

DIAGNOSI DEL DOLORE TORACICO: E SE BASTASSE UN'UNICA DETERMINAZIONE DELLA TROPONINA AD ALTA SENSIBILITÀ?

M. Galvani, E. Conficoni

**U.O.C. Cardiologia, Dipartimento dell'Emergenza,
Ospedale "G.B. Morgagni", Forlì.**

Il dolore toracico rappresenta la seconda causa più frequente di accesso in Pronto Soccorso (PS).

Negli anni, l'approccio conservativo basato sull'osservazione prolungata e sistematica dei pazienti che accedono in PS per dolore toracico, finalizzato al riconoscimento di quelli con Sindrome Coronarica Acuta (SCA), ha indotto a tenere in osservazione un numero di pazienti largamente superiore a quello di coloro che realmente hanno una SCA. Questo ha determinato sia un aumento dei costi che del grado di affollamento del PS, con conseguenze negative per i pazienti¹ e le strutture sanitarie.

La disponibilità (al momento attuale solo in Europa, non ancora negli Stati Uniti) di metodi di misurazione della troponina "ad alta sensibilità" ha consentito di rilevare concentrazioni del biomarcatore anche in soggetti sani asintomatici. Ne deriva che il riscontro di valori di troponina misurabili o aumentati in un paziente con dolore toracico non significa che questo abbia una SCA o che ne sia necessario il ricovero. Al fine di evitare inappropriatelyzza di diagnosi e di gestione, si sta cercando di chiarire quando un aumento dei valori di troponina non è dovuto a SCA e quale sia il modo più efficace di valutazione di questi pazienti. Viceversa, è possibile che pazienti con dolore toracico e livelli non misurabili o "normali" di troponina possano essere rinviati al domicilio con sufficiente sicurezza, almeno quando il profilo di rischio clinico è basso. Non è stato infatti ancora dimostrato se i pazienti dimessi precocemente dal PS abbiano una probabilità di eventi coronarici a breve e lungo termine equiparabile a quella dei pazienti che ricevono uno screening convenzionale.

Inoltre, ad entrambe le strategie (dimissione precoce e osservazione prolungata) frequentemente fa seguito una valutazione diagnostica aggiuntiva costituita da stress test e visite di follow-up. Questo tipo di valutazioni aggiuntive si rende necessario per determinare la reale eziologia del dolore toracico, ovvero se esso sia o non sia di origine cardiaca, e per stratificare il rischio di

eventi del paziente quando questo, pur giudicato ad elevata probabilità di malattia coronarica, ha un profilo di rischio così basso da meritare un accertamento definitivo della patologia coronarica su base di elezione. La tipologia dei test e la tempistica adottata per chiarire la diagnosi hanno inoltre importanti implicazioni in relazione alle esigenze di dimissione precoce del paziente, al fine di tutelarlo dai possibili rischi di una valutazione affrettata o incompleta.

Le troponine “ad elevata sensibilità”

Nel corso degli anni, la precisione analitica dei metodi di misurazione della troponina è progressivamente aumentata, così da consentire la misurazione affidabile (ovvero ottenuta con un coefficiente di variazione della misurazione inferiore al 10%) di minime concentrazioni circolanti del marcatore. Per convenzione sono definite “normali” concentrazioni del biomarcatore inferiori al 99° percentile della distribuzione dei valori misurati in una popolazione di riferimento costituita da soggetti apparentemente sani, esenti da cardiopatia². Questo in quanto i metodi di misurazione della troponina ad elevata sensibilità hanno elevata precisione analitica a minime concentrazioni del marcatore, spesso ampiamente inferiori al 99° percentile della popolazione di riferimento e sempre più frequentemente vicina alla minima concentrazione rilevabile del marcatore (LoD, Limit of Detection).

