

# **INCIDENTIE EN PROGNOSE VAN MYOCARDIALE SCHADE NA NIET- CARDIALE CHIRURGIE**

EEN SYSTEMATISCHE REVIEW

Aantal woorden: 10163

**Cédric Van Londersele**

Studentennummer: 01609609

Promotor(en): prof. dr. Eric Hoste, dr. Hannah Schaubroeck

Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de geneeskunde

Academiejaar: 2020 – 2021

# **INCIDENTIE EN PROGNOSE VAN MYOCARDIALE SCHADE NA NIET- CARDIALE CHIRURGIE**

## EEN SYSTEMATISCHE REVIEW

Aantal woorden: 10163

**Cédric Van Londersele**

Studentennummer: 01609609

Promotor(en): prof. dr. Eric Hoste, dr. Hannah Schaubroeck

Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de geneeskunde

Academiejaar: 2020 – 2021

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.  
Universiteitsbibliotheek Gent, 2022.

This page is not available because it contains personal information.  
Ghent University, Library, 2022.

## Voorwoord

Het schrijven van deze masterproef kadert binnen de masteropleiding geneeskunde. Het bood mij de opportuniteit om mij te verdiepen in de anesthesie en postoperatieve (intensieve) zorg), waar in het bijzonder mijn interesse naar uitgaat. Een leerrijke ervaring die heel wat inspanning en toewijding heeft gevraagd, zo kijk ik hierop terug. Een masterproef schrijven doe je niet alleen. Daarom wil ik graag een aantal mensen bedanken die een belangrijke rol hebben gespeeld in het tot stand brengen van dit werk.

In eerste instantie wil ik mijn promotoren prof. dr. Eric Hoste en dr. Hannah Schaubroeck bedanken voor de professionele begeleiding en ondersteuning tijdens dit leerrijke proces. Zij gaven mij voldoende vrijheid om zelfstandig werk te leveren.

Mijn dank gaat ook uit naar mijn vriendin Tine die mij steeds kon bijstaan met raad en daad en mij vertrouwen gaf in een goede afloop.

Tot slot wil ik mijn naaste omgeving bedanken voor hun steun en motivatie tijdens het schrijven van mijn masterproef alsook doorheen het hele opleidingstraject.

## Inhoudsopgave

Abstract .....	1
1. Inleiding .....	3
1.1. Myocardiale schade.....	3
1.2. MINS .....	4
1.3. Troponines .....	5
1.4. Pathofysiologie .....	5
1.5. Objectief .....	7
2. Methodologie .....	8
2.1. Zoekstrategie.....	8
2.1.1. Inclusie- en exclusiecriteria.....	8
2.1.2. PubMed.....	9
2.1.3. Embase .....	10
2.2. Studieselectie .....	11
2.3. data-extractie.....	11
2.4. statistische analyse.....	12
3. Resultaten .....	12
3.1. Studiekenmerken.....	13
3.2. Incidentie .....	17
3.3. Hospitaal mortaliteit .....	17
3.4. 30-dagen mortaliteit.....	18
3.5. 1-jaar mortaliteit.....	19
3.6. Secundaire uitkomsten .....	20
3.6.1. 60- en 90-dagen mortaliteit.....	20
3.6.2. Major adverse cardiac events (MACE).....	21
3.6.3. MI .....	21

3.6.4.	Cerebrovasculair accident (CVA).....	22
3.6.5.	Hartfalen.....	22
3.6.6.	Cardiovasculaire sterfte .....	23
3.6.7.	Length of stay (LOS).....	23
3.6.8.	Intensive care unit (ICU) stay.....	23
4.	Discussie .....	24
4.1.	Vergelijking met de literatuur .....	25
4.2.	Sterke punten en beperkingen .....	26
4.3.	Klinische implicaties.....	26
4.3.1.	Detectie .....	27
4.3.2.	Risicofactoren.....	27
4.3.3.	Behandeling .....	27
4.3.4.	Kosteneffectiviteit .....	28
4.4.	Toekomstig onderzoek .....	28
5.	Conclusie.....	29
6.	Referenties .....	30

## Abstract

**Achtergrond:** Jaarlijks worden wereldwijd meer dan 300 miljoen niet-cardiale chirurgische procedures uitgevoerd. Deze worden uitgevoerd om het leven van patiënten te verbeteren of te verlengen. Postoperatieve complicaties staan hier echter in schril contrast mee. Vele studies beschreven een nieuwe entiteit, myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). MINS wordt gedefinieerd als myocardiale schade (i.e. cTn-stijging) van ischemische aard na een niet-cardiale operatie.

**Objectief:** Het doel van deze systematische review en meta-analyse is een overzicht geven van de epidemiologische gegevens van MINS.

**Methodologie:** Voor deze systematische review werden medische databanken PubMed en Embase geraadpleegd. De onderzoeksvraag werd opgesplitst in concepten en per concept werden zoektermen geïdentificeerd. Vervolgens werd de studieselectie uitgevoerd m.b.v. Endnote en Rayyan QCRI. Daarna werd de data geëxtraheerd naar een Excel dataset. Tot slot werden de data statistisch geanalyseerd gebruikmakende van Review Manager (Revman) en SPSS Statistics 27.

**Resultaten:** De systematische literatuurstudie in PubMed en Embase leverde 8048 referenties op. Uiteindelijk konden 64 artikels worden weerhouden voor deze systematische review en meta-analyse. Daarvan onderzochten 28 studies myocardiale schade na vasculaire chirurgie, 6 na orthopedische chirurgie, 8 na abdominale chirurgie en 22 na niet-cardiale chirurgie. In de geïnccludeerde studies werd gebruikgemaakt van TnT, TnI, hsTnT, hsTnI om myocardiale schade vast te stellen. 16 studies gebruikten TnT, 30 studies TnI, 11 studies hsTnT, 3 studies hsTnI, en 4 studies gebruikten 2 verschillende biomarkers. De globale incidentie van MINS was 19,3% (13,2-33,1). De incidentie in de abdominale groep was het hoogst, namelijk 32,4% (14,5-51,8). Het verschil in incidentie tussen de verschillende groepen chirurgie was niet significant ( $p = 0,174$ ). De mediane incidentie was hoger in de groepen waar gebruikgemaakt werd van hsTnT (23,8%) en hsTnI (36,4%) ten opzichte van de groepen waar TnT (15%) en TnI (22%) gebruikt werd. De incidentie tussen de groepen was niet significant verschillend ( $p = 0,096$ ). Bij de patiënten met MINS werd een met factor 2,18 (1,71-2,78) verhoogd risico om tijdens de hospitalisatie te overlijden vastgesteld en een met factor 2,27 (2,05-2,53) verhoogd risico om na 1 jaar te overlijden. In de vasculaire en niet-cardiale groep was het risico zelfs significant verhoogd. Het risico om binnen de eerste 30 dagen na

operatie te overlijden was hoger, namelijk een met factor 6,27 (5,67-6,93) verhoogd risico. Hiervoor was de associatie het grootst in de vasculaire groep (RR: 8,98 [4,87; 16,57]). Naast deze primaire uitkomsten werden ook secundaire uitkomsten gerapporteerd. Bij de patiënten met MINS was het risico op MACE tijdens hospitalisatie verhoogd met factor 6,14 (5,30-7,10) en MACE op lange termijn met factor 3,47 (2,84-4,23). Daarnaast hadden de patiënten met MINS een met factor 63,05 (39,27-101,24) verhoogd risico op MI tijdens de hospitalisatie ten opzichte van patiënten zonder MINS. Ook hadden patiënten met MINS ongeveer een drievoudig hoger risico op een CVA (RR: 3,07 [2,16; 4,37]) tijdens hospitalisatie. Bovendien hadden ze een verhoogd risico op hartfalen tijdens hospitalisatie, meer bepaald met factor 6,52 (5,46-7,80). Bij de patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergingen kon de grootste associatie vastgesteld worden (RR = 8,93 [7,03; 11,35]). Slechts 3 studies rapporteerden cardiovasculaire sterfte tijdens hospitalisatie. De patiënten met MINS hadden een met factor 10,41 (4,67-23,22) verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte tijdens hospitalisatie in vergelijking met patiënten zonder MINS. Tot slot kon vastgesteld worden dat de patiënten met MINS gemiddeld ongeveer 3 dagen langer werden gehospitaliseerd (mean difference (MD) = 2,85 [2,33; 3,37]) en gemiddeld ongeveer 2 dagen (MD = 1,75 [0,96; 2,54]) langer op de ICU verbleven dan patiënten zonder MINS.

**Discussie:** MINS was een frequente complicatie na niet-cardiale chirurgie, was in de meerderheid van de gevallen asymptomatisch en ging gepaard met een matige uitkomst, zowel op korte als op langere termijn. Er werd een hoger risico gevonden voor mortaliteit en morbiditeit. De prognose van MINS op korte termijn was het slechtst bij patiënten die vasculaire chirurgie ondergingen.

Deze meta-analyse was uniek gezien de uitgebreide hoeveelheid bestudeerde uitkomsten en de subanalyses die gemaakt werden per type chirurgie.

Er is nood aan goede gerandomiseerde gecontroleerde studies met betrekking tot de behandeling van MINS.

Gezien de hoge incidentie en de matige prognose van patiënten met MINS, moet bij twijfel of bij een verhoogd risico, laagdrempelig cTn gemeten worden.



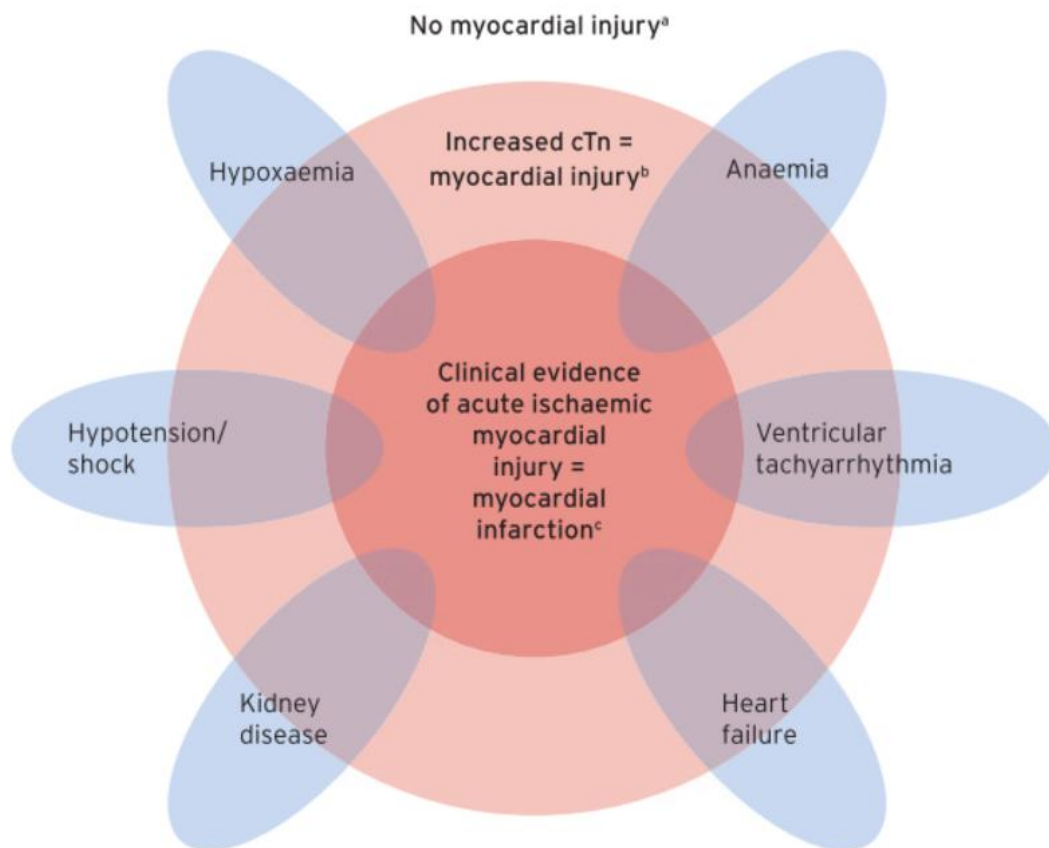
## 1. Inleiding

Jaarlijks worden wereldwijd meer dan 300 miljoen niet-cardiale chirurgische procedures uitgevoerd (1). Deze worden uitgevoerd om het leven van patiënten te verbeteren of te verlengen. Postoperatieve complicaties staan hier echter in schril contrast mee. Grote observationele studies rapporteerden een postoperatieve mortaliteit van 1% bij personen ouder dan 45 jaar die majeure niet-cardiale chirurgie ondergingen (2). Een grote cohortstudie in Europa concludeerde een in-hospitaal mortaliteit van 4% bij niet-cardiale chirurgie. Voor België was dat 3,2% (3). Gedurende vele jaren werden trombo-embolische events als voornaamste postoperatieve complicaties bestudeerd. Ook naar het belang van majeure arteriële complicaties (e.g. acuut myocardiaal infarct, CVA, ...) na niet-cardiale chirurgie werd reeds veel onderzoek gedaan. Er waren al studies die voor 2012 de prognose van patiënten met troponinstijging na niet-cardiale chirurgie onderzochten. Na een grote observationele studie van Devereaux et al. (2012) die de associatie tussen mortaliteit en postoperatieve troponinstijging nagingen, kwam onderzoek hiernaar in een stroomversnelling.. (4) Een nieuwe entiteit werd door verschillende studies beschreven: myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) (5).

