



Původní sdělení | Original research article

Použití 0/1-h algoritmu s vysoce senzitivní metodou stanovení srdečního troponinu v ambulanci kardiologického oddělení

(Application of 0/1-h high sensitivity cardiac troponin algorithm in the cardiology outpatient department)

Jan Málek^a, Pavel Živný^b, Petr Vojtíšek^a, Jan Matějka^a

^a Kardiologické oddělení, Pardubická nemocnice, Pardubice

^b Oddělení klinické biochemie a diagnostiky, Pardubická nemocnice, Pardubice

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 4. 2019

Přijat: 15. 6. 2019

Dostupný online: 18. 11. 2019

Klíčová slova:

Algoritmus

Infarkt myokardu

Troponin

Vysoce senzitivní stanovení troponinu

SOUHRN

Kontext: Bolest na hrudi patří mezi nejčastější důvody návštěvy pohotovostních ambulancí. Infarkt myokardu (IM) je konečnou diagnózou u menšiny těchto pacientů. Vysoce senzitivní metody stanovení srdečních troponinů a na nich založené algoritmy umožňují rychlou diagnostiku a bezpečné vyloučení IM.

Cíl: Zjistit efektivitu jednohodinového (0/1-h) algoritmu v péči o pacienty s bolestmi na hrudi a popsat základní charakteristiky jednotlivých skupin pacientů.

Metody: Prospektivní sledování pacientů vyšetřovaných pro bolesti na hrudi pomocí 0/1-h algoritmu s hsTnI (ADVIA Centaur TNIH, Siemens Healthineers) v akutní ambulanci kardiologického oddělení. Vyloučení byli pacienti s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a hemodialyzovaní pacienti. Porovnali jsme zastoupení pacientů ve skupinách algoritmu a jejich základní charakteristiky.

Výsledky: Od 1. 5 do 31. 6. 2018 bylo 0/1-h algoritmem vyšetřeno 135 pacientů. Do skupiny rule-out bylo zařazeno 64 pacientů (47,4 %), do observační skupiny 59 osob (43,7 %) a do skupiny rule-in 12 osob (8,9 %). Infarkt myokardu bez elevací úseku ST (non-STEMI) byl konečnou diagnózou u osmi pacientů (5,9 %), všichni byli zařazení algoritmem do skupiny rule-in. Negativní prediktivní hodnota testu byla 100 %, pozitivní prediktivní hodnota 75 %. Pacienti zařazení do observační skupiny měli oproti pacientům, u kterých byl vyloučen non-STEMI, více rizikový profil.

Závěry: 0/1-h protokol je efektivní v péči o pacienty s bolestmi na hrudi vyšetřované v ambulanci kardiologického oddělení. Dovoluje rychlé a bezpečné vyloučení IM u poloviny případů.

Pacienti zařazení do observační skupiny, kterých je méně než polovina, mají více rizikových faktorů a měli by být dále došetřeni.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Background: Chest pain is one of the commonest reasons for emergency department visits. Acute myocardial infarction is diagnosed in minority of these patients. Diagnostic algorithms based on high-sensitivity troponin assays enable fast and safe AMI diagnostics. The aim of the present study is to explore effectivity of one-hour (0/1-h) high sensitivity troponin algorithm in management of patients with chest pain in outpatients department of Cardiology department and to describe subgroups of patients.

Methods: Patients with chest pain presenting to outpatients department of Cardiology department of Pardubice District Hospital were prospectively examined with 0/1-h high sensitivity troponin I (ADVIA Centaur TNIH, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). According to troponin I concentration and its dynamics, they were divided with use of validated algorithm into rule-out, observe and rule-in. Patients with STEMI and on hemodialysis were excluded. We compare subgroups of patients in their basic characteristics.

