13-20.
79. Tarakçioğlu M, Erbagcı A, Çekmen M, Usalan C, Çiçek H, Ozaşlan J and Camcı C. Acute effect of haemodialysis on serum markers of myocardial damage. *International journal of clinical practice*. 2002;56:328-32.
80. Deléaval P, Descombes E, Magnin JL, Martin PY and Fellay G. [Differences in cardiac troponin I and T levels measured in asymptomatic hemodialysis patients with last generation immunoassays]. *Nephrol Ther*. 2006;2:75-81.
81. Skadberg O, Sandberg S, Roraas T, Petersen PH, Sellevoll H, Svarstad E, Saele K and Aakre KM. The variation in high sensitive cardiac troponin concentration during haemodialysis treatment is not similar to the biological variation observed in stable end stage renal disease patients. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2016;76:645-652.
82. Cardinaels EP, Cornelis T, van der Sande FM, Leunissen KM, van Dieijen-Visser MP, Mingels AM, Kooman JP and Bekers O. Acute effects of conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration on high-sensitivity cardiac troponins. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2015;53:e289-92.
83. Ünlü S, Şahinarslan A, Sezenöz B, Uludağ OM, Gökalp G, Seçkin Ö, Arınsoy ST, Gülbahar Ö and Boyacı NB. High-sensitive troponin T increase after hemodialysis is associated with left ventricular global longitudinal strain and ultrafiltration rate. *Cardiology journal*. 2020;27:376-383.
84. Ethier I, Auger D, Beaulieu M, Wesolowska E and Lévesque R. Evolution of high-sensitivity troponin-T and echocardiography parameters in patients undergoing high efficiency on-line hemodiafiltration versus conventional low-flux hemodialysis. *PLoS one*. 2019;14:e0223957.
85. Levi M, Bonenfant F, Brouwers FM, Farand P, Corbin F and Nguyen M. Impact of hemodialysis on the level of high-sensitivity cardiac troponins T in patients with end-stage renal disease. *Minerva cardioangiologica*. 2015;63:179-86.
86. Wayand D, Baum H, Schätzle G, Schärf J and Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clinical chemistry*. 2000;46:1345-50.
87. Wongcharoen W, Chombandit T, Phrommintikul A and Noppakun K. Variability of high-sensitivity cardiac troponin T and I in asymptomatic patients receiving hemodialysis. *Scientific reports*. 2021;11:17334.
88. Laveborn E, Lindmark K, Skagerlind M and Stegmayr B. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane. *Int J Artif Organs*. 2015;38:69-75.
89. Chen M, Gerson H, Eintracht S, Nessim SJ and MacNamara E. Effect of Hemodialysis on Levels of High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *The American journal of cardiology*. 2017;120:2061-2064.

90. Lippi G, Tessitore N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A and Guidi GC. Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132:72-6.
91. Fahim MA, Hayen AD, Horvath AR, Dimeski G, Coburn A, Tan KS, Johnson DW, Craig JC, Campbell SB and Hawley CM. Biological variation of high sensitivity cardiac troponin-T in stable dialysis patients: implications for clinical practice. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2015;53:715-22.
92. Chen T, Hassan HC, Qian P, Vu M and Makris A. High-Sensitivity Troponin T and C-Reactive Protein Have Different Prognostic Values in Hemo- and Peritoneal Dialysis Populations: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7.
93. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AH, Gilbertson D, Brunelli SM, Young A, Ler R and Apple FS. Prognostic Value of Serial Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T over 3 Months Using Reference Change Values in Hemodialysis Patients. *Clinical chemistry*. 2016;62:631-8.
94. Apple FS, Ler R and Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clinical chemistry*. 2012;58:1574-81.
95. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS and Ordonez-Llanos J. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clinical chemistry*. 2017;63:73-81.
96. Kampmann J, Heaf J, Backer Mogensen C, Pedersen AK, Granhøj J, Mickley H and Brandt F. Troponin Cut-Offs for Acute Myocardial Infarction in Patients with Impaired Renal Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12.
97. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson LM, Yeh HC, Bass EB and Michos ED. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2014;161:502-12.
98. Yang H, Liu J, Luo H, Zeng X, Tang X, Ma L, Mai H, Gou S, Liu F and Fu P. Improving the diagnostic accuracy of acute myocardial infarction with the use of high-sensitive cardiac troponin T in different chronic kidney disease stages. *Scientific reports*. 2017;7:41350.
99. Pfortmueller CA, Funk GC, Marti G, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Exadaktylos AK and Lindner G. Diagnostic performance of high-sensitive troponin T in patients with renal insufficiency. *The American journal of cardiology*. 2013;112:1968-72.
100. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, Wahbi K, Claessens YE, Doumenc B, Zuily S, Riou B and Ray P. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2013;111:1701-7.
101. Giannitsis E and Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:623-34.
102. Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S, Palapies L, Zeller T, Bickel C, Fette G, Lackner KJ, Drechsler C, Neumann JT, Baldus S, Blankenberg S, Munzel T, Wanner C,

- Zeiber AM and Keller T. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008032.
103. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL and Dhaun N. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2018;137:425-435.
104. Ooi DS, Isotalo PA and Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clinical chemistry.* 2000;46:338-44.
105. Acharji S, Baber U, Mehran R, Fahy M, Kirtane AJ, Lansky AJ and Stone GW. Prognostic significance of elevated baseline troponin in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease treated with different antithrombotic regimens: a substudy from the ACUITY trial. *Circulation Cardiovascular interventions.* 2012;5:157-65.
106. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P and Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *The New England journal of medicine.* 2002;346:2047-52.
107. Apple FS, Pearce LA, Doyle PJ, Otto AP and Murakami MM. Cardiac troponin risk stratification based on 99th percentile reference cutoffs in patients with ischemic symptoms suggestive of acute coronary syndrome: influence of estimated glomerular filtration rates. *American journal of clinical pathology.* 2007;127:598-603.
108. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, Moehring B, Fischer C, Meller B, Wildi K, Freese M, Stelzig C, Mosimann T, Reiter M, Mueller M, Hochgruber T, Sou SM, Murray K, Minners J, Freidank H, Osswald S and Mueller C. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *European heart journal.* 2014;35:365-75.
109. Lamb EJ, Kenny C, Abbas NA, John RI, Webb MC, Price CP and Vickery S. Cardiac troponin I concentration is commonly increased in nondialysis patients with CKD: experience with a sensitive assay. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2007;49:507-16.
110. Gregg LP, Adams-Huet B, Li X, Colbert G, Jain N, de Lemos JA and Hedayati SS. Effect Modification of Chronic Kidney Disease on the Association of Circulating and Imaging Cardiac Biomarkers With Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
111. Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Goggins WB, Yu CM, Lui SF and Sanderson JE. Prognostic value of cardiac troponin T is independent of inflammation, residual renal function, and cardiac hypertrophy and dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Clinical chemistry.* 2007;53:882-9.
112. Chesnaye NC, Al-Sodany E, Szummer K, Barany P, Heimbürger O, Almquist T, Melander S, Uhlin F, Dekker F, Wanner C, Jager KJ and Evans M. Association of Longitudinal High-Sensitivity Troponin T With Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;79:327-336.
113. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR and Bass EB. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease

- without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2014;161:491-501.
114. McGill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G and Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010;411:936-9.
115. Canney M, Tang M, Er L, Barbour SJ, Djurdjev O and Levin A. Glomerular Filtration Rate-Specific Cutoffs Can Refine the Prognostic Value of Circulating Cardiac Biomarkers in Advanced Chronic Kidney Disease. *The Canadian journal of cardiology*. 2019;35:1106-1113.
116. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A and Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377:2181-92.
117. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z and Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2001;345:861-9.
118. Agarwal R. Defining end-stage renal disease in clinical trials: a framework for adjudication. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2016;31:864-7.
119. Solecki K, Dupuy AM, Kuster N, Leclercq F, Gervasoni R, Macia JC, Cung TT, Lattuca B, Cransac F, Cade S, Pasquié JL, Cristol JP and Roubille F. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T or troponin I compared to creatine kinase in patients with revascularized acute myocardial infarction. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2015;53:707-14.
120. van Doorn W, Vroemen WHM, Smulders MW, van Suijlen JD, van Cauteren YJM, Bekkers S, Bekers O and Meex SJR. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T Kinetics after Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Appl Lab Med*. 2020;5:239-241.
121. Bossuyt PM, Cohen JF, Gatsonis CA and Korevaar DA. STARD 2015: updated reporting guidelines for all diagnostic accuracy studies. *Annals of translational medicine*. 2016;4:85.
122. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J and Apple FS. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical

- Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical chemistry*. 2018;64:645-655.
123. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R and Apple FS. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clinical chemistry*. 2012;58:219-25.
124. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Blanc MC, Cynober L, Jaffray P and Lefevre G. Analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay and its clinical assessment in acute coronary syndrome. *Annals of clinical biochemistry*. 2011;48:452-8.
125. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S and Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:136-45.
126. Irfan A, Reichlin T, Twerenbold R, Meister M, Moehring B, Wildi K, Bassetti S, Zellweger C, Gimenez MR, Hoeller R, Murray K, Sou SM, Mueller M, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Ziller R, Freidank H, Osswald S and Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction using absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations. *The American journal of medicine*. 2013;126:781-788.e2.
127. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, Katus HA and Giannitsis E. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clinical chemistry*. 2012;58:209-18.
128. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, Nelson RG, Van Deventer M, Wang HY, Zuo L, Zhang YL and Levey AS. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney international*. 2011;79:555-62.
129. Dupuy AM, Sebbane M, Roubille F, Coste T, Bargnoux AS, Badiou S, Kuster N and Cristol JP. Analytical evaluation of point of care cTnT and clinical performances in an unselected population as compared with central laboratory highly sensitive cTnT. *Clinical biochemistry*. 2015;48:334-9.
130. DeLong ER, DeLong DM and Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
131. Hanley JA and McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
132. Banerjee D, Perrett C and Banerjee A. Troponins, Acute Coronary Syndrome and Renal Disease: From Acute Kidney Injury Through End-stage Kidney Disease. *European cardiology*. 2019;14:187-190.
133. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, Kaul U, Reynolds HR, Mazurek T, Sidhu MS, Berger JS, Mathew RO, Bockeria O, Broderick S, Pracon R, Herzog CA, Huang Z, Stone GW, Boden WE, Newman JD, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Alexander KP, Chaitman BR, Chertow GM and Hochman JS. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382:1608-1618.

