

RIKTLINJER FÖR ANVÄNDNING AV SIEMENS HÖGKÄNSLIGA TROPONIN I VID HANDLÄGGNING AV PATIENTER MED BRÖSTSMÄRTA

Version 2.1 200917

Författad av:

Arash Mokhtari, Kardiologiska kliniken, SUS Lund

Ulf Ekelund, Akutkliniken, SUS Lund

Ulf Ekström, Klinisk Kemi, SUS Lund



Introduktion

Troponin I och troponin T är proteiner som finns i muskelceller. Vissa isoformer av troponin finns nästan uteslutande i hjärtmuskelceller vilket gör dem lämpliga för diagnostik av hjärtmuskelskada. I Skåne infördes en högkänslig metod för mätning av troponin T (hs-TnT) 2009-2011. Idag finns dessutom flera högkänsliga metoder för mätning av troponin I (hs-TnI). Skåne har nu haft en instrument-upphandling där Siemens fick kontraktet vilket medför att hs-TnT i Skåne ersätts av hs-TnI analyserat på Attelica-instrument. Den nya metoden införs successivt på samtliga laboratorier med början i maj 2020. Syftet med detta dokument är att ge riktlinjer för hur den nya analysen ska tolkas och användas. Nedan syftar ”TnI” endast på Siemens Attelica hs-TnI (inte på andra TnI-analyser) och med ”TnT” avses hs-cTnT.

Siemens Attelica TnI jämfört med TnT

Det finns ett antal skillnader mellan TnI- och TnT-metoderna. Värden som erhålls med de två metoderna ligger inte på samma nivå och någon konversionsfaktor existerar inte. Exempel på skillnader:

- TnI-metoden har svarsområde 3-25000 ng/L (TnT: 5-9999 ng/L).
- Med TnI-metoden erhålles mätvärden vid eller över detektionsgränsen hos en större andel av friska individer jämfört med TnT-metoden. Det är därmed en känsligare metod än TnT.
- Med TnI-metoden kommer vi att använda olika referensvärden för män och kvinnor. Övre referensvärdet för TnI (99:e percentilen) är för män 53 ng/L och för kvinnor 34 ng/L (TnT, utan könssuppdelning: 14 ng/L). Internationella riktlinjer rekommenderar könsspecifika beslutsgränser^{1,2} eftersom man annars eventuellt riskerar underdiagnostik av hjärtinfarkt hos kvinnor.³ Dessa könsspecifika beslutsnivåer för TnI förefaller också prestera väl i diagnostiska studier.^{4,5}
- TnI är mer myokardspecifikt: förhöjda värden av TnT kan orsakas av skelettmuskelpåverkan, men så verkar inte vara fallet med TnI.¹
- Det är mindre vanligt med förhöjd TnI-nivå hos patienter utan hjärtinfarkt jämfört med TnT. I en studie hade ca 40 % av alla patienter som lades in på sjukhus (oavsett diagnos) förhöjd TnT-nivå, men endast ca 8 % förhöjd TnI-nivå.⁶
- Vid hjärtinfarkt ses ibland två toppar i TnT-nivån (den andra vid ca 3 dygn), vilket inte ses med TnI.⁷

Det bör dock påpekas att TnI är klart mindre studerat än TnT. Riktlinjerna i detta dokument baseras på de nu tillgängliga studierna och kommer att uppdateras efter hand.

Principer för tolkning av högkänsligt troponin

Följande punkter är viktiga vid tolkning av alla typer av högkänsliga troponin-analyser, inklusive den nya analysen för TnI:

1. En förhöjd troponinnivå innebär att patienten har *myokardskada*.
2. En förhöjd troponinnivå med signifikant förändring (dynamik) vid upprepade provtagning innebär att patienten har en *akut* myokardskada. Om signifikant dynamik saknas har patienten en *kronisk* myokardskada. Se dock punkt 4 nedan.

