

High-sensitivity cardiac troponins in heart and kidney diseases: from lab to clinic

Citation for published version (APA):

Cardinaels, E. P. M. (2015). *High-sensitivity cardiac troponins in heart and kidney diseases: from lab to clinic*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20150710ec>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150710ec](https://doi.org/10.26481/dis.20150710ec)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



SUMMARY

SAMENVATTING

Summary

The diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) is based on the release of cardiac troponins (cTn) in the bloodstream. Major analytical improvements to the clinical assays have led to more accurate and very sensitive information regarding cTn. However, the current high-sensitivity tests for cTnT (hs-cTnT) and cTnI (hs-cTnI) also resulted in the detection of elevated concentrations in patients with diseases other than AMI, such as heart failure, and renal dysfunction. This complicates the application of the assay and it is therefore of utmost importance to increase our understanding on how to interpret hs-cTn results, especially in the low-measuring range.

The diagnostic cTn cutoff for myocardial infarction is set at the 99th percentile upper reference limit (URL) of a healthy reference population. An overview of peer-reviewed literature on the real-life determinations of the 99th percentile cutoff is given in [chapter two](#). This chapter illustrates that variable selection criteria are used to define the reference population, and subsequently a wide range of 99th percentile concentrations were found for each assay. Lack of attention regarding these issues can result in misleading decision cutoffs and can in this way influence clinical practice.

The association between kidney function and cTn concentrations has been described, although it is currently unclear whether chronic cTn elevations reflect chronic release due to cardiac damage or they are also the result of a decreased renal clearance. In [chapter three](#), we therefore examined the extent that renal function contributes to higher cTn concentrations in patients with chest discomfort, in whom circulating troponins are mainly attributed to the presence and severity of atherosclerotic plaques or echocardiographic abnormalities. Remarkably, we revealed that the association with renal function was independent and stronger than with any measured CT parameters, such as CAD severity and coronary calcium score. Similarly, in an elderly population of nursing home residents ([chapter four](#)), with prevalent heart failure (~40%) and renal dysfunction (~54%), hs-cTn concentrations, especially hs-cTnT, were highly associated with renal dysfunction even beyond the presence of heart failure. Together, these studies demonstrate that hs-cTn concentrations are highly and independently associated with both renal as cardiac diseases and

subsequently both pathologies can greatly affect the 99th percentile URL. Consequently, the interpretation of baseline hs-cTn concentrations might be improved when accompanied with the assessment of renal clearance.

End-stage renal disease (ESRD) patients often exhibit elevated cTn levels that are more stable over time. To date, it remains unclear how dialysis affects cTn results, as both intradialytic increases and decreases have been reported.

Chapter five is the first study to reveal the effects of extended hemodialysis and hemodiafiltration on cardiac markers and describes a significant reduction in hs-cTnT as well as hs-cTnI concentrations following hemodiafiltration.

Furthermore, there is evidence that cTn proteins are also subjected to posttranslational modifications, such as degradation. Which circulating cTnT forms are detected by the clinical assay in the blood of AMI and ESRD patients is investigated in **chapter six** and **chapter seven**, respectively. In chapter six, we show that, upon its release from the damaged myocardium, cTnT is degraded in a time-dependent manner, ranging from intact to low-molecular weight fragments. The smallest degradation products also accumulate in the circulation of ESRD patients (chapter seven). In this thesis, it was therefore clearly shown that the most prevalent molecular forms differed between AMI (~29 kDa) and ESRD (<18 kDa) patients. It would therefore be interesting to investigate whether the clinical assay can be improved by detecting specific molecular cTnT forms.

Finally, throughout this thesis, hs-cTnT and hs-cTnI concentrations have been measured in various acute and non-acute settings, and we observed remarkable differences between hs-cTnT and hs-cTnI concentrations in all clinical populations, discussed in **chapter eight**. This seriously questions whether hs-cTnT and hs-cTnI results are truly interchangeable from each other. Future work should illustrate in more detail if a combination of both cTnT and cTnI testing can have added diagnostic value in more complex cases.

Samenvatting

De diagnose van een acuut hartinfarct berust op de vrijzetting van cardiale troponines (cTn) in de bloedbaan. Door de ontwikkeling van meer accurate en gevoeliger cTn testen, zijn er steeds meer mensen waarbij cTn-verhogingen worden gedetecteerd. De huidige hoge gevoeligheidstesten voor cTnT (hs-cTnT) en cTnI (hs-cTnI) tonen aan dat beide testen ook verhoogd zijn bij patiënten met een andere pathologie als een myocardinfarct, zoals bijvoorbeeld bij hartfalen en renale dysfunctie. Dit alles bemoeilijkt het gebruik van de assay en roept vragen op over de interpretatie van cTnT en cTnI resultaten, vooral in het lage meetbereik.

De diagnostische afkapwaarde voor een myocardinfarct wordt gedefinieerd als de 99ste percentiel concentratie, gemeten in een gezonde referentiepopulatie. Een overzicht van de gepubliceerde literatuur over de werkelijke bepaling van deze 99ste percentiel afkapwaarde is weergegeven in **hoofdstuk twee**. Dit hoofdstuk illustreert dat in elke studie andere selectiecriteria gebruikt werden om de referentiepopulatie te definiëren. Dit heeft als gevolg dat steeds verschillende afkapwaarden gevonden werden voor éénzelfde assay. Gebrek aan aandacht voor deze verschillen kan resulteren in misleidende afkapwaarden en kan op deze manier de klinische diagnose beïnvloeden.

Dat er een associatie is tussen de nierfunctie en cTn-concentraties is reeds beschreven. Toch is momenteel niet geweten of deze chronische verhogingen het gevolg zijn van een ophoping van cTn moleculen door een gedaalde nierklaring of dat het om cardiale schade gaat. In **hoofdstuk drie** is daarom onderzocht in welke mate nierfunctie bijdraagt tot hogere cTn-concentraties bij patiënten met pijn op de borst. In deze populatie worden gedetecteerde cTn-waarden immers toegeschreven aan de aanwezigheid en ernst van coronaire atherosclerosis of echocardiografische afwijkingen. Opmerkelijk is dat in deze studie wordt aangetoond dat de associatie met de nierfunctie onafhankelijk en sterker was dan de associatie met CT-parameters, zoals de ernst van de atherosclerose en een hoge coronaire calcificatie score. In een populatie van fragiele verpleeghuisbewoners (**hoofdstuk vier**), met een hoge prevalentie van hartfalen (~40%) en nierfunctiestoornissen (~54%), wordt dit ook duidelijk. Hier tonen we aan dat hs-cTn concentraties, met name hs-cTnT, zeer sterk

geassocieerd zijn met een gedaalde nierfunctie, onafhankelijk van de aanwezigheid van hartfalen. Samen laten deze studies zien dat hs-cTn concentraties niet enkel hart- maar ook nieraandoeningen kunnen weerspiegelen en dat vervolgens beide pathologieën een grote invloed hebben op de 99^{ste} percentiel afkapwaarde. Bijgevolg zou de interpretatie van hs-cTn concentraties kunnen worden verbeterd wanneer zij gecombineerd worden met een schatting van de renale klaring.

Patiënten aan dialyse vertonen vaak verhoogde cTn resultaten die meer stabiel zijn over de tijd. Tot op heden blijft onduidelijk hoe dialyse de cTn resultaten kan beïnvloeden, gezien zowel cTn stijgingen als dalingen gemeten worden na dialyse. **Hoofdstuk vijf** is de eerste studie die de effecten van langere hemodialyse- en hemodiafiltratie-behandeling onderzoekt. Deze studie laat zien dat een significante daling in hs-cTnT en hs-cTnI concentraties aanwezig is na hemodiafiltratie.

Tevens is er bewijs dat cTn eiwitten ook post-translationele modificaties, zoals degradatie, kunnen ondergaan. De verschillende cTnT vormen, in het bloed van hartinfarct en dialyse patiënten, die gedetecteerd kunnen worden door de huidige klinische assay worden onderzocht in respectievelijk **hoofdstuk zes** en **hoofdstuk zeven**. In hoofdstuk zes tonen we aan dat na een myocardinfarct, cTnT gedegradieerd voorkomt in het bloed. Deze degradatie gebeurt in een tijdsafhankelijke patroon, waarbij eerst intact en vervolgens laag moleculaire cTnT-fragmenten gedetecteerd worden. In hoofdstuk zeven wordt echter bewezen dat in de bloedcirculatie van dialyse-patiënten enkel deze kleine afbraakproducten aanwezig zijn. In dit proefschrift wordt daarom duidelijk dat de gedetecteerde moleculaire cTnT-vormen gedurende de eerste uren na een hartinfarct (~ 29 kDa) verschillen van dialyse-patiënten (<18 kDa). Het zou daarom zeer interessant zijn om te onderzoeken of de huidige cTnT-test verbeterd kan worden door specifiekere cTnT-vormen te detecteren, zoals het 29-kDa fragment.

Tot slot werd in dit proefschrift hs-cTnT en hs-cTnI gemeten in diverse populaties met acute en niet-acute pathologieën. Hierbij zagen we opmerkelijke verschillen tussen hs-cTnT en hs-cTnI, zoals bediscussieerd in **hoofdstuk acht**. Deze bevindingen stellen daarom in vraag of de resultaten van de cTnT en cTnI

assays daadwerkelijk uitwisselbaar zijn van elkaar. Verdere studies moeten in meer detail uitwijzen of een combinatie van beide testen een diagnostische meerwaarde kunnen betekenen in patiënten met meer complexere ziektebeelden.