134. Huang HD, Alam M, Hamzeh I, Virani S, Deswal A, Aguilar D, Rogers P, Kougiyas P, Birnbaum Y, Paniagua D, Kar B, Ballantyne C, Bozkurt B and Jneid H. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *International journal of cardiology*. 2013;168:3741-6.
135. Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B, Spacek R, De Winter RJ, Stern NM, Braunwald E, Cannon CP and Choudhry NK. Early angiography in patients with chronic kidney disease: a collaborative systematic review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4:1032-43.
136. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien R, Berry C, Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkess R, Parker RA, Keerie C, Weir CJ and Mills NL. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392:919-928.
137. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, Diletti R, Budano C, Palazzuoli A, Reed MJ, Palmerini T, Dudek D, Galassi A, Omede P, Mieghem NM, Ferenbach D, Pavani M, Della Riva D, Mills NL, Van Domburgh RT, Mariani A, Dziewierz A, di Cuia M, Jan van Geuns R, Zijlstra F, Bergerone S, Marra S, Biondi Zoccai G and Gaita F. High sensitive TROponin levels In Patients with Chest pain and kidney disease: a multicenter registry: The TROPIC study. *Cardiology journal*. 2017.
138. Sittichanbuncha Y, Sricharoen P, Tangkulpanich P and Sawanyawisuth K. The appropriate troponin T level associated with coronary occlusions in chronic kidney disease patients. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015;11:1143-7.
139. Jafari Fesharaki M, Alipour Parsa S, Nafar M, Ghaffari-Rahbar M, Omid F and Karimi-Sari H. Serum Troponin I Level for Diagnosis of Acute Coronary Syndrome in Patients with Chronic Kidney Disease. *Iranian journal of kidney diseases*. 2016;10:11-6.
140. Heitner JF, Curtis JP, Haq SA, Corey GR, Newby LK and Jollis JG. The significance of elevated troponin T in patients with nondialysis-dependent renal insufficiency: a validation with coronary angiography. *Clinical cardiology*. 2005;28:333-6.
141. Badero OJ and Salifu MO. Prediction of hemodynamically significant coronary artery disease using troponin I in hemodialysis patients presenting with chest pain: A case-control study. *Cardiology*. 2009;114:292-7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fabian Jost-Brinkmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Hochsensitives kardiales Troponin T bei akutem Koronarsyndrom und schwerer chronischer Nierenerkrankung“ / „High-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and severe chronic kidney disease“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Fabian Jost-Brinkmann hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1 (Top-Journal): Alushi B, Jost-Brinkmann F, Kastrati A, Cassese S, Fusaro M, Stangl K, Landmesser U, Thiele H, Lauten A. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with Severe Chronic Kidney Disease and Suspected Acute Coronary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(18):4216.

Beitrag im Einzelnen: Geteilte Erstautor*innenschaft mit B. Alushi. F. Jost-Brinkmann wirkte maßgeblich bei der Konzeptualisierung und Festlegung der Methodik der klinischen Studie mit. Ein- und Ausschlusskriterien, sekundäre diagnostische und prognostische Endpunkte sowie Nachbeobachtungsstrategien wurden von F. Jost-Brinkmann in Absprache mit B. Alushi und A. Lauten definiert beziehungsweise angepasst. Die Identifizierung potentieller Patient*innen und die Festlegung geeigneter Suchkriterien erfolgte durch F. Jost-Brinkmann in Zusammenarbeit mit G. Titze vom Klinikcontrolling. Die manuelle Patient*innenselektion, die komplette Datenerhebung und das Kovariaten-Matching wurden durch F. Jost-Brinkmann vorgenommen. Die telefonische und schriftliche Datenerhebung im Rahmen der Nachbeobachtung führte F. Jost-Brinkmann durch. Die gesamte deskriptive Statistik erfolgte durch F. Jost-Brinkmann. Aus der statistischen Auswertung von F. Jost-Brinkmann sind die Tabellen 1, 2, S1 bis S6 sowie die Abbildungen 1-4 (in Kooperation mit B. Alushi) und S1 entstanden. Die Abschnitte Einleitung, Methodik und Diskussion wurden primär von F. Jost-Brinkmann verfasst und durch B. Alushi und A. Lauten modifiziert. Die Beantwortung und Umsetzung der Kommentare der Gutachter in die veröffentlichte Version des Manuskripts erfolgte durch F. Jost-Brinkmann.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“MEDICINE, GENERAL and INTERNAL”**

Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 168 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	464,351	91.245	0.631180
2	LANCET	369,601	79.321	0.445240
3	JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	224,147	56.272	0.279750
4	Nature Reviews Disease Primers	14,221	52.329	0.043550
5	BMJ-British Medical Journal	158,747	39.890	0.150630
6	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	72,588	25.391	0.082030
7	Lancet Digital Health	1,260	24.519	0.003000
8	JAMA Internal Medicine	25,002	21.873	0.077060
9	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	5,908	12.910	0.009440
10	PLOS MEDICINE	42,445	11.069	0.061920
11	Cochrane Database of Systematic Reviews	81,212	9.266	0.121830
12	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	13,801	8.989	0.011960
13	BMC Medicine	20,511	8.775	0.040120
14	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	5,260	8.490	0.004900
15	JAMA Network Open	12,653	8.483	0.039940
16	CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	19,683	8.262	0.014960

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
17	MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA	14,127	7.738	0.011150
18	MAYO CLINIC PROCEEDINGS	20,504	7.616	0.025820
19	AMYLOID-JOURNAL OF PROTEIN FOLDING DISORDERS	2,202	7.141	0.003280
20	Translational Research	5,766	7.012	0.007980
21	Deutsches Arzteblatt International	6,542	5.594	0.007550
22	MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	4,487	5.456	0.005110
23	BRITISH JOURNAL OF GENERAL PRACTICE	8,303	5.386	0.009300
24	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE	4,981	5.344	0.002310
25	PANMINERVA MEDICA	1,003	5.197	0.000930
26	ANNALS OF FAMILY MEDICINE	6,770	5.166	0.009280
27	JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE	26,727	5.128	0.028950
28	Frontiers in Medicine	6,143	5.091	0.013050
29	AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE	28,400	5.043	0.037310
30	AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	29,186	4.965	0.021220
31	Journal of Personalized Medicine	1,071	4.945	0.002290
32	MINERVA MEDICA	1,338	4.806	0.001280
33	PALLIATIVE MEDICINE	7,332	4.762	0.009100
34	ANNALS OF MEDICINE	5,619	4.709	0.004060

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
35	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	8,197	4.686	0.005980
36	AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE	4,572	4.667	0.003020
37	European Journal of Internal Medicine	7,083	4.487	0.009330
38	BRITISH MEDICAL BULLETIN	5,494	4.291	0.003290
39	Journal of Clinical Medicine	21,502	4.241	0.031360
40	PREVENTIVE MEDICINE	20,705	4.018	0.028980
41	POSTGRADUATE MEDICINE	3,169	3.840	0.003850
42	DM DISEASE-A-MONTH	951	3.800	0.000600
43	PAIN MEDICINE	10,086	3.750	0.012300
44	International Journal of Medical Sciences	5,677	3.738	0.005680
45	Diagnostics	2,557	3.706	0.003180
46	JOURNAL OF URBAN HEALTH-BULLETIN OF THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE	5,637	3.671	0.005810
47	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	15,063	3.612	0.015920
48	Journal of Translational Internal Medicine	457	3.451	0.000990
49	Internal and Emergency Medicine	3,446	3.397	0.004890
50	Military Medical Research	2,279	3.329	0.001380

Druckexemplar der Publikation

Journal of
Clinical Medicine

Article

High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with Severe Chronic Kidney Disease and Suspected Acute Coronary Syndrome

Brunilda Alushi^{1,2,3,*}, Fabian Jost-Brinkmann^{1,4,†}, Adnan Kastrati^{5,6}, Salvatore Cassese^{5,6},
Massimiliano Fusaro^{5,6}, Karl Stangl^{2,7}, Ulf Landmesser^{1,3,8}, Holger Thiele^{9,10} and Alexander Lauten^{1,2,3}

- ¹ Department of Cardiovascular Diseases, Campus Benjamin Franklin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Germany; fabian.jost-brinkmann@charite.de (F.J.-B.); ulf.landmesser@charite.de (U.L.); alexander.lauten@helios-gesundheit.de (A.L.)
 - ² German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Potsdamer Str. 58, 10785 Berlin, Germany; karl.stangl@charite.de
 - ³ Department of General and Interventional Cardiology, Helios Klinikum Erfurt, Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt, Germany
 - ⁴ Department of Hepatology and Gastroenterology, Campus Virchow Klinikum (CVK) and Campus Charité Mitte (CCM), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany
 - ⁵ German Heart Center Munich, Technische Universität München, Lazarettstraße 36, 80636 Munich, Germany; kastrati@dhm.mhn.de (A.K.); cassese@dhm.mhn.de (S.C.); massimiliano.fusaro@artemed.de (M.F.)
 - ⁶ German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich Heart Alliance, 80336 Munich, Germany
 - ⁷ Department of Cardiovascular Diseases, Campus Charité Mitte (CCM), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
 - ⁸ Berlin Institute of Health at Charité—Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
 - ⁹ Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Strümpellstraße 39, 04289 Leipzig, Germany; holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de
 - ¹⁰ Leipzig Heart Institute, Russenstraße 69a, 04289 Leipzig, Germany
- * Correspondence: brunilda.alushi@charite.de; Tel./Fax: +49-3-617816394
† B.A. and F.J.-B. contributed equally to the manuscript.