3. Hjärtinfarkt innebär definitionsmässigt en akut myokardskada (förhöjd troponinnivå + dynamik) i kombination med antingen symtom, EKG-förändringar eller bilddiagnostiska fynd som talar för myokardiskemi som primär genes.¹
4. Trots ovanstående har en liten andel akuta bröstsmärtepatienter med förhöjd troponinnivå utan dynamik hjärtinfarkt.^{1,8} Detta ses hos patienter som söker sent efter symtomdebut, då troponinnivån ligger nära sitt toppvärde.
5. Troponin är således en markör för *myokardskada* och inte specifikt för hjärtinfarkt. Det finns många orsaker till en förhöjd troponinnivå, och även en förhöjd troponinnivå med dynamik (akut myokardskada) kan bero på andra tillstånd än hjärtinfarkt, t.ex. myokardit eller lungemboli.
6. Som med alla tester ska troponinnivån alltid tolkas i relation till övrig klinisk information, som t.ex. symtom och EKG (före-test sannolikheten).
7. Troponinnivån ska tolkas kvantitativt och inte dikotomt. Man ska således inte tänka på patienter i termerna troponin-positiv vs troponin-negativ, utan bedöma den faktiska nivån. Ju högre troponinnivå, ju troligare att patienten har en hjärtinfarkt.⁹
8. Absoluta kriterier för dynamik (t.ex. en absolut ändring ≥ 12 ng/L) är bättre än relativa kriterier (t.ex. en relativ ändring > 20 %).¹⁰ Absoluta kriterier varierar med specifik troponinanalys och tidsintervall i troponinserien.

Algoritmer med TnI för beslutsstöd

Det finns fyra olika algoritmer med TnI som kan användas som beslutsstöd; ESC 0h/3h, 0h/1h, 0h/2h samt High-STEACS.^{4,11} 0h/1h-algoritmen är utvärderad i två studier med likartade resultat, men den externa valideringsstudien inkluderade endast 406 patienter.^{4,11} Resterande algoritmer stöds bara av en publicerad artikel.^{4,11} Samtliga algoritmer (utom ESC 0h/3h-algoritmen, se nedan) har presterat väl, och förefaller vara säkra.^{4,11}

0h/3h-algoritmen rekommenderas i *Europeiska kardiologförbundets (ESC) riktlinjer* sedan 2011¹² och togs fram via *expert opinion*. Enligt denna algoritm kan man utesluta hjärtinfarkt om patienter har antingen ett TnI ≤ 99 :e percentilen ≥ 6 h efter symtomdebut, eller ett initialt TnI ≤ 99 :e percentilen och där ändringen är < 50 % av övre referensvärdet för analysen vid tre timmar. I den enda studien som utvärderat algoritmen med TnI var det negativt prediktiva värdet (NPV) otillräckligt för att utesluta hjärtinfarkt (NPV 98 %, sensitivitet 91 %).⁴ Liknande resultat har visats med andra troponinanalyser.¹³⁻¹⁵ Denna algoritm, inklusive att skicka hem patienter baserat på enbart ett TnI ≤ 99 :e percentilen taget ≥ 6 h efter symtomdebut, *rekommenderas därmed inte*.

En 0h/1h-algoritm för TnI

I de senaste riktlinjerna från ESC rekommenderas en 0h/1h algoritm.¹⁶ Denna skapades 2012 med TnT,⁹ och 0h/1h TnT-algoritmen har därefter validerats i flera publikationer med goda resultat.¹⁷⁻¹⁹ Beslutsvärden för TnI i denna algoritm har nyligen tagits fram i en studie som också inkluderade en intern validering; NPV för hjärtinfarkt var 99,7 %.¹¹ *Rule-in* i denna algoritm (0h TnI ≥ 120 ng/L) har också validerats i en separat studie, med bra resultat.²⁰

En modifierad 0h/1h-algoritm med TnT som även omfattar anamnes och EKG används nu på flera sjukhus i Skåne och verkar fungera bra. Vår rekommendation bygger därför på denna algoritm tillsammans med värden specifika för TnI, vilket förefaller prestera likvärdigt med TnT-algoritmen.¹¹ Syftet med algoritmen är att identifiera eller utesluta akut koronart

syndrom (AKS), som innefattar icke-ST-höjningsinfarkt eller instabil angina. Algoritmen ska *inte tillämpas på patienter med misstänkt ST-höjningsinfarkt (STEMI)* då denna diagnos inte baseras på biokemiska markörer. Algoritmen presenteras på sidorna nedan.