La percentuale di soggetti sani che mostra concentrazioni misurabili di troponina definisce la sensibilità del test analitico. È stato infatti proposto³ di classificare la sensibilità dei metodi di ultima generazione in quattro livelli a seconda della percentuale di soggetti apparentemente sani in cui è possibile misurare concentrazioni dell’analita, come riportato nella tabella I. Solo i metodi di dosaggio che misurano le concentrazioni di troponina nella maggior parte dei soggetti sani (> 75%) dovrebbero essere definiti di “ultima generazione a più elevata (alta) sensibilità”. Il termine troponina “ultra-sensibile” non dovrebbe pertanto essere usato.

Il significato di queste minime concentrazioni circolanti di troponina in soggetti apparentemente sani è incerto. È noto che le concentrazioni di troponina sono più elevate nei maschi rispetto alle femmine e che aumentano progressivamente con l’età⁴⁻⁸. Ne consegue che il livello corrispondente al 99° percentile varia considerevolmente a seconda delle caratteristiche demografiche della popolazione di riferimento presa in considerazione⁹. L’età media

Tabella I - Classificazione dei metodi di ultima generazione per la determinazione di cTnI e cTnT in relazione alla sensibilità analitica.

<i>Livello</i>	<i>Percentuale di soggetti con valori misurabili < 99° percentile della popolazione di riferimento</i>
Primo (metodi attuali)	< 50
Secondo (prima generazione HS)	da 50 a <75
Terzo (seconda generazione HS)	da 75 a < 95
Quarto (terza generazione HS)	≥ 95

HS: High-Sensitivity, metodi ad alta sensibilità (mod. da Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It’s time to keep a scorecard. Clin Chem 2009; 55:1303-06).

delle popolazioni di riferimento su cui è stato calcolato il 99° percentile varia, a seconda degli studi, da 37⁷ a 59 anni⁸. Per contro, l'età media dei pazienti che si presentano al dipartimento di emergenza per il sintomo "dolore toracico" è maggiore¹⁰⁻¹² e, nella pratica clinica, risulta ancora più elevata.

Se dunque livelli circolanti di troponina possono essere misurati in soggetti apparentemente sani, è evidente che, in soggetti valutati per sospetta SCA, livelli inferiori al limite superiore di riferimento possono riflettere sia i livelli basali di quell'individuo che elevazioni all'interno del limite di riferimento allorché il danno sia insorto da breve tempo. Tale evidenza scientifica scardina il vecchio paradigma secondo il quale, fatta salva l'imprecisione analitica dei metodi in precedenza disponibili, livelli circolanti di troponina indicano la presenza di danno miocardico dal momento che la troponina entra in circolo solo quando si verifica una perdita dell'integrità strutturale del miocita.

Nella tabella II sono riportate le caratteristiche, il limite inferiore di riconoscimento, la precisione analitica ed il 99° percentile della popolazione di riferimento dei metodi di ultima generazione.

L'elevata sensibilità analitica dei metodi di ultima generazione permette anche la valutazione della variabilità biologica dei livelli circolanti di troponina nei soggetti sani¹³ o nei pazienti con cardiomiopatia¹⁴. Di conseguenza, è possibile calcolare il cosiddetto "Reference Change Value" (RCV), che è espressione sia della variabilità biologica che di quella analitica. Per molti metodi i valori di RCV variano in un intervallo compreso tra 40-60% fino a 86%. Di questo bisogna tener conto allorché si debbano interpretare variazioni temporali delle concentrazioni per identificare la presenza di un danno acuto del miocardio. Nei casi di forte sospetto clinico di SCA o di elevata probabilità pre-test di malattia coronarica, è opportuno ripetere la misurazione dopo alcune ore². Questa raccomandazione è da ritenersi sempre valida o esistono pazienti per i quali una singola misurazione della troponina permette, in un contesto clinico appropriato, di escludere l'infarto miocardico in atto o, meglio ancora, di escludere l'evenienza di eventi coronarici maggiori nei giorni e mesi successivi?

Tabella II - Sensibilità analitica, funzionale (10% CV) e 99° percentile di alcuni metodi di ultima generazione per il dosaggio della cTnI e cTnT.

