

KLINISCHE LES

Diagnostiek van het acuut coronair syndroom

UITDAGING VOOR HUISARTS EN CARDIOLOOG

Robert T.A. Willemsen, Bas L.J.H. Kietselaer, Ron Kusters, Frank Buntinx en Geert Jan Dinant

DAMES EN HEREN,

Als een patiënt klachten heeft van nieuwe of veranderde pijn op de borst is het telkens weer de vraag of de patiënt een acuut coronair syndroom (ACS) heeft of een andere, minder ernstige aandoening. Voor huisartsen is het onderscheid onder andere belangrijk om efficiënt te kunnen verwijzen. In de tweede lijn worden de troponine-bepalingen steeds gevoeliger, maar daardoor geven ze soms ook positieve testuitslagen bij andere oorzaken van cardiale schade dan kransslagaderlijden. Verhoogde troponine-waarden zijn hierdoor moeilijker te interpreteren, terwijl verdere duiding via invasief beeldvormend onderzoek risicovol is. Mogelijk is hierin een rol weggelegd voor non-invasief beeldvormend onderzoek. In deze klinische les illustreren we deze diagnostische dilemma's en evalueren we de huidige diagnostische mogelijkheden.

Patiënt A, een 53-jarige man, is bekend met astma en rookt al geruime tijd (35 pakjaren). Hij bezoekt de huisarts met klachten van druk op de borst, een stram gevoel in de linker arm, kortademigheid, opboeren en moeheid. Deze klachten bestaan sinds 5 dagen. De druk is continu aanwezig en verergert soms, onder andere tijdens zijn werk als schilder. Er zijn geen vegetatieve verschijnselen. Hart- en longauscultatie zijn zonder afwijkingen. De bloeddruk is 145/80 mmHg, de polsfrequentie 70 slagen/min en regelmatig. De huisarts geeft carbasalaatcalcium en verwijst patiënt acuut door wegens verdenking op een ACS. Tijdens het wachten op de ambulance wordt een ecg gemaakt om triage bij een eventueel myocardinfarct met ST-elevatie (STEMI) te bespoedigen. Het ecg toont geen afwijkingen.

Op de Eerste Harthulp is het 'high sensitive'-troponine T (hs-TnT) bij aankomst 9 ng/l (referentiewaarde < 14) en 6 uur later is dit ongewijzigd. Patiënt ervaart geen reactie van de klachten op sublinguaal toegediend nitroglycerine. Wij beschouwen de klachten echter als 'typisch voor een ACS' en patiënt wordt kort opgenomen. Een inspanningsonderzoek is niet-afwijkend. Omdat daarnaast de lage hs-TnT-waarden prognostisch gunstig zijn, duiden wij de klachten tenslotte als 'niet cardiaal bepaald' en zien af van coronaire angiografie (CAG). Patiënt wordt snel klachtenvrij en gaat voor primaire preventie naar de huisarts.

Patiënt B, een 54-jarige man, bezoekt de huisarts in verband met pijn in de linker schouder en hand, die gepaard gaat met nachtelijke tintelingen. Deze klachten bestaan sinds 3 weken. Hij is bekend met schouderklachten en

Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

Afd. Huisartsgeneeskunde: drs. R.T.A. Willemsen, huisarts;

prof.dr. F. Buntinx (huisarts) (tevens: Katholieke Universiteit

Leuven, afd. Huisartsgeneeskunde, Leuven);

prof.dr. G.J. Dinant (huisarts).

Afd. Cardiologie en Radiologie: dr. B.L.J.H. Kietselaer (cardioloog).

Jeroen Bosch Ziekenhuis, afd. Klinische Chemie en Hematologie,

Den Bosch.

Prof.dr. R. Kusters (klinisch chemicus) (tevens: Universiteit Twente,

afd. Technische Geneeskunde, Enschede).

