

Cardiaal troponine

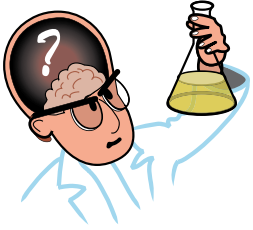
Alma M.A. Mingels, Ton P.M. Gorgels en Marja P. van Dieijen-Visser

ERRATUM

Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5044

Op dit artikel is de volgende verbetering gekomen:

De term 'creatininekinase' is niet correct. Dit moet 'creatinekinase' zijn.



Cardiaal troponine

Alma M.A. Mingels, Ton P.M. Gorgels en Marja P. van Dieijen-Visser

Cardiaal troponine is de enige hartspecifieke biomarker. Het troponinecomplex bestaat uit 3 eiwitten en is onderdeel van het spiercontractiemechanisme; in dit artikel bespreken we de hartspecifieke eiwitten cardiaal troponine T (cTnT) en cardiaal troponine I (cTnI). Bepaling van cardiaal troponine is de gouden standaard voor de diagnostiek van acuut coronair syndroom. Door de introductie van gevoeliger meetmethoden, de zogenoemde 'hoogsensitieve troponineassays', is het mogelijk een myocardinfarct eerder te detecteren of uit te sluiten.

CASUS 1 **Patiënt A**, een 53-jarige man, komt naar de SEH. Hij kreeg 3 h geleden last van een drukkend gevoel op de borst met uitstraling naar beide schouders. 20 jaar geleden heeft hij een voorwandinfarct gehad. Lichamelijk onderzoek laat geen afwijkingen zien. Het ecg toont lichte afwijkingen in het ST-segment.

CASUS 2 **Patiënt B** is een 79-jarige man die op de SEH verschijnt. Hij had 18 h geleden last van pijn op de borst. In de voorgaande weken had hij vaker last van pijnepisodes. Lichamelijk onderzoek is niet-afwijkend en het ecg laat geen ischemische veranderingen zien.

WAT MOET DE DIENSTDOENDE SEH-ARTS DOEN BIJ IEDER VAN DEZE PATIËNTEN? OPTIES:

1. De patiënt opnemen vanwege een vermoeden van een myocardinfarct zonder ST-elevatie (non-STEMI).
2. De troponineconcentratie bepalen. Als deze niet-afwijkend is, dan heeft de patiënt geen myocardinfarct en dient een andere oorzaak voor de klachten te worden overwogen. Als de concentratie verhoogd is, neemt de arts de patiënt op wegens een vermoeden van een non-STEMI.
3. De troponineconcentratie bij binnenkomst bepalen. Als deze niet-afwijkend is, de patiënt 3-6 h ter observatie houden en daarna de concentratie nogmaals bepalen. Als de 2e bepaling niet-afwijkend is, dan heeft de patiënt geen myocardinfarct. Als de 2e concentratie verhoogd is, neemt de arts de patiënt op vanwege een non-STEMI. Ook als de 1e troponineconcentratie verhoogd is, kan een 2e bepaling een stijging laten zien en daarmee een myocardinfarct bevestigen.
4. Idem als optie 3. Daarnaast ook de concentraties van creatininekinase, ASAT en ALAT bepalen.

[▶ Antwoorden en uitleg elders in dit nummer](#)