Citation: Alushi, B.; Jost-Brinkmann, F.; Kastrati, A.; Cassese, S.; Fusaro, M.; Stangl, K.; Landmesser, U.; Thiele, H.; Lauten, A. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with Severe Chronic Kidney Disease and Suspected Acute Coronary Syndrome. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4216. <https://doi.org/10.3390/jcm10184216>

Academic Editor: Sebastiano Gili

Received: 8 August 2021

Accepted: 14 September 2021

Published: 17 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: Patients with severe chronic kidney disease (CKD G4–G5) often have chronically elevated high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) values above the 99th percentile of the upper reference limit. In these patients, optimal cutoff levels for diagnosing non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) requiring revascularization remain undefined. (2) Methods: Of 11,912 patients undergoing coronary angiography from 2012 to 2017 for suspected NSTEMI-ACS, 325 (3%) had severe CKD. Of these, 290 with available serial hs-cTnT measurements were included, and 300 matched patients with normal renal function were selected as a control cohort. (3) Results: In the CKD cohort, 222 patients (76%) had NSTEMI-ACS with indication for coronary revascularization. Diagnostic performance was high at presentation and similar to that of the control population (AUC, 95% CI: 0.81, 0.75–0.87 versus 0.85, 0.80–0.89, $p = 0.68$), and the ROC-derived cutoff value was 4 times higher compared to the conventional 99th percentile. Combining the ROC-derived cutoff levels for hs-cTnT at presentation and absolute 3 h changes, sensitivity increased to 98%, and PPV and NPV improved up to 93% and 86%, respectively. (4) Conclusions: In patients with severe CKD and suspected ACS, the diagnostic accuracy of hs-cTnT for the diagnosis of NSTEMI-ACS requiring revascularization is improved by using higher assay-specific cutoff levels combined with early absolute changes.

Keywords: troponin; high-sensitivity; chronic kidney disease; renal insufficiency; myocardial infarction; acute coronary syndrome

1. Introduction

Acute myocardial infarction (AMI) is a leading cause of death and disability worldwide. In the setting of acute coronary syndrome, rapid and accurate identification of patients requiring revascularization is crucial to initiate evidence-based therapy without causing unnecessary harm [1–3]. One third of the patients presenting with persistent ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and more than 40% of patients with non-ST-elevation acute myocardial infarction (NSTEMI) have chronic kidney disease (CKD) [4].

The early diagnosis and therapy of NSTEMI-ACS in this population can be challenging, mostly due to frequent atypical clinical presentation, preexisting electrocardiogram abnormalities, and the vulnerability of these patients to adverse events related to antiplatelet treatment and invasive procedures as coronary interventions [5,6]. These patients, especially those undergoing dialysis for kidney failure (CKD G5D), are therefore less likely to receive guideline-indicated care despite several studies indicating a higher risk of poor outcomes after AMI [3,4,7]. In particular, coronary angiography is performed too infrequently in the context of NSTEMI-ACS in patients with CKD [3,8–11].

Cardiac-specific biomarkers, such as high-sensitivity troponin T (hs-cTnT) and troponin I (hs-cTnI), are the cornerstone in diagnosing myocardial infarction (MI) irrespective of renal function [2,12]. However, their clinical utility in patients with renal dysfunction is a matter of concern since the values of hs-cTnT are frequently chronically elevated in the presence of CKD even in absence of AMI [13–15]. The identification of cutoff values of hs-cTnT for diagnosis of NSTEMI is based on healthy populations; thus, the optimal cutoff level in CKD patients is probably higher [16,17]. Few studies investigating the optimal cutoffs of hs-cTnT levels in patients with CKD reported higher cutoffs with a lower specificity and overall accuracy compared to the healthy population [17–20]. However, the most vulnerable CKD patients, those with CKD G4 (eGFR 29–15 mL/min/1.73 m²), were constantly underrepresented or, as in case of patients with CKD G5 (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) and kidney failure treated by dialysis (CKD G5D), even excluded from most studies [17,19–22]. We therefore aimed to investigate the diagnostic performance and identify the optimal cutoff of hs-cTnT for the diagnosis of NSTEMI-ACS requiring revascularization in patients with severe CKD, including those with KFRT, by using coronary angiography as reference.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Data Collection

This observational study comprised patients with severe CKD undergoing coronary angiography for suspected ACS at three tertiary cardiovascular centers of the Charité' University Hospital in Berlin from January 2012 to December 2017 and who were prospectively included in the local MI registry. The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the locally appointed ethics committee.

Among all unselected patients undergoing coronary angiography for suspected ACS, those with severe CKD and at least one available hs-cTnT measurement were identified. Severe CKD was defined as an eGFR < 30 mL/min/1.73 m² in the presence of a known history of CKD, as previously described [23]. CKD G5D was defined by the need for long-term dialysis for at least 30 days [24,25]. Two independent cardiologists (BA and AL) a-posteriori adjudicated the final diagnosis of NSTEMI-ACS and the indication for revascularization after reviewing all available medical records, including patient history, physical examination, results of laboratory testing, electrocardiograms, echocardiographs, cardiac exercise tests, and coronary angiograms obtained from the time of the index event to one year of follow-up. If there was disagreement about the clinical diagnosis or the need for revascularization, the cases were reviewed and decided collaboratively. AMI was classified according to the latest definition of the Task Force for the universal definition of MI [2]. In patients with NSTEMI-ACS, the indication for revascularization with either percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG) was adjudicated based on the severity and morphology of the lesion on coronary angiogram in correlation with clini-

cal, laboratory, electro-, and echocardiographic parameters, as recommended by current ESC guidelines [1,3]. Accordingly, patients were stratified to either the revascularization group undergoing PCI or CABG or to the non-revascularization group, receiving medical treatment only. For this study, patients with STEMI were excluded. Patients were also excluded for missing hs-cTnT measurements, symptom onset or peak not within the last 12 h from presentation, cardiopulmonary resuscitation, shock at the time of presentation, or undergoing previous PCI or major surgery within ten days prior to hospital admission. Figure 1 depicts the patient selection process. For the purpose of this study, patients with NSTEMI type 2 (coronary vasospasm, tachy- or bradyarrhythmias, and hypertensive crisis) or other conditions that may cause myocardial injury with hs-cTnT elevations, such as pulmonary embolism, endo-/myocarditis, non-ischemic congestive heart failure, or Takotsubo cardiomyopathy, were excluded from the final receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. The study was conducted according to the STARD guidelines (Supplementary Figure S1).

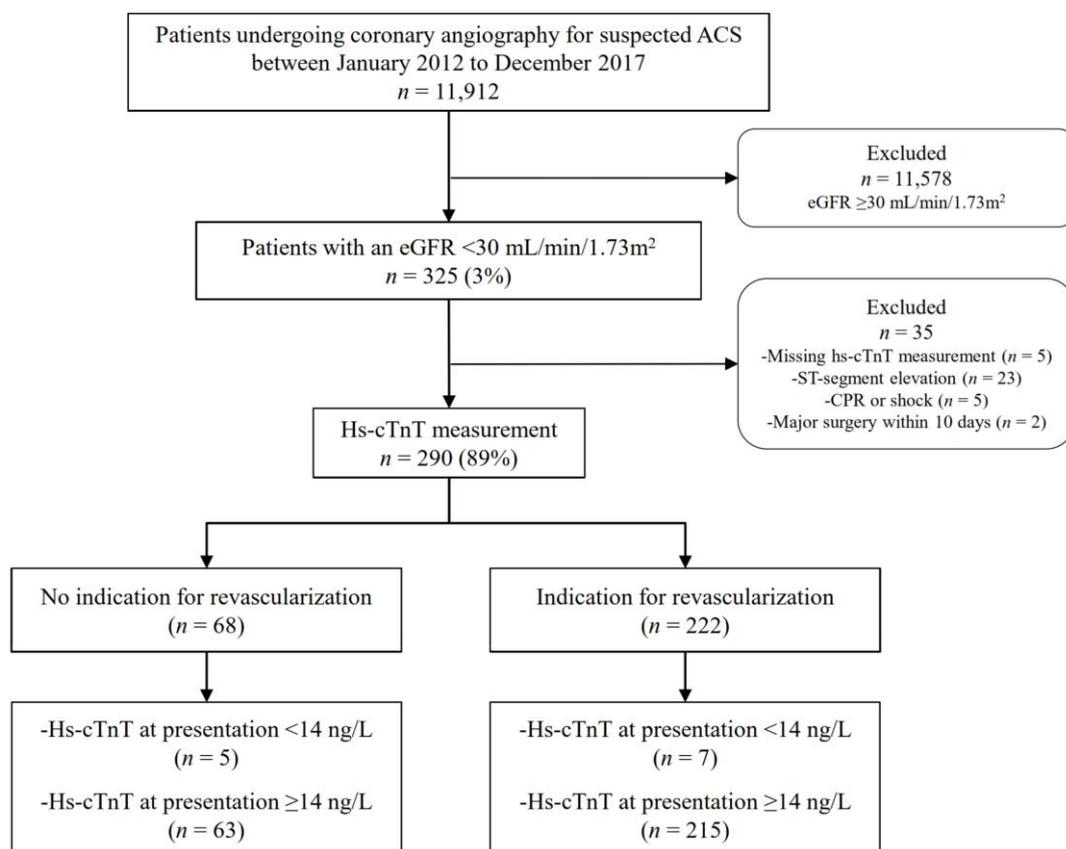


Figure 1. Flow chart of patient selection process. ACS, acute coronary syndrome; CPR, cardiopulmonary resuscitation; ED, emergency department; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula.

Patients with normal renal function (defined as an eGFR > 90 mL/min/1.73 m²) with available hs-cTnT measurements and who were undergoing coronary angiography for suspected NSTEMI-ACS were selected as a control cohort. A matched random sampling on the baseline characteristics gender, age, coronary artery disease (CAD), arterial hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was used to equate the control with the CKD cohort. At each site, data were collected at admission, discharge,

and scheduled follow-up at one year. Any clinical event since hospital discharge was collected by reviewing electronic patient records of the hospitals and family physicians or by telephone contact with the patient or their family.