Contactpersoon: drs. R.T.A. Willemsen

(robert.willemsen@maastrichtuniversity.nl).

een cervicale hernia nuclei pulposi (HNP) op niveau C5-6 die 7 jaar geleden conservatief werd behandeld. Hij rookt niet. De klachten vertonen geen relatie met inspanning en patiënt heeft geen pijn op de borst. Het bewegingsonderzoek van de arm is ongestoord. Patiënt heeft drukpijn ventraal op de bovenarm en dorsaal op de hand; er is geen krachtsvermindering. De huisarts stelt de werkdagnose 'brachialgie, mogelijk door een beginnend recidief van HNP', en schrijft pijnstillende medicatie voor. Hij instrueert patiënt om terug te komen als de klachten niet verbeteren.

10 dagen later komt patiënt terug met dezelfde pijn, nu heeft hij ook keelpijn. In verband met halsklachten werd hij 2 jaar eerder op een 'coronary care unit' (CCU) onderzocht, waar deze klachten werden geduid als 'niet cardiaal bepaald'. Bij het lichamelijk onderzoek doet de huisarts geen nieuwe bevindingen. De keelinspectie en auscultatie van het hart zijn zonder afwijkingen. Bloeddruk en pols zijn eveneens niet-afwijkend, patiënt is niet ziek en vertoont geen vegetatieve verschijnselen. De huisarts overweegt een cardiale oorsprong van de klachten, onder meer vanwege de onverklaarde keelpijn, en maakt een ecg, dat geen afwijkingen laat zien. De huisarts besluit patiënt op korte termijn naar de cardioloog te verwijzen. Hij bepaalt tevens op dat moment cito de waarde van het hs-TnT met het idee patiënt meteen te verwijzen bij een eventuele verhoging daarvan. Enkele uren later blijkt de hs-TnT-waarde verhoogd te zijn (29 ng/l), daarom verwijst de huisarts patiënt acuut.

Ook enkele uren later op de CCU is de hs-TnT-waarde nog 29 ng/l. Vanwege het instabiele karakter van de pijn op de borst wordt patiënt opgenomen en hij ondergaat – in studieverband – een cardiale CT-angiografie (CCTA). Een aortadissectie en een longembolie worden hierbij uitgesloten; wel blijkt er een stenose van 90-99% van de rechter coronairarterie (RCA) te bestaan. Daarom krijgt patiënt nog dezelfde dag een CAG, op basis waarvan wordt geschat dat de stenose het middengedeelte van de RCA voor 70-90% afsluit. Wij stellen nu de diagnose 'myocardinfarct zonder ST-elevatie op het ecg' (NSTEMI) vanwege de klachten en de bevindingen bij het CAG. De interventiecardioloog plaatst een 'drug-eluting' stent ter hoogte van deze stenose en patiënt is meteen daarna klachtenvrij. Ook de hs-TnT-waarde normaliseert. Patiënt krijgt medicatie gericht op secundaire preventie voorgeschreven en nitroglycerine sublinguaal zo nodig.

Patiënt C is een 73-jarige vrouw, bekend met hypertensie en diabetes mellitus, waarvoor zij amlodipine 5 mg 1 dd, hydrochloorthiazide 12,5 mg 1 dd en metformine 500 mg 2 dd gebruikt. Patiënte bezoekt de huisarts met pijn in de linker flank die dezelfde dag acuut begonnen is. De klachten bestaan nu 4,5 uur. De pijn heeft zich verspreid

over de gehele flank van de oksel tot de onderste ribben. Er is geen drukpijn en ook geen relatie met inspanning of het gebruik van de bovenste extremiteiten. Ze heeft haar hele leven gerookt.

Hart- en longauscultatie zijn zonder afwijkingen. De bloeddruk is 132/82 mmHg met een regelmatige polsfrequentie van 94 slagen/min. Patiënte heeft geen koorts. De huisarts kent patiënte als iemand die uitsluitend voor haar preventieve controles komt en verder nooit. De huisarts kan de pijn niet duiden als oppervlakkige thoraxwandproblemen. Hij geeft carbasalaatcalcium en verwijst patiënte per ambulance naar de cardioloog vanwege een mogelijk ACS. Het ecg is niet-afwijkend.