ANTWOORDEN OP DE LABQUIZ

Eerdere diagnose van hartinfarct met hoogsensitief troponineassay

Alma M.A. Mingels, Ton P.M. Gorgels en Marja P. van Dieijen-Visser

ANTWOORD CASUS 1: OPTIE 2 OF 3

Patiënt A is een 53-jarige man die 's nachts naar de SEH komt. Hij geeft aan dat hij ongeveer 3 h geleden last kreeg van druk op de borst toen hij naar het balkon liep, met uitstraling naar schouders en keel. Na gebruik van een nitroglycerinespray verdwenen de klachten niet volledig. Hij had 20 jaar geleden een voorwandinfarct gehad, waarvoor hij een veneuze graft kreeg. Lichamelijk onderzoek laat een bloeddruk zien van 95/60 mmHg en een regulair hartritme van 50/min. De centraalveneuze druk en het onderzoek van de carotiden, het hart en de longen zijn niet-afwijkend. Er wordt geen enkeloedeem waargenomen. Het ecg toont een sinusritme van 50/min, een concave ST-elevatie in de afleidingen II, III, aVF en licht opgetrokken ST-segmenten in V₂-V₃, een bifasische T in V₂-V₃ en een negatieve T in V₄-V₅. Een 2e meting laat dynamische ST-segmentveranderingen zien.

We meten de concentratie van cardiaal troponine T (cTnT) met de huidige vierdegeneratie-meetmethode. Bij binnenkomst op de SEH is de waarde niet-afwijkend, maar 3 h later is deze wel licht verhoogd (tabel 1). Wanneer we een bepaling in het bloed van de 1e afname doen met de nieuwe hoogsensitieve vijfdegeneratie-assay (hs-cTnT-assay) blijkt echter dat de cTnT-waarde al eerder licht verhoogd was (zie tabel 1). Het bepalen van andere, niet-hartspecifieke markers, zoals creatininekinase en lactaatdehydrogenase, is volgens de richtlijnen overbodig. De patiënt wordt opgenomen met de diagnose 'myocardinfarct zonder ST-elevatie' (non-STEMI). In de ochtend wordt bij coronairangiografie een afgesloten veneuze graft gevonden, maar er wordt geen interventie

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen van patiënt A op verschillende tijdstippen

bepaling	dag 1			dag 2			referentie-waarde
	01:56	04:59	13:42	20:05	06:25	14:30	
cTnT	< 0,01	0,03	0,82	1,34	1,92	1,53	< 0,01 µg/l
hs-cTnT	16	48	918	1319	1973	1702	< 14 ng/l
LD	146	145	320	442	578	546	120-250 U/l
CK	66	111	1472	1900	1808	1131	0-225 U/l
creatinine	75	NB	NB	76	NB	NB	60-115 µmol/l

cTnT = cardiaal troponine T, bepaald met assay van vierde generatie; hs-cTnT = cardiaal troponine T, bepaald met hoogsensitief assay van vijfde generatie; LD = lactaatdehydrogenase; CK = creatininekinase; NB = niet bepaald

verricht. In multidisciplinair verband wordt besloten om patiënt medicamenteus te behandelen. De patiënt wordt in klinisch goede toestand naar huis ontslagen en verder poliklinisch gecontroleerd.

Met de hoogsensitieve methode wordt een verhoogde cTnT-waarde eerder gedetecteerd, waardoor de diagnose ook eerder gesteld kan worden (optie 2). Bij twijfel kan een 2e bepaling worden gedaan (met een hoogsensitief assay al na 3 h). Een gestegen cTnT-waarde bevestigt dan de aanwezigheid van een myocardinfarct (optie 3).

ANTWOORD CASUS 2: OPTIE 3

Patiënt B, een 79-jarige man, komt op de SEH. Hij had 18 h geleden last van pijn op de borst in rust met een uitstraling naar nek; deze klachten hielden de hele nacht aan. In de voorafgaande weken had hij vaker pijnepisodes, naast dyspneu bij inspanning en hevige transpiratie. Bij lichamelijk onderzoek heeft hij een bloeddruk van 177/93 mmHg, een irregulair hartritme van 77/min; de centraalveneuze druk is niet-afwijkend. Onderzoek van de carotiden, het hart en de longen is eveneens niet-afwijkend. Het ecg toont atriumfibrilleren met een ventriculaire frequentie van 79/min en negatieve T-toppen in II, III, aVF en V₄-V₆; deze ecg-afwijkingen waren 4 jaar geleden al vastgesteld en duiden dus niet op recente ischemie.