### 1.1. Myocardiale schade

In de *fourth universal definition of myocardial infarction* werd voor het eerst myocardiale schade officieel gedifferentieerd van een myocardiaal infarct (MI) (6). Myocardiale schade wordt louter gedefinieerd door gestegen cardiotroponine (cTn). De diagnose myocardinfarct vereist echter naast de aanwezigheid van abnormale cardiale biomarkers ook een klinisch teken van myocardiale ischemie. Klinische tekenen van myocardiale ischemie kunnen zijn: symptomen van acute myocardiale ischemie (e.g. discomfort ter hoogte van borst, bovenarm, kaak, maagstreek; kortademigheid), ischemische veranderingen op ECG, Q-golven op ECG, ...

Detectie van een gestegen cTn boven het 99<sup>e</sup> percentiel van de *upper reference limit* (URL) wordt gedefinieerd als myocardiale schade. De schade wordt als acuut beschouwd wanneer een stijg- of dalpatroon van cTn-spiegel wordt gezien. De verhoogde spiegel zegt echter niets over de onderliggende oorzaak van de schade (6). Deze kan ischemisch van aard zijn, maar ook niet-ischemisch (e.g. sepsis, mechanische stretch bij te hoge preload, myocarditis, extreem zware fysieke inspanning, ...).



*a = cTn <99e percentiel van URL*

*b = cTn >99e percentiel van URL*

*c = rise and fall van cTn (i.e. acute schade) en klinisch bewijs van myocardiale ischemie*

*Figuur 1 Continuüm van myocardiale schade: van geen schade tot acuut myocardiaal infarct (6)*

## 1.2. MINS

MINS wordt gedefinieerd als myocardiale schade (i.e. cTn-stijging) van ischemische aard na een niet-cardiale operatie (5). Het aandeel van myocardiale schade na chirurgie van niet-ischemische aard wordt geschat op 11-14%. De voornaamste veroorzaker is in die gevallen sepsis of atriale fibrillatie. (7)

Devereaux et al. (2012) stelden dat de 99<sup>e</sup> percentiel-drempel, zoals beschreven voor MI en myocardiale schade, voor een MINS-diagnose arbitrair is en mogelijk niet de meest geschikte drempel om optimaal de prognose van de patiënt te voorspellen. Er is nog geen consensus over de optimale drempel voor een zo accuraat mogelijke

prognosevoorspelling (7). In deze systematische review zullen studies gebruikt worden met uiteenlopende drempelwaarden van cTn.

### 1.3. Troponines

Troponines zijn cardiale proteïnen. Een troponine-eiwit bestaat uit 3 *subunits* (i.e. C, I en T) en is onderdeel van het contractiel apparaat van de hartspiercel. Het faciliteert het glijden van actine en myosine filamenten en bijgevolg de contractie van de hartspier. In principe zijn subunits I en T cardiospecifiek (8). Desondanks zijn er studies die elevatie van cTnT door schade aan niet-cardiaal weefsel rapporteerden. Echter dient dit nog bevestigd te worden, en lijkt het aandeel klein en niet relevant voor de kliniek (9).

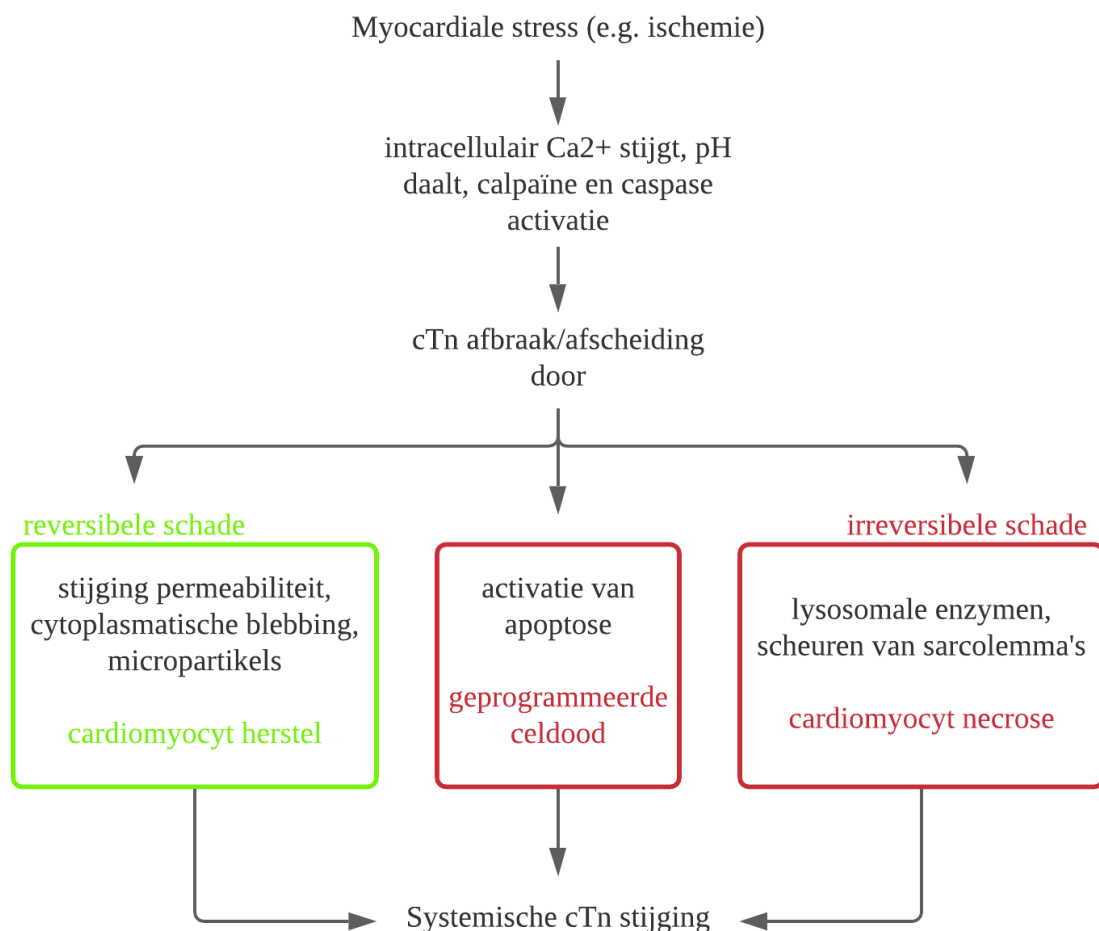
*High sensitivity troponin assays* kennen een groeiend gebruik. Deze hsTn's hebben een verbeterde diagnostische nauwkeurigheid. Het 99<sup>e</sup> percentiel kan nauwkeuriger bepaald worden en de metingen vertonen een lagere variatiecoëfficiënt. Ze kunnen immers kleine stijgingen nauwkeuriger meten en de tijd verkorten tussen ischemie en een waarneembare troponinstijging (8). Ze lijken een meerwaarde te kunnen betekenen in de diagnosestelling van MINS, maar verder onderzoek is nodig om dit te bevestigen (i.e. nog geen impact op mortaliteit bewezen). In de geïnccludeerde studies van deze systematische review worden zowel hsTn's, cTnT als cTnI gebruikt.

### 1.4. Pathofysiologie

Men heeft lang aangenomen dat stijging van troponines een teken moest zijn van myocardiale necrose (10). Necrose is een belangrijk mechanisme waarop troponines kunnen vrijkomen bij MINS. Bij myocardiale necrose ten gevolge van ischemie kunnen de eerste ultrastructurele veranderingen al worden gezien na een vijftiental minuten. Deze zijn dan: slappe myofibrillen, geruptureerde sarcolemma's en mitochondriale afwijkingen. De feitelijke necrose ontstaat doorgaans over enkele uren (6). Er wordt aangenomen dat hartspierweefsel post-mitotisch is en dat necrose zich dus bijna niet kan herstellen. De mitosegraad van een gezond hart is tussen de 0,5-1% per jaar. Waarbij de meerderheid van de hartspiercellen nooit vervangen worden (10).

Echter, cTn-stijging wordt bijvoorbeeld ook gezien bij gezonde atleten na een grote sportieve prestatie (e.g. een marathon), bij reversibele ischemie in een dobutamine stresstest, of bij patiënten met een stabiel ernstig chronisch hartfalen. Deze situaties waarin myocardiale necrose minder waarschijnlijk lijkt, doen vermoeden dat er ook

andere mechanismen zijn waarbij cTn vrijkomt. Zo toonde experimenteel onderzoek op varkenshartten een cTn-stijging na 24u reperfusie volgend op een coronaire occlusie van tien minuten (10). Histologische analyse van deze harten toonde geen necrose, maar wel tekenen van geïsoleerde focale apoptose van cardiomyocyten. Daarnaast suggereerde ander experimenteel onderzoek dat loslaten van cTn niet per se myocardiale celdood hoeft te betekenen. Er zijn verschillende mogelijkheden beschreven waarop een reversibel beschadigde hartspiercel (bijvoorbeeld door transiënte ischemische stress) cTn zou kunnen loslaten, waaronder een verhoogde celpermeabiliteit of het loslaten van micropartikeljes. Zo zag men een verhoogde macromoleculaire uitwisseling tussen cardiomyocyten wanneer deze aan ischemische stress blootgesteld werden.



Figuur 2 mechanismen van vrijkomen cTn

Bij een postoperatieve stijging van cTn zonder klinisch teken van MI (i.e. MINS) is het bijgevolg niet altijd duidelijk via welk mechanisme cTn vrijkwam en in welke mate het hartspierweefsel dus beschadigd is. Echter zijn de meerderheid van cTn-elevaties te wijten aan necrose, waarbij de grootte van de elevatie is geassocieerd met de uitgebreidheid van de schade. De voornaamste oorzaak van myocardiale schade na een niet-cardiale operatie is wel reeds beschreven. Men neemt aan dat deze gelijkaardig is aan die van een myocardinfarct. (8). Een type 1 MI wordt veroorzaakt door een atherotrombotisch event in de coronairen, meestal voorafgegaan door een ruptuur van een atherosclerotische plaque. Bij een type 2 MI is een onevenwicht tussen zuurstofvraag en –aanbod het voornaamste mechanisme van de ischemische myocardiale schade. De twee bovenstaande mechanismen voor een myocardinfarct worden gezien als de twee belangrijkste mechanismen voor het ontstaan van MINS. Onderzoek schat dat minstens 66-75% de MINS-gevallen veroorzaakt wordt door een cardiaal onevenwicht in vraag en aanbod van zuurstof (cf. type 2 MI). Het type 1 mechanisme zou maar in 25-34% de belangrijkste rol spelen (7). Men weet dat een perioperatieve periode gekenmerkt wordt door een verhoogde cardiologische metabole vraag. Dit kan de balans tussen vraag en aanbod verstoren met een type 2 myocardschade tot gevolg. Patiënten met *coronary artery disease* (CAD) zijn meer *at risk* voor MINS omwille van een reeds gecompromitteerde bloedvoorziening van het hart. (6).

### 1.5. Objectief

Het doel van deze systematische review en meta-analyse is een overzicht geven van de epidemiologische gegevens van MINS. De belangrijkste uitkomst van deze studie is de incidentie van myocardiale schade na niet-cardiale chirurgie (niet-cardiaal, vasculair, abdominaal, orthopedisch) en de hiermee geassocieerde mortaliteit (in hospitaal, 30-dagen, 1-jaar). Andere uitkomsten die bestudeerd werden, zijn: 60-dagenmortaliteit, 90-dagenmortaliteit, *LOS-hospital*, *ICU-stay*, MACE (samengesteld eindpunt gedefinieerd door de betrokken onderzoekers), hartfalen, myocardinfarct, CVA, en cardiovasculaire sterfte.