Op de Eerste Harthulp blijkt de hs-TnT-waarde verhoogd te zijn (32 ng/l). De klachten verminderen niet door nitroglycerine sublinguaal toe te dienen. Patiënte wordt ter observatie opgenomen. De pijn neemt na een uur af, maar ze krijgt koorts en toenemende malaise. De hs-TnT-waarde blijft bij herhaalde metingen 31 ng/l, de CRP-waarde bedraagt 268 mg/l (referentiewaarde: < 5). Op de thoraxröntgenfoto is een klein infiltraat perifeer in de rechter bovenkwab te zien, daarom wordt patiënte behandeld met intraveneuze antibiotica. 2 dagen later is ze zieker en kortademig, en dan is er op de thoraxröntgenfoto pleuravocht rond de rechter long te zien. Daarop ondergaat ze een ontlastende thoraxdrainage. 12 dagen later verlaat patiënte goed opgeknapt het ziekenhuis.

BESCHOUWING

Wanneer de precieze aard van pijn op de borst duidelijk is – bijvoorbeeld bij een myocardinfarct met of zonder ST-elevaties, stabiele of instabiele angina pectoris, of bij een alternatieve oorzaak –, is een therapeutisch vervolg goed gedefinieerd (tabel 1).^{1-4,5} Daarvóór zijn er enkele dilemma's.

HUISARTS: ACS OF NIET?

Bij enige verdenking op een ACS is verwijzing naar de cardioloog logisch.⁶ Maar voor iedere patiënt met kansslagaderproblematiek ziet de huisarts er vier met soortgelijke klachten door een minder ernstige oorzaak.⁷ De huisarts verwijst desondanks 73% van de patiënten met pijn of druk op de borst.⁷ Efficiënter verwijzen is momenteel niet mogelijk, omdat met anamnese en lichamelijk onderzoek het ACS niet goed kan worden onderscheiden van minder ernstige ziektebeelden.⁸ Een niet-afwijkend ecg sluit een ACS niet uit. Daarnaast kunnen typische en atypische thoracale klachten passen bij een ACS, maar ook bij andere oorzaken, zoals gastro-intestinale of psychogene aandoeningen. Algoritmes zoals de HEART-score ('HEART' staat voor: 'history, ecg, age, risk factors, troponin') en de GRACE-score ('GRACE' staat voor:

TABEL 1 De verschijningsvormen van kransslagaderlijden¹⁻⁴**definities en kenmerken****stabiele angina pectoris (AP)**

- definitie: 'voorspelbare' pijn op de borst die gedurende langere tijd en bij een bepaalde mate van inspanning optreedt;
- oorzaak: myocardischemie door een stabiele stenose in een kransslagader zonder lokale stollingsactiviteit ter plekke, vaak gecompenseerd door collaterale circulatie;
- behandeling: meestal uitsluitend medicamenteus, gericht op secundaire preventie. Invasieve interventie met katheterisatie of stentplaatsing is soms geïndiceerd bij invaliderende klachten of bij een verhoogd risico op overlijden.

acuut coronair syndroom (ACS)

- definitie: de klinische beschrijving van klachten van een patiënt waarbij de verdenking op een cardiaal ischemische oorzaak bestaat. Dit zijn nieuwe klachten of klachten die duidelijk erger zijn dan in een eerdere stabiele fase;
- het onderscheid tussen ACS enerzijds en een andere cardiale of niet-cardiale oorzaak anderzijds kan pas worden gemaakt met behulp van troponine-metingen, tenzij er al eerder ST-elevaties op het ecg te zien zijn. In dat geval is er een STEMI.

Bij een ACS is er sprake van instabiele angina pectoris of van een acuut myocardinfarct.

instabiele angina pectoris (IAP)

- definitie: een nieuwe episode van pijn op de borst die bij een geringere inspanning optreedt dan eerder het geval was;
- oorzaak: meestal door plaqueruptuur in een kransslagader met lokale stollingsactiviteit;
- diagnostiek: IAP is een klinische diagnose, er is myocardischemie, maar de troponine-waarde in veneus bloed is niet verhoogd;
- behandeling: invasieve interventie kan binnen korte tijd noodzakelijk zijn;
- opmerking: met de toenemende gevoeligheid van troponine-bepalingen lijkt de incidentie van IAP af te nemen. Steeds vaker is IAP toe te schrijven aan ofwel een ernstige variant van stabiel kransslagaderlijden met een goede prognose waarbij de troponine-waarde niet is verhoogd, ofwel een myocardinfarct.²

acuut myocardinfarct (AMI)