Results: From 1st May to 31st June 2018 135 patients were prospectively included. Based on hsTnI and 0/1-h algorithm they were divided into three subgroups – rule-out, observe and rule-in. 64 (47.4%) patients were classified to rule-out, 59 (43.7%) to observe and 12 patients (8.9%) to rule-in subgroup. Non-STEMI was diagnosed in 8 patients (5.9%) and all of these were classified as rule-in. Negative and positive predictive value was 100% and 75%, respectively. The observed subgroup had significantly more risk factors than rule-out patients.

Conclusion: Management of chest pain patients with 0/1-h algorithm is effective in the outpatients department. It enables fast and safe rule-out of AMI in one half of patients. Observed subgroup patients have more risk factors and should be further investigated.

Keywords:

Algorithm

High sensitivity troponin

Myocardial infarction

Troponin

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Málek, Kardiologické oddělení, Pardubická nemocnice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, e-mail: maalis.jan@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2019.051

Tento článek prosím citujte takto: Málek J, Živný P, Vojtíšek P, Matějka J. Použití 0/1-h algoritmu s vysoce senzitivní metodou stanovení srdečního troponinu v ambulanci kardiologického oddělení. Cor Vasa 2019;61:e584–e587.



Úvod

Bolest na hrudi je jedním z nejčastějších symptomů pacientů vyšetřovaných na akutních ambulancích a urgentních příjmech.¹ Akutní infarkt myokardu je konečnou diagnózou u menšiny těchto pacientů.^{1,2} Základem jeho diagnostiky je detekce zvýšené koncentrace srdečních troponinů a její dynamika.³ V současné době jsou dostupné vysoce senzitivní metody stanovení koncentrace kardioprotektivních troponinů I a T. Na těchto laboratorních metodách jsou založeny algoritmy, které dovolují časnou diagnostiku infarktu myokardu. Klinické studie prokázaly vysokou efektivitu a bezpečnost takových algoritmů u pacientů s podezřením na infarkt myokardu.^{2,4–7} Použití těchto algoritmů, pokud jsou pro konkrétní biochemickou metodu validovány, je doporučeno Evropskou kardiologickou společností (ESC).⁸

Cílem naší práce bylo zhodnotit efektivitu použití nedávno validovaného jednohodinového (0/1-h) algoritmu se stanovením troponinu I vysoce senzitivní metodou (hsTnI) na akutní ambulanci našeho pracoviště a charakterizovat skupiny pacientů definované algoritmem.

Materiál a metodika

Od 1. 5. do 30. 6. 2018 jsme prospektivně sledovali pacienty vyšetřované pro bolesti na hrudi pomocí 0/1-h algoritmu s hsTnI ADVIA Centaur (Siemens Healthineers), jehož klinické použití bylo validováno v roce 2017.⁹ Tento algoritmus rozděluje pacienty na základě stanovení koncentrace troponinu I vysoce senzitivní metodou do tří skupin. Do „rule-out“ skupiny jsou zařazeni pacienti s koncentrací troponinu I < 6 ng/l a její změnou za jednu hodinu menší než 3 ng/l nebo pacienti s koncentrací troponinu

I < 3 ng/l, pokud je odběr proveden více než tři hodiny od počátku potíží. Skupina „rule-in“ zahrnuje osoby s koncentrací > 120 ng/l nebo změnou hsTnI za jednu hodinu vyšší než 12 ng/l. Osoby nesplňující výše uvedená kritéria jsou zařazeny do observační skupiny (tabulka 1, obr. 1).

Zařadili jsme všechny pacienty s podezřením na akutní infarkt myokardu vyšetřené v akutní ambulanci Kardiologického oddělení Pardubické nemocnice bez ohledu na čas od vzniku potíží. Vyloučení byli pacienti s elevací úseku ST, pacienti přijatí přímo na oddělení bez ambulantního vyšetření a pacienti v pravidelné dialyzační léčbě a pacienti s glomerulární filtrací < 15 ml/min/1,73 m² dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Dekompensace srdečního selhání nebyla vylučovacím kritériem, pokud stav nevyžadoval neodkladný příjem na jednotku intenzivní péče.