Industria/ Strumento	LoD, ^a ng/L	99° Percentile, ng/L (CV ^b)	Concentrazione con 10% CV ng/L	Residui AA degli epitopi riconosciuti dai MABs di cattura (C) e riconoscimento (R)
hs-cTnI				
Abbott ARCHITECT	1.2	16 (5.6%)	3.0	C: 24-40; R: 41-49
Beckman Access ^c	2-3	8.6 (10%)	8.6	C: 41-49; R: 24-40
Nanosphere MTP ^c	0.2	2.8 (9.5%)	0.5	C: 136-147; R: MAb PA1010
Singulex Erenna ^c	0.09	10.1 (9.0%)	0.88	C: 41-49; R: 27-41
Siemens Vista ^c	0.5	9 (5.0%)	3	C: 30-35; R: 41-56, 171-190
hs-cTnT				
Roche Elecsys ^d	5.0	14 (8%)	13	C: 136-147; D: 125-131

a LoD, Limit of Detection; MTP, MicroTiter Plate; b CV al 99° percentile; c Non ancora disponibile; d Disponibile in tutto il mondo ma non ancora approvata negli USA da FDA; AA = aminoacidi; MABs = anticorpi monoclonali.

Adattata da: Apple FS, and Collinson PO. Clinical Chemistry 2012; 58:1 54-61.

Il contesto clinico

I dati riguardanti l'accuratezza diagnostica del profilo clinico (probabilità di malattia coronarica e rischio della stessa se la SCA è accertata), dell'elettrocardiogramma (ECG) e dei biomarcatori e, conseguentemente, dei protocolli di valutazione del paziente con sospetta SCA, sono basati sui risultati di studi effettuati nei pazienti con dolore toracico. Questo è un punto molto importante da ricordare, dal momento che spesso i pazienti con SCA si presentano con sintomi differenti¹⁵. La prevalenza della SCA nei pazienti che si presentano con dispnea, palpitazioni, sincope, ecc. è ignota, così che gli stessi algoritmi diagnostici che hanno elevata accuratezza diagnostica nel paziente con dolore toracico possono, al contrario, essere di scarsa utilità in pazienti con sintomi diversi dal dolore toracico.

La valutazione clinica del paziente con sospetta SCA comprende la stima di probabilità che il dolore toracico rappresenti un infarto miocardico, la stima di probabilità di malattia coronarica in quel soggetto, e la stima del rischio di eventi coronarici nel caso in cui la SCA venga accertata. Negli anni sono stati proposti diversi approcci basati su questi singoli fattori o su una combinazione di questi. Dato particolarmente importante, è stato asserito sia che la valutazione clinica globale è più efficace quando è soggettiva (ovvero legata al giudizio del medico in funzione anche della possibilità di diagnosi alternative), sia che l'accuratezza diagnostica è migliore quando la stima è oggettiva (ovvero effettuata mediante strumenti dedicati, come i punteggi di rischio ed algoritmi informatizzati). I punteggi di rischio più frequentemente utilizzati a questo scopo sono:

- a. la definizione di probabilità di SCA secondo le Linee Guida ACC/AHA (tab. III)¹⁶, che tuttavia non ha validazione prospettica del suo valore diagnostico e prognostico;
- b. il punteggio di rischio TIMI (TRS)¹⁷ elaborato per i pazienti con SCA senza soprasslivellamento di ST ed in questi validato prognosticamente, mai validato però in pazienti con dolore toracico né dal punto di vista diagnostico che prognostico;
- c. il punteggio di rischio GRACE (GRS)¹⁸ che, analogamente al punteggio di rischio TIMI, è stato sviluppato per stratificare il rischio di eventi ischemici nei pazienti con SCA accertata e non è validato nei pazienti con dolore toracico. L'uso di questo strumento è consigliato nelle Linee Guida ESC 2011 sul trattamento dei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST, per prendere decisioni circa la possibilità di dimettere il paziente a fronte di valori di troponina persistentemente normali.