## 2. Methodologie

Een eerste kennismaking met het onderwerp vond plaats in september 2019 tijdens een inleidend gesprek met promotoren Prof. Dr. Eric Hoste en Dr. Hannah Schaubroeck. In navolging van dit gesprek werden twee reviews gelezen (1, 7). Met behulp van de informatie die bekomen werd uit deze reviews werd een studieprotocol opgesteld. Dit werd opgesteld aan de hand van de *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 checklist*. In deze checklist staat beschreven welke elementen een protocol voor een systematische review moet bevatten. Gezien het tijdsbestek van de masterproef werd deze systematische review niet geregistreerd.

### 2.1. Zoekstrategie

Zoals vastgelegd in het onderzoeksprotocol, werd voor deze systematische review literatuur geselecteerd uit medische databanken PubMed en Embase. Om een zo volledig mogelijke uitkomst van alle beschikbare literatuur te krijgen werd een ruime zoekopdracht uitgevoerd. In samenspraak met de promotoren werd ervoor gekozen om voor types chirurgie een zekere focus (i.e. niet-cardiale, vasculaire, orthopedische, abdominale) te houden, gezien de uitgebreidheid van het onderwerp en de beschikbare literatuur. De onderzoeksvraag werd opgesplitst in volgende concepten: *myocardial injury*, *noncardiac surgery* en *postoperative*. Zoektermen per concept werden geïdentificeerd op basis van: eerder uitgevoerde reviews, suggesties van promotoren, thesaurusfunctie van de databanken, ...

#### 2.1.1. Inclusie- en exclusiecriteria

Er werd geen tijdsrestrictie opgelegd in de zoekopdracht. Deze kon alle artikels omtrent MINS bevatten sinds het begin van publicatie rond dit onderwerp tot juli 2020. In- en exclusiecriteria werden vastgelegd in het onderzoeksprotocol alvorens het opstellen van de zoekstrategie. Deze worden weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1 inclusie- en exclusiecriteria

	Inclusie	Exclusie
Studie design	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrospectieve en prospectieve observationele studie</li> <li>- RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Review</li> <li>- Systematische review</li> <li>- Meta-analyse</li> <li>- Dierstudie</li> <li>- Editorial</li> <li>- Letter</li> </ul>
Taal		Geen (Engelstalige) full text beschikbaar
Publicatiedatum		Na juli 2020
Populatie		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinderen</li> <li>- Dieren</li> </ul>
Interventie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niet-cardiale chirurgie</li> <li>- Vasculaire chirurgie</li> <li>- Orthopedische chirurgie</li> <li>- Abdominale chirurgie</li> </ul>	Geen systematische cTn-screening in de studiepopulatie
Uitkomst		Geen incidentie gerapporteerd

### 2.1.2. PubMed

Een systematic review van Smilowitz et al. (1) werd gebruikt als referentieartikel voor identificatie van de eerste zoektermen. Dit leverde de MeSH-termen *'myocardial ischemia/epidemiology'*, *'myocardial infarction/epidemiology'* en *'postoperative complications'* op. Andere MeSH-termen als *'troponin'* en *'postoperative period'* werden gevonden in gerelateerde artikels aan Smilowitz et al.

Bij het doorzoeken van de MeSH-databank werden voor concept 2 (i.e. noncardiac surgery) volgende zoektermen weerhouden: *'orthopedic procedures'*, *'vascular surgical procedures'*, en *'digestive system surgical procedures'*.

Ook werd inspiratie opgedaan in de zoekstrategie van voorgaande reviews betreffende MINS (1). Onderzoekers hebben daar de MeSH-termen *'postoperative care'* en *'postoperative period'* gebruikt en deze werden tevens voor deze review weerhouden.

Daarnaast werden al deze concepten gezocht in titel/abstract (TIAB) om ook alle niet-geïndexeerde literatuur te kunnen vinden. Onder andere ‘myocardial injury’, ‘troponin’, ‘noncardiac surgery’, ... werden zo gezocht. Het acroniem MINS werd louter in titeldomein gezocht om een overvloed aan niet-relevante artikels, waar ‘mins.’ gebruikt wordt als afkorting voor minuten, te vermijden. Met de NOT operator werden ten slotte artikels, gekoppeld aan MeSH-termen voor cardiale chirurgie, uitgesloten. (MeSH voor o.a. *coronary artery bypass*, *percutaneous coronary intervention*, *cardiac surgical procedures*)

Research question (e.g. PICO format): Wat is de incidentie van myocardial injury after non cardiac surgery en wat betekent dit voor de mortaliteit en morbiditeit van de patiënt?		
NAME OF DATABASE (Interface): PubMed		
Concept	Line number	Search strategy <sup>1</sup>
Concept 1:	1	"Myocardial Infarction/epidemiology"[Mesh:NoExp] OR "Myocardial Ischemia/epidemiology"[Mesh:NoExp] OR "Troponin"[Mesh] OR "Myocardial Injur*" [TIAB] OR "myocardial infarction" [TIAB] OR "myocardial ischaemia" [TIAB] OR "myocardial ischemia" [TIAB] OR "Troponin*" [TIAB] OR "MINS" [Title]
Concept 2:	2	"Orthopedic Procedures"[Mesh] OR "Vascular Surgical Procedures"[Mesh] OR "Digestive System Surgical Procedures"[Mesh] OR "major surgery" [TIAB] OR "abdominal surger*" [TIAB] OR "orthopaedic surger*" [TIAB] OR "orthopedic surger*" [TIAB] OR "orthopedic procedur*" [TIAB] OR "vascular surger*" [TIAB] OR "vascular procedur*" [TIAB] OR "noncardiac surger*" [TIAB] OR "non-cardiac surger*" [TIAB]
Concept 3:	3	"postoperative complications"[Mesh:NoExp] OR "postoperative period"[Mesh:NoExp] OR "postoperative care"[Mesh:NoExp] OR "postoperative"[all fields] OR "post-operative"[all fields]
Filter / search block: NOT	4	"Coronary Artery Bypass"[Mesh] OR "Percutaneous Coronary Intervention"[Mesh] OR "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]
Combination of concepts	5	(1 AND 2 AND 3) (NOT 4)

figuur 3 zoekstrategie PubMed

### 2.1.3. Embase

Voor de Embase zoekstrategie werd de PubMed zoekopdracht aangepast aan het algoritme van Embase. Voor de MeSH termen uit de eerste zoekopdracht werden Emtree alternatieven gezocht.



NAME OF DATABASE (interface): Embase		
Concept	Line number	Search strategy <sup>i</sup>
Concept 1: Myocardial injury	1	'heart muscle injury'/exp/mj OR 'heart muscle injury'/exp OR 'heart muscle ischemia'/exp OR 'troponin'/exp OR 'myocardial injur*':ab,ti OR 'myocardial infarction':ab,ti OR 'myocardial ischaemia':ab,ti OR 'myocardial ischemia':ab,ti OR 'troponin*':ab,ti OR 'mins':ti
Concept 2: non-cardiac surgery	2	'orthopedic surgery'/exp OR 'vascular surgery'/exp OR 'abdominal surgery'/exp OR 'major surgery':ab,ti OR 'abdominal surger*':ab,ti OR 'orthopaedic surger*':ab,ti OR 'orthopedic surger*':ab,ti OR 'orthopedic procedur*':ab,ti OR 'vascular surger*':ab,ti OR 'vascular procedur*':ab,ti OR 'abdominal surger*':ab,ti OR 'noncardiac surger*':ab,ti OR 'non-cardiac surger*':ab,ti
Concept 3: postoperative	3	'postoperative complication'/exp OR 'postoperative period'/exp OR 'postoperative care'/exp OR 'postoperative':ab,ti OR 'post-operative':ab,ti
Filter / search block: NOT	4	'cardiovascular procedure'/exp OR 'cardiovascular procedure' OR 'heart surgery'/exp OR 'heart surgery'
Combination of concepts	5	(1 AND 2 AND 3) (NOT 4)

figuur 4 zoekstrategie Embase

## 2.2. Studieselectie

De gevonden referenties uit PubMed en Embase werden samengebracht in de datamanager EndNote (*EndNote 20*). (2013). [Computer software]. The EndNote Team. De duplicaten werden met behulp van EndNote automatisch verwijderd.

De screening ter inclusie en exclusie van de studies werd uitgevoerd in Rayyan QCRI (2016). [Web and mobile app for systematic reviews]. Rayyan Systems Inc. Hierbij werd in twee rondes gewerkt. In een eerste screeningsronde werden artikels geëxcludeerd op basis van titel, sleutelwoorden en abstract (bij twijfel). Na deze eerste screeningsronde werden duplicaten geëlimineerd die door de automatische functie in EndNote nog niet werden verwijderd. In een tweede ronde werden de overgebleven studies doorgelicht op abstract en *full text*.

## 2.3. data-extractie

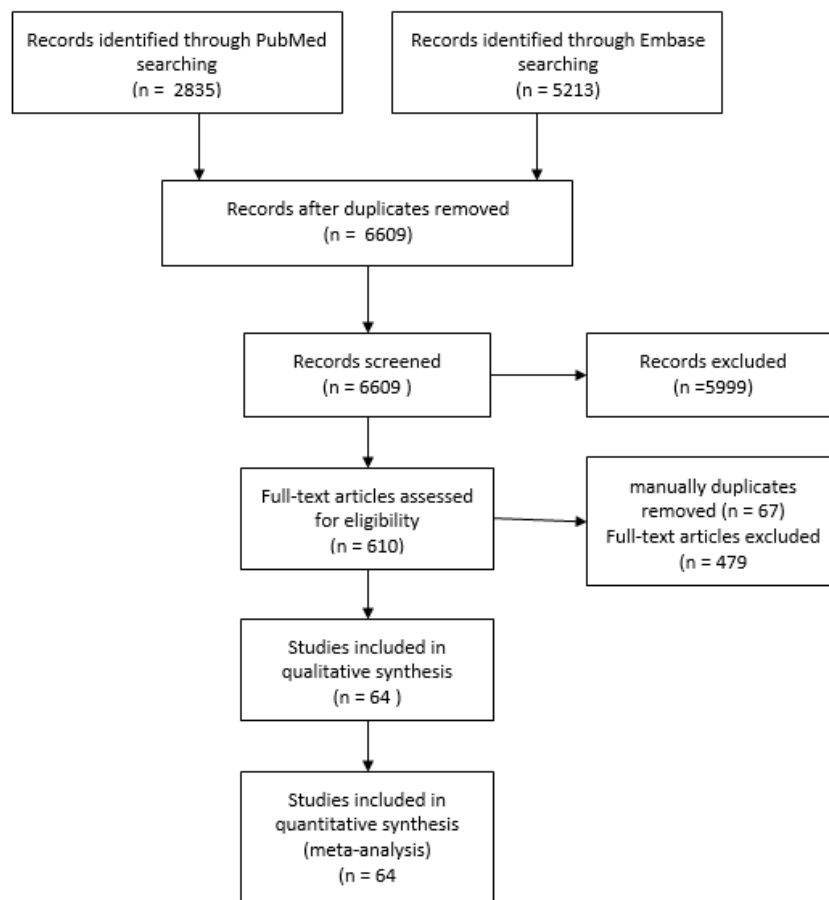
Van de weerhouden studies na de tweede screeningsronde werden de karakteristieken (auteur, jaar van publicatie, leeftijd, land, studie *design*, primaire uitkomst, secundaire uitkomst, conclusie, gebruikte biomarker, drempelwaarde cTn) en de uitkomsten (incidentie MINS, mortaliteit, MACE, ...) geëxtraheerd naar een Excel dataset (Microsoft®).

## 2.4. statistische analyse

Voor de data-analyse in deze review werd gebruikgemaakt van Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020. en SPSS statistics 27 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp).

## 3. Resultaten

De systematische literatuurstudie in PubMed (2835) en Embase (5213) leverde 8048 referenties op (**Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** Figuur 5). 1439 duplicaat referenties werden verwijderd. 5999 referenties werden geëxcludeerd na titel- en abstractscreening. Van de overblijvende 610 referenties werden manueel nog 67 duplicaten verwijderd en de overige werden beoordeeld op geschiktheid. 64 artikels konden worden voor deze systematische review en meta-analyse.



Figuur 5 flowdiagram studieselectie

### 3.1. Studiekenmerken

Er werden 64 studies (n = 146.266 patiënten) geïncludeerd. Daarvan onderzochten 28 studies (n = 8340 patiënten) myocardiale schade na vasculaire chirurgie (Tabel 2), 6 (n = 4740 patiënten) na orthopedische chirurgie (Tabel 3), 8 (n = 3008 patiënten) na abdominale chirurgie (Tabel 4) en 22 (n = 130.178 patiënten) na niet-cardiale chirurgie (i.e. geen specificatie van type chirurgie, includeerden allerhande types niet-cardiale chirurgie) (Tabel 5).