Všichni pacienti byli klinicky vyšetřeni a bylo provedeno dvanáctisvodové EKG (svody V₁–V₉ nebyly běžně natáčeny v nepřítomnosti ischemických změn ve standardních svodech), stanovení základních biochemických parametrů, krevního obrazu, D-dimerů a rtg hrudníku. Koncentrace hsTnI byla stanovena při prvním kontaktu s pacientem a podruhé za 60 minut. Péče o pacienta, rozhodnutí o provedení ambulantních vyšetření a hospitalizací byla ponechána na uvážení ošetřujících lékařů obeznámených s algoritmem. Konečná diagnóza byla stanovena ošetřujícím lékařem na základě výsledků všech provedených vyšetření u daného pacienta a ověřena nezávisle dvěma zkušenými kardiology.

Statisticky byly hodnoceny rozdíly mezi skupinami algoritmu v demografických parametrech, podíl pacientů vyšetřených do tří hodin od počátku potíží (přesný čas od začátku potíží nebyl hodnocen vzhledem k nespolehlivosti a nepřesnosti údajů od pacientů), v EKG parametrech, ve vybraných rizikových faktorech (diabetes mellitus, arteriální hypertenze, kuřáctví) a výskytu ischemické choroby srdeční (ICHS) a srdečního selhání v osobní anamnéze pacientů. Efektivita použití algoritmu byla hodnocena jako podíl pacientů zařazených do definitivních skupin algoritmu (rule-out nebo rule-in). Hodnotili jsme počet hospitalizací a zobrazení koronární anatomie selektivní a CT koronarografií v jednotlivých skupinách.

Statistické hodnocení kategoriálních dat bylo provedeno pomocí Fisherova exaktního testu. Spojité proměnné byly zpracovány pomocí Mannova–Whitneyho testu.

Rule-out	Observační skupina	Rule-in
0 h < 3 ng/l nebo 0 h < 6 ng/l a Δ < 3 ng/l	Ostatní	0 h ≥ 120 ng/l nebo Δ ≥ 12 ng/l

Obr. 1 – 0/1-h algoritmus s hsTnI ADVIA Centaur (Siemens Healthineers)

Tabulka 1 – Základní charakteristika souboru

	Rule-out	Observační skupina	Rule-in	p
Věk (roky)	Medián 55, IQR 42–67 ⁺ *	Medián 75, IQR 61–80	Medián 72, IQR 63–81	⁺ p < 0,001 vs. observační skupina, [*] p < 0,001 vs. rule-in
Muži (n; %)	30; 46,9 %	37; 62,8 %	8; 66,7 %	NS
Arteriální hypertenze (n; %)	23; 35,9 % ⁺	43; 72,9 %	6; 50 %	⁺ p < 0,001 vs. observační skupina
Dyslipidemie (n; %)	25; 39,1 % ⁺⁺	37; 62,7 %	8; 66,7 %	⁺⁺ p < 0,05 vs. observační skupina
Diabetes mellitus (n; %)	11; 17,2 %	16; 27,1 %	4; 33,3 %	NS
Kouření (n; %)	27; 42,2 %	16; 27,1 %	2; 16,7 %	NS
Předchozí ICHS (n; %)	9; 14,1 %	26; 44,1 %	1; 8,3 %	NS
Srdeční selhání (n; %)	2; 3,1 %	11; 18,6 %	2; 16,7 %	p < 0,05 vs. observační skupina
Počet RF	1, IQR 1–2 ⁺	2, IQR 1–3	2, IQR 1–2,5	⁺ p < 0,001 vs. observační skupina

ICHS – ischemická choroba srdeční; IQR – mezikvartilové rozpětí; NS – nesignifikantní; RF – rizikový faktor.