Il valore della singola misurazione di troponina

L'accuratezza diagnostica della singola misurazione di troponina ad alta sensibilità al fine di escludere l'infarto miocardico in atto è inferiore al 99%, ovvero non è sufficiente nella pratica clinica a evitare che il medico rinvii a domicilio un paziente ad elevato rischio di eventi gravi. Si dice¹⁸ che, allorché il dolore toracico dati >6 ore, il rischio clinico non sia elevato (GRS <140) e sia stata esclusa la presenza di altre gravi patologie, sia possibile dimettere il paziente con elevata sicurezza in presenza di valori di troponina ad alta sensibilità inferiori al limite superiore di riferimento. La sicurezza di un tale com-

Tabella III - Probabilità di cardiopatia ischemica, e quindi di SCA, basata su caratteristiche del dolore toracico, ECG ed anamnesi.

	<i>Probabilità alta</i>	<i>Probabilità intermedia</i>	<i>Probabilità bassa</i>
	<i>Almeno una delle seguenti caratteristiche:</i>	<i>Assenza di fattori di probabilità alta e almeno una delle seguenti caratteristiche:</i>	<i>Assenza di fattori di probabilità alta o intermedia:</i>
<i>Sintomatologia</i>	Angina tipica o "equivalenti anginosi" tipici	Dolore toracico o all'arto superiore sinistro o discomfort	Sintomi probabili per ischemia in assenza di fattori di probabilità intermedia
	Storia di coronaropatia o pregresso infarto miocardico acuto	Età >70 anni Sesso maschile Diabete mellito	Recente uso di cocaina
<i>Esame obiettivo</i>	Ipotensione, diaforesi, edema polmonare o rantoli, soffio da insufficienza mitralica	Malattia vascolare periferica	Dolore che si accentua alla palpazione
<i>ECG</i>	Alterazione transitoria di nuova insorgenza del tratto ST (≥ 0.5 mV) o Inversione delle onde T (≥ 0.2 mV) con sintomi	Alterazioni del tratto ST o dell'onda T non di nuova insorgenza Presenza di onde Q	Onde T appiattite o invertite nelle derivazioni con onda R dominante ECG normale
<i>Marker cardiaci</i>	Aumento dei valori di troponina I, T o CK-MB	Valori nei limiti	Valori nei limiti

Adattata da: Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: diagnosis and management. AHCPR Publication No. 940602.

portamento non è ancora supportata da un'evidenza scientifica sufficiente. In generale, nei pazienti che risultano poi affetti da SCA senza sopraslivellamento del tratto ST risulta spesso difficile definire l'inizio del dolore toracico, dal momento che spesso gli episodi ischemici sono molteplici e talora clinicamente silenti, cosicché l'evoluzione verso la necrosi miocardica è variabile in relazione al loro cumularsi nel tempo. Per tale motivo le Linee Guida italiane sull'uso appropriato della troponina fanno riferimento al tempo 0, ovvero al momento in cui il paziente si presenta al Pronto Soccorso e viene effettuato il primo prelievo di sangue ¹⁹.

Vi sono segnalazioni nella letteratura che la singola misurazione della troponina ad alta sensibilità sia in grado di escludere l'infarto miocardico in atto in pazienti con dolore toracico quando i livelli non risultano misurabili. Il lavoro principale ²⁰ riguarda 703 pazienti con tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi al prelievo in PS di 3.5 ore e di età media di 58 anni. La presenza di infarto miocardico è stata accertata in 183 pazienti (18.5% dei casi), in pre-

senza di un contesto clinico indicativo, sulla base di una successiva elevazione della troponina misurata con il metodo tradizionale secondo la Definizione Universale di Infarto Miocardico²¹. La troponina (troponina T ad alta sensibilità Roche) è risultata non misurabile in 195 pazienti (28% dei casi). La sensibilità del test per l'esclusione dell'infarto miocardico in atto è risultata 100%, anche nei pazienti con sintomi datanti meno di 3 ore. Tra questi pazienti negativi alla valutazione iniziale si è verificato un caso di infarto miocardico (post-procedurale) ed un caso di morte (non-cardiaca) nei 6 mesi successivi. Gli autori concludono che questa strategia basata sul valore iniziale di troponina T ad alta sensibilità (in grado di identificare 1 paziente su 4 come candidato alla dimissione precoce), permette di escludere l'infarto in media con 10 ore in anticipo rispetto alla valutazione tradizionale (basata sulla misurazione del marcatore a 6 e 12 ore), con potenziali importanti riduzioni dei costi e miglioramento dell'appropriatezza delle cure. È evidente che tale interessante approccio, prima di essere utilizzato nella pratica clinica, necessita di validazione prospettica su popolazioni di pazienti ben più ampie di quella qui studiata. In particolare, il numero di soggetti che possono beneficiare della dimissione precoce deve essere confermato in casistiche di età media più vicina a quella della pratica clinica, dal momento che questa strategia è valida se applicabile ad un numero di soggetti sufficientemente elevato. In altri studi, infatti, la percentuale di pazienti con troponina "non misurabile" è risultata inferiore al 5%.