Maastricht Universitair Medisch Centrum,
Maastricht.

Afd. Klinische chemie: dr.ir. A.M.A. Mingels,
klinisch chemicus in opleiding; prof.dr. M.P. van
Dieijen-Visser, klinisch chemicus.

Afd. Cardiologie: prof.dr. T.P.M. Gorgels,
cardioloog.

Contactpersoon: dr.ir. A.M.A. Mingels
(alma.mingels@mumc.nl).

TABEL 2 Laboratoriumuitslagen van patiënt B op verschillende tijdstippen

bepaling	dag 1		dag 2		referentiewaarde
	13:47	18:05	7:05		
cTnT	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01 µg/l
hs-cTnT	11	12	14		< 14 ng/l
LD	236	202	195		120-250 U/l
CK	72	55	46		0-225 U/l
creatinine	126	NB	NB		60-115 µmol/l

cTnT = cardiaal troponine T, bepaald met assay van vierde generatie; hs-cTnT = cardiaal troponine T, bepaald met hoogsensitief assay van vijfde generatie; LD = lactaatdehydrogenase; CK = creatininekinase; NB = niet bepaald

Tabel 2 geeft de uitslagen weer van het laboratoriumonderzoek. Bij binnenkomst is cTnT < 0,01 µg/l met de vierdegeneratiemethode (referentiewaarde: < 0,01).

Wanneer gemeten wordt met de nieuwe hs-cTnT-assay, is de cTnT-concentratie ook niet verhoogd (11 ng/l; referentiewaarde: < 14). De volgende dag blijft de cTnT-waarde < 0,01 µg/l, maar met de nieuwe hs-cTnT-assay blijkt de waarde licht gestegen. Deze stijging blijft echter binnen de biologische variatie van 58% in 4 h en duidt daarom niet op een myocardinfarct. De patiënt wordt opgenomen vanwege aanwijzingen voor angina pectoris. Omdat aan een myocardinfarct gedacht wordt, wordt de cTnT-waarde herhaald gemeten maar deze blijft niet-afwijkend (optie 3). Er wordt gekozen voor een conservatief medicamenteus beleid en de patiënt wordt poliklinisch gecontroleerd. De oorzaak van de klachten kan niet worden achterhaald, maar de patiënt heeft geen klachten meer.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5044

► **Voor verdieping en achtergronden, zie www.ntvg.nl, zoeken op A5044**

VERDIEPING LABQUIZ

Eerdere diagnose van hartinfarct met hoogsensitief troponineassay

Alma M.A. Mingels, Ton P.M. Gorgels en Marja P. van Dieijen-Visser

ACHTERGROND

De diagnostische afkapwaarde voor cardiaal troponine (cTn) kon tot voor kort niet of met onvoldoende precisie bepaald worden. Recentelijk hebben fabrikanten en onderzoekers verbeterde meetmethoden ontwikkeld, die ook lage concentraties troponine kunnen meten. Sommige van deze hoogsensitieve troponine (hs-cTn)-assays zijn nu commercieel verkrijgbaar.¹ In dit artikel geven wij een overzicht van de laatste inzichten in het gebruik van deze assays en bespreken de voor- en nadelen ervan.

DIAGNOSTIEK VAN ACUUT CORONAIR SYNDROOM

De diagnose 'acuut coronair syndroom' wordt gesteld volgens de recentste internationale richtlijnen uit 2007.² Er dient sprake te zijn van een stijging en/of een daling van de concentratie cTnT of cTnI, waarbij ten minste 1 van deze waarden is gestegen tot boven de bovengrens. Deze bovengrens is het 99e percentiel (P_{99}) van een gezonde controlegroep; met behulp van de hoogsensitieve assays is het sinds kort mogelijk om de waarden binnen deze controlegroep te bepalen.