Výsledky

V daném období byl 0/1-h algoritmus s hsTnI použit u 135 osob. Do skupiny rule-out bylo zařazeno 64 pacientů (47,4 %), do observační skupiny 59 osob (43,7 %) a do skupiny rule-in 12 osob (8,9 %). Do skupiny rule-out bylo zařazeno 29 pacientů (21,5 %) již na základě prvního odběru troponinu. V rule-out a rule-in skupině bylo 33 pacientů (24,5 %) po prvním odběru troponinu. Po druhém odběru troponinu bylo do skupiny rule-in a rule-out zařazeno 76 pacientů (56,3 %).

Mezi skupinami byl nalezen statisticky významný rozdíl ve věku pacientů (mezikvartilové rozpětí [IQR] rule-out: 42–67 let vs. observační: 61–80 let a vs. rule-in: 63–81 let, $p < 0,001$). V zastoupení pohlaví nebyl významný rozdíl. Z rizikových faktorů byla ve skupině rule-out oproti observační méně častá arteriální hypertenze ($n = 23$; 35,9 % vs. $n = 43$; 72,9 %; $p < 0,001$) a dyslipidemie ($n = 25$; 39,1 % vs. $n = 37$; 62,7 %; $p < 0,001$). Ostatní srovnání zastoupení rizikových faktorů nedosáhla statistické významnosti. Pacienti v rule-out měli ve srovnání s observační skupinou méně často ICHS ($n = 9$; 14,1 % vs. $n = 26$; 44,1 %; $p < 0,001$) a srdeční selhání ($n = 2$; 3,1 % vs. $n = 11$; 18,6 %; $p = 0,0069$) v osobní anamnéze. Počet rizikových faktorů u jednotlivých pacientů byl vyšší v observační skupině oproti pacientům v rule-out (medián 2; IQR 1–3 vs. medián 1; IQR 1–2; $p < 0,001$). Rizikové skóre HEART rostlo od rule-out k rule-in skupině (rule-out $2,5 \pm 1,5$; observační $3,9 \pm 1,4$; rule-in $5,4 \pm 1,5$; $p < 0,001$).

Z EKG parametrů byly častější deprese úseku ST u pacientů v rule-in oproti rule-out skupině ($n = 5$; 41,7 % vs. $n = 4$; 6,3 %; $p = 0,0038$). V observační oproti rule-out skupině jsme častěji zaznamenali blokádu levého Tawarova raménka (LBBB) ($n = 5$; 8,5 % vs. $n = 0$; 0 %; $p = 0,0232$), nově vzniklá LBBB nebyla v souboru zaznamenána. Fibrilace síní byla častější v observační oproti rule-out skupině ($n = 9$; 15,3 % vs. $n = 2$; 3,1 %; $p = 0,0252$), u všech pacientů v observační skupině byla diagnostikována již v minulosti, u obou pacientů v rule-out skupině se jednalo o prvně diagnostikovanou fibrilaci síní. V ostatních sledovaných EKG parametrech se skupiny statisticky významně nelišily (tabulka 2).

Do tří hodin od počátku potíží jsme v celém souboru vyšetřili 35 pacientů (25,9 %), mezi skupinami v tomto ohledu nebyl statisticky významný rozdíl. Hospitalizováni byli nejčastěji pacienti v rule-in a nejméně v rule-out skupině (rule-in $n = 11$; 91,7 % vs. observační $n = 28$; 47,5 % vs. rule-out $n = 10$; 15,6 %; $p < 0,01$). Zobrazení koronární anatomie selektivní nebo CT koronarografií bylo provedeno častěji ve skupině rule-in ($n = 8$; 66,7 %) v porovnání s observační ($n = 18$; 30,5 %; $p = 0,0243$) a rule-out ($n = 20$; 31,3 %; $p = 0,0213$) skupinou. Mezi rule-out a observační skupinou nebyl rozdíl (tabulka 3).