Approcci diagnostici alternativi basati su bio-marcatori

Al fine di aumentare il numero dei pazienti potenzialmente candidabili alla dimissione precoce, sono stati proposti, e sono tuttora oggetto di studio, altri approcci diagnostici volti all'esclusione dell'infarto miocardico in atto e del rischio di gravi eventi ischemici nei 30 giorni successivi, basati sull'integrazione tra profilo di rischio clinico, elettrocardiografico e livelli di bio-marcatori:

1. valore di troponina ad alta sensibilità inferiore al limite superiore di riferimento (99° percentile) in pazienti a basso rischio clinico (ECG negativo per ischemia, score di rischio clinico basso), soprattutto quando il dato della troponina "normale" viene confermato con un prelievo effettuato a distanza di 1-2 ore^{22,23}. Questo approccio, se sarà validato prospetticamente su ampie casistiche, permetterà di escludere rapidamente l'infarto miocardico in una percentuale di soggetti con dolore toracico pari circa al 30-40%.
2. Negatività di un marcatore precoce di "sofferenza cardiaca" come la copeptina in pazienti negativi alla misurazione della troponina e profilo di rischio clinico basso o intermedio. Questo approccio è stato valutato in uno studio clinico prospettico e randomizzato di non-inferiorità²⁴ condotto su 902 pazienti con dolore toracico. La troponina è stata misurata sia con metodi ad alta sensibilità che con metodi convenzionali. L'end-point composto dello studio era l'incidenza di eventi cardiaci gravi a 30 giorni, che è risultato 5.2% nei pazienti valutati secondo il protocollo tradizionale e 5.2% nei pazienti valutati con la copeptina. Il numero non elevato di pazienti arruolati, la non-consecutività dell'arruolamento, l'eterogeneità dei metodi di misurazione della troponina utilizzata, la mancata dimissione precoce di una percentuale non trascurabile di pazienti valutati con la copeptina impediscono di dare valore pratico allo studio medesimo.

Conclusioni

I dati fin qui riportati e le riflessioni che ne derivano portano ad una estrema cautela nel valorizzare l'informazione che deriva dalla misurazione della troponina ad alta sensibilità al momento dell'arrivo del paziente con dolore toracico in PS. È possibile tuttavia affermare che:

1. la troponina ad alta sensibilità può permettere di escludere l'infarto miocardico in atto al momento del ricovero del paziente solo quando i livelli non sono misurabili. Secondo il NICE (National Institute for health and Care Excellence), gli unici metodi ad elevata sensibilità riconosciuti da organismi sanitari per l'impiego nell'esclusione dell'infarto miocardico sono attualmente: Elecsys Troponin T high-sensitive assay (Roche) e ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I assay (Abbott)²⁵. Sono necessari ulteriori studi prima di fornire raccomandazioni al riguardo in grado di guidare la pratica clinica;
2. livelli misurabili di troponina, ma inferiori al 99° percentile della popolazione di riferimento al momento dell'accesso al PS e nelle prime 3 ore, se accompagnati da basso profilo di rischio, ECG negativo per ischemia e successivo approfondimento diagnostico che esclude la presenza di severa e/o estesa coronaropatia, possono permettere la dimissione del paziente. Ancora una volta sono necessari ulteriori studi prima di fornire raccomandazioni al riguardo.