In de geïncludeerde studies werd gebruikgemaakt van TnT, TnI, hsTnT, hsTnI om myocardiale schade vast te stellen. 16 studies gebruikten TnT, 30 studies TnI, 11 studies hsTnT, 3 studies hsTnI, en 4 studies gebruikten 2 verschillende biomarkers. Gillmann, Meinders (11) is de oudste geïncludeerde studie die gebruikmaakte van een hsTn. Slechts 2 studies gepubliceerd voor 2018 maakten gebruik van een hsTn.

De gehanteerde drempels voor het stellen van de diagnose MINS, worden weergegeven in onderstaande tabellen met studiekarakteristieken.

Voor de 26 studies die de leeftijd van hun studiepopulatie rapporteerden, de gemiddelde leeftijd  $68,7 \pm 6,7$  jaar. De patiënten in de orthopedische studies waren gemiddeld het oudst met  $74,1 \pm 11,2$  jaar. Patiënten in de vasculaire groep waren gemiddeld  $68,9 \pm 3,2$  jaar. Patiënten in de abdominale groep waren gemiddeld  $63,5 \pm 8,1$  jaar. In de studies rond niet-cardiale chirurgie hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van  $66,5 \pm 5,0$  jaar.

Er werd 1 *randomized controlled trial* (RCT) geïncludeerd. De overige 63 studies waren observationele cohortestudies waarvan 42 met een prospectieve datacollectie en 21 met een retrospectieve datacollectie.

Tabel 2 studiekenmerken (vasculaire chirurgie)

Eerste auteur	Jaar van publicatie	Land	Type van datacollectie	Gebruikte biomarker	Drempel MINS in ng/ml	Deelnemers (n)	Leeftijd (gemiddeld in jaar)
Abraham (12)	2005	Australië	prospectief	TnT	50% stijging	149	
Ali (13)	2008	Verenigd Koninkrijk	prospectief	TnI	0,54	43	
Andrews (14)	2001	Australië	prospectief	TnI	0,1	100	70,5
Barbagallo (15)	2006	Italië	prospectief	TnI	0,05	75	72
Biccard (16)	2018	Internationaal	prospectief	TnT	0,03	502	
Brizuela Sanz (17)	2010	Spanje	prospectief	TnT	0,1	65	
Esberg (18)	2003	Israël	prospectief	TnI; TnT	0,6; 0,03	447	68
Feringa (19)	2007	Nederland	prospectief	TnT	0,03	175	
Galyfos (20)	2015	Griekenland	prospectief	TnI	0,05	324	
Gillmann (11)	2014	Duitsland	prospectief	hsTnT	0,014	455	
Godet (21)	2000	Frankrijk	prospectief	TnI	0,5	329	65
Górka (22)	2018	internationaal	prospectief	hsTnT	0,02*	164	66,1 ± 9,1
Grobben (23)	2016	Nederland	prospectief	TnI	0,06	225	
Kertai (24)	2004	Nederland	retrospectief	TnT	0,1	393	
Kim (25)	2002	Verenigde Staten	prospectief	TnI	1,5	229	
Kisten (26)	2017	Zuid-Afrika	retrospectief	TnI	0,04	140	61,7
Kopolovic (27)	2012	Canada	retrospectief	TnI	0,15	141	71
Le Manach (28)	2005	Frankrijk	prospectief	TnI	0,2	1136	
Mannova (29)	2013	Tsjechië	prospectief	TnI	0,1	90	
Marston (30)	2012	Verenigde Staten	prospectief	TnI	0,1	164	
Marston (31)	2013	Verenigde Staten	prospectief	TnI	0,1	182	69 ± 8
Pereira-Macedo (32)	2019	Portugal	prospectief	TnI; hsTnI		156	69,6 ± 9,29
Schouten (33)	2007	Nederland	retrospectief	TnT	0,1	77	
Schouten (34)	2009	Nederland	retrospectief	TnT	0,01	1545	
Szczeklik (35)	2018	Polen	prospectief	hsTnT	0,014	239	71,5 ± 10,1
Tambyraja (36)	2005	Verenigd Koninkrijk	prospectief	TnI	0,3	62	
Winkel (37)	2010	Nederland	retrospectief	TnT	0,03	513	69 ± 10
Winkel (38)	2009	Nederland	prospectief	TnT	0,01	220	72,9 ± 7,4
Totaal: 28 studies						8340	
Mediaan (IQR):						178,5 (110-377)	
Gemiddelde ± SD:						68,9±3,2	

\*0,02-0,065 ng/ml met absolute stijging ≥0,005 ng/ml; ≥ 0,065 ng/ml

Tabel 3 studiegenmerken (orthopedische chirurgie)

Eerste auteur	Jaar van publicatie	Land	Type van datacollectie	Gebruikte biomarker	Drempel MINS in ng/ml	Deelnemers (n)	Leeftijd (gemiddeld in jaar)
Ausset (39)	2008	Frankrijk	prospectief	Tnl	0,08	88	73
Chong (40)	2010	Australië	prospectief	Tnl	0,05	33	85,8
Oberweis (41)	2015	Verenigde Staten	retrospectief	Tnl	0,04	1055	60,8
Thomas (42)	2020	internationaal	prospectief	TnT	0,03	3092	
Vallet (43)	2017	Frankrijk	prospectief	Tnl	0,00005	312	85,0 ± 7
Van Zyl (44)	2020	Zuid-Afrika	prospectief	TnT	0,015	160	66
Totaal: 6 studies						4740	
Mediaan: (IQR)						236 (74,25-1564,25)	
Gemiddelde ± SD: (min, max)							74,1 ± 11,2

Tabel 4 studiegenmerken (abdominale chirurgie)

Eerste auteur	Jaar van publicatie	Land	Type van datacollectie	Gebruikte biomarker	Drempel MINS in ng/ml	Deelnemers (n)	Leeftijd (gemiddeld in jaar)
Canbolat (45)	2019	Turkije	retrospectief	Tnl	0,04	214	
Ekeloef (46)	2020	Denemarken	retrospectief	Tnl	0,045	401	
Gorgun (47)	2016	Verenigde Staten	prospectief	TnT	0,01	1020	
Huang (48)	2016	internationaal	retrospectief	Tnl	0,1	502	56
Huang (49)	2018	China	retrospectief	Tnl	0,04	285	72
Noordzij (50)	2015	Nederland	prospectief	hsTnT	0,014	203	
Park (51)	2018	Zuid-Korea	retrospectief	hsTnl	0,04	313	
Zhang (52)	2019	China	prospectief	Tnl; hsTnT	0,06; 0,02*	70	62,5
Totaal: 8 studies						3008	
Mediaan: (IQR)						299 (205,75-476,75)	
Gemiddelde ± SD:							63,5 ± 8,1

\*0,02-0,065 ng/ml met absolute stijging  $\geq 0,005$  ng/ml;  $\geq 0,065$  ng/ml

Tabel 5 studiekenmerken (niet-cardiale chirurgie)

Eerste auteur	Jaar van publicatie	Land	Type van datacollectie	Gebruikte biomarker	Drempel MINS in ng/ml	Deelnemers (n)	Leeftijd (gemiddeld in jaar)
Ackland (53)	2020	Verenigd Koninkrijk	prospectief	hsTnT	0,015	4335	65
Beattie (54)	2012	Canada	retrospectief	Tnl	0,7	51701	
Borges (55)	2013	Brazilië	prospectief	Tnl	0,04	142	
Botto (5)	2014	Canada	prospectief	TnT	0,03	15065	
Coetzee (56)	2018	Zuid-Afrika	prospectief	hsTnT	0,033	244	
Coric (57)	2017	Australië	retrospectief	hsTnT	0,014	116	
Costa (58)	2019	Brazilië	prospectief	TnT, hsTnT	0,04; 0,014	2504	62
Devereaux (2)	2017	internationaal	prospectief	hsTnT	0,02*	21819	63,1
Devereaux (4)	2012	internationaal	prospectief	TnT	0,02	15133	
Filipovic (59)	2003	Zwitserland	prospectief	Tnl	2,0	173	73
George (60)	2018	India	prospectief	Tnl	0,0003	1075	
González-Tallada (61)	2020	Spanje	retrospectief	Tnl	0.04	177	72,5
Jackson (62)	2018	Verenigd Koninkrijk	retrospectief	hsTnl	0,017	387	
Kwon (63)	2019	Zuid-Korea	retrospectief	hsTnl	0,04	3555	
Liem (64)	2018	Nederland	retrospectief	hsTnT	0,050	3262	
Lopez-Jimenez (65)	1997	Verenigde Staten	prospectief	TnT	0,1	772	
Mol (66)	2019	Nederland	prospectief	hsTnT	0,014	3085	
Oscarsson (67)	2004	Zweden	prospectief	TnT	0,02	546	
Park (68)	2014	Zuid-Korea	retrospectief	Tnl	0,1	750	
Puelacher (69)	2018	Zwitserland	prospectief	hsTnT	stijging $\geq$ 0,014	2018	
Van Waes (70)	2013	Nederland	retrospectief	Tnl	0,06	2232	
Zhao (71)	2017	China	retrospectief	Tnl	0,034	1087	63,1 $\pm$ 15,4
Totaal: 22 studies						130178	
Mediaan (IQR)						1552,5 (351-3750)	
Gemiddelde $\pm$ SD							66,5 $\pm$ 5,0

\*0,02-0,065 ng/ml met absolute stijging  $\geq$ 0,005 ng/ml;  $\geq$  0,065 ng/ml

### 3.2. Incidentie

Het gebruik van verschillende biomarkers, verschillende drempelwaarden en de variabiliteit in chirurgie resulteerde in een brede waaier aan incidentiecijfers voor wat betreft MINS. Tabel 6 geeft het mediane incidentiecijfer van MINS weer naargelang type chirurgie en type biomarker. De globale incidentie van MINS was 19,3% (13,2-33,1). De incidentie in de abdominale groep was het hoogst, namelijk 32,4% (14,5-51,8). Het verschil in incidentie tussen de verschillende groepen chirurgie was niet significant ( $p = 0,174$ ).

De mediane incidentie was hoger in de groepen waar gebruikgemaakt werd van hsTnT (23,8%) en hsTnl (36,4%) ten opzichte van de groepen waar TnT (15%) en Tnl (22%) gebruikt werd. De incidentie tussen de groepen was niet significant verschillend ( $p = 0,096$ ).