2.2. Clinical and Laboratory Assessment

All data from the clinical assessment, including physical examination, 12-lead electrocardiogram, pulse oximetry, standard blood test, and medical history, were obtained from medical records. Baseline characteristics, known cardiovascular risk factors and comorbidities, were recorded. Renal function was quantified by eGFR, as recommended, using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula based on plasma creatinine levels obtained at the index event, age, sex, and ethnicity, as previously described [23]. Blood samples for determination of hs-cTnT at presentation, 3 h, 6 h, and peak prior to coronary angiography from symptom onset were collected into tubes containing potassium EDTA- or lithium-heparinized plasma [26]. Hs-cTnT was measured using a fifth-generation electrochemiluminescence assay (Elecsys, Cobas e602 analyzer, Roche Diagnostics). According to the manufacturer, the 99th percentile of the upper reference limit (URL) in healthy individuals is 14 ng/L, the coefficient of variation < 10% at 13 ng/L, and the limit of detection is 5 ng/L [16]. For patients undergoing dialysis, only blood tests during the dialysis interval were collected.

2.3. Outcomes

The primary diagnostic outcome was the identification of an optimal cutoff of hs-cTnT for the diagnosis of NSTEMI-ACS, requiring revascularization either by PCI or CABG. Prognostic outcomes were all-cause mortality, cardiovascular mortality, MI, and major adverse cardiovascular events (MACE), defined as the composite of cardiovascular death, MI, or unplanned revascularization for ischemia within one year. Survival time for each outcome was defined as the period from the date of the index coronary intervention in the intervention group or from the date of the index presentation in the conservative treatment group to the first event during the one-year follow-up. For all analyses, a comparison to the matched control cohort with normal renal function was performed. Subgroup analyses were conducted for patients with CKD G5D and compared to patients with CKD G4–G5.

2.4. Statistical Analysis

Data are expressed as median with interquartile range (IQR) or frequencies and percentages. All variables were tested for normal distribution with the Shapiro–Wilk test. Discrete variables were compared by using Fisher’s exact test and continuous ones with the Wilcoxon rank-sum test for independent samples. The hs-cTnT changes from presentation to peak according to revascularization groups were analyzed overall and within each group using a linear mixed model considering the within-patient correlation. Correlations between renal function and levels of hs-cTnT were assessed by Spearman’s rank correlation test. Area under the ROC (AUC) was calculated to assess the diagnostic performance of hs-cTnT at each measured time point. Logistic regression was used to combine hs-cTnT levels at presentation with early absolute changes in hs-cTnT levels. Comparison of diagnostic accuracy was also performed according to the presence or absence of ESRD. The comparison of AUC was carried out as recommended by DeLong et al. for dependent samples and by Hanly and McNeil for independent samples [27,28]. The optimal ROC-derived cutoff levels were identified using the Youden index and compared to the 99th percentile of healthy individuals as well as cutoff levels that achieve predefined sensitivities (>90%) and specificities (>80%). Negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) were calculated as prevalence-dependent parameters. The decision to use the 99th percentile of the URL in healthy individuals was guided by its use in guideline recommendations for the diagnosis of AMI [12].

Kaplan–Meier analysis estimated the cumulative incidence of outcomes at 30 days and one year. Adjusted hazard ratios (HRs) were calculated in multivariable Cox regressions,

including baseline characteristics known to impact patient's outcome. Baseline variables with $p < 0.10$ at the univariate analysis were included in the model. Results are presented as hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CI). The proportional assumptions hazard was tested based on Schoenfeld residuals. All probability values were 2-tailed and considered significant when $p < 0.05$. Data analysis was performed using STATA15.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Baseline and Periprocedural Characteristics

Among 11,912 unselected patients undergoing coronary angiography for suspected AMI, 325 (3%) had severe CKD, and of these, 290 (89%) with an available measurement of hs-cTnT at the time of presentation were included in the study. Serial hs-cTnT measurements were available in 243 patients (84%) at 3 h, 6 h, and/or during follow-up until coronary angiography. The most common reason for missing samples at 3 and 6 h was early transfer to the catheter laboratory. The control cohort included 300 matched patients with normal renal function undergoing coronary angiography for suspected NSTEMI-ACS.

Of the 290 patients with severe CKD, 222 (77%) had an a-posteriori adjudicated indication for revascularization via PCI (89%) or CABG (11%), and 68 (23%) had no need for coronary revascularization. In the control population with normal renal function, 72% of the patients required immediate revascularization ($p = 0.156$) with similarly distributed percentages of PCI and CABG compared to the cohort with severe CKD (67% versus 69%, $p = 0.618$ and 6% versus 9%, $p = 0.229$). Figure 1 depicts the process of patient selection in patients with severe CKD.

The final adjudicated diagnoses in the overall CKD population were NSTEMI type 1 in 156 (54%), NSTEMI type 2 in 55 (19%), unstable angina in 50 (17%), cardiac non coronary in 14 (5%), non-cardiac cause in 6 (2%), and unknown in 9 (3%) patients (Table 1). In the subgroup of patients undergoing revascularization, 156 (70%) patients had NSTEMI type 1, and 45 (20%) had NSTEMI type 2. In the conservatively treated group, the final adjudicated diagnosis was unstable angina in 50%, type 2 NSTEMI in 15%, and cardiac non-coronary in 13% of patients.

Table 1. Distribution of the adjudicated final diagnosis in patients with severe CKD.

	Revascularization			p-Value
	Total n = 290	No n = 68	Yes n = 222	
NSTEMI type 1	156 (53.8)	0 (0)	156 (70.3)	<0.01
NSTEMI type 2	55 (19.0)	10 (14.7)	45 (20.3)	0.38
Hypertensive crisis	32 (11.0) ^a	7 (10.3) ^b	25 (11.3) ^c	1.00
Tachy-/bradyarrhythmia	28 (9.7) ^a	7 (10.3) ^b	21 (9.5) ^c	0.82
Unstable angina	50 (17.2)	34 (50)	16 (7.2)	<0.01
Cardiac, non-coronary	14 (4.8)	9 (13.2)	5 (2.2)	0.001
Takotsubo syndrome	1 (0.3)	1 (1.5)	0 (0)	0.23
Pulmonary embolism	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.5)	1.00
Endo-/myocarditis	4 (1.8)	0 (0)	4 (1.8)	0.58
Heart failure non-ischemic	8 (2.8)	8 (11.7)	0 (0)	<0.01
Non-cardiac cause	6 (2.1)	6 (8.8)	0 (0)	<0.01
Unknown	9 (3.1)	9 (13.2)	0 (0)	<0.01

Depicted are counts with frequencies (%). p-values are from Fisher's exact test. CKD, chronic kidney disease; NSTEMI, non-ST-elevation acute myocardial infarction. ^a 5 patients, ^b 4 patients, and ^c 1 patient had both a hypertensive crisis and significant tachy-/bradyarrhythmia.

Baseline characteristics of CKD patients are summarized in Table S1 in the Supplementary Materials. The rates of males (74% versus 57%, $p = 0.010$), known CAD (75% versus 57%, $p = 0.006$), previous PCI (59% versus 44%, $p = 0.036$), and electrocardiogram abnormalities were significantly more frequent in the revascularization group (68% versus 52%, $p = 0.018$). The other demographic characteristics, cardiovascular risk factors, vital signs, left ventricular ejection fraction (LVEF), GRACE risk score (the Global Registry of Acute Coronary Events), and laboratory values at admission were equally distributed. Notably, 47% of patients had an eGFR between 30 and 15 mL/min/1.73 m², and 46% were on dialysis for kidney failure, with similar rates among the revascularization groups.

3.2. Values of hs-cTnT during Serial Sampling

Levels of hs-cTnT at presentation and serial sampling at 3 h and peak prior to angiography were significantly higher in patients with severe CKD as compared to the controls with normal renal function (median interquartile range (IQR) at presentation: 25 (7–102) versus 114 (52–314) ng/L, $p < 0.001$; at 3 h: 29 (7–116) versus 160 (74–369) ng/L, $p < 0.001$; at peak: 58 (11–210) versus 207 (79–537) ng/L, $p < 0.001$; Figure 2A and Supplementary Table S2). Within the cohort of patients with severe CKD, those undergoing revascularization had significantly higher levels of hs-cTnT compared to patients who were conservatively treated (at presentation: 46 (28–81) versus 160 (69–485) ng/L, $p < 0.0001$; at 3 h: 55 (29–88) versus 194 (105–409) ng/L, $p < 0.001$; at peak: 56 (32–93) versus 282 (132–746) ng/L, $p < 0.001$; Figure 2B and Supplementary Table S3). Within the cohort of patients with severe CKD, levels of hs-cTnT were significantly higher in those with CKD G5D ($p = 0.022$), but this difference was not significant in the subgroup of patients undergoing revascularization ($p = 0.098$, Figure 2C,D). Among patients treated conservatively, there was a significant inverse correlation between the levels of hs-cTnT at presentation and eGFR (correlation coefficient $rS = 0.402$, $p = 0.001$, Supplementary Figure S2).