È sempre più necessario, a nostro avviso, un approccio multi-disciplinare al problema "dolore toracico" che tenda a conciliare, sulla base di solide evidenze scientifiche, tuttora mancanti, la necessità del medico di PS di rinviare rapidamente a domicilio pazienti a rischio di eventi veramente basso e quella del cardiologo che ha l'obbligo di diagnosticare l'infarto nel tempo più breve, al fine di iniziare fin da subito i trattamenti adeguati. Di tale approccio, la troponina rappresenta il cardine del confronto tra gli attori coinvolti ma non sostituisce l'attenzione clinica e l'approfondimento diagnostico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Pines JM, Pollack CV Jr., Diercks DB, et al.* The association between emergency department crowding and adverse cardiovascular outcomes in patients with chest pain. *Acad Emerg Med* 2009; 16:617-25
- 2) *Thygesen K, Mair J, E Giannitsis, et al.* How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33:2252-57
- 3) *Apple FS.* A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55:1303-06
- 4) *Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, et al.* Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: Pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:804-808
- 5) *Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K et al.* Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin t assay. *Clin Chem* 2010; 56:254-261
- 6) *Prontera C, Fortunato A, Storti S, et al.* Evaluation of analytical performance of the siemens advia tni ultra immunoassay. *Clin Chem* 2007; 53:1722-23
- 7) *Saenger AK, Beyrau R, Braun S, et al.* Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin t assay. *Clin Chim Acta* 2011; 412:748-754

- 8) *Venge P, Johnston N, Bertil Lindahl, et al.* Normal plasma levels of cardiac troponin i measured by the high-sensitivity cardiac troponin i access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1165-72
- 9) *Clerico A, Giannoni A, Prontera C, et al.* High-sensitivity troponin: A new tool for pathophysiological investigation and clinical practice. *Adv Clin Chem* 2009; 49:1-30
- 10) *Chandra A, Lindsell CJ, Limkakeng A, et al.* Emergency physician high pretest probability for acute coronary syndrome correlates with adverse cardiovascular outcomes. *Acad Emerg Med* 2009; 16:740-748
- 11) *Chang AM, Mumma B, Sease KL, et al.* Gender bias in cardiovascular testing persists after adjustment for presenting characteristics and cardiac risk. *Acad Emerg Med* 2007; 14:599-605
- 12) *Yates RB, Hiestand BC.* Effects of age, race, and sex on door-to-electrocardiogram time in emergency department non-st elevation acute coronary syndrome patients. *J Emerg Med* 2011; 40:123-127
- 13) *Wu AH, Lu QA, Todd J, et al.* Short- and long-term biological variation in cardiac troponin i measured with a high sensitivity assay: Implications for clinical practice. *Clin Chem* 2009; 55:52-58
- 14) *Frankenstein L, Wu AH, Hallermayer K, et al.* Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin t in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem* 2011; 57:1068-71
- 15) *Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al.* Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000; 283:3223-29
- 16) *Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al.* Unstable angina: diagnosis and management. *Circulation* 1994; 90:613-622
- 17) *Antman EM, Cohen M, Peter J, et al.* The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MIA Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA* 2000; 284(7):835-842
- 18) *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, doi:10.1093/eurheartj/ehr236
- 19) *Panteghini M, Dolci A, Galvani M, et al.* Marcatori biochimici di danno miocardico nelle sindromi coronariche acute. Premesse e suggerimenti per l'ottimizzazione del loro impiego nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 1999; 29:810-5
- 20) *Body R, Carley S, McDowell G, et al.* Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1332-9
- 21) *Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Harvey D.* Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-38, doi:10.1093/eurheartj/ehm355
- 22) *Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al.* Validation of High-Sensitivity Troponin I in a 2-Hour Diagnostic Strategy to Assess 30-Day Outcomes in Emergency Department Patients With Possible Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:14
- 23) *Than M, Cullen L, Aldous S, et al.* 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker. The ADAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:23 doi:10.1016/j.jacc.2012.02.035
- 24) *Mockel M, Searle J, Hamm C, et al.* Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu178
- 25) NICE diagnostics guidance 15 www.nice.org.uk/dg15, Issued: October 2014