Een stijging in de troponineconcentratie dient tevens gepaard te gaan met symptomen als pijn op de borst of met afwijkingen op het ecg. Met de huidige vierdegeneratiemethoden is die stijging waar te nemen 6-9 h na het ontstaan van klinische symptomen, maar met de nieuwe hs-cTn-assays van de vijfde generatie is dit al na 2-3 h mogelijk. De hoogste piekconcentratie wordt na 1 dag bereikt; de verhoogde troponinewaarde kan nog 1 week gemeten worden. Als de waarde stabiel blijft maar er wel klinische verdenking op een acuut myocardinfarct is, moet de troponinebepaling herhaald worden.

BEPALING VAN CARDIAAL TROPONINE

De concentratie van de cardiale troponines wordt gemeten met een immunoassay. Hierbij worden antilichamen gebruikt gericht tegen epitopen die uniek zijn voor cTnT of cTnI afkomstig uit de hartspeer. Cardiale troponines zijn de enige biomarkers die volledig hartspecifiek zijn. De cTnT-assay heeft minder dan 0,003% kruisreactiviteit met troponine T uit skeletspier; voor andere abundante serumwitten is een vergelijkbare kruisreactiviteit gevonden.³

De assay voor cTnT is volledig gepatenteerd door 1 fabri-

kant, maar er zijn meer dan 20 cTnI-immunoassays commercieel verkrijgbaar. Door de variatie in cTnI-antilichamen, kalibratoren en controlematerialen waren er voorheen tot wel 20-voudige verschillen in de resultaten van cTnI-assays tussen klinische laboratoria.⁴ Tegenwoordig gebruiken de meeste fabrikanten echter antilichamen gericht tegen het stabiele middengedeelte van het cTnI-eiwit (aminozuren 30-110), waardoor variaties in de meetresultaten sterk gereduceerd zijn.

REFERENTIEWAARDEN, BESLISGRENZEN EN TESTEIGENSCHAPPEN

Met de komst van de hoogsensitieve assays is het voor eerst mogelijk om troponine te detecteren in de bloedcirculatie van gezonde personen en daarmee de bovengrens van de concentraties bij een gezonde controlegroep nauwkeurig vast te stellen. Het blijkt dat de concentraties van cTnT en cTnI bij gezonde personen een typische normale verdeling hebben.^{5,6} Voor de hs-cTnT-assay worden verschillende waarden voor P_{99} gerapporteerd in validatiestudies. Deze variëren tussen 12 en 17 ng/l, afhankelijk van hoe uitvoerig de populatie gescreend is op ziekten.⁷ De handleiding van de hs-cTnT-assay geeft 14 ng/l als bovengrens en deze wordt momenteel door de meeste laboratoria gehanteerd als diagnostische afkapwaarde. Voor cTnI-assays zijn er grotere variaties in P_{99} waargenomen (13-83 ng/l), maar dat komt door het grote aanbod in assays die elk hun eigen kenmerken hebben.⁷

De troponineconcentratie werd tot voor kort uitgedrukt in $\mu\text{g/l}$, maar met de komst van de hoogsensitieve assays wordt steeds meer gekozen voor een 1000 keer lagere eenheid (ng/l).

Mannen hebben een significant hogere troponineconcentratie dan vrouwen.⁵ In sommige studies zijn bovendien iets hogere concentraties gevonden bij toenemende leeftijd. Vooral nog worden geen geslachts- en leeftijdsafhankelijke referentiewaarden gebruikt in de diagnostiek.