Příčina bolesti byla ve skupině rule-out stanovena jako nekardiální u 53 osob (82,3 %), u jednoho pacienta byla diagnostikována nestabilní angina pectoris (NAP), u dvou stabilní angina pectoris a dva měli plicní embolii. Ve skupině observační byla nekardiální příčina bolesti diagnostikována u 27 pacientů (45,8 %; $p < 0,001$ oproti rule-out), NAP diagnostikována u osmi pacientů, stabilní angina pectoris u tří pacientů, plicní embolie u jednoho pacienta. V observační ani rule-out skupině nebyl zjištěn infarkt myokardu. Ve skupině rule-in byl finální diagnózou non-STEMI u osmi pacientů (66,7 %), jednou byla zjištěna myokarditida. U dvou pacientů byla jako příčina elevace troponinu určena supra-ventrikulární arytmie, u jednoho pacienta pak sepsa.

Negativní prediktivní hodnota testu v našem souboru byla stanovena na 100 %, senzitivita 100 %. Pozitivní prediktivní hodnota testu pak 75 %, specificita (vůči objasnitelné sekundární příčině zvýšení koncentrace troponinu) 97 %.

Diskuse

Vysoce senzitivní metody stanovení koncentrace srdečních troponinů se dostávají do klinické praxe od roku 2009.¹⁰ Od té doby bylo vyvinuto a validováno několik algoritmů k časné diagnostice infarktu myokardu se stanovením koncentrace hsTnI a hsTnT. Založeny jsou na principu detekce dynamiky koncentrace troponinu v krátkém časovém intervalu.¹¹ Druhým základním předpokladem je, že s rostoucí koncentrací troponinu je diagnóza infarktu myokardu pravděpodobnější.¹¹ Algoritmy většinou rozděl-

Tabulka 2 – EKG parametry

	Rule-out	Observační skupina	Rule-in	<i>p</i>
Deprese úseku ST (<i>n</i> ; %)	4; 6,3 % ⁺	10; 16,9 %	5; 41,7 %	⁺ $p < 0,05$ vs. rule-in
T negativní (<i>n</i> ; %)	12; 18,8 %	15; 25,4 %	5; 41,7 %	NS
LBBB (<i>n</i> ; %)	0; 0 % ⁺	5; 8,5 %	0; 0 %	⁺ $p < 0,05$ vs. observační sk.
RBBB (<i>n</i> ; %)	3; 4,7 %	3; 5,1 %	0; 0 %	NS
Stimulace komor (<i>n</i> ; %)	2; 3,1 %	5; 8,5 %	0; 0 %	NS
Fibrilace síní (<i>n</i> ; %)	2; 3,1 % ⁺	9; 15,3 %	2; 16,7 %	⁺ $p < 0,05$ vs. observační sk.

Tabulka 3 – Hospitalizace a zobrazení koronární anatomie

	Rule-out	Observační skupina	Rule-in	<i>p</i>
Hospitalizace (<i>n</i> ; %)	10; 15,6 %	28; 47,5 %	11; 91,7 %	$p < 0,001$
CT KG či SKG (<i>n</i> ; %)	20; 31,3 %	18; 28,1 %	9; 75,0 % ^{+,*}	[*] $p < 0,05$ vs. observační sk., ⁺ $p < 0,05$ vs. rule-in

CT KG – CT koronarografie; SKG – selektivní koronarografie.

lují pacienty podle vstupní koncentrace a její změny do tří skupin (rule-out, observační a rule-in).^{7,11} Některé jsou ale založeny na vysoké negativní prediktivní hodnotě velmi nízké koncentrace troponinu.^{4,12} Někdy je kombinováno stanovení troponinu a rizikového skóre.⁴ Velké klinické studie prokázaly vysokou bezpečnost vyloučení akutního infarktu myokardu těmito algoritmy u pacientů vyšetřovaných na urgentních příjmech.^{5,7,9,13} Pacienti zařazení do skupiny rule-out mají nejen velmi malou pravděpodobnost výskytu diagnózy infarktu myokardu, ale i velmi nízkou krátkodobou a dlouhodobou mortalitu.^{7,9} Naopak mortalita pacientů v observační skupině se podobá pacientům v rule-in skupině.^{9,14} Kromě bezpečného vyloučení infarktu myokardu se potvrdila i vysoká efektivita použití těchto algoritmů. Až 75 % pacientů je možno zařadit do skupiny rule-out či rule-in.^{4,12} Ostatní pacienti zařazení do observační skupiny vyžadují další došetření pomocí dalšího odběru troponinu, zátěžových testů či selektivní koronarografie.¹⁴ Bezpečnost a efektivita jednohodinového algoritmu je zachována i u pacientů s časnou prezentací od začátku potíží.^{7,10}