- definitie: volledige of bijna volledige afsluiting van een kransslagader, meestal door plaqueruptuur of stollingsactiviteit;
- diagnostiek: er is myocardschade met daarbij vrijkomen van troponines. ST-elevaties kunnen optreden (STEMI) of afwezig zijn (NSTEMI);
- behandeling:
 - STEMI: acute CAG, tenzij er contra-indicaties zijn;
 - NSTEMI: CAG binnen 24 h bij hoog-risico-patiënten en anders binnen 72 h;¹
 - percutane katheterinterventie of bypasschirurgie gebeurt vervolgens op basis van de bevindingen bij CAG;
- prognose: NSTEMI heeft geen betere prognose dan STEMI.

STEMI = mvocardinfarct met ST-elevatie; NSTEMI = mvocardinfarct zonder ST-elevaties; CAG = coronaire anGIOgrafie

'global registry of acute coronary events') zijn niet geschikt om een ACS mee uit te sluiten in de eerste lijn. Beide algoritmes zijn gevalideerd in tweedelijns populaties en voor een belangrijk deel gebaseerd op biomarkerbepalingen die bij de huisarts niet beschikbaar zijn.^{3,4} Met behulp van sneltesten voor relevante biomarkers – zoals troponine of 'heart-type fatty acid-binding protein' (H-FABP) – zou de huisarts patiënten mogelijk efficiënter kunnen verwijzen. Een onderzoek naar een H-FABP-sneltest in de huisartspraktijk leidde echter niet tot implementatie van deze test vanwege een tekort schietende negatief voorspellende waarde.⁷ Toekomstig onderzoek is erop gericht deze te verbeteren, want de potentiële kostenbesparing bij effectievere triage is aanzienlijk.⁹ Voor laboratoriumbepalingen van biomarkers waarvoor

geen goede sneltest is, zoals troponine, is in de huisartspraktijk meestal geen plaats vanwege de transport- en bepalingduur. Alleen bij klachten die meerdere dagen bestaan en waarbij getwijfeld wordt aan de urgentie waarmee verwezen moet worden, zou een dergelijke troponine-bepaling waardevol kunnen zijn.

'HIGH SENSITIVE' TROPONINE BIJ DE DIAGNOSTIEK VAN ISCHEMIE

Met de introductie van de huidige vijfde-generatie troponine-testen is de negatief voorspellende waarde hiervan opgelopen tot 98-99%.⁵ Het lijkt hiermee bovendien steeds beter mogelijk cardiale ischemie uit te sluiten binnen 3 h na het ontstaan van de klachten.¹⁰ Voorts geldt dat de diagnose 'instabiele angina pectoris' (IAP) door de toenemende gevoeligheid van 'high sensitive' troponine

LEERPUNTEN

- Het onderscheid tussen een acuut coronair syndroom en minder ernstige oorzaken voor thoracale klachten blijft moeilijk te maken voor de huisarts.
- Een verhoogde troponine-waarde wijst op cardiale schade, maar niet per definitie op een kransslagaderprobleem.
- Bij de interpretatie van verhoogde troponine-waarden is het belangrijk over verschillende metingen in de tijd te beschikken.
- De diagnose 'instabiele angina pectoris' lijkt minder vaak gesteld te worden door steeds gevoeligere troponine-testen.
- Mogelijk komen veiligere alternatieven beschikbaar voor invasieve diagnostiek bij een verdenking op een myocardinfarct.

(hs-Tn)-bepalingen steeds vaker vervangen wordt door de diagnose 'NSTEMI' als de hs-Tn-waarde positief is conform de 'universele definitie van myocardinfarct', of 'stabiel kransslagaderlijden' als de hs-Tn-waarde negatief is.⁵ Een verhoogde hs-Tn-waarde – dat wil zeggen: boven het 99e percentiel van de hs-Tn-waarden in een niet-zieke populatie – wijst op myocardschade; in dit geval is deze waarde zelden fout-positief.