De nieuwste assays kunnen de bovengrens bij gezonde personen met voldoende precisie meten: de variatiecoëfficiënt is kleiner dan 10%.¹ Bovendien kunnen hiermee troponineconcentraties worden bepaald bij ten minste de helft van een gezonde populatie. Op dit moment voldoen maar enkele immunoassays aan deze analytische eigenschappen, namelijk de hs-cTnT-assay (vijfde generatie) en

enkele hs-cTnI-assays die voor onderzoeksdoeleinden beschikbaar zijn.^{1,7} Dat neemt niet weg dat klinische studies laten zien dat ook iets minder precieze assays met een variatiecoëfficiënt kleiner dan 20% acceptabel zijn om de diagnose 'acuut coronair syndroom' betrouwbaar te kunnen stellen.^{1,8}

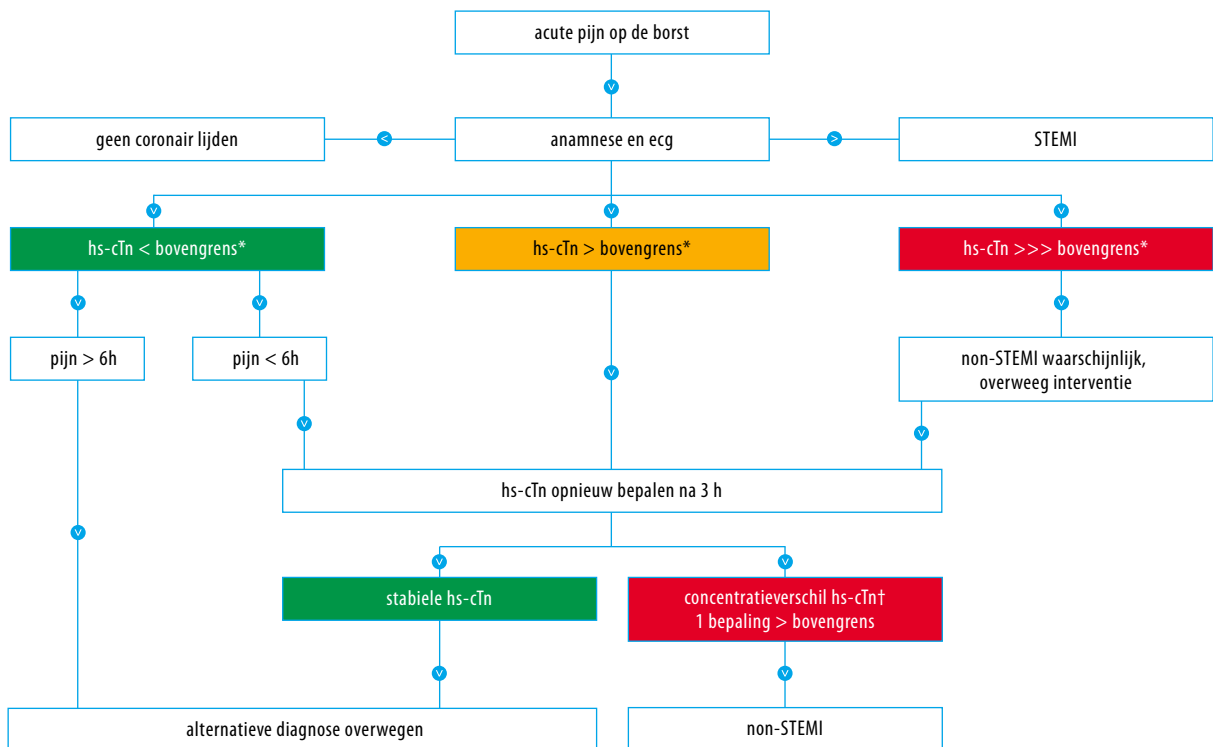
SPECIFICITEIT EN SENSITIVITEIT VAN HOOGSENSITIEVE ASSAYS