Naším hlavním zjištěním je potvrzení vysoké efektivitu 0/1-h algoritmu. U poloviny pacientů bylo možné na příjmové ambulanci bezpečně vyloučit infarkt myokardu. Téměř 60 % pacientů bylo zařazeno do rule-out či rule-in, 25 % pacientů dokonce pouze na základě jednoho odběru troponinu. To platí i pro pacienty vyšetřené velmi časně od začátku potíží. Méně než polovina byla na konci algoritmu zařazena do observační skupiny. Pacienti v této skupině jsou, jak vyplývá z našich výsledků, více riziková oproti pacientům v rule-out skupině. V našem souboru byli vyššího věku a měli častěji arteriální hypertenzi, dyslipidemii, srdeční selhání a známou ischemickou chorobu srdeční. Srovnání rule-in s ostatními skupinami nedosáhlo statistické významnosti nejspíše pro malý počet pacientů v rule-in skupině.

Zavedení hsTn do klinické praxe bývá spojeno s obavou z nadužívání neinvazivních testů a selektivní koronarografie. Toto sledování nebylo cílem naší práce. Zobrazení koronární anatomie jsme ale indikovali významně častěji ve skupině rule-in. V obou zbylých skupinách bylo provedeno zhruba u třetiny pacientů. Další analýza, například počtu zátěžových vyšetření a srovnání použití CT a selektivní koronarografie, nebyla provedena vzhledem k nízkému počtu pacientů. Zavedení hsTnT nevedlo ve studii k významnému navýšení počtu pacientů s diagnózou IM.¹⁵ V další studii také nevedlo zavedení troponinů stanovených vysoce senzitivní metodou k vyššímu užívání neinvazivních vyšetření, medikace a bylo spojeno se snížením mortality.¹³

Závěry

Hlavním zjištěním našeho pozorování je, že pomocí 0/1-h algoritmu s hsTnI můžeme efektivně rozdělit pacienty s bolestmi na hrudi dle rizika infarktu myokardu. Více než polovina pacientů je zařazena do rule-out skupiny, která je z krátkodobého i dlouhodobého hlediska nízké riziková.

Z našeho pozorování dále vyplývá, že pacienti v observační skupině mají více rizikových faktorů, a je u nich tedy opodstatněné další došetřování. I na základě našich

zkušeností s použitím 0/1-h algoritmu je zřetelné, že zařazení do skupiny dle algoritmu není synonymem klinické diagnózy.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Literatura

1. Mockel M, Searle J, Muller R, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med* 2013;20:103–108.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 2014;130:2354–2394.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2018;40:237–269.
4. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:996–1012.
5. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, et al. Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-Out and Rule-In Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2016;134:1532–1541.
6. Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting With Potential Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2016;134:547–564.
7. Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:620–632.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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.
9. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347–1360.
10. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
11. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:1211–1218.
12. Body R, Mueller C, Giannitsis E, et al. The Use of Very Low Concentrations of High-sensitivity Troponin T to Rule Out Acute Myocardial Infarction Using Single Blood Test. *Acad Emerg Med* 2016;23:1004–1013.
13. Chew DP, Zeitz C, Worthley M, et al. Randomized Comparison of High-Sensitivity Troponin Reporting in Undifferentiated Chest Pain Assessment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:542–553.
14. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;207:238–245.
15. Corsini A, Vagnarelli F, Bugani G, et al. Impact of high sensitivity Troponin T on hospital admission, resources utilization and outcomes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:148–157.