*Tabel 6 incidentiecijfers van MINS naargelang type chirurgie en type biomarker*

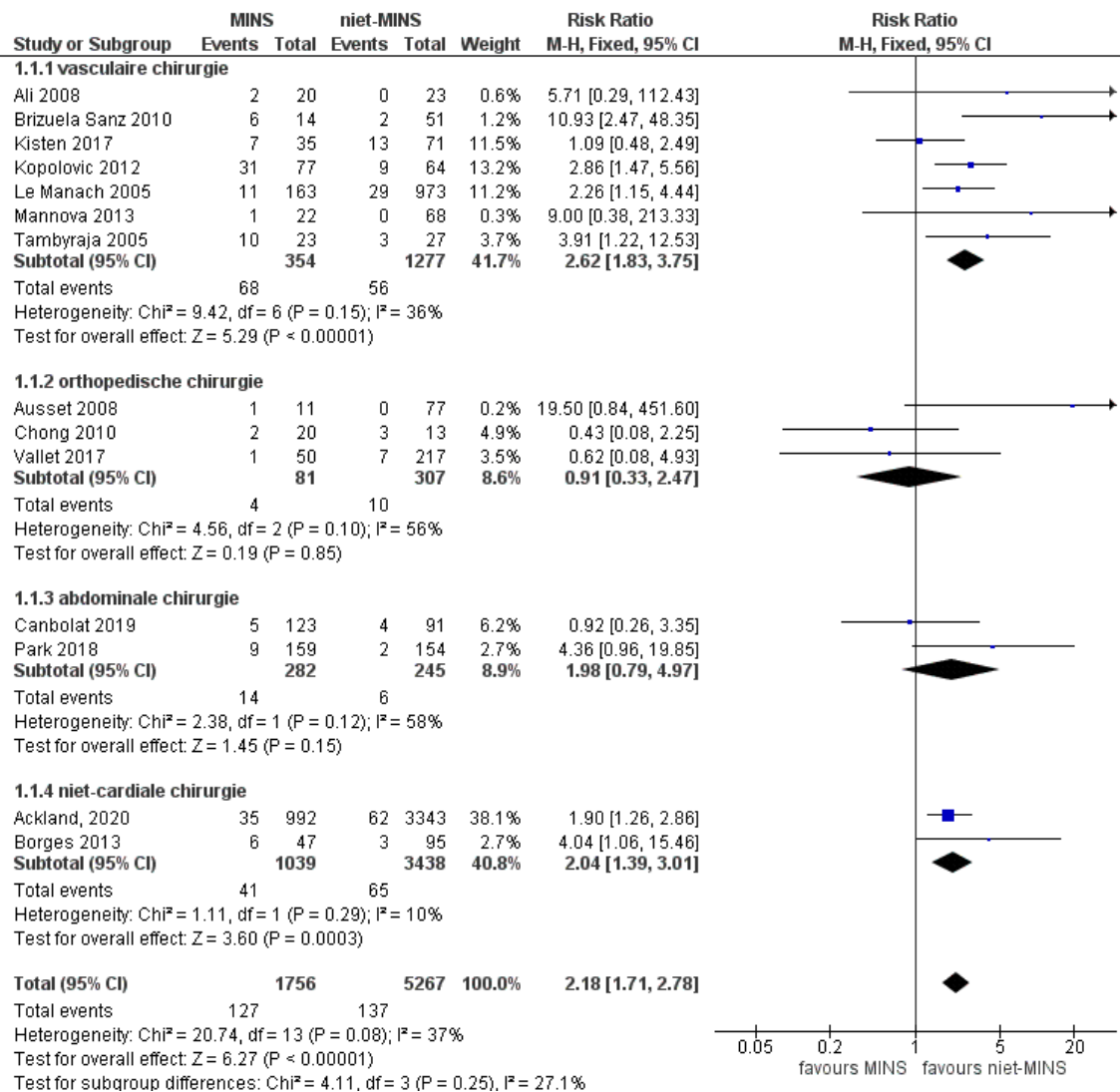
	Alle %	s/n	TnT %	s/n	Tnl %	s/n	hsTnT %	s/n	hsTnl %	s/n
Alle	19,3 (13,2-33,1)	64/146266	15,0 (11,1-24,1)	16/39427	22,0 (15,0-34,9)	30/63467	23,8 (16,0-52,2)	11/35940	36,4 (n.v.t.)	3/4255
Vasc.	23,9 (15,1-32,8)	28/8340	19,1 (15,0-27,5)	9/3639	24,7 (14,7-46,3)	14/3240	25,5 (n.v.t.)	3/858		
Orth.	23,5 (12,4-47,0)	6/4740	27,2 (n.v.t.)	2/3252	23,5 (13,6-53,0)	4/1488				
Abd.	32,4 (14,5-51,8)	8/3008	4,9 (n.v.t.)	1/1020	32,4 (15,6-53,2)	4/1402	52,2 (n.v.t.)	1/203	50,6 (n.v.t.)	1/313
NC	16,7 (11,8-24,0)	22/130178	10,7 (8,4-11,8)	4/31516	18,5 (16,0-25,4)	8/57337	17,9 (10,6-52,2)	7/34879	24,7 (n.v.t.)	2/3942

Data worden getoond als verhoudingen en hun IQR. s = aantal studies. n = aantal patiënten. Vasc. = vasculaire chirurgie Orth. = orthopedische chirurgie Abd. = abdominale chirurgie NC = niet-cardiale chirurgie.

### 3.3. Hospitaal mortaliteit

Patiënten met MINS hebben een met factor 2,18 (1,71-2,78) verhoogd risico om tijdens de hospitalisatie te overlijden ten opzichte van patiënten zonder MINS (

). In de studies betreffende orthopedische (Risk ratio (RR) 0,91 [0,33; 2,47]) en abdominale (RR = 1,98 [0,79; 4,97]) chirurgie werd geen significant verhoogd risico gevonden ( $p = 0,85$  en  $p = 0,15$ ), hetgeen wel kon vastgesteld worden na vasculaire en niet-cardiale chirurgie ( $p < 0,00001$  en  $p = 0,0003$ ).

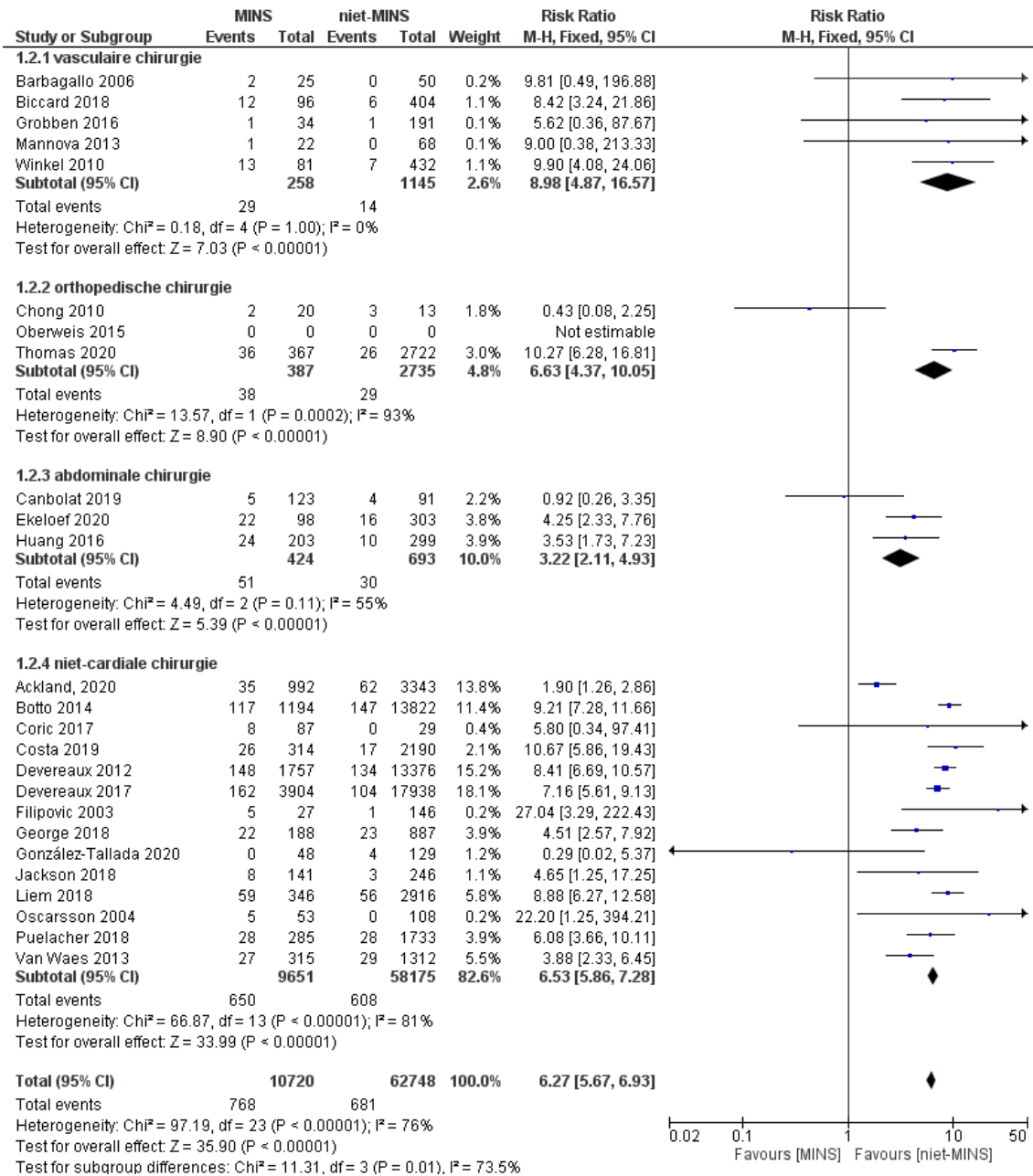


figuur 6 Forest plot: hospitaal mortaliteit MINS vs. niet-MINS.

### 3.4. 30-dagen mortaliteit

Patiënten met MINS hadden ongeveer een zesvoudig hoger risico om postoperatief, binnen de eerste 30 dagen, te overlijden (RR: 6,27 [5,67; 6,93]) (figuur 7). In elke subgroep (per type chirurgie) was het risico significant verhoogd. De associatie is het grootst in de vasculaire groep (RR: 8,98 [4,87; 16,57]).



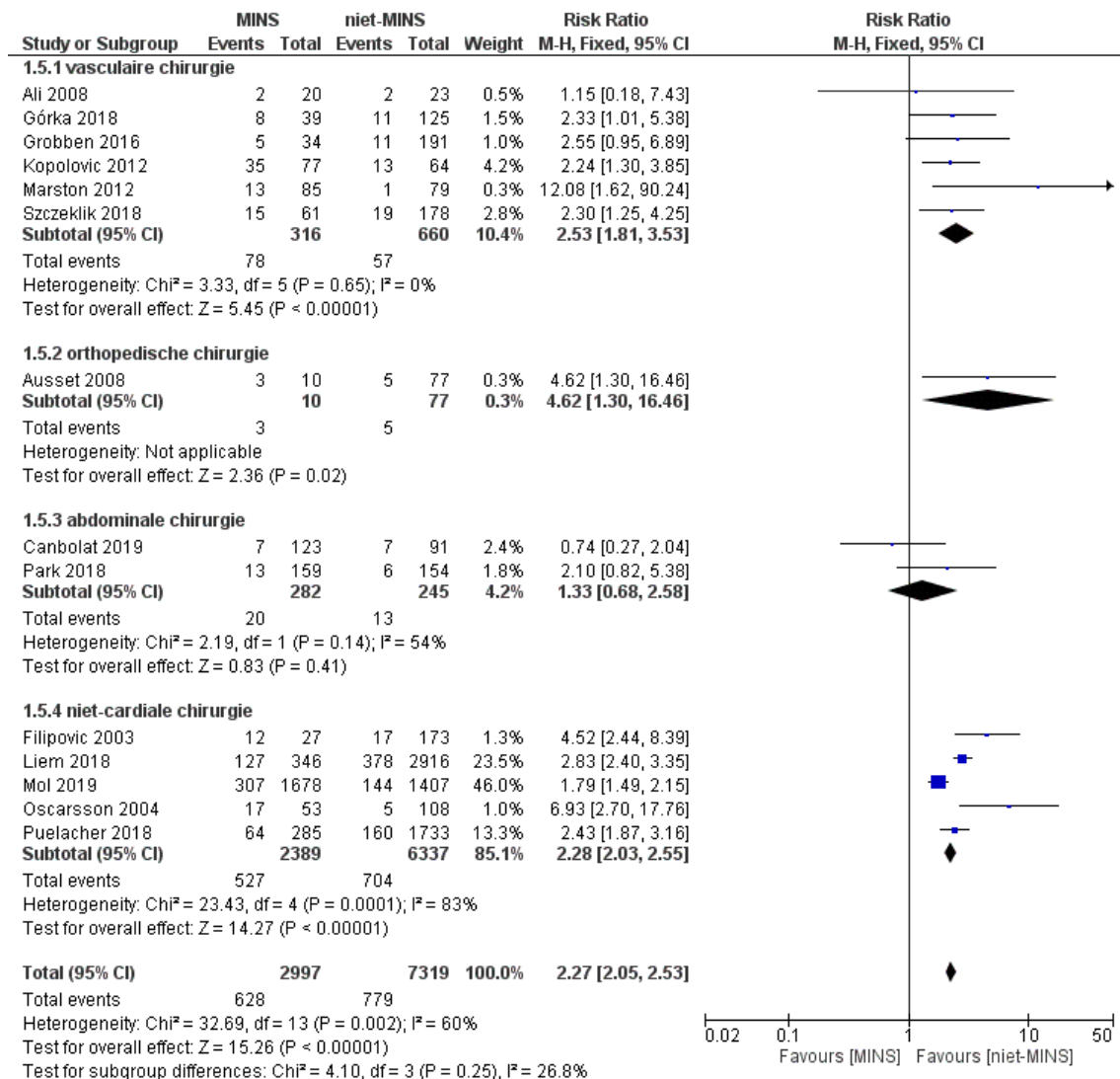


figuur 7 Forest plot: 30-dagen mortaliteit MINS vs. niet-MINS.

### 3.5. 1-jaar mortaliteit

Het risico op een overlijden binnen het eerste jaar na operatie was met factor 2,27 (2,05-2,53) verhoogd bij de patiënten met MINS in vergelijking met de patiënten zonder MINS (figuur 8). In de studies rond vasculaire (RR = 2,53 [1,81; 3,53]), orthopedische (RR = 4,62 [1,30; 16,46] en niet-cardiale (RR = 2,28 [2,03; 2,55]) chirurgie werd een significant

verhoogd risico gevonden (respectievelijk  $p < 0,00001$ ,  $p = 0,02$  en  $p < 0,00001$ ). Dit kon niet gedetecteerd worden na abdominale ( $p = 0,41$ ) chirurgie.



figuur 8 Forest plot: 1-jaar mortaliteit MINS vs. niet-MINS.

### 3.6. Secundaire uitkomsten

#### 3.6.1. 60- en 90-dagen mortaliteit

60-dagen mortaliteit werd in geen enkele studie gerapporteerd. 1 studie rapporteerde 90-dagen mortaliteit (46). 90 dagen na urgente abdominale chirurgie waren in de MINS groep ( $n = 98$ ) 31 patiënten (31,6%) overleden. In de niet-MINS groep ( $n = 303$ ) waren dit 26 patiënten (8,6%) ( $RR = 3,69 [2,31; 5,89]$ ).

### 3.6.2. Major adverse cardiac events (MACE)

Bij de patiënten met MINS was het risico op MACE tijdens hospitalisatie verhoogd met factor 6,14 (5,30-7,10) (Tabel 7). De associatie was het grootst in de abdominale groep (RR: 46,38 [6,21; 346,61]). Deze was gebaseerd op 1 studie die MACE na abdominale chirurgie rapporteerde (46).

Het risico op MACE op lange termijn was tevens verhoogd bij de patiënten met MINS, meer bepaald met factor 3,47 (2,84-4,23) (Tabel 8). De grootste associatie kon vastgesteld worden na orthopedische chirurgie (RR: 11,67 [3,23; 42,15]). Deze was gebaseerd op 1 studie die na orthopedische chirurgie MACE op lange termijn rapporteerden. (39)

Tabel 7: MACE MINS vs. niet-MINS

	Vasculaire chirurgie	s/n	Orthopedische chirurgie	s/n	Abdominale chirurgie	s/n	Niet-cardiale chirurgie	s/n	Totaal	s/n
MACE	13.17 [6.71, 25.82]	3/415	7.00 [1.09, 44.76]	1/88	46.38 [6.21, 346.61]	1/401	5.62 [4.83, 6.53]	3/18217	6.14 [5.30, 7.10]	8/19121

s = aantal studies. n = aantal patiënten, data voorgesteld als risk ratio (95% CI)

Tabel 8: MACE lange termijn MINS vs. niet-MINS

	Vasculaire chirurgie	s/n	Orthopedische chirurgie	s/n	Abdominale chirurgie	s/n	Niet-cardiale chirurgie	s/n	Totaal	s/n
MACE lange termijn	4.41 [3.45, 5.63]	4/1020	11.67 [3.23, 42.15]	1/88			2.72 [1.99, 3.72]	2/3857	3.47 [2.84, 4.23]	7/4965

s = aantal studies. n = aantal patiënten, data voorgesteld als risk ratio (95% CI)

### 3.6.3. MI

Patiënten met MINS hebben een met factor 63,05 (39,27-101,24) verhoogd risico op MI tijdens de hospitalisatie ten opzichte van patiënten zonder MINS (tabel 9) In de vasculaire groep kon de grootste associatie vastgesteld worden (RR = 94,76 [36,58; 245,47]).

Tabel 9: MI MINS vs. niet-MINS

	Vasculaire chirurgie	s/n	Orthopedische chirurgie	s/n	Abdominale chirurgie	s/n	Niet-cardiale chirurgie	s/n	Totaal	s/n
MI	94.76 [36.58, 245.47]	5/1081	45.50 [2.50, 827.08]	1/88	70.63 [4.20, 1187.64]	1/401	51.15 [29.30, 89.30]	6/4608	63.05 [39.27, 101.24]	13/6178

s = aantal studies. n = aantal patiënten, data voorgesteld als risk ratio (95% CI)

### 3.6.4. Cerebrovasculair accident (CVA)

Patiënten met MINS hebben tijdens hospitalisatie ongeveer een drievoudig hoger risico op een CVA (RR: 3,07 [2,16; 4,37]) (Tabel 10). In elke subgroep was de associatie ongeveer even groot. Er was geen enkele studie betreffende abdominale chirurgie die CVA als uitkomst rapporteerde.

Tabel 10: CVA MINS vs. niet-MINS

	Vasculaire chirurgie	s/n	Orthopedische chirurgie	s/n	Abdominale chirurgie	s/n	Niet-cardiale chirurgie	s/n	Totaal	s/n
CVA	2.57 [1.23, 5.38]	3/962	4.02 [1.51, 10.69]	2/3346			3.13 [2.02, 4.84]	4/15451	3.07 [2.16, 4.37]	9/19759

s = aantal studies. n = aantal patiënten, data voorgesteld als risk ratio (95% CI)

### 3.6.5. Hartfalen

Patiënten met MINS hebben een verhoogd risico op hartfalen tijdens hospitalisatie ten opzichte van patiënten zonder MINS, meer bepaald met factor 6,52 (5,46-7,80) (Tabel 11). Bij de patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergingen kon de grootste associatie vastgesteld worden (RR = 8,93 [7,03; 11,35]).

Tabel 11: hartfalen MINS vs. niet-MINS

	Vasculaire chirurgie	s/n	Orthopedische chirurgie	s/n	Abdominale chirurgie	s/n	Niet-cardiale chirurgie	s/n	Totaal	s/n
Hartfalen	4.30 [2.76, 6.69]	4/829	5.24 [3.76, 7.30]	2/3346			8.93 [7.03, 11.35]	3/15274	6.52 [5.46, 7.80]	9/19449

s = aantal studies. n = aantal patiënten, data voorgesteld als risk ratio (95% CI)

### 3.6.6. Cardiovasculaire sterfte

Van de 64 studies waren er slechts 3 studies die cardiovasculaire sterfte tijdens hospitalisatie rapporteerden. Deze behoorden allen tot de niet-cardiale groep. Voor de andere types van chirurgie was hierover geen informatie beschikbaar. Patiënten met MINS hadden een met factor 10,41 (4,67-23,22) verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte tijdens hospitalisatie in vergelijking met patiënten zonder MINS (Tabel 12).

Tabel 12: CV death MINS vs. niet-MINS

	Vasculaire chirurgie	s/n	Orthopedische chirurgie	s/n	Abdominale chirurgie	s/n	Niet-cardiale chirurgie	s/n	Totaal	s/n
CV death							10.41 [4.67, 23.22]	3/2321	10.41 [4.67, 23.22]	3/2321

s = aantal studies. n = aantal patiënten, data voorgesteld als risk ratio (95% CI)

### 3.6.7. Length of stay (LOS)

Patiënten met MINS werden gemiddeld ongeveer 3 dagen langer gehospitaliseerd dan patiënten zonder MINS (mean difference (MD) = 2,85 [2,33; 3,37]) (Tabel 13). Bij patiënten uit de vasculaire (MD = 4,87 [2,62; 7,11]) en niet-cardiale groep (MD = 4,58 [3,68; 5,48]) was het verschil het grootst.

Tabel 13: LOS MINS vs. niet-MINS

	Vasculaire chirurgie	s/n	Orthopedische chirurgie	s/n	Abdominale chirurgie	s/n	Niet-cardiale chirurgie	s/n	Totaal	s/n
LOS	4,87 (2,62; 7,11)	3/708	1,45 (0,74; 2,16)	2/3359	3,62 (1,76; 5,47)	3/686	4,58 (3,68; 5,48)	2/1804	2,85 (2,33; 3,37)	10/6557

Length of stay (LOS) in dagen, s = aantal studies. n = aantal patiënten, data uitgedrukt als weighted mean difference MINS vs. niet-MINS

### 3.6.8. Intensive care unit (ICU) stay

Slechts 3 studies rapporteerden over de lengte van het verblijf op de ICU. Patiënten met MINS verbleven gemiddeld ongeveer 2 dagen (MD = 1,75 [0,96; 2,54]) langer op de ICU dan patiënten zonder MINS (Tabel 14). Bij patiënten uit de vasculaire groep (MD = 7,97 [6,15; 9,79]) was het verschil het grootst.

Tabel 14: ICU stay MINS vs. niet-MINS

	Vasculaire chirurgie	s/n	Orthopedische chirurgie	s/n	Abdominale chirurgie	s/n	Niet-cardiale chirurgie	s/n	Totaal	s/n
ICU stay	7,97 (6,15; 9,79)	2/206			0,30 (-0,58; 1,18)	1/313			1,75 (0,96; 2,54)	3/519

Length of stay (LOS) in dagen, s = aantal studies, n = aantal patiënten, uitgedrukt als weighted mean difference MINS vs. niet-MINS

## 4. Discussie

In totaal werden in deze systematische review 64 studies (n = 146.266 patiënten) gebruikt ter analyse van de incidentie en prognose van MINS. Deze studies maakten gebruik van 4 biomarkers: TnT, TnI, hsTnT en hsTnI. Drempelwaarden voor het stellen van de diagnose MINS waren zeer uiteenlopend. MINS kwam bij ongeveer 1 op 5 van de patiënten voor en het was geassocieerd met een tweemaal hoger risico om te overlijden tijdens de hospitalisatie. Het risico om te overlijden binnen de eerste 30 dagen na chirurgie was zesmaal hoger bij patiënten met MINS ten opzichte van patiënten zonder MINS. In een subanalyse van de vasculaire studies werd zelfs een negen keer hogere kans om te overlijden binnen de 30 dagen na vasculaire chirurgie vastgesteld, in vergelijking met patiënten zonder MINS. Het risico op sterfte binnen het eerste jaar na chirurgie was bij patiënten met MINS ongeveer twee keer hoger dan bij patiënten zonder MINS.

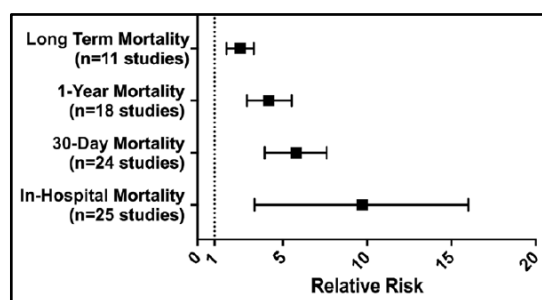
De incidentie van MINS was hoger in de studies waar high-sensitive arrays gebruikt werden ten opzichte van de studies met TnT en TnI. Dit verschil was echter niet significant. Een mogelijke verklaring voor de hogere incidentie van MINS, wanneer gemeten door hsTnT- en hsTnI-assays, zijn de lagere absolute drempels om MINS te diagnosticeren met deze sensitievere assays. De incidentie van MINS varieerde ook naargelang chirurgisch subtype. De incidentie van MINS was het hoogst na abdominale chirurgie, maar de impact van MINS op de mortaliteit (i.e. in-hospitaal, 30-dagen) was het hoogst na vasculaire chirurgie. Majeure vasculaire chirurgie is immers gekend als een procedure met een hoog risico op majeure cardiovasculaire complicaties en wordt doorgaans uitgevoerd in een hoog-risico populatie met cardiovasculaire comorbiditeiten (72).

Naast de incidentie van MINS en de impact hiervan op de mortaliteit, werden ook andere uitkomsten geanalyseerd. Bij patiënten met MINS was het risico op een major adverse cardiovascular event tijdens de hospitalisatie zesmaal groter dan bij patiënten zonder MINS. Vermoedelijk speelt de sterke associatie tussen MINS en een MI hier een prominente rol. Het risico op een major adverse cardiovascular event op lange termijn was nog steeds 3,5 keer groter bij patiënten met MINS in vergelijking met patiënten zonder MINS. Patiënten met MINS hadden ook een zesmaal hogere kans op hartfalen tijdens de hospitalisatie en een driemaal hogere kans op een cerebrovasculair accident. Gemiddeld werden ze ongeveer 3 dagen langer gehospitaliseerd en in geval van een opname op intensieve zorgen verbleven ze daar gemiddeld 2 dagen langer.

#### 4.1. Vergelijking met de literatuur

Voor de start van de huidige meta-analyse werd reeds 1 grote meta-analyse gepubliceerd omtrent de incidentie en prognose van MINS (1). Daarnaast konden nog 3 kleinere analyses ( $n < 5000$ ) worden geïdentificeerd (72-74). Smilowitz et al. en Redfern et al. rapporteerden een gelijkaardige incidentie als gevonden in deze meta-analyse (respectievelijk 19,6% en 15,5%). Smilowitz et al. vonden net als deze review een hogere incidentie van MINS bij gebruik van hsTn-assays. De incidentie van MINS was ook bij hen het hoogst na abdominale chirurgie.

De 4 meta-analyses vonden een slechtere prognose bij patiënten met MINS ten opzichte van patiënten zonder MINS. Anders dan in de huidige review vonden ze bij Smilowitz et al. een sterkere associatie tussen MINS en in-hospitaal mortaliteit dan tussen MINS en 30-dagen mortaliteit (respectievelijk  $RR = 8,3 [4,2; 16,6]$  en  $RR = 5,6 [4,1; 7,7]$ ). Er werd ook een associatie gevonden tussen MINS en 1-jaar mortaliteit, weliswaar kleiner dan bij 30-dagen mortaliteit (1, 72, 73). Smilowitz et al. bestudeerden ook mortaliteit op lange termijn (i.e. meer dan een jaar postoperatief). Met Figuur 9 toonden zij dat het relatieve risico op overlijden afneemt naarmate de operatie langer verstreken is.



Figuur 9 RR op overlijden MINS vs. niet-MINS (1)

De huidige meta-analyse onderscheidt zich van de reeds gepubliceerde meta-analyses (1, 72-74). Enerzijds door het rapporteren van bijkomende uitkomsten zoals MACE, MI, CVA, hartfalen, cardiovasculaire sterfte, LOS en ICU-stay. Anderzijds doordat deze meta-analyse deze uitkomsten ook weergeeft geclusterd per type chirurgie.

#### 4.2. Sterke punten en beperkingen

Deze systematische review includeerde 64 studies met meer dan 140.000 patiënten en geeft een uitgebreid overzicht van alle studies die rapporteerden over incidentie en prognose van MINS. Een uitgebreide selectie van uitkomsten werd geanalyseerd. Bijkomend werd ook bij elke uitkomst een subanalyse uitgevoerd per type chirurgie. Er werden geen beperkingen opgelegd wat betreft jaar van publicatie. Toch werd geen enkele geïncludeerde studie gepubliceerd voor 2000.

De huidige studie werd beperkt door de hoge variabiliteit in definities van MINS. Er waren geen vastgelegde drempelwaarden, er werden verschillende biomarkers gebruikt en ook het tijdstip van meting was verschillend tussen de studies. De data waren te heterogeen om grote conclusies vast te koppelen aan de subanalyses. Voorts werd deze systematische review uitgevoerd zonder tweede reviewer en werd er geen risk of bias analyse uitgevoerd. Daarnaast werden enkel Engelstalige onderzoeken geïncludeerd en werd in de zoekopdracht niet naar andere types chirurgie gezocht dan vasculaire, abdominale, orthopedische en niet-cardiale. Deze meta-analyse includeerde bijna uitsluitend observationele cohortstudies. Slechts 1 RCT werd geïncludeerd.

#### 4.3. Klinische implicaties

Een diagnose wordt klinisch relevant wanneer de definitie en de diagnostische criteria ten minste aan de volgende twee voorwaarden voldoen: (i) er moet een gekende, gemeenschappelijke pathofysiologie zijn om een mogelijke therapie te kunnen identificeren en (ii) de diagnose moet prognostisch relevant zijn (7). MINS heeft een afgeleide pathofysiologie die reeds kort in de inleiding besproken werd. Daarnaast werd het belang van MINS voor de prognose van de patiënt uitvoerig behandeld in de resultatensectie. Op basis van bovenstaande voorwaarden is MINS een klinisch relevante diagnose.

De vraag is, hoe met deze nieuwe klinische diagnose moet worden omgegaan in de praktijk. Alle studies die gebruikt werden in deze analyse screenden postoperatief



systematisch bij elke patiënt naar cTn-elevaties. Of dit een te overwegen beleid is voor de klinische praktijk hangt af van verschillende aspecten: wat is de meerwaarde van een systematische cTn-screening ten opzichte van een klinisch gedreven meting; is het risico op en bij MINS even groot bij alle patiënten; wat zijn de therapeutische opties in geval van MINS en wat is de economische kost van dit alles.

#### 4.3.1. Detectie

Het eerste aspect is hoeveel winst er te halen is met een routinemeting op vlak van detectie van MINS. Beattie et al. stelden dat een routinemeting van cTn tot 3 keer meer individuen met MINS kan detecteren in vergelijking met een klinisch gedreven meting (54). Bij de meerderheid van de gevallen is myocardiale schade na een operatie asymptomatisch. Ten gevolge van postoperatieve sedatie en analgesie kan zelfs zeer uitgebreide schade asymptomatisch blijven (6). In een grote studie met 15.065 patiënten had slechts 15,8% van de patiënten met een cTn-elevatie een ischemisch symptoom. De overige 84,2% (i.e. patiënten met MINS) zouden niet gedetecteerd worden zonder systematische cTn-meting (5).

#### 4.3.2. Risicofactoren

Er zijn een aantal factoren waarbij het risico op MINS groter is, zoals leeftijd van de patiënt (>65: HR = 1,62 [1,14; 2,32], >75: HR = 2,66 [1,95; 3,64]), cardiovasculaire risicofactoren, bepaalde cardiovasculaire ziekten en urgente chirurgie (5). Voor MINS zijn de patiëntgebonden risicofactoren belangrijker dan de aard of duur van de operatie (75). Ook intraoperatieve factoren kunnen een rol spelen. Zo zijn episoden van intraoperatieve hypotensie geassocieerd met myocardiale schade (76, 77). Een RCT van Zhang et al. toonde een lagere incidentie van MINS bij agressief intraoperatief temperatuurmanagement (52).

#### 4.3.3. Behandeling

De klinische relevantie van het detecteren van MINS hangt samen met de mogelijkheid tot het verbeteren van de uitkomst van de patiënt. Zonder mogelijkheid tot behandelen is systematisch screenen immers minder interessant (75).

Een substudie van de POISE trial (observationale studie) toonde een lager risico op 30-dagen mortaliteit na een peri-operatief MI wanneer patiënten aspirine (aHR = 0,54 [0,24; 0,99]) en een statine (aHR = 0,26 [0,13; 0,54]) kregen (78).

De MANAGE trial was de eerste gerandomiseerde gecontroleerde studie naar een behandeling bij MINS. 2 keer per dag 110 mg Dabigatran wist in deze studie het risico op majeure vasculaire complicaties te reduceren (HR = 0,72 [0,55; 0,93]). Patiënten met een aanvaardbaar bloedingsrisico kunnen er baat bij hebben om snel na de diagnose van MINS Dabigatran op te starten (79).

Gezien het verhoogd risico op cardiale problemen op lange termijn lijkt het aangewezen om opgevolgd te worden door een cardioloog. Hiervan moeten de potentiële voordelen nog worden aangetoond.

#### 4.3.4. Kosteneffectiviteit

Buse et al. voerden in de VISION cohorte een kostenanalyse uit van routine cTn-screening (80). De kost van het vermijden van een gemist MINS-event werd berekend op \$1632. Ter vergelijking, de kost van het vermijden van een gemiste borstkanker wordt berekend op \$14.396. Bij 65-plussers en patiënten met een atherosclerotische voorgeschiedenis lagen de kosten om een gemist MINS-event te vermijden nog lager (\$1309).

Wat betreft de kosteneffectiviteit van de behandeling werd er nog geen analyse gepubliceerd die rekening houdt met de nieuwe evidentie rond Dabigatran, maar een oudere analyse die nog gebruikte maakte van een behandeling met statines en aspirine was veelbelovend (7).

#### 4.4. Toekomstig onderzoek

Rond incidentie en prognose van MINS is tal van literatuur beschikbaar. In de toekomst is er nood aan uitgebreide analyses naar welke biomarker de beste voorspeller is voor de prognose, welke drempelwaarde gehanteerd moet worden en op welke dag best gemeten wordt. In de hoop dat deze uniformiteit zal leiden tot een meer nauwkeurige identificatie van risicofactoren en preventie- en behandelmogelijkheden.

Gezien de hogere sensitiviteit is het bijvoorbeeld goed mogelijk dat hsTn-assays meer laag-risicogeveallen detecteren gezien de lagere absolute drempels. Een analyse die voortbouwt op de huidige meta-analyse waarbij de uitkomsten worden weergegeven naargelang gebruikte biomarker kan waardevol zijn.

Op dit moment is de evidentie voor behandelingen bij MINS nog beperkt. Bijgevolg is er nood aan meer gecontroleerd onderzoek met betrekking tot de behandeling van MINS.

Een eventueel gunstige kosteneffectiviteitsanalyse omtrent de behandeling met Dabigatran zou kunnen pleiten voor systematische screening.

## 5. Conclusie

MINS is een frequent voorkomende complicatie (1 op 5) van niet-cardiale chirurgie en is geassocieerd met een matige prognose. De patiënt met MINS heeft een tweemaal hoger risico om te overlijden tijdens de hospitalisatie en een zesmaal hoger risico om te overlijden binnen de eerste 30 dagen. Het relatieve risico van 30-dagen mortaliteit is het grootst bij MINS na vasculaire chirurgie. MINS is ook geassocieerd met een hogere kans op MACE, MI, CVA, hartfalen, cardiovasculaire sterfte en een verlengd verblijf in het ziekenhuis of op intensieve zorgen. Daarnaast is MINS ook nog geassocieerd met verschillende negatieve uitkomsten op lange termijn.

cTn-elevatie na niet-cardiale chirurgie is in 84,2% van de gevallen asymptomatisch. Routinemetingen detecteren tot 3 keer meer MINS-events in vergelijking met klinisch gedreven metingen.

MINS komt frequenter voor bij oudere patiënten, bij cardiovasculaire risicofactoren, bij urgente chirurgie en bij intraoperatieve complicaties. Het kostenplaatje van een routinescreening van cTn bij 65-plussers, om gemiste MINS-events te vermijden, is beperkt (\$1309).

Artsen moeten overwegen om Dabigatran (110 mg 2 keer per dag) op te starten bij patiënten met MINS die niet at risk zijn voor bloedingen (7). Ook de opstart van statines en aspirine moet overwogen worden.

Gezien de hoge incidentie en matige prognose van patiënten met MINS (cf. resultaten) zowel op korte als op lange termijn, de relatief beperkte kost en de steeds betere behandelmogelijkheden kan de boodschap van deze systematische review niet anders zijn dan dat artsen zeer laagdrempelig mogen zijn wat betreft het meten van postoperatieve cTn-spiegel. In hoog risico groepen valt een routinemeting te overwegen.

## 6. Referenties

1. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, Armanious A, Nicholson J, Puelacher C, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology in review*.27(6):267-73.
2. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Jama*.317(16):1642-51.
3. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9847):1059-65.
4. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery (Journal of the American Medical Association (2012) 307, 21 (2295-2304)). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;307(24):2590.
5. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MTV, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564-78.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231-64.
7. Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *European heart journal*.
8. Mauermann E, Puelacher C, Lurati Buse G. Myocardial injury after noncardiac surgery: an underappreciated problem and current challenges. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(3):403-12.
9. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem*. 2017;63(1):73-81.
10. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):553-60.
11. Gillmann HJ, Meinders A, Großhennig A, Larmann J, Bünte C, Calmer S, et al. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Critical Care Medicine*. 2014;42(6):1498-506.
12. Abraham N, Lemech L, roussi C, Sullivan D, May J. A prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*.41(3):377-80; discussion 80-1.