Met de verbeterde assays kan de diagnose 'acuut coronair syndroom' inderdaad eerder gesteld worden bij patiënten die met acute pijn op de borst op de SEH verschijnen. Met de cTnT-assay vonden Zwitserse onderzoekers een diagnostische prestatie ('area under the curve', AUC) van 0,76 (95%-BI: 0,64-0,88) bij patiënten die minder dan 3 h na aanvang van de klachten binnenkwamen (n = 718).⁸ Door de nieuwe hs-cTnT-assay te gebruiken nam de AUC significant toe tot 0,92 (95%-BI: 0,87-0,97).⁸ Voor hs-cTnI-assays zijn vergelijkbare resultaten gevonden.⁹ Met een toename in sensitiviteit neemt de specificiteit

echter af. In de studie van de Zwitserse groep was de sensitiviteit bij binnenkomst 83% voor de huidige assay en 95% voor de nieuwe versie, terwijl de specificiteit respectievelijk 93% en 80% was.⁸ Deze hoge sensitiviteit draagt ertoe bij dat de hs-cTn-assays worden gekenmerkt door een perfecte negatief voorspellende waarde van 99-100%, waardoor ze met name geschikt zijn voor het uitsluiten van acuut coronair syndroom bij patiënten met pijn op de borst.

WANNEER IS TROPONINEWAARDE KLINISCH SIGNIFICANT GESTEGEN?

Om de specificiteit voor de diagnose 'acuut coronair syndroom' te vergroten is het belangrijk om de stijging in troponineconcentratie te detecteren. Het is dan van groot belang om (a) het kritisch verschil te bepalen van elk assay en/of (b) het optimale diagnostische concentratieverschil vast te stellen in klinische studies door middel van een 'receiver operating characteristic'(ROC)-analyse.



FIGUUR Beslisboom voor het uitsluiten van acuut coronair syndroom bij patiënten met acute pijn op de borst. Dit is een aanpassing van de richtlijn van de European Society of Cardiology uit 2011.¹⁴

STEMI = myocardinfarct met ST-elevatie; non-STEMI = myocardinfarct zonder ST-elevatie; hs-cTn = troponineconcentratie, bepaald met hoogsensitief troponineassay

* De diagnostische referentiewaarde is gedefinieerd als de bovengrens gemeten bij gezonden personen (P_{99}) en is afhankelijk van de gebruikte assay.

† Het optimale diagnostische concentratieverschil is afhankelijk van de gebruikte assay.

Het kritisch verschil is gebaseerd op de biologische variatie en de analytische variatie zoals gemeten in een gezonde controlegroep. De gemiddelde verandering in cTnT-concentratie gemeten met de hs-cTnT-assay is 58% op een korte termijn van 4 h en 103% op een langere termijn van 8 weken.¹⁰ Op dit moment lijken die variaties kleiner voor cTnI-assays dan voor de hs-cTnT-assay.¹¹ Klinische studies hebben echter aangetoond dat het absolute concentratieverschil (dit is de concentratie van de 2e meting minus die van de 1e meting) een veel betere diagnostische prestatie geeft dan het relatieve concentratieverschil (concentratie van de 2e meting gedeeld door die van de 1e meting).^{12,13} De diagnostische prestatie van de relatieve concentratieverschillen was bovendien niet significant beter dan die van de basale concentraties gemeten bij binnenkomst op de Eerste Harthulp. Voor de hs-cTnT-assay is het optimale absolute en relatieve concentratieverschil over een periode van 6 h respectievelijk 9,2 ng/l (AUC: 0,898) en 40% (AUC: 0,752).¹² Zelfs al 2 h na binnenkomst kan een AUC van 0,98 worden behaald met een optimaal absoluut verschil van 7 ng/l.¹³ Uit deze studies blijkt dat de laatste internationale richtlijnen over enige tijd aangepast kunnen worden zodat een patiënt met pijn op de borst al binnen 2-3 h gediagnosticeerd kan worden (figuur).¹⁴

HEEFT UITSLAG VAN HOOGSENSITIEF ASSAY PROGNOSTISCHE BETEKENIS?

Het blijft een grote uitdaging om personen met een verhoogd cardiaal risico te identificeren. Bekende risicofactoren, zoals hypercholesterolemie en roken, die eventueel zijn samengevoegd in een Framingham- of 'Systematic coronary risk evaluation'(SCORE)-algoritme, voldoen hier maar beperkt aