

تست فرا-حساس تروپونین: چالشها و فرصتها برای آزمایشگاهها و پزشکان

دکتر هادی محسنی

امروزه تحولی اساسی در نقش آزمایشگاه در زمینه درمان بیماری های قلبی عروقی حاد و مزمن رخ داده است. بیومارکرهای قلبی اکنون، در تشخیص و درمان بیماری های قلبی حاد نقشی محوری ایفا می کنند. حتی سنجش تروپونین های قلبی T و I (cTnI و cTnT) ابتدا دو بار تعریف سپس در خود تعریف نوین انفارکتوس حاد میوکارد وارد گردیده است؛ و همچنین توسط انجمن کاردیولوژی اروپا به عنوان یک عامل محوری در درمان موارد مشکوک به انفارکتوس حاد میوکارد بدون صعود قطعه (NSTEMI) به رسمیت شناخته شده است.

علت گزینش cTnI و cTnT به جای روش های قلبی این بود که در همان ابتدا نشان داده شد که تقریباً یک سوم بیمارانی که مشکل قلبی عروقی آنها در نهایت چیزی غیر از انفارکتوس حاد میوکارد تشخیص داده می شود یا تشخیص احتمالی آنها آنزیم ناپایدار است، مقادیر قابل سنجشی از تروپونین دارند و این میزان تروپونین با پروگنوز بد همراهی دارد. سنجش تروپونین قلبی هم از نظر تشخیصی و هم اعلام پیش آگهی بر سنجش آنزیم های قلبی برتری داشت، اما درعین حال 10 تا 50 برابر گران تر بود. برای توجیه این هزینه بالا، آزمایش تروپونین، به عنوان « بلیط طلایی » به پزشکان اورژانس و کاردیولوژیست ها « فروخته شد چرا که (ادعا می شد) کاملاً مختص قلب است، تشخیص انفارکتوس حاد را با اعتماد بالا ممکن می سازد و فقط یکبار سنجش آن در فاصله 10 - 12 ساعت از زمان بروز درد قفسه صدری یا پذیرش در بیمارستان کفایت می کند. از آزمایش تروپونین با شور و شوق استقبال گردید و حتی در آن زمان برخی گفتند که دیگر تشخیص بالینی نقش و اهمیت خود را از دست داد و به کناری نهاده شد. در آن موقع روش های سنجش تروپونین غیر حساس بود، میزان آن در افراد سالم و نرمال غیرقابل اندازه گیری بود و محدوده تصمیم گیری برای تطابق با تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت، بهینه شده بود. لذا تقاضا برای تست تروپونین و به کارگیری آن موجه به نظر می رسید. بدین ترتیب دوران تروپونین آغاز شد. بحث هایی درباره تفاوت های نسبی در روش های مختلف ارزیابی جریان داشت اما عمده ترین جدل روی افزایش تروپونین در نارسایی کلیه بود چرا که واقعیت ناراحت کننده این بود که هر دو نوع تروپونین T و I در نارسایی کلیه افزایش نشان می دادند و این میزان افزایش حتی با روش های آن زمان نیز قابل اندازه گیری بود. این نکته نیز مورد غفلت واقع می شد که مرگ ناگهانی قلبی شایع ترین علت مرگ در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه می باشد.

روش های اولیه آزمایش تروپونین ب همروور پیشرفت نمودند و نهایتاً نسل موجود رو شهای فرا-حساس (دارای حساسیت بالا) پدید آمد. روش سنجش فرا-حساس، نوع جدیدی از تروپونین را اندازه گیری نمی کند. تعریف این روش از دیدگاه عمل گرایانه آن است که ضریب تغییر (CV) 10 درصدی، در یک جمعیت مرجع زیر صدک 99 قرار گیرد و همچنین بتواند تروپونین بالاتر از مقادیر تشخیصی را حداقل در % 50 آن جمعیت اندازه گیری کند. ارتقاء روش سنجش تروپونین هم از میل و اراده سازنده ی آن و هم از الزامات برخاسته از بازتعریف انفارکتوس حاد، نشاءت م یگرفت و بازتعریف اولیه صدک 99 را به عنوان حد تصمیم گیری تعیین نموده و توصیه می نمود که این سنجش باید با ضریب تغییر کمتر از % 10 انجام شود. فقط تعریف جهانی بود که افت وخیز (بالا و پایین رفتن) تروپونین را در نظر می گرفت (تغییر دلتا). پیشرفت تدریجی در حساسیت روش های اندازه

گیری تروپونین باعث شده که موارد فراوانی از این وضعیت ها و بیماری ها پیدا شود که در آنها تروپونین بالا رفته اما انفارکتوس حاد میوکارد اتفاق نیفتاده است. مواجهه با چنین شرایطی باعث شده که یک پزشک اورژانس به نام باب جس وقتی بگوید: «وقت یکه روش سنجش تروپونین غیرحساس بود، نتایج حاصله بسیار مفید و راه گشا بودند اما اکنون که روش سنجش آن حساس و بسیار دقیق شده دیگر نتایج حاصله چندان به دردبخور نیستند».

به هر حال باید به خاطر داشت که همواره نشان داده شده است که بالا رفتن تروپونین، صرف نظر از علت آن در روشن کردن پروگنوز نقش دارد. در شرایط حاد با یک پاتولوژی معین، مانند آمبولی ریوی آن دسته از بیماران که تروپونین بالایی دارند، به شکل معناداری، پروگنوزشان بدتر است. همین طور در افراد شدیداً بدحال بستری در ICU بالا بودن تروپونین نشانه وخیم بودن عاقبت بیمار است. این مطلب در مورد بیماری های مزمن هم صدق می کند به طوری که بالا رفتن تروپونین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی یا کلیوی پروگنوز آنان را در طولانی مدت بدتر می کند. در مطالعات جمعیتی افزایش تروپونین به بالای صدک 99 نشان از وجود بیماری های فاقد علامت (ساب کلینیکال) دارد و احتمال خطر را در بلند مدت بالا می برد.

چنین استنباط می شود که استفاده از تست فرا-حساس باعث می گردد تعداد زیادی از افراد با تروپونین بالا تشخیص داده شوند که مشکل آنها اهمیت خاص بالینی ندارد؛ اما نشان داده شده است که این کاهش آستانه تشخیصی می تواند بیماری را نیز کشف کند که در معرض خطر قابل توجه قرار داشته و از درمان سود می برند. اگرچه تعداد کل بیمارانی که مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد تشخیص داده می شوند، چندان بالا نمی رود اما تست فرا-حساس تروپونین تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد در زنان را بهتر می کند. به علاوه غالباً این مسئله مورد غفلت قرار می گیرد که اکثر کسانی که با درد در قفسه سینه مراجعه می نمایند میزان تروپونین شان در حد طبیعی است. اگر میزان تروپونین زیر صدک 99 باشد نشان از پروگنوز خوب دارد و چنانچه بالای صدک 99 باشد خبر از یک بیماری نهفته و زمینه ای می دهد که لزوماً انفارکتوس حاد میوکارد نیست اما همچنان مستلزم ارزیابی مناسب می باشد.

استراتژی هایی برای استفاده از تست های حساس و فرا-حساس تروپونین برای تشخیص افتراقی بیمارانی مبتلا به

درد قفسه سینه

این استراتژی ها را می توان به سه دسته تقسیم کرد:

- 1- استراتژی های مبتنی بر صدک 99
- 2- استراتژی های مبتنی بر اصلاح ضریب خطای تست ها
- 3- استراتژی های مبتنی بر آستانه های جدید تصمیم گیری

استراتژی های متعارف مبتنی بر صدک 99

تصور کلی این است که اکثر پزشکان و آزمایشگاه ها با بازتعریف و تعریف جهانی انفارکتوس میوکارد آشنا و حتی در ارائه آن دخیل هستند. توصیه اولیه NICE (موسسه ملی برتری بالینی انگلستان) مبنی بر انجام یک نوبت تست تروپونین در فاصله زمانی 10 - 12 ساعته از شروع درد قفسه سینه یا پذیرش در بیمارستان الزامات مالی و اجرائی (در فرایند عملی آزمایش) را به دنبال داشت. دستورالعمل های بعدی توصیه می کردند که یک نوبت آزمایش در بدو پذیرش و نوبت دیگر پس از گذشت 9-

6 ساعت انجام شود. مقالات اولیه درباره ی تست های فرا-حساس، دقت تشخیص بسیار خوبی (مساحت زیر منحنی مشخصه عملکرد سیستم یا ROC برابر 0 / 96) را در نمونه های گرفته شده در زمان پذیرش، نشان داد که البته زمان انجام آن ها مستقل از زمان نمونه گیری بود. به هر حال در اینجا اشکالاتی به چشم می خورد، از جمله اینکه در آن زمان، تشخیص ها در صدک 99 موجود، با یک تست فراحساس به عنوان مرجع استاندارد یا حتی یک تست متعارف مقایسه نمی گردید، نمونه ها نیز به صورت درهم گرفته می شد و شامل بیمارانی که MI همراه با صعود قطعه TS داشتند نیز، می گردید (حال آنکه در این دسته از بیماران تست های بیوشیمی از قبیل تروپونین جزو اقدامات ضروری اولیه نیستند). استفاده از نمونه زمان پذیرش و سه ساعت پس از آن، ابتدا توسط ESC (انجمن کاردیولوژی اروپا) توصیه گردید و متعاقباً، به دنبال مشاهده نتایج یک مطالعه مروری مبتنی بر شواهد و صرف هجوئی، توسط NICE هم تأیید گردید. در اینجا نیز اشکالاتی مشاهده می شود. در یک مطالعه دقیق که در یک رشته مشاهدات آینده نگر، تروپونین را به عنوان بخشی از تشخیص مرجع مورد بررسی قرار می داد نشان داده شد که تشخیص MI نهایی با حساسیت % 100 تنها زمانی حاصل می شد که نمونه در فاصله 8 ساعت پس از شروع علائم 6 (ساعت پس از پذیرش بیمار) گرفته می شد. در مطالعه مروری NICE نیز نه تنها صحت تشخیص بلکه مقرون به صرفه بودن نیز مدنظر قرار می گیرد لذا در صورت به کارگیری استراتژی تشخیص سه ساعته سنجش تروپونین به عنوان بخشی از ارزیابی بالینی محسوب می شود. انجام تست های دیگر و یا پذیرش و بستری نمودن بیمار ممکن است علیرغم نرمال بودن تروپونین 3 ساعته ضروری باشد.

استراتژی های پی شتاخته صدک 99

(توضیح مترجم: در این مبحث منظور از دلتا تروپونین، تغییر و افت وخیز آن است که فرمول محاسبه ای خاص خود را دارد). این استراتژی ها توسط جامعه پزشکی اورژانس استرالیا، فعالانه مورد پژوهش قرار گرفته اند. آن ها نشان داده اند که ترکیب کردن روش جداسازی بیماران کم خطر (توسط ارزیابی نظام یافته بالینی یا ابزار نمر هدهی ریسک) با تست تروپونین در زمان پذیرش و دو ساعت بعد از آن، می تواند در رد تشخیص MI بسیار کارساز باشد. در اینجا تأکید نه فقط بر تشخیص MI، بلکه بر شناسایی آن دسته از بیمارانی است که در روزهای آینده در معرض وقوع حوادث قلبی عروقی کمتری قرار دارند و میتوان آنها را با خیال راحت مرخص نمود و امیدوار بود که طی 30 روز بعدی به بیمارستان مراجعه نخواهند کرد. لذا این استراتژی تشخیصی در صد موارد MI را تضمین نمی کند، اما بیمارانی را که احتمال مراجعه مجدد دارند، شناسایی می نماید. هنگامی که این استراتژی با استفاده از تست فرا-حساس (به جای تست حساس متداول) به کار گرفته شود، مطالعه هم گروه می تواند با کارایی تشخیصی یکسان به جمعیت پرخطر نیز گسترش یابد. این محققین بعد ها مطالعه خود را با استفاده از دلتا تروپونین 2 ساعته گسترش داده و نشان دادند که ترکیب تست دلتا تروپونین 2 ساعته با صدک 99، در جمعیت مزبور به عملکرد بهینه تشخیصی منتهی می شود.

استراتژی های مبتنی بر اصلاح خطای تست

این استراتژی ها بر این اساس استوارند که با ترکیب استفاده از دلتا تروپونین و تعیین محدوده تصمیم گیری برای تروپونین در نزدیکی صدک 99 می توان تشخیص آسیب حاد میوکارد را رد یا تأیید نمود. بیماران بر اساس مقدار تروپونین در نمونه زمان پذیرش و یک ساعت پس از آن و محاسبه مقدار دلتا تروپونین در نمونه یک ساعت پس از پذیرش به سه دسته تقسیم می شوند.

در آن دسته از بیماران که تروپونین آن ها زیر صدک 99 یا محدوده ی تصمیم گیری است و هیچ گونه تغییری نیز در دلتا تروپونین آن ها وجود ندارد، انفارکتوس حاد میوکارد AMI رد می شود؛ اما در آنان که میزان تروپونین بالاتر از حد تصمیم گیری همراه با تغییر تروپونین (دلتا) دارند، وجود AMI تأیید می شود؛ اما دو گروه دیگر که یا میزان تروپونین طبیعی همراه با تغییر قابل ملاحظه دلتا تروپونین و یا میزان تروپونین بالا همراه با دلتا تروپونین طبیعی دارند، بینابینی تلقی شده و نیازمند انجام اقدامات تشخیصی بیشتری هستند. مطالعه اولیه از تروپونین T با حد تصمیم گیری 12ng/L و میزان تغییر (دلتا تروپونین 3ng/L) استفاده نموده و مدعی حساسیت (میزان پیشگویی منفی % 100) بود. یک مطالعه دیگر که بعداً توسط چند مؤسسه انجام شد این نتایج را با قدری کاهش در میزان حساسیت، آشکارا تأیید نمود.

مطالعات مشابهی نیز درباره ی تروپونین قلبی ا فراحساس نیز وجود دارد. این یافته ها پتانسیل بالایی برای کاربرد گسترده دارند و در دستورالعمل های جدید ESC نیز گنجانده شده اند. گرچه در بیان به انفارکتوس حاد میوکارد اشاره می شود اما الگوریتم عملاً آسیب حاد میوکارد را رد یا تأیید می کند، نه انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) را و لذا اعتبارسنجی ثانوی ضروری می باشد.

آستانه های نوین تصمیم گیری برای تروپونین قلبی

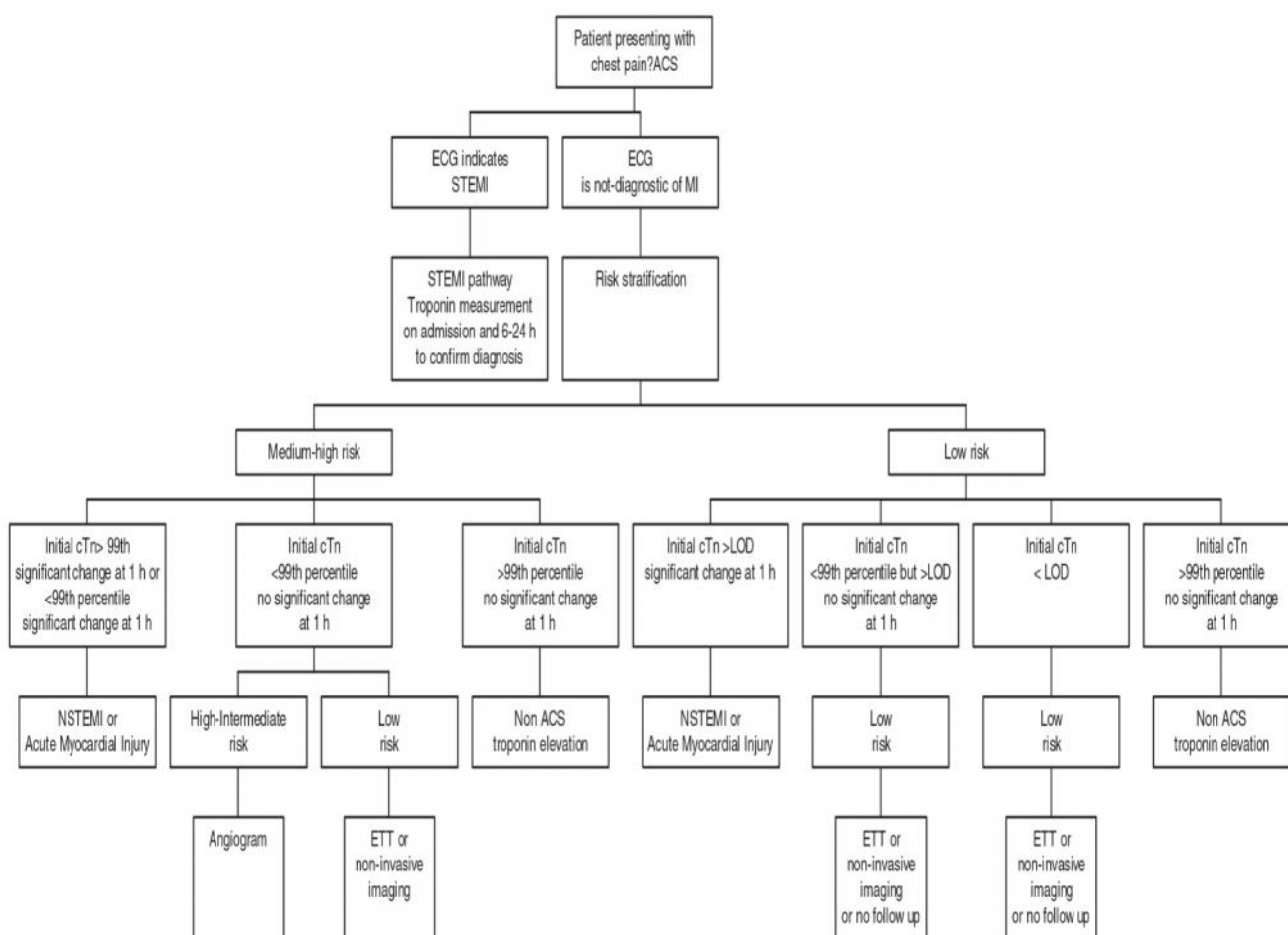
استراتژی های فوق الذکر، همگی استراتژی های مرسوم و متداول می باشند که مبتنی بر تعریف جهانی بوده و رسالت آن ها تشخیصی است اما آستانه های جدید تصمیم گیری بر این اساس بنا شد هاند که به وسیله سطح خاصی از تروپونین ریسک حوادث قلبی را در یک بازه زمانی کوتاه (معمولاً 30 روزه) پیش بینی کنند و لذا روشن کننده پیش آگهی یا پروگنوستیک می باشند و تشخیص محور نیستند (به دیگر سخن هدفشان تشخیص MI نیست بلکه می خواهند پروگنوز بیماری را معین کنند). مقصود این استراتژی ها یافتن حتی، جزئی ترین سطح از تروپونین (معمولاً منطبق بر کمترین حد قابل اندازه گیری) است که فقط در یک نمونه، آن هم نمونه بدو پذیرش، جستجو می شود و بیانگر آسیب وارده به میوکارد می باشد. نشان داده شده که در این رویکرد برای cTnT حساسیت % 8/99 و برای cTnI حساسیت % 9/99 قابل حصول می باشد اما باید به خاطر داشت که این استراتژی هرگز حساسیت % 100 را برآورده نمی کند و میزان قابل قبولی از اشتباه تشخیصی به ناچار رخ می دهد. علاوه بر این، استراتژی مزبور ممکن است درباره بیمارانی که خیلی زود (کمتر از 2 ساعت پس از بروز MI) به بیمارستان مراجعه می کنند چندان کارایی نداشته باشد و استفاده هم زمان از قضاوت بالینی و تفکیک بیماران بر اساس میزان خطر احتمالی ضروری می باشد.

تست فرا-حساس تروپونین برای مدیریت بیمار بیهای مزمن

توانایی تست تروپونین فراحساس برای ارائه اطلاعات پیش آگهی هم در افراد سالم و هم در مبتلایان به بیماری های مزمن کاملاً ثابت و مستند شده است و همان طور که در بالا اشاره شد می تواند مبنای استفاده از این تست در تصمیم گیری درباره بیماران مبتلا به درد حاد قفسه سینه باشد. سؤالی که در اینجا پیش می آید این است که آیا تست تروپونین فراحساس می تواند ابزاری برای پیش تأثیر درمان نیز باشد؟ ابزارهای موجود ارزیابی خطر برای پیشگیری اولیه بیماری های قلبی عروقی کارایی نسبتاً ضعیفی دارند و نشان داده شده که افزودن تست cTnT فرا-حساس، فرآیند ارزیابی خطر را بهبود می بخشد. تحلیل مجموعه ای از نمونه ها در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده و تصادفی که دراصل برای بررسی تأثیر پرواستاتین انجام شده بود، نشان داد

که مقادیر پایین تروپونین فراساس ریسک حوادث قلبی را در زمان پیگیری درمان به خوبی پیش بینی می کرد (ارائه شده توسط Mills در گردهمایی سالانه ESC) به علاوه در بررسی مواردی از درمان های اتفاقی هر جا cTnI پایین می آمد، ریسک نسبت به موارد بالای cTnI، تنزل می یافت. در بیماران مبتلا به نارسائی کلیوی نیز تغییر شیوه درمانی دیالیز، میزان افزایش تروپونین را کنترل می کرد گرچه این یافته ها جذاب به نظر می رسند اما آنچه ذکر شد مواردی از مطالعات مشاهده ای است و قطعاً انجام کارآزمایی های مداخله ای ضروری می باشد، چرا که مشاهده یا پیشگویی خطر به معنی تأثیر یک مداخله نیست. پس نتیجه م یگیریم که استفاده از تست فراساس تروپونین، امکانات قابل توجهی را برای بهبود روش پیگیری بیماران مبتلا به درد قفسه سینه یا انفارکتوس حاد میوکارد فراهم می آورد نمونه ای از یک الگوریتم تشخیصی بر اساس شواهد موجود، در شکل 1 نشان داده شده است.

شکل 1- الگوریتم تشخیصی برای مدیریت سریع درد قفسه سینه با استفاده از سنجش تروپونین فرا -حساس



High-sensitivity troponin measurements: challenges and opportunities for the laboratory and the clinician Paul Collinson *Annals of Clinical Biochemistry* 2016, Vol. 53(2) 191–195

منابع :

1. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–1513.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–2653.
3. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-st-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2007;28: 1598–1660.
4. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina [see comments]. *N Engl J Med* 1992; 327:146–150.
5. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, et al. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina [see comments]. *BMJ* 1996; 313: 262–264.
6. Collinson PO, Hadcocks L, Foo Y, et al. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. *Ann Clin Biochem* 1998; 35(Pt 3): 380–386.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–1305.
8. Apple FS and Collinson PO. analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58: 54–61.
9. Jesse RL. On the relative value of an assay versus that of a test: a history of troponin for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2125–2128.
10. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–217.
11. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995; 273: 1945–1949.

12. Ostermann M, Lo J, Toolan M, et al. A prospective study of the impact of serial troponin measurements on the diagnosis of myocardial infarction and hospital and six-month mortality in patients admitted to ICU with noncardiac diagnoses. *Crit Care* 2014; 18: R62.
13. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242–1249.
14. Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation* 2012; 125: 280–288.
15. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941–2945.
16. Hickman PE, McGill D, Potter JM, et al. Multiple biomarkers including cardiac troponins T and I measured by high-sensitivity assays, as predictors of long-term mortality in patients with chronic renal failure who underwent dialysis. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1601–1606.
17. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, et al. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58: 219–225.
18. Koerbin G, Abhayaratna WP, Potter JM, et al. Effect of population selection on 99th percentile values for a high sensitivity cardiac troponin and T assays. *Clin Biochem* 2013; 46: 1636–1643.
19. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304: 2503–2512.
20. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010; 304: 2494–2502.
21. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J* 2014; 35: 271–281.
22. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011; 305: 1210–1216.
23. Mills NL, Lee KK, McAllister DA, et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study. *BMJ* 2012; 344: e1533.

24. Melberg T, Burman R and Dickstein K. The impact of the 2007 ESCACCAHA- WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2010; 139: 228–233.
25. Shah AS, 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: g7873.
26. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007; 116: e99– e109.
27. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868–877.
28. 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.
29. 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.
30. Myocardial infarction (acute): early rule out using high-sensitivity troponin tests (Elecsys troponin T high-sensitive, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I and AccuTnI3 assays), www.nice.org.uk/guidance/dg15 (2014, accessed 17 November 2015).
31. Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, et al. Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem* 2012; 58: 628–637.
32. Cullen L, Greenslade JH, Than M, et al. The new Vancouver chest pain rule using troponin as the only biomarker: an external validation study. *Am J Emerg Med* 2013; 32: 129–134.
33. Cullen L, Greenslade J, Hammett CJ, et al. Comparison of three risk stratification rules for predicting patients with acute coronary syndrome presenting to an Australian emergency department. *Heart Lung Circ* 2013;22: 844–851.
34. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377: 1077–1084.
35. Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 51–58.

36. 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: 2091–2098.
37. 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: 1242–1249.
38. Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, et al. Delta troponin for the early diagnosis of AMI in emergency patients with chest pain. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2602–2608.
39. 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.
40. 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* 2015; 187: E243–E252.
41. Rubini GM, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and ruleout of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* 2015; 128: 861–870.
42. 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* Epub ahead of print 29 August 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
43. 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: 1332–1339.
44. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h15.
45. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet* Epub ahead of print 7 October 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00391-8.
46. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2011; 123: 1367–1376.
47. Collinson P. The role of cardiac biomarkers in cardiovascular disease risk assessment. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 366–371.

48. Mills. ESC Annual Meeting. *European Heart Journal* 2014; 35(Abstract Supplement): 205.
49. Velasco N, Chamney P, Wabel P, et al. Optimal fluid control can normalize cardiovascular risk markers and limit left ventricular hypertrophy in thrice weekly dialysis patients. *Hemodial Int* 2012; 16: 465–472.
50. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 610–620.