Algoritmen innefattar således analys av TnI både vid ankomst till akuten (ankomst-TnI eller 0h-TnI) och 1h senare (1h-TnI). För att detta ska fungera behöver provet för 1h TnI tas även om patienten inte hunnit träffa en läkare, och även om svar på 0h TnI ännu inte anlänt. Algoritmen klassificerar därefter patienterna i lågrisk, högrisk och intermediärrisk för AKS. Algoritmen bygger på principerna för troponintolkning ovan, d.v.s. att anamnes och EKG måste vägas in, att TnI ska tolkas kvantitativt och att dynamik bedöms i absoluta tal.

Här följer svar på ett antal vanliga frågor gällande algoritmen, och därefter redovisas den i detalj.

Vilka patienter gäller algoritmen för?

Patienter med primär kontaktorsak bröstsmärta, och som inte har STEMI.

Hur definieras ankomst-TnI (0h-TnI)?

Det första TnI som tas när patienten anländer till akuten

Hur definieras 1h-TnI?

TnI taget 45-90 min från ankomst-TnI.

Hur definieras 2h-TnI?

TnI taget 91-150 min från ankomst-TnI.

Vilka TnI tas rutinmässigt på akutkliniken?

Ankomst-TnI och 1h TnI tas rutinmässigt av sjuksköterska.

Om ytterligare TnI ska tas efter 2 till 6 timmar sker det på läkarordination.

Hur gör man om ankomst-TnI tagits ≤ 2 timmar från symtomdebut?

Ankomst-TnI och 2h-TnI (istället för 1h-TnI) ska då analyseras p.g.a. risk för falskt negativa TnI-resultat i tidigt skede. Ett 2h-TnI ska ordinerars av läkare, och samma kriterier som med 1h TnI används då för att identifiera lågrisk-patienter.

Vad bör man tänka på?

Alla hemolyserade prov bör tas om

Mindre erfarna läkare ska alltid diskutera med teamleader/erfaren kollega innan man skickar hem en bröstsmärtepatient.

Algoritmen är inte till för att ersätta kliniskt resonemang och sunt förnuft. Man kan och bör avvika från rekommendationerna om det behövs, men detta bör då tydligt kunna motiveras.

BRÖSTSMÄRTA

SAMTLIGA 3 KRITERIER SKALL UPPFYLLAS

- 1) Anamnes/status talar INTE starkt för AKS*
OCH
- 2) Inga nyttillkomna tecken på ischemi på EKG**
OCH
- 3) Ett av följande:
 - Ankomst-TnI <3 ng/L
 - Ankomst-TnI <6 ng/L och ökning av TnI taget 1h efter ankomst-TnI <3 ng/L

J A

Ankomst-TnI taget >2h efter symptomdebut

J A

Rekommenderad Handläggning

LÅG RISK för AKS

- Fortsatt utredning för AKS (t.ex. arbetsprov) rekommenderas ej.
- Överväg differentialdiagnoser (t.ex. lungemboli, aortadissektion, pneumothorax).
- Om andra skäl för inläggning saknas kan patienten skickas hem. Ge informationsbroschyr samt informera om att återkomma vid försämring.

NEJ

ENDAST 1 KRITERIUM BEHÖVER UPPFYLLAS

TnI stiger/sjunker med ≥ 12 ng/L från ankomst-TnI till TnI taget 1h senare

ELLER

Ankomst-TnI ≥ 120 ng/L

ELLER

Anamnes/status talar starkt för AKS* OCH TnI >34 ng/L (kvinnor) eller >53 ng/L (män)

ELLER

Crescendo angina eller nydebuterad angina*

ELLER

Nyttillkomna tecken på ischemi på EKG**

J A

Rekommenderad Handläggning

HÖG RISK för AKS

- HIA jour bör kontaktas för diskussion
- Patienten bör oftast läggas in på avdelning
- Ta ytterligare ett TnI 6h efter ankomst-TnI (tas på avdelning)

NEJ

Patienter som varken uppfyller högrisk- eller lågriskkriterier

Rekommenderad Handläggning

INTERMEDIÄR RISK för AKS

- Överväg differentialdiagnoser och fundera över genes till ev förhöjt TnI
- Ta ytterligare ett TnI 3-6h efter ankomst-TnI såvida inte AKS-misstanken avfärdats
- Överväg vidare utredning med tex EKO, och myokardskint eller CT kranskärl (inläggande eller polikliniskt beroende på patient)
- Se PM för vidare information kring rekommenderad handläggning

* Se nästa sida för kriterier

** Se nästa sida för kriterier

*Anamnes/Status

Anamnes som i sig räcker för att patienten ska klassas som **HÖG RISK** (se röd ruta):

- *Crescendo angina*: känd/nydebuterad angina med förvärring av symtom, d.v.s. ökande intensitet, mer lättutlösta episoder, mer frekventa episoder, och/eller tillkomst av vilosmärter.
- *Nydebuterad angina*: Inom de senaste 4 veckorna debut av återkommande bröstsmärteepisoder vid ansträngning som går över vid vila.

I övrigt bör bedömningen av om patientens anamnes/status ska klassas som starkt talande för AKS eller ej baseras på den sammantagna bilden av anamnes/status. Nedanstående kriterier kan användas som stöd.

Exempel på anamnes/status som **ÖKAR** risken för AKS:

- *Smärtutstrålning* till arm/hals, särskilt om utstrålning till båda armar
- *Känd claudicatio eller känd ischemisk hjärtsjukdom*, särskilt om aktuella symtom påminner om tidigare ischemisk smärta
- *Vegetativa symtom* (kallsvettig, blek och påverkad, kräkts), *lågt blodtryck*, eller *rassel* vid lungauskultation (inkompensation)

Exempel på anamnes/status som **MINSKAR** risken för AKS (OBS inget enskilt fynd utesluter AKS):

- Ålder < 40 år
- Smärteepisoder som endast är sekundlånga
- Andningskorrelerad smärta
- Smärta som reproduceras vid palpation
- Smärta endast på en liten punkt

**Ischemiska EKG-förändringar definieras som:

Nyttillkomna/ej tidigare kända:

- ST-sänkningar $\geq 0,5$ mm i 2 närliggande avledningar
- T-negativiseringar ≥ 1 mm i amplitud i 2 närliggande avledningar
- Vänstergrenblock

OBS! Fall med ST-höjningsinfarkt ska inte handläggas enligt denna algoritm

Låg Risk

Bröstsmärtepatienter som uppfyller samtliga 3 kriterier nedan har en låg risk för AKS:

SAMTLIGA 3 KRITERIER SKALL UPPFYLLAS

- 1) Anamnes/status talar INTE starkt för AKS*
OCH
- 2) Inga nytillkomna tecken på ischemi på EKG**
OCH
Ett av följande:
- 3)
 - Ankomst-TnI <3 ng/L
 - Ankomst-TnI <6 ng/L och ökning av TnI taget 1h efter ankomst-TnI <3 ng/L

Vad bör man tänka på?

- På patienter där ankomst-TnI tagits inom 2 h från symtomdebut ska man använda ankomst-TnI och 2h-TnI (istället för 1h-TnI) p.g.a. potentiell risk för falskt negativa TnI i tidigt skede. Ett 2h-TnI ska ordineras av läkaren. Samma kriterier som med 1h-TnI används för att identifiera lågrisk-patienter.
- Alla hemolyserade prov bör tas om.
- Juniora läkare ska alltid diskutera med teamleader/senior kollega innan man skickar hem en bröstsmärtepatient.

Hur ska man handlägga patienten?

- Fortsatt utredning för AKS (t.ex. arbetsprov) rekommenderas ej för denna patientgrupp, då deras risk för att ha AKS är klart < 1 %.
- Överväg viktiga differentialdiagnoser såsom lungemboli, aortadissektion, pneumothorax, perikardit m.m.
- Om andra skäl för inläggning saknas kan patienten skickas hem. Ge patienten informationsblad (finns på akutmottagningen) samt informera om att återkomma vid försämring.