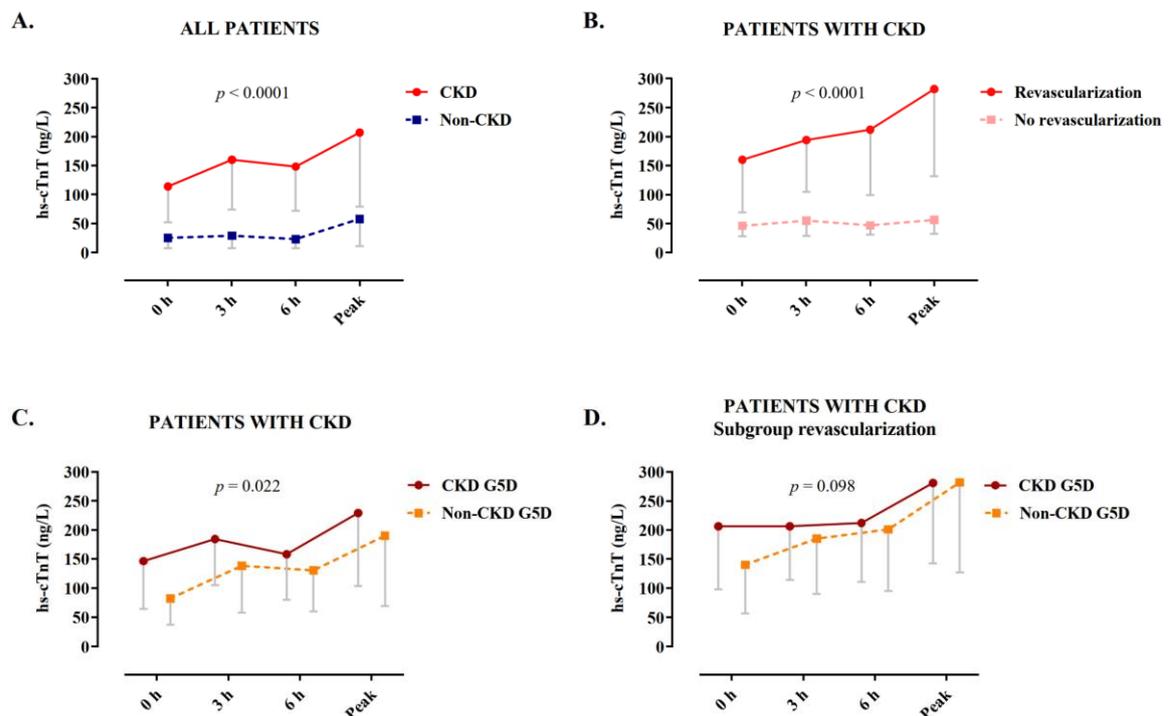


Figure 2. Levels of hs-cTnT at serial sampling. (A) Patients with normal renal function versus patients with severe CKD. (B–D) Among patients with severe CKD: (B) according to revascularization and conservative treatment, (C) in presence or absence of CKD G5D, and (D) in the subgroup of patients undergoing revascularization, in those with versus without CKD

G5D. Data are depicted as medians with Q1. *p*-values are from a generalized linear model accounting for between and within group differences. CKD, chronic kidney disease; CKD G5D, chronic kidney disease G5 treated by dialysis; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T.

3.3. Diagnostic Performance of Hs-cTnT in Patients with Severe CKD

The diagnostic accuracy for the indication to revascularization was quantified by the AUC, with coronary angiography as reference exam. In patients with severe CKD, the AUC was high for measurements obtained at presentation (AUC, 95% confidence intervals (CI): 0.81 (0.75–0.87)) and increased further at 3 h and peak prior to angiography (0.84 (0.75–0.93) and 0.86 (0.81–0.92), respectively, Figure 3A–C and Supplementary Table S4).

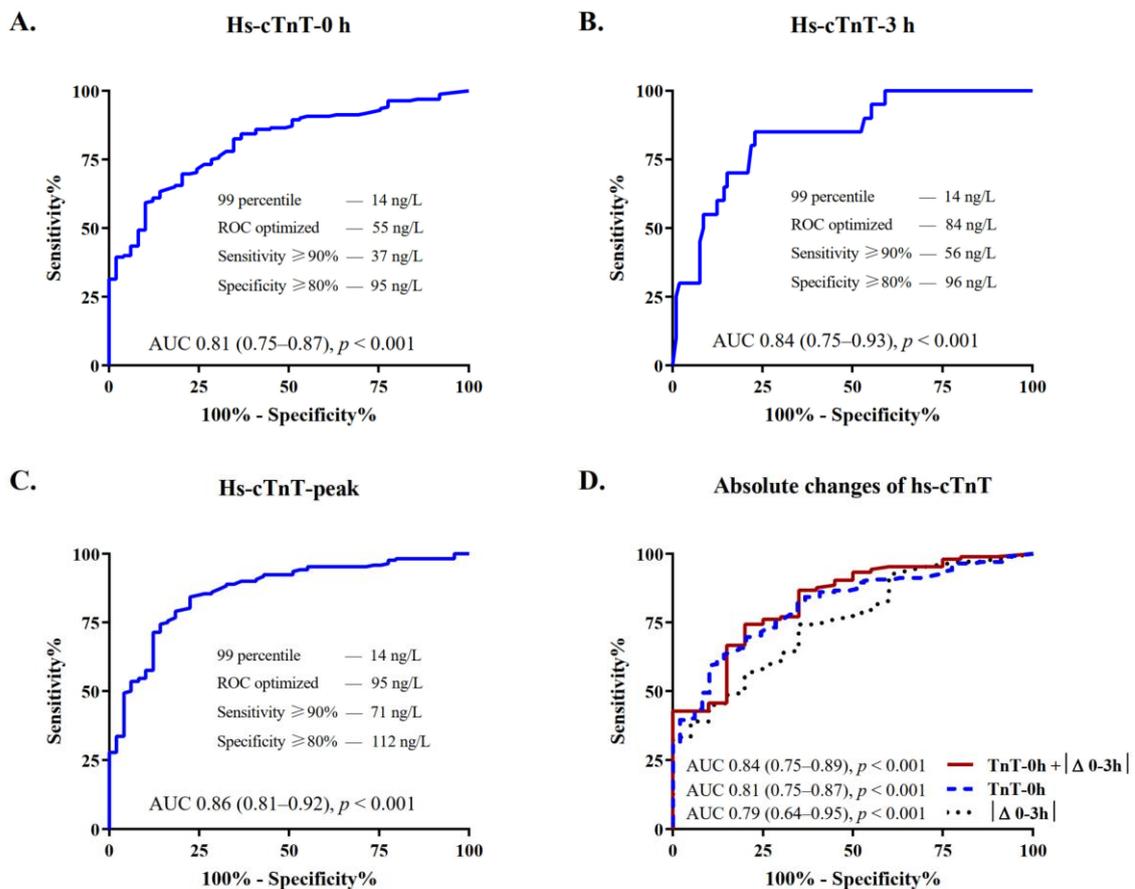


Figure 3. Diagnostic performance of hs-cTnT at serial sampling in patients with severe CKD. Depicted are ROCs and AUCs with 95% confidence intervals (CI) and predefined levels of sensitivity and specificity, describing the performance of the hs-cTnT assay for the diagnosis of NSTEMI-ACS requiring revascularization at (A) presentation, (B) 3 h, and (C) peak prior to angiography. (D) Depicts the improvement of the discrimination power of hs-cTnT at presentation when combined with absolute 3 h changes as compared to each of these variables alone. AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CKD, chronic kidney disease; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T; ROC, receiver-operating characteristic curve.

Overall, the AUCs for patients with severe CKD were only slightly but not significantly lower when compared to patients with normal renal function. No significant difference in the diagnostic accuracy was observed in patients with CKD G5D compared to those with severe CKD but preserved diuresis (Figure 4).

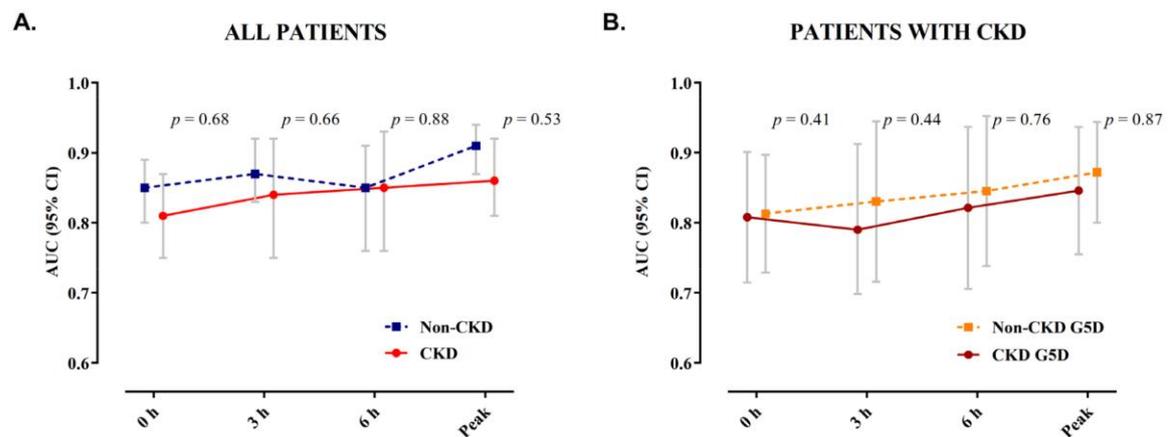


Figure 4. AUC of hs-cTnT during serial sampling. Depicted are the AUCs with 95% confidence intervals for hs-cTnT during serial sampling at presentation, 3 h, 6 h, and peak prior to coronary angiography in (A) patients with normal renal function and those with severe CKD and (B) among patients with severe CKD, comparing patients with CKD G5D to those with severe CKD but preserved diuresis. AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CKD, chronic kidney disease; CKD G5D, chronic kidney disease G5 treated by dialysis.

Details on median absolute changes of hs-cTnT during serial sampling are shown in Table S5 in the Supplementary Materials. Patients undergoing revascularization had significantly higher early absolute changes as compared to those who did not (median $|\Delta 0-3|$: 34 versus 3 ng/L, $p < 0.001$). The diagnostic accuracy was good and increased from 0.79 (0.64–0.95) to 0.84 (0.75–0.89) when considering both hs-cTnT levels at presentation and absolute changes at 3 h (Figure 3D and Supplementary Table S5).

3.4. Optimal Cutoff Levels of Hs-cTnT for the Early Diagnosis of NSTEMI-ACS Requiring Revascularization

The optimal cutoff levels in patients with severe CKD were identified by ROC analysis (Figure 3). Table 2 depicts the diagnostic accuracy of hs-TnT in patients with severe CKD as compared to the conventional 99th percentile of the URL and to the controls with normal renal function. The assay sensitivity of the 99th percentile of 14 ng/L was high (98%), but this was associated with a marked decrease in specificity (10%). The optimal ROC-derived cutoffs of 55 ng/L at presentation and 95 ng/L at peak were, respectively, 3.9 and 6.8 times the level of hs-cTnT at the 99th percentile and 4.0 and 3.8 times the levels present in controls with normal renal function. The positive and negative predictive values (PPV and NPV) of the ROC optimized cutoff at presentation were higher compared to the 99th percentile (PPV, 95% CI: 89% (85–94) versus 79% (74–85); NPV, 95% CI: 52% (39–64) versus 50% (19–81)). Combining the ROC optimized cutoff levels for hs-cTnT at presentation and absolute 3 h changes, sensitivity increased to 98%; PPV and NPV further improved up to 93% and 86%, respectively (Table 2).