13. Ali ZA, Callaghan CJ, Ali AA, Sheikh AY, Akhtar A, Pavlovic A, et al. Perioperative Myocardial Injury after Elective Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair Predicts Outcome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2008;35(4):413-9.
14. Andrews N, Jenkins J, Andrews G, Walker P. Using postoperative cardiac Troponin-I (cTi) levels to detect myocardial ischaemia in patients undergoing vascular surgery. *Cardiovascular surgery (London, England)*.9(3):254-65.
15. Barbagallo M, Casati A, Spadini E, Bertolizio G, Kepgang L, Tecchio T, et al. Early increases in cardiac troponin levels after major vascular surgery is associated with an increased frequency of delayed cardiac complications. *Journal of clinical anesthesia*.18(4):280-5.
16. Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, Archbold A, Wang CY, Sigamani A, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Annals of surgery*.268(2):357-63.
17. Brizuela Sanz JA, González Fajardo JA, Fuentes LM, Calvo RS, Carpintero Mediavilla LA, Vaquero Puerta C. Mortality in patients undergoing open aortoiliac surgery: prognostic value of troponin T in the immediate postoperative period. *Annals of vascular surgery*.24(6):747-51.
18. esberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *Journal of the American College of Cardiology*.42(9):1547-54.
19. Feringa HHH, Karagiannis S, Vidakovic R, Noordzij PG, Brugts JJ, Schouten O, et al. Comparison of the Incidences of Cardiac Arrhythmias, Myocardial Ischemia, and Cardiac Events in Patients Treated With Endovascular Versus Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *American Journal of Cardiology*. 2007;100(9):1479-84.
20. Galyfos G, Tsioufis C, Theodorou D, Katsaragakis S, Zografos G, Filis K. Cardiac troponin I after carotid endarterectomy in different cardiac risk patients. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*.24(3):711-7.
21. Godet G, Dumerat M, Baillard C, Ben Ayed S, Bernard MA, Bertr, et al. Cardiac troponin I is reliable with immediate but not medium-term cardiac complications after abdominal aortic repair. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2000;44(5):592-7.
22. Górka J, Polok K, Fronczek J, Górka K, Kózka M, Iwaszczuk P, et al. Myocardial Injury is More Common than Deep Venous Thrombosis after Vascular Surgery and is Associated with a High One Year Mortality Risk. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*.56(2):264-70.
23. Grobber RB, Vrijenhoek JEP, Nathoe HM, Den Ruijter HM, Van Waes JAR, Peelen LM, et al. Clinical Relevance of Cardiac Troponin Assessment in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;51(4):473-80.
24. Kertai MD, Boersma E, Klein J, Van Urk H, Bax JJ, Poldermans D. Long-term prognostic value of asymptomatic cardiac troponin T elevations in patients after major vascular surgery. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*.28(1):59-66.

25. Kim LJ, Martinez EA, Faraday N, Dorman T, Fleisher LA, Perler BA, et al. Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients. *Circulation*. 106(18):2366-71.
26. Kisten T, Biccard BM. Incidence and hospital mortality of vascular surgery patients with perioperative myocardial infarction (PMI) or myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2017;23(3):64-8.
27. Kopolovic I, Simmonds K, Duggan S, Ewanchuk M, Stollery DE, Bagshaw SM. Elevated cardiac troponin in the early post-operative period and mortality following ruptured abdominal aortic aneurysm: a retrospective population-based cohort study. *Critical Care*. 2012;16(4).
28. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, Godet G, Bertr, M, et al. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 102(5):885-91.
29. Mannova JH, Silhart Z, Prokes A, Sevcik P. Myocardial injury in patients after an elective abdominal aortic aneurysm repair. *Bratislava Medical Journal*. 2013;114(5):269-73.
30. Marston N, Brenes J, Garcia S, Kuskowski M, Adabag S, Santilli S, et al. Peak postoperative troponin levels outperform preoperative cardiac risk indices as predictors of long-term mortality after vascular surgery Troponins and postoperative outcomes. *Journal of critical care*. 27(1):66-72.
31. Marston N, oval Y, Zakharova M, Brenes-Salazar J, Santili S, Adabag S, et al. Troponin elevations following vascular surgery in patients without preoperative myocardial ischemia. *Southern medical journal*. 106(11):612-7.
32. Pereira-Macedo J, Rocha-Neves JP, Dias-Neto MF, Andrade JPV. Prognostic effect of troponin elevation in patients undergoing carotid endarterectomy with regional anesthesia – A prospective study. *International Journal of Surgery*. 2019;71:66-71.
33. Schouten O, Dunkelgrun M, Feringa HHH, Kok NFM, Vidakovic R, Bax JJ, et al. Myocardial Damage in High-risk Patients Undergoing Elective Endovascular or Open Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;33(5):544-9.
34. Schouten O, Winkel TA, Flu WJ, Hoeks SE, Van Gestel YRBM, Goei D, et al. Asymptomatic postoperative troponin release is associated with poor long-term outcome after vascular surgery. *European Heart Journal*. 2009;30:158.
35. Szczeklik W, Krzanowski M, Maga P, Partyka Ł, Kościelniak J, Kaczmarczyk P, et al. Myocardial injury after endovascular revascularization in critical limb ischemia predicts 1-year mortality: a prospective observational cohort study. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107(4):319-28.
36. Tambyraja AL, Dawson ARW, Murie JA, Chalmers RTA. Cardiac troponin I predicts outcome after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *British Journal of Surgery*. 2005;92(7):824-7.
37. Winkel TA, Schouten O, Hoeks SE, Voûte MT, Chonchol M, Goei D, et al. Prognosis of vascular surgery patients using a quantitative assessment of troponin T release: Is the crystal ball still clear? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;40(6):739-46.

38. Winkel TA, Schouten O, van Kuijk JP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Perioperative asymptomatic cardiac damage after endovascular abdominal aneurysm repair is associated with poor long-term outcome. *Journal of vascular surgery*.50(4):749-54; discussion 54.
39. Ausset S, Auroy Y, Lambert E, Vest P, Plotton C, Rigal S, et al. Cardiac troponin I release after hip surgery correlates with poor long-term cardiac outcome. *European Journal of Anaesthesiology*. 2008;25(2):158-64.
40. Chong CP, van Gaal WJ, Ryan JE, Burrell LM, Savige J, Lim WK. Troponin I and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) do not predict 6-month mortality in frail older patients undergoing orthopedic surgery. *Journal of the American Medical Directors Association*.11(6):415-20.
41. Oberweis BS, Smilowitz NR, Nukala S, Rosenberg A, Xu J, Stuchin S, et al. Relation of perioperative elevation of troponin to long-term mortality after orthopedic surgery. *The American journal of cardiology*.115(12):1643-8.
42. Thomas S, Borges F, Bh, ari M, De Beer J, Urrútia Cuchí G, et al. Association Between Myocardial Injury and Cardiovascular Outcomes of Orthopaedic Surgery: A Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy. *The Journal of bone and joint surgery American volume*.102(10):880-8.
43. Vallet H, Breining A, Le Manach Y, Cohen-Bittan J, Mézière A, Raux M, et al. Isolated cardiac troponin rise does not modify the prognosis in elderly patients with hip fracture. *Medicine*.96(7):e6169.
44. Van Zyl RD, Burger MC, Jordaan JD. Prevalence of a postoperative troponin leak in patients with cardiac risk factors undergoing knee and hip arthroplasty in a South African population. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*.110(4):320-6.
45. Canbolat IP, Adali G, Akdeniz CS, Bozkurt B, Ferah O, Bulutcu F, et al. Postoperative Myocardial Injury Does Not Predict Early and 1-Year Mortality After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation proceedings*.51(7):2478-81.
46. Ekeloef S, Bjerrum E, Kristiansen P, Wahlstrøm K, Burcharth J, Gögenur I. The risk of post-operative myocardial injury after major emergency abdominal surgery: A retrospective cohort study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*.64(8):1073-81.
47. Gorgun E, Lan BY, Aydinli HH, Reed GW, Menon V, Sessler DI, et al. Troponin Elevation After Colorectal Surgery: Significance and Management. *Annals of surgery*.264(4):605-11.
48. Huang S, Apinyachon W, Agopian VG, Wray CL, Busuttil RW, Steadman RH, et al. Myocardial injury in patients with hemodynamic derangements during and/or after liver transplantation. *Clinical transplantation*.30(12):1552-7.
49. Huang S, Peng WP, Yang N, Yu T, Cui HY, Xu JY, et al. Myocardial injury in elderly patients after abdominal surgery. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2018;30(10):1217-23.
50. Noordzij PG, Van Geffen O, Dijkstra IM, Boerma D, Meinders AJ, Rettig TCD, et al. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;114(6):909-18.

51. Park J, Lee SH, Han S, Kim KY, Kim GE, Park M, et al. Elevated High-Sensitivity Troponin I During Living Donor Liver Transplantation Is Associated With Postoperative Adverse Outcomes. *Transplantation*.102(5):e236-e44.
52. Zhang Z, Xu M, Wu D, Zhang X, Wu J. Postoperative Myocardial Injury in Middle-Aged and Elderly Patients Following Curative Resection of Esophageal Cancer With Aggressive or Standard Body Temperature Management: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia and analgesia*.129(2):352-9.
53. Ackl, GL, Abbott TEF, Jones TF, Leuwer M, Pearse RM, et al. Early elevation in plasma high-sensitivity troponin T and morbidity after elective noncardiac surgery: prospective multicentre observational cohort study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(5):535-43.
54. Beattie WS, Karkouti K, Tait G, Steel A, Yip P, McCluskey S, et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51,701 consecutive patients. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*.59(11):1013-22.
55. Borges FK, Furtado MV, Rossini APW, Bertoluci C, Gonzalez VL, Bertoldi EG, et al. Clinical use of ultrasensitive cardiac troponin I assay in intermediate- and high-risk surgery patients. *Disease Markers*. 2013;35(6):945-53.
56. Coetzee E, Biccard BM, Dyer RA, Meyersfeld ND, Chishala C, Mayosi BM. Incidence of myocardial injury after non-cardiac surgery: Experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*.108(5):408-12.
57. Coric D, Smith NA. Postoperative troponin measurement as a screening tool for adverse cardiac events in adult patients undergoing moderate or major non-cardiac surgery. *Anaesthesia and intensive care*.45(6):683-7.
58. Costa MCDBG, Furtado MV, Borges FK, Ziegelmann PK, Suzumura É A, Berwanger O, et al. Perioperative Troponin Screening Identifies Patients at Higher Risk for Major Cardiovascular Events in Noncardiac Surgery. *Current Problems in Cardiology*. 2019.
59. Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gürke L, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*.42(10):1767-76.
60. George R, Menon VP, Edathadathil F, Balach, ran S, Moni M, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery - Incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre. *Medicine (United States)*. 2018;97(19).
61. González-Tallada A, Borrell-Vega J, Coronado C, Morales P, de Miguel M, Ferreira-González I, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*.34(2):426-32.
62. Jackson MWP, Hammonds M, Cunningham N, Austin D, Swanson N, De Belder MA, et al. Postoperative high-sensitivity troponin monitoring following noncardiac



surgery: Evaluating the effect on mortality of associated perioperative clinical events. *Journal of Anesthesia and Perioperative Medicine*. 2018;5(6):281-92.

63. Kwon JH, Park J, Lee SH, Oh AR, Lee JH, Min JJ. Effects of Volatile versus Total Intravenous Anesthesia on Occurrence of Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery. *Journal of clinical medicine*.8(11).

64. Liem VGB, Hoeks SE, Grüne F, Mol KHJM, Wesdorp FHIM, Stolker RJ, et al. Prognostic value of postoperative high-sensitivity troponin T in patients with different stages of kidney disease undergoing noncardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(1):84-93.

65. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, Thomas EJ, Johnson PA, Cook EF, et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. *Journal of the American College of Cardiology*.29(6):1241-5.

66. Mol K, Hoeks SE, Liem VGB, Stolker RJ, van Lier F. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery. *International journal of cardiology*.280:8-13.

67. Oscarsson A, Eintrei C, Anskär S, Engdahl O, Fagerström L, Blomqvist P, et al. Troponin T-values provide long-term prognosis in elderly patients undergoing non-cardiac surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*.48(9):1071-9.

68. Park K, Park TH, Kim YD. Troponin-I level after major noncardiac surgery and its association with long-term mortality: A retrospective cohort study with seven year period. *European Heart Journal*. 2014;35:493.

69. Puelacher C, Buse GL, Seeberger D, Szagary L, Marbot S, Lampart A, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery incidence, mortality, and characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-32.

70. Van Waes JAR, Nathoe HM, De Graaff JC, Kemperman H, De Borst GJ, Peelen LM, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation*. 2013;127(23):2264-71.

71. Zhao XJ, Zhu FX, Li S, Zhang HB, An YZ. Acute kidney injury is an independent risk factor for myocardial injury after noncardiac surgery in critical patients. *Journal of critical care*.39:225-31.

72. Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, Gögenur I. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*.117(5):559-68.

73. Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R, Bhandari M, Guyatt G, Yusuf S, et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2011;114(4):796-806.

74. Redfern G, Rodseth RN, Biccadd BM. Outcomes in vascular surgical patients with isolated postoperative troponin leak: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2011;66(7):604-10.

75. Ruetzler K, Khanna AK, Sessler DI. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesthesia and analgesia*. 2020;131(1):173-86.

76. van Waes JA, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 2016;124(1):35-44.
77. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013;119(3):507-15.
78. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2011;154(8):523-8.
79. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, on V, Rodseth R, Biccand BM, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10137):2325-34.
80. Buse GL, Manns B, Lamy A, Guyatt G, Polanczyk CA, Chan MTV, et al. Troponin T monitoring to detect myocardial injury after noncardiac surgery: a cost-consequence analysis. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2018;61(3):185-94.