Hög Risk

Bröstsmärtepatienter som uppfyller 1 av nedanstående kriterier har en hög risk för AKS:

ENDAST 1 KRITERIUM BEHÖVER UPPFYLLAS

TnI stiger/sjunker med ≥ 12 ng/L från ankomst-TnI till TnI taget 1h senare

ELLER

Ankomst-TnI ≥ 120 ng/L

ELLER

Anamnes/status talar starkt för AKS* OCH TnI > 34 ng/L (kvinnor) eller > 53 ng/L (män)

ELLER

Crescendo angina eller nydebuterad angina*

ELLER

Nyttillkomna tecken på ischemi på EKG**

Vad bör man tänka på?

- En absolut ändring på ≥ 12 ng/L från ankomst-TnI till prov taget 1h senare kan verka lite, men innebär signifikant dynamik och är ett uttryck för en akut myokardskada.
- Bland patienter som söker en akutmottagning p.g.a. bröstsmärta och som har ett TnI ≥ 120 ng/L har majoriteten AKS.^{11,20}

Hur ska man handlägga patienten?

- Dessa patienter har en hög risk för AKS. HIA-jour eller motsvarande bör kontaktas för diskussion. Detta innebär däremot inte att patienten nödvändigtvis måste läggas in på HIA.
- 1h-TnI ska tas på alla patienter, även om de identifieras som högrisk redan på 0h-TnI. Diagnosen hjärtinfarkt bör inte ställas baserat på ett enda TnI-resultat. Kriterierna ovan är framför allt till för att identifiera högriskpatienter lämpliga för inläggning. En del kommer därmed inte visa sig ha AKS, men grundrisken är så hög att de flesta bör läggas in för utredning och behandling. Ytterligare TnI bör tas på avdelningen 6 h efter ankomst-TnI.
- Det är viktigt att överväga differentialdiagnoser som t.ex. lungemboli, aortadissektion och myokardit.
- Upprepa EKG, särskilt om patienten får nya smärtor. EKG ger endast en ögonblicksbild och förändringar (inkl. ST-höjningar) kan utvecklas under förloppet.
- Ett nyttillkommet vänstergrenblock behöver inte betyda att patientens bröstsmärta är av ischemisk genes. Om misstanke om AKS inte föreligger (anamnes som inte talar för kardiella smärtor i kombination med normala TnI-nivåer) behöver inte vidare utredning nödvändigtvis ske inläggande.

Intermediär Risk

Bröstmärtepatient som varken uppfyller lågrisk- eller högrisk-kriterier klassas som intermediär risk. Dessa patienter utgörs av 4 grupper:

UPPFYLLER INTE HÖG- ELLER LÅGRISKKRITERIER OCH:

Grupp 1: TnI >34 ng/L (kvinnor) eller >53 ng/L (män)
och <120 ng/L

ELLER

Grupp 2: Anamnes/status talar starkt för AKS och
TnI ≤34 ng/L (kvinnor) eller ≤53 ng/L (män)

ELLER

Grupp 3: 1h ändring 3-11 ng/L

ELLER

Grupp 4: TnI 6-34 ng/L (kvinnor) eller 6-53 ng/L (män)

Hur ska man handlägga patienten?

- **Grupp 1** (TnI >34 ng/L (kvinnor) eller >53 ng/L (män) och <120 ng/L):
 - Normalt tas ytterligare ett TnI 3-6h efter ankomst-TnI. Om patienten ändå ska läggas in kan detta prov tas på avdelning.
 - Fundera kring genesen till den förhöjda TnI-nivån och behov av vidare utredning!
 - Man får inte skicka hem patienter enbart p.g.a. att dynamik saknas, utan att ha motiverat hur man tolkar det förhöjda TnI-värdet. Detta innebär inte att man ska lägga in alla med förhöjd TnI-nivå, men vi bedömer att man i samtliga fall ska ha funderat över genes till det förhöjda värdet samt ev. behov av vidare utredning.
 - Vid hjärtinfarkt kan dynamik saknas p.g.a. att TnI-nivån är i platåfas om prover tagits sent efter smärtdebut. Avsaknad av dynamik utesluter därmed inte hjärtinfarkt hos dessa patienter!^{1,8}
 - Möjliga orsaker till en förhöjd TnI-nivå utan dynamik är bl.a. lungemboli, myokardit, aortadissektion, hjärtsvikt, och njursvikt.
 - Sök i Melior efter tidigare TnI-resultat för att se om patienten brukar ligga på samma nivå. OBS! Patienter kan ha en kroniskt förhöjd TnI-nivå p.g.a. t.ex. hjärtsvikt och samtidigt en aktuell instabil angina.
 - Om utredningen av en TnI-stegring utan klar orsak ska ske inläggande eller polikliniskt får individualiseras beroende på patient, klinik, och grad av stegring. Yngre friska individer ska inte ha förhöjda troponinvärden och bör som regel läggas in.

- Utredning som bör övervägas vid oklar TnI-stegring är EKO (en del visar sig ha underliggande strukturell hjärtsjukdom) samt ev. myokardskint, CT kranskärl, eller MR perfusion.
- **Grupp 2** (Anamnes/status talar starkt för AKS och TnI ≤ 34 ng/L [kvinnor] eller ≤ 53 ng/L [män]):
Detta är patienter som inte beskriver en klassisk crescendo angina eller nydebuterad angina, men där anamnesen ändå inger misstanke om AKS. Dessa patienter bör utredas vidare. Om sannolikheten för att patienten har instabil angina bedöms som väldigt hög kan koronarangiografi göras direkt (i samråd med HIA-jour), men i de flesta fall görs myokardskint, CT kranskärl, eller MR perfusion i första hand (arbetsprov endast om dessa undersökningar ej tillgängliga).²¹ Om detta ska göras inneliggande eller påskyndat polikliniskt (inom ett par dagar) får avgöras från fall till fall, och beslutet kan fattas i samråd med patienten.²²
- **Grupp 3** (ändring 3-11 ng/L av TnI taget 1h efter ankomst-TnI):
Ta ytterligare ett TnI 3-6 h efter ankomst-TnI. En del av dessa patienter kommer att uppfylla kriterier för signifikant dynamik på nästa TnI-resultat.
- **Grupp 4** (TnI 6 – 34 ng/L för kvinnor eller 6 – 53 ng/L för män):
Ta ytterligare ett TnI-prov 3 h efter ankomst-TnI. För att utesluta hjärtinfarkt ska både ankomst-TnI och 3h-TnI ligga under övre referensvärdet OCH ökningen från ankomst-TnI till 3h-TnI vara < 3 ng/L.⁴

Referenser

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237-69.
2. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical chemistry* 2018;64:645-55.
3. Shah ASV, Griffiths M, Lee KK, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ* 2015;350.
4. Chapman AR, Fujisawa T, Lee KK, et al. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Heart* 2019;105:616-22.
5. Christenson RH, Duh SH, Apple FA, et al. Pivotal Findings for a High-Sensitivity Cardiac Troponin Assay: Results of the HIGH-US Study. *Clinical biochemistry* 2019.
6. Vestergaard KR, Jespersen CB, Arnadottir A, et al. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease. *International journal of cardiology* 2016;222:819-25.
7. Laugaudin G, Kuster N, Petiton A, et al. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T and I differ in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *European heart journal Acute cardiovascular care* 2016;5:354-63.
8. Bjurman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1231-8.
9. 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;172:1211-8.
10. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
11. 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. *Clinical chemistry* 2018;64:1347-60.
12. 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: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
13. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Circulation* 2017;135:1597-611.
14. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Early Rule-Out Pathways for Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2017;135:1586-96.
15. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, et al. Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction. *Heart* 2016.
16. 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* 2015.
17. Mokhtari A, Borna C, Gilje P, et al. A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-Out and Rule-In of Major Adverse Cardiac Events. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67:1531-40.
18. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016.
19. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2015.
20. Sandoval Y, Nowak R, deFilippi CR, et al. Myocardial Infarction Risk Stratification With a Single Measurement of High-Sensitivity Troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:271-82.
21. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *European Heart Journal* 2018;39:3322-30.
22. Hess EP, Hollander JE, Schaffer JT, et al. Shared decision making in patients with low risk chest pain: prospective randomized pragmatic trial. *BMJ* 2016;355:i6165.