TABEL 2 Universele definitie van myocardinfarct²

criteria

1. klinische tekenen van een myocardinfarct, waaronder:
 - passende symptomen
 - passende afwijkingen op het ecg
 - bewijs voor verlies van contractiel myocardweefsel bij beeldvorming, of
 - een intraluminale trombus tijdens coronaire angiografie
2. daarnaast moet er een waarde van een biomarker – bij voorkeur troponine – zijn gemeten, die hoger is dan het 99e percentiel hiervan in een niet-zieke populatie (voor troponine T: > 14 ng/l). Deze verhoging wordt gemeten op minimaal 1 van 2 meetmomenten met een interval van minimaal 3 h. De opeenvolgende metingen moeten tevens een stijging of daling laten zien.*

* Bij een verhoogde troponine-waarde die niet wordt veroorzaakt door een myocardinfarct, zoals bij een permanent verminderde renale klaring door nierinsufficiëntie, zal een niet-stijgende of niet-dalende, licht verhoogde troponine-waarde worden gemeten op verschillende momenten.

Ischemie is echter niet de enige oorzaak van myocardschade. Talloze aandoeningen leiden immers ook tot myocardschade, zoals pneumonie, pericarditis of linker-ventrikeloverbelasting. Bij de oude generatie troponine-testen bleek bij 30% van de patiënten met een positieve troponine-test toch geen acuut afgesloten bloedvat te vinden.¹¹ Bij de huidige troponine-testen ligt dit percentage waarschijnlijk nog hoger. Daarom is er in de 'derde universele definitie van myocardinfarct' opgenomen dat er sprake is van een AMI wanneer er niet alleen een verhoogde biomarkerwaarde is, maar ook een significante stijging of daling van deze biomarker in de tijd (tabel 2).² Bij een dergelijke stijging wordt een coronaire oorzaak voor de myocardschade namelijk veel aannemelijker. De mate van stijging of daling die wijst op acuut kransslagaderlijden is echter discutabel. Waarschijnlijk is het zo dat in het lage bereik van de troponine-bepalingen een absoluut verschil van 7 ng/l tussen 2 afnames goed differentieert, terwijl bij hogere waarden een relatief verschil van 20% voldoet.¹²

NON-INVASIEF BEELDVORMEND ONDERZOEK?

Met een CT-scan zijn kransslagaderlijden, een aortadissectie en een longembolie uit te sluiten. Een cardiale MRI-scan kan verschillende oorzaken van myocardschade zichtbaar maken, waaronder een infarct, cardiomyopathie en myocarditis. Door de hoge negatief voorspellende waarde van de vijfde-generatie hs-Tn-testen is beeldvorming bij de diagnostiek van het ACS echter vaak onnodig.¹³

Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar de vraag of non-invasief beeldvormend onderzoek de rol van hartkatheterisaties kan overnemen bij patiënten met acute klachten van druk op de borst en een licht verhoogde hs-Tn-waarde, bij wie getwijfeld wordt tussen een ACS en andere oorzaken voor de hs-Tn-stijging.¹⁴ Een bijkomend voordeel van non-invasief beeldvormend onderzoek is dat hiermee ook alternatieve oorzaken van de troponine-stijging zichtbaar kunnen worden.

DIAGNOSTIEK BIJ ONZE PATIËNTEN

Patiënt A had een typisch klachtenpatroon. De huisarts verwees patiënt dus acuut. De voorafkans op een ACS was op dat moment circa 20%. Gezien de duur van de klachten was 1 niet-verhoogde hs-TnT-waarde al voldoende om een ACS uit te sluiten. De prognose is gunstig bij deze uitslag.¹⁵ Daarnaast bleken de klachten zelf-limiterend en was de ergometrie-test niet-afwijkend.