Table 2. Diagnostic performance of hs-cTnT in patients with severe CKD.

	Hs-cTnT Cutoff (ng/L)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Multiples of the 99 Percentile	Multiples of CKD vs. Control
0 h							
99th percentile ^a	14	98 (95–99)	10 (2–19)	79 (74–85)	50 (19–81)	-	-
ROC optimized	55	83 (77–88)	65 (52–77)	89 (85–94)	52 (39–64)	3.9	4.0
Sensitivity \geq 90%	37	90 (85–94)	48 (35–63)	86 (81–91)	57 (30–64)	2.6	2.7
Specificity \geq 80%	95	70 (63–77)	80 (68–91)	92 (88–97)	43 (33–53)	6.8	7.0
Peak prior to angiography							

Table 2. Cont.

	Hs-cTnT Cutoff (ng/L)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Multiples of the 99 Percentile	Multiples of CKD vs. Control
ROC optimized	95	84 (79–90)	78 (66–89)	93 (89–97)	59 (46–70)	6.8	3.8
Sensitivity \geq 90%	71	90 (86–95)	60 (45–73)	89 (84–93)	63 (49–77)	5.0	2.8
Specificity \geq 80%	112	79 (73–85)	82 (71–92)	94 (90–98)	53 (41–64)	8.0	4.5
0 h + Δ 0 h–3 h							
0 h \geq 55 ng/L or 3 h-change \geq 4 ng/L		98 (91–100)	55 (25–82)	93 (83–97)	86 (42–99)		

Depicted are the results of the ROC analysis of hs-cTnT at presentation and peak prior to angiography in patients with severe CKD (eGFR $<$ 30 mL/min/1.73 m²) compared to the controls with normal renal function and the 99th percentile. The discrimination increases when combining the ROC optimized cutoff values for hs-cTnT at presentation and absolute 3 h changes. eGFR, estimated glomerular filtration rate according to the CKD-EPI creatinine equation; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac troponin T; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; ROC, receiver operating characteristic curve. ^a 99th percentile of the upper reference limit refers to the conventional assay-specific cutoff for the diagnosis of AMI in healthy individuals, as recommended in clinical practice guidelines.

3.5. Outcomes at 30 Days and One Year of Follow-Up

At 30 days of follow-up, rates of MACE were significantly higher in patients requiring revascularization compared to patients receiving medical treatment only (11% versus 0%, $p = 0.015$). At a median follow-up of 365 days, 51 (29%) patients died (Supplementary Table S6). The rate of MACE was 42%, cardiovascular death 19%, MI 33%, and unplanned revascularization for ischemia 24%. All these events except cardiovascular death occurred significantly more frequently in the revascularization group. At one year, patients with hs-cTnT levels above these ROC-derived cutoffs were at higher risk of all-cause mortality (crude hazard ratio (HR), 95% CI at presentation: 2.73 (1.22–6.10), $p = 0.012$; at peak: 4.29 (1.70–10.9), $p = 0.002$) and MACE (at presentation: 2.73 (1.43–5.19), $p = 0.001$; at peak: 2.89 (1.52–5.51), $p = 0.001$). At multivariate analysis, the ROC-optimized cutoffs both at presentation and peak were independent predictors of all-cause mortality (HR, 95% CI at presentation: 2.36 (1.05–5.32), $p = 0.03$; at peak: 3.62 (1.42–9.22), $p < 0.01$), MI (at presentation: 4.03 (1.54–10.5), $p < 0.01$; at peak: 4.00 (1.56–10.3), $p < 0.01$), and MACE (at presentation: 3.19 (1.48–6.89), $p < 0.01$; at peak: 3.06 (1.43–6.54), $p < 0.01$), whereas CKD G5D was a predictor of all-cause mortality (HR, 95% CI: 2.09 (1.11–3.94), $p = 0.02$) and cardiovascular mortality (1.02 (1.31–7.55), $p = 0.01$, Supplementary Figure S4).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the diagnostic accuracy of hs-cTnT for the diagnosis of NSTEMI-ACS requiring revascularization in a considerable cohort of patients with severe CKD (eGFR $<$ 30 mL/min/1.73 m²), including patients with CKD G5D. The following important findings emerged from our study: first, in patients with severe CKD, the hs-cTnT assay maintained a high diagnostic accuracy, which increased from presentation to later sampling points and when combined with early absolute changes. Second, the high diagnostic accuracy of the hs-cTnT assay was not reduced in patients undergoing dialysis for kidney failure. Third, hs-cTnT concentrations at presentation strongly and inversely correlated with the value of eGFR in patients not requiring revascularization. Fourth, in patients with severe CKD, the optimal cutoff for the diagnosis of NSTEMI-ACS requiring revascularization calculated at presentation was four times higher compared to patients with normal renal function. Fifth, the new identified ROC-optimized cutoffs were independent predictors of all-cause mortality, MACE, and MI at one-year follow-up.

Patients with varying degrees of CKD represent a common scenario seen in clinical practice; nonetheless, they have been systematically underrepresented or excluded from clinical trials and have been unthoroughly studied in the context of peri-MI. The cardiovascular risk increases with the degree of renal impairment and is ten to thirty times

higher in patients with kidney failure treated by dialysis [29]. It is therefore of utmost importance to properly identify those who need an emergent revascularization and avoid the additional risks of an invasive procedure for those who do not. Particularly in the context of NSTEMI-ACS, large-scale registries have demonstrated better short- and long-term survival with early revascularization compared with drug therapy alone across all CKD stages [3,8,11,30,31], whereas in patients with stable coronary artery disease, advanced CKD, and moderate to severe ischemia, there was no survival benefit and no risk reduction in myocardial infarction for an initial invasive strategy compared with primary conservative therapy [32]. However, assessing the need for early revascularization in patients with severe CKD remains a major challenge, as in these patients, the most sensitive biomarker to date for the diagnosis of AMI, hs-cTnT, is chronically and often nonspecifically elevated [13,14]. The nature of this chronic elevation is incompletely understood and under investigation. Underlying mechanisms are probably multifactorial, including ongoing myocyte damage as a result of uremic toxicity, macrovascular or microvascular ischemia, anemia, and subordinately decreased renal clearance [33–35].

As expected, patients with severe CKD in our study population had significantly higher hs-cTnT values at all measuring time points compared to patients with normal renal function irrespective of the presence of NSTEMI-ACS. In fact, 96% of patients with severe CKD not requiring revascularization had elevated hs-cTnT above the 99th percentile of 14 ng/L, with an extremely low specificity of 10%. Among patients with severe CKD requiring revascularization, the median hs-cTnT values were significantly higher compared to patients who were not revascularized, which likely indicates that in presence of NSTEMI-ACS, a detectable increase of hs-cTnT levels is observed irrespective of the baseline hs-cTnT levels. In the present population with severe CKD, the AUC increased from 0.81 at presentation to 0.84 at 3 h and 0.86 at peak hs-cTnT prior to angiography, demonstrating a high diagnostic accuracy at serial sampling with no significant difference compared the control cohort with normal renal function. Furthermore, when combining the ROC-optimized cutoff levels for hs-cTnT at presentation and absolute 3 h changes, the PPV and NPV increased from 79 to 93% and from 50 to 86%, respectively, compared to the 99th percentile. Our results are in line with the published data from Twerenbold and colleagues [17]. Although the populations investigated differed among our studies with regards to the median eGFR (49 versus 23 mL/min/1.73 m²) and the prevalent stages of CKD (circa 90% CKD G3 versus 100% CKD G4 and G5), they could both demonstrate higher cutoff values of hs-cTnT and a high diagnostic accuracy. In a very recent study, the same authors investigated the performance of the 0/1 h algorithm in a similar population and concluded that although safety is high, the overall efficacy and specificity remain low despite modifications of the thresholds of the rule-in and rule-out [22]. Notably striking was the finding that of the included patients with CKD G4, only 1% ended up in the rule-out group, and 49% required further observation. A similar recent study from Kraus et al. [21] investigated the diagnostic accuracy of two hs-cTnT assays, demonstrating a better performance when using 2.5-fold changes in hs-cTnT levels at 3 h with a PPV of 0.8. Additionally, in this study, patients with severe CKD were underrepresented (3.8% with CKD G4 and 3.6% with CKD G5), and those undergoing dialysis were excluded. Despite excluding patients undergoing dialysis for kidney failure, these results underline the difficulties of balancing sensitivity and specificity in patients with CKD as compared to patients with normal renal function. Our study demonstrates that in patients with severe CKD, the threshold of the conventional 99th percentile derived from patients with normal renal function performs worse, as indicated by lower PPV and NPV compared to those identified in our study (79% versus 89% and 50% versus 52%, respectively).

The high diagnostic accuracy of hs-cTnT was maintained irrespective of the presence of CKD G5D. In line with the survey by Yang et al., we obtained higher ROC-derived cutoff levels for patients undergoing dialysis for kidney failure. In their study investigating optimal hs-cTnT cutoff levels in patients with renal dysfunction, the authors indicated that at various stages of CKD, including CKD G5D, different cutoff levels are needed despite

the lack of a linear increase of the cutoff values with decreasing eGFR. The cutoff value was highest in patients undergoing dialysis and lowest in those with CKD G3. Unfortunately, no control cohort of patients with normal renal function was available, making it difficult to assess the overall assay performance in that community-based cohort.

In our study, coronary angiography was used as the most accurate exam to objectify outcomes in this diagnostically very challenging population. So far, there are only very few studies, all with major methodological issues, considering the presence of significant coronary stenosis at coronary angiography as a reference in comparison with different cTnT assays [36–38]. Of these, only the one by Ballocca et al. [36] applied an hs-cTnT assay, obtaining a poor AUC for the prediction of AMI in patients with chest pain and CKD. Most of the recent studies used clinical diagnosis of AMI without carrying out coronary angiography for all their patients [17–22]. The adjudication of AMI was based on hs-cTnT and its 99th percentile of healthy individuals together with a significant rise or fall in hs-cTnT. The definition of a significant rise or fall in hs-cTnT widely differed between the different investigations. While, for example, Twerenbold et al. applied an absolute change of at least 6 ng/L within three hours or 10 ng/L within six hours [22], Kraus et al. used a 20% rise or fall in the first six hours [21]. The latter survey even suggests a 250% change for their diagnostic algorithm. Furthermore, a strong inverse correlation between eGFR and absolute hs-cTnT changes could be demonstrated in patients with diagnoses other than NSTEMI, and patients with CKD were more than twice as likely to be diagnosed with NSTEMI and more than five times as likely to be diagnosed with NSTEMI type 2 [22]. In particular, the clinical distinction between NSTEMI type 1 and type 2 without having performed coronary angiography seems questionable in this collective. Thus, in these study cohorts with suspected ACS, all patients with an elevated baseline troponin and troponin dynamics related to predefined cutoffs on the kidney-healthy population would all have to be classified as true-positive cases (NSTEMI type 1 or 2) by definition and thus confirm the existing cutoffs. These studies investigating the diagnostic performance and optimal cutoffs of hs-cTnT for the diagnosis of AMI use hs-cTnT at the same time for the definition and adjudication of AMI. Hs-cTnT not only represents the object of investigation but also serves as a key part of the adjudication of the primary endpoint. Bearing in mind that patients with renal dysfunction often have chronic hs-cTnT elevations above the 99th percentile, atypical clinical presentation, and electrocardiogram abnormalities in the absence of AMI, this constitutes a methodological limitation. Finding an appropriate hs-cTnT cutoff in patients with severe CKD and suspected ACS who have undergone coronary angiography to objectify outcomes could help clarify the appropriate indication for cardiac catheterization and avoid further risks to these vulnerable patients.

Recent studies investigating the prognostic value of hs-cTnT more consistently observed a significant association of hs-cTnT with different outcome parameters, such as all-cause mortality and major adverse cardiovascular events [15,17,39,40]. In line with these findings, the cutoffs identified in our study were independent predictors of all-cause mortality, MI, and MACE. As previously reported, dialysis was an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality [4].

The strength of the present study is the use of catheterization as reference exam to independently adjudicate the need for revascularization and the inclusion of a considerable number of patients with severe CKD. Further, the inclusion of patients with CKD G5D increases the validity of the study by providing real-world data that comprise the whole spectrum of patients with severe CKD.

However, this study has limitations that merit consideration. Firstly, it was conducted in three national centers with a relatively small number of patients, although, to our knowledge, this is the largest cohort of patients with severe CKD being investigated for the optimal hs-cTnT cutoff. Therefore, the diagnostic accuracy of the cutoff value needs to be validated in larger cohorts from different geographical regions. Second, we only evaluated hs-cTnT values from a single, although widely used, assay; therefore, the present results are assay specific and cannot be applied to other assays without additional studies. Third, due

to the fact that only patients with suspected NSTEMI-ACS undergoing coronary angiography have been included, our cohort has a higher pretest probability compared with the average clientele in the emergency department. Fourth, the indication for revascularization was based on coronary angiography only, and invasive tests for ischemia (i.e., by measurement of fractional flow reserve) were performed only in a fraction of patients. Lastly, serial hs-cTnT measurements were available for 84% of patients with severe CKD.

5. Conclusions

In patients with severe CKD and suspected ACS, the diagnostic performance of hs-cTnT to differentiate an acute myocardial injury due to presumed NSTEMI-ACS from a preexisting chronic one is improved by using higher assay-specific cutoff levels combined with early absolute changes.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10184216/s1>, Figure S1: Flow chart of the selection process of patients with severe CKD included in the ROC analysis; Figure S2: Correlation between hs-cTnT and creatinine levels; Figure S3: Kaplan–Meier estimates of adverse events at one year; Figure S4: Independent predictors of adverse events at one year; Table S1: Baseline characteristics of patients with severe CKD; Table S2: Values of hs-cTnT during serial sampling in patients with normal renal function versus those with severe CKD; Table S3: Values of hs-cTnT during serial sampling in patients with severe CKD according to the indication for revascularization; Table S4: Diagnostic performance of hs-cTnT at serial sampling in patients with severe CKD; Table S5: Diagnostic performance at presentation and absolute changes of hs-cTnT in patients with severe CKD; Table S6: Outcomes at 30 days and one year of follow-up in patients with severe CKD.

Author Contributions: Conceptualization, B.A., A.L. and F.J.-B.; methodology, B.A., A.L. and F.J.-B.; data curation, F.J.-B.; formal analysis, B.A. and F.J.-B.; resources, A.L., S.C., A.K., M.F., K.S., H.T. and U.L.; writing—original draft preparation, B.A. and F.J.-B.; writing—review and editing, A.L., S.C., A.K., M.F., K.S., H.T. and U.L.; visualization, B.A. and F.J.-B.; supervision, A.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Charité—Universitätsmedizin Berlin (protocol code 309/17/ST3 24 May 2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: A.L. reports grants from Edwards Lifesciences and grants from Abbott Vascular outside the submitted work. U.L. reports grants from Edwards Lifesciences and grants and personal fees from Abbott outside the submitted work. The remaining authors have no conflict of interest to disclose.

References

1. Collet, J.P.; Thiele, H.; Barbato, E.; Barthélémy, O.; Bauersachs, J.; Bhatt, D.L.; Dendale, P.; Dorobantu, M.; Edvardsen, T.; Folliguet, T.; et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* **2020**, *42*, 1289–1367. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* **2018**, *138*, e618–e651. [[CrossRef](#)]
3. Neumann, F.J.; Sousa-Uva, M.; Ahlsson, A.; Alfonso, F.; Banning, A.P.; Benedetto, U.; Byrne, R.A.; Collet, J.P.; Falk, V.; Head, S.J.; et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 87–165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Fox, C.S.; Muntner, P.; Chen, A.Y.; Alexander, K.P.; Roe, M.T.; Cannon, C.P.; Saucedo, J.F.; Kontos, M.C.; Wiviott, S.D. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: A report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* **2010**, *121*, 357–365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5. Szummer, K.; Lundman, P.; Jacobson, S.H.; Schon, S.; Lindback, J.; Stenestrand, U.; Wallentin, L.; Jernberg, T.; Swedeheart. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: Data from the SWEDEHEART register. *J. Intern. Med.* **2010**, *268*, 40–49. [[CrossRef](#)]
6. Shroff, G.R.; Frederick, P.D.; Herzog, C.A. Renal failure and acute myocardial infarction: Clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am. Heart J.* **2012**, *163*, 399–406. [[CrossRef](#)]
7. Anavekar, N.S.; McMurray, J.J.; Velazquez, E.J.; Solomon, S.D.; Kober, L.; Rouleau, J.L.; White, H.D.; Nordlander, R.; Maggioni, A.; Dickstein, K.; et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 1285–1295. [[CrossRef](#)]
8. Windecker, S.; Kolh, P.; Alfonso, F.; Collet, J.P.; Cremer, J.; Falk, V.; Filippatos, G.; Hamm, C.; Head, S.J.; Jüni, P.; et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* **2014**, *35*, 2541–2619. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Chertow, G.M.; Normand, S.L.; McNeil, B.J. “Renalism”: Inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **2004**, *15*, 2462–2468. [[CrossRef](#)]
10. Charytan, D.; Mauri, L.; Agarwal, A.; Servoss, S.; Scirica, B.; Kuntz, R.E. The use of invasive cardiac procedures after acute myocardial infarction in long-term dialysis patients. *Am. Heart J.* **2006**, *152*, 558–564. [[CrossRef](#)]
11. Szummer, K.; Lundman, P.; Jacobson, S.H.; Schön, S.; Lindbäck, J.; Stenestrand, U.; Wallentin, L.; Jernberg, T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: Data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* **2009**, *120*, 851–858. [[CrossRef](#)]
12. Roffi, M.; Patrono, C.; Collet, J.P.; Mueller, C.; Valgimigli, M.; Andreotti, F.; Bax, J.J.; Borger, M.A.; Brotons, C.; Chew, D.P.; et al. 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.* **2016**, *37*, 267–315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Guclu, T.; Bolat, S.; Senes, M.; Yucel, D. Relationship between high sensitivity troponins and estimated glomerular filtration rate. *Clin. Biochem.* **2016**, *49*, 467–471. [[CrossRef](#)]
14. De Filippi, C.; Seliger, S.L.; Kelley, W.; Duh, S.H.; Hise, M.; Christenson, R.H.; Wolf, M.; Gaggin, H.; Januzzi, J. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin. Chem.* **2012**, *58*, 1342–1351. [[CrossRef](#)]
15. Canney, M.; Tang, M.; Er, L.; Barbour, S.J.; Djurdjev, O.; Levin, A. Glomerular Filtration Rate-Specific Cutoffs Can Refine the Prognostic Value of Circulating Cardiac Biomarkers in Advanced Chronic Kidney Disease. *Can. J. Cardiol.* **2019**, *35*, 1106–1113. [[CrossRef](#)]
16. Apple, F.S.; Sandoval, Y.; Jaffe, A.S.; Ordonez-Llanos, J. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin. Chem.* **2017**, *63*, 73–81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Twerenbold, R.; Wildi, K.; Jaeger, C.; Gimenez, M.R.; Reiter, M.; Reichlin, T.; Walukiewicz, A.; Gugala, M.; Krivoshei, L.; Marti, N.; et al. Optimal Cutoff Levels of More Sensitive Cardiac Troponin Assays for the Early Diagnosis of Myocardial Infarction in Patients with Renal Dysfunction. *Circulation* **2015**, *131*, 2041–2050. [[CrossRef](#)]
18. Yang, H.; Liu, J.; Luo, H.; Zeng, X.; Tang, X.; Ma, L.; Mai, H.; Gou, S.; Liu, F.; Fu, P. Improving the diagnostic accuracy of acute myocardial infarction with the use of high-sensitive cardiac troponin T in different chronic kidney disease stages. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 41350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Pfortmueller, C.A.; Funk, G.C.; Marti, G.; Leichterle, A.B.; Fiedler, G.M.; Schwarz, C.; Exadaktylos, A.K.; Lindner, G. Diagnostic performance of high-sensitive troponin T in patients with renal insufficiency. *Am. J. Cardiol.* **2013**, *112*, 1968–1972. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Chenevier-Gobeaux, C.; Meune, C.; Freund, Y.; Wahbi, K.; Claessens, Y.E.; Doumenc, B.; Zuily, S.; Riou, B.; Ray, P. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **2013**, *111*, 1701–1707. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Kraus, D.; von Jeinsen, B.; Tzikas, S.; Palapies, L.; Zeller, T.; Bickel, C.; Fette, G.; Lackner, K.J.; Drechsler, C.; Neumann, J.T.; et al. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease. *J. Am. Heart Assoc.* **2018**, *7*, e008032. [[CrossRef](#)]
22. Twerenbold, R.; Badertscher, P.; Boeddinghaus, J.; Nestelberger, T.; Wildi, K.; Puelacher, C.; Sabti, Z.; Rubini Gimenez, M.; Tschirky, S.; du Fay de Lavallaz, J.; et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients with Renal Dysfunction. *Circulation* **2018**, *137*, 436–451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Levin, A.S.P.; Bilous, R.W.; Coresh, J.; De Francisco, A.L.M.; De Jong, P.E. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int. Suppl. (2011)* **2013**, *3*, 19–62. [[CrossRef](#)]

24. Pfeiffer, M.A.; Burdmann, E.A.; Chen, C.Y.; Cooper, M.E.; de Zeeuw, D.; Eckardt, K.U.; Feyzi, J.M.; Ivanovich, P.; Kewalramani, R.; Levey, A.S.; et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 2019–2032. [[CrossRef](#)]
25. Levey, A.S.; Eckardt, K.U.; Dorman, N.M.; Christiansen, S.L.; Hoorn, E.J.; Ingelfinger, J.R.; Inker, L.A.; Levin, A.; Mehrotra, R.; Palevsky, P.M.; et al. Nomenclature for kidney function and disease: Report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* **2020**, *97*, 1117–1129. [[CrossRef](#)]
26. Giannitsis, E.; Kurz, K.; Hallermayer, K.; Jarausch, J.; Jaffe, A.S.; Katus, H.A. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin. Chem.* **2010**, *56*, 254–261. [[CrossRef](#)]
27. De Long, E.R.; De Long, D.M.; Clarke-Pearson, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* **1988**, *44*, 837–845. [[CrossRef](#)]
28. Hanley, J.A.; McNeil, B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* **1982**, *143*, 29–36. [[CrossRef](#)]
29. Jha, V.; Garcia-Garcia, G.; Iseki, K.; Li, Z.; Naicker, S.; Plattner, B.; Saran, R.; Wang, A.Y.; Yang, C.W. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* **2013**, *382*, 260–272. [[CrossRef](#)]
30. Huang, H.D.; Alam, M.; Hamzeh, I.; Virani, S.; Deswal, A.; Aguilar, D.; Rogers, P.; Kougias, P.; Birnbaum, Y.; Paniagua, D.; et al. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *168*, 3741–3746. [[CrossRef](#)]
31. Charytan, D.M.; Wallentin, L.; Lagerqvist, B.; Spacek, R.; De Winter, R.J.; Stern, N.M.; Braunwald, E.; Cannon, C.P.; Choudhry, N.K. Early angiography in patients with chronic kidney disease: A collaborative systematic review. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **2009**, *4*, 1032–1043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Bangalore, S.; Maron, D.J.; O'Brien, S.M.; Fleg, J.L.; Kretov, E.I.; Briguori, C.; Kaul, U.; Reynolds, H.R.; Mazurek, T.; Sidhu, M.S.; et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1608–1618. [[CrossRef](#)]
33. De Filippi, C.R.; Herzog, C.A. Interpreting Cardiac Biomarkers in the Setting of Chronic Kidney Disease. *Clin. Chem.* **2017**, *63*, 59–65. [[CrossRef](#)]
34. Friden, V.; Starnberg, K.; Muslimovic, A.; Ricksten, S.E.; Bjurman, C.; Forsgard, N.; Wickman, A.; Hammarsten, O. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin. Biochem.* **2017**, *50*, 468–474. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Van der Linden, N.; Cornelis, T.; Kimenai, D.M.; Klinkenberg, L.J.J.; Hilderink, J.M.; Lück, S.; Litjens, E.J.R.; Peeters, F.; Streng, A.S.; Breidhardt, T.; et al. Origin of Cardiac Troponin T Elevations in Chronic Kidney Disease. *Circulation* **2017**, *136*, 1073–1075. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Ballocca, F.; D'Ascenzo, F.; Moretti, C.; Diletti, R.; Budano, C.; Palazzuoli, A.; Reed, M.J.; Palmerini, T.; Dudek, D.; Galassi, A.; et al. High sensitive TROponin levels in Patients with Chest pain and kidney disease: A multicenter registry: The TROPIC study. *Cardiol. J.* **2017**, *24*, 139–150. [[CrossRef](#)]
37. Sittichanbuncha, Y.; Sricharoen, P.; Tangkulpanich, P.; Sawanyawisuth, K. The appropriate troponin T level associated with coronary occlusions in chronic kidney disease patients. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2015**, *11*, 1143–1147. [[CrossRef](#)]
38. Jafari Fesharaki, M.; Alipour Parsa, S.; Nafar, M.; Ghaffari-Rahbar, M.; Omid, F.; Karimi-Sari, H. Serum Troponin I Level for Diagnosis of Acute Coronary Syndrome in Patients with Chronic Kidney Disease. *Iran. J. Kidney Dis.* **2016**, *10*, 11–16.
39. Cardinaels, E.P.; Altintas, S.; Versteylen, M.O.; Joosen, I.A.; Jellema, L.J.; Wildberger, J.E.; Das, M.; Crijns, H.J.; Bekers, O.; van Diejen-Visser, M.P.; et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations in Patients with Chest Discomfort: Is It the Heart or the Kidneys as Well? *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0153300. [[CrossRef](#)]
40. Haaf, P.; Reichlin, T.; Twerenbold, R.; Hoeller, R.; Rubini Gimenez, M.; Zellweger, C.; Moehring, B.; Fischer, C.; Meller, B.; Wildi, K.; et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur. Heart J.* **2014**, *35*, 365–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Originalpublikationen:

1. Mohr R, Jost-Brinkmann F, Özdirik B, Lambrecht J, Hammerich L, Loosen SH, Luedde T, Demir M, Tacke F, Roderburg C. Lessons From Immune Checkpoint Inhibitor Trials in Hepatocellular Carcinoma. *Front Immunol.* 2021 Mar 30;12:652172. (Impact Factor 6,4)
2. Dubowitz JA, Jost-Brinkmann F, Ziegler AI, Gillis RD, Riedel B, Sloan EK. An In Vivo Mouse Model of Total Intravenous Anesthesia during Cancer Resection Surgery. *J Vis Exp.* 2021 Jun 8;(172). (Impact Factor 1,4)
3. Özdirik B, Jost-Brinkmann F, Savic LJ, Mohr R, Tacke F, Ploner CJ, Roderburg C, Müller T. Atezolizumab and bevacizumab-induced encephalitis in advanced hepatocellular carcinoma: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jun 18;100(24):e26377. (Impact Factor 1,9)
4. Lambrecht J, Porsch-Özçürümez M, Best J, Jost-Brinkmann F, Roderburg C, Demir M, Tacke F, Mohr R. The APAC Score: A Novel and Highly Performant Serological Tool for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Liver Cirrhosis. *J Clin Med.* 2021 Jul 30;10(15):3392. (Impact Factor 4,2)
5. Alushi B, Jost-Brinkmann F, Kastrati A, Cassese S, Fusaro M, Stangl K, Landmesser U, Thiele H, Lauten A. High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with Severe Chronic Kidney Disease and Suspected Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Sep 17;10(18):4216. (Impact Factor 4,2)

Kongressbeiträge:

1. Fabian Jost-Brinkmann, Franziska Briest, Dagmar Sedding, Florentine Lewens, Britta Siegmund, Patricia Grabowski. P11-20 Antiproliferative Effects of Lanreotide in Neuroendocrine Lung Tumors. D.A.C.H. und ECE Tagung, München 2016. Poster.
2. S. Lelek, C. von Hessert-Vaudoncourt, V. Bröker, F. Briest, F. Jost-Brinkmann, D. Sedding, J. Benecke, H. Freitag, H. Lammert, B. Siegmund, M. Hummel, J. Schrader, P. Grabowski. P1939 Antiproliferative effects of lanreotide in neuroendocrine tumors. 14th Annual ENETS Conference, Barcelona 2017. Poster.
3. B. Alushi, F. Jost-Brinkmann, D. Leistner, B. Staehli, U. Landmesser, A. Lauten.

P548 Sensitive Cardiac Troponin T in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome and Severe Chronic Kidney Disease. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Herztage 2017, Berlin. Postervortrag.

4. B. Alushi, F. Jost-Brinkmann, D. Leistner, B. Staehli, U. Landmesser, A. Lauten. P3182 Diagnostic accuracy of high sensitive cardiac troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome and severe chronic kidney disease, European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy563.P3182. European Society of Cardiology Congress 2018, Munich. Postervortrag.
5. B. Alushi, F. Jost-Brinkmann, D. Leistner, B. Stähli, H.-C. Mochmann, S. Cassese, A. Kastrati, C. Jung, E. Navarese, K. Stangl, V. Falk, U. Landmesser, A. Lauten. P1962 High sensitive cardiac Troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction in patients with severe chronic kidney disease. 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim. Poster.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an all diejenigen aussprechen, die mich bei der Promotion unterstützt haben. Insbesondere danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Alexander Lauten und meiner Betreuerin Dr. Brunilda Alushi für das entgegengebrachte Vertrauen und die hervorragende Betreuung. Auch Gert Titze und Dr. Werner Hopfenmüller gilt mein Dank für ihre großartige und uneigennützig Hilfsbereitschaft.

Last, but not least möchte ich mich besonders bei meinen Eltern und meiner Partnerin Giulia Artusa bedanken, die während der Promotionszeit, aber natürlich auch unabhängig davon, stets an mich geglaubt und mich in allen Belangen unterstützt haben.

Fabian Jost-Brinkmann, März 2022