Bij patiënt B had de huisarts een verdenking op kransslagaderlijden. Hij besloot op korte termijn te verwijzen gezien het langdurige bestaan van de klachten. Maar bij gebrek aan een typisch stabiel patroon – zoals toenemende pijn bij inspanning en afname van de pijn in rust

–, bepaalde hij eerst de hs-TnT-waarde om een ACS uit te sluiten. Deze waarde bleek verhoogd en de huisarts verwees onmiddellijk. Omdat de hs-TnT-waarde aanvaardbaar niet veranderde over de tijd, werd vervolgens niet aan de ‘derde universele definitie van het myocardinfarct’ voldaan (zie tabel 2). Anderzijds was er geen alternatieve diagnose die de verhoging van de hs-TnT-waarde verklaarde, zoals een infectie, pericarditis of nierinsufficiëntie. Aanvullende beeldvorming leidde alsnog tot de diagnose NSTEMI. Het subacute beloop heeft er mogelijk toe geleid dat de hs-TnT-waarde een status quo bereikte. Na plaatsing van een stent was patiënt klachtenvrij en daalde de hs-TnT-waarde alsnog. Of bij dergelijke patiënten, met moeilijk te interpreteren troponine-stijgingen en bij wie CCTA geen kransslagaderproblemen laat zien, het doen van een CAG niet meer nodig is, zal uit lopend onderzoek moeten blijken.

Bij sommige patiënten leidt routinematig onderzoek op de SEH al tot een alternatieve diagnose, zoals bij patiënt C. Uit haar ziektegeschiedenis blijkt dat een licht verhoogde hs-TnT-waarde allerminst pathognomonisch is voor een myocardinfarct.

Dames en Heren, aan de hand van 3 ziektegeschiedenissen lieten wij zien dat de diagnostiek van kransslagaderlijden eenduidiger wordt, maar nog enkele knelpunten kent. De huisarts heeft nog steeds behoefte aan snelle

diagnostische mogelijkheden om patiënten zonder een acuut coronair syndroom (ACS) veilig thuis te laten en alleen patiënten die een ACS hebben spoedig te verwijderen. De cardioloog kan de ‘high sensitive’-troponine-waarde bepalen, waarmee deze een ACS binnen 3 uur na presentatie van de patiënt veilig kan uitsluiten. Mede dankzij de diagnostische bijdrage van de hs-TnT-bepaling lijkt de diagnose ‘instabiele angina pectoris’ minder vaak te worden gesteld, omdat deze patiënten vaak – al dan niet ernstig – stabiel kransslagaderlijden hebben of een myocardinfarct. Het nadeel van de grote gevoeligheid van de hs-TnT-bepaling is het toenemende aantal patiënten bij wie lichte verhogingen meetbaar zijn om andere redenen dan een ACS. Niet-invasief beeldvormend onderzoek lijkt van toenemende diagnostische waarde te zijn voor patiënten bij wie de hs-TnT-uitslagen moeilijk te interpreteren zijn.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 29 oktober 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A8078

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8078**

LITERATUUR

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-67.
- Steg PhG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:552-6.
- Rutten FH, Bakx JC, Bruins Slot MHE, et al. NHG-standaard Acuut coronair syndroom. *Huisarts Wet.* 2012;55:564-70.
- Bruins Slot MH, Rutten FH, van der Heijden GJ, et al. Diagnostic value of a heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) bedside test in suspected acute coronary syndrome in primary care. *Int J Cardiol*. 2013;168:1485-9.
- Bruyninckx R, Aertgeerts B, Bruyninckx P, Buntinx F. Signs and symptoms in diagnosing acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: a diagnostic meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2008;58:105-11.
- Incremental value of point of care H-FABP testing in primary care patients suspected of acute coronary syndrome (RAPIDA). www.clinicaltrials.gov; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01826994.
- Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2569-78.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858-67.
- Biener M, Mueller M, Vafaie M, et al. Diagnostic performance of rising, falling, or rising and falling kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in an unselected emergency department population. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:314-22.
- Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.
- Smulders MW, Kietselaer BL, Das M, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging and computed tomography angiography in suspected non-ST-elevation myocardial infarction patients: design and rationale of the CARDIOvascular Magnetic rEsonance imaging and computed Tomography Angiography (CARMENTA) trial. *Am Heart J*. 2013;166:968-75.
- Mingels AM, Joosen IA, Versteyleen MO, et al. High-sensitivity cardiac troponin T: risk stratification tool in patients with symptoms of chest discomfort. *PLoS ONE*. 2012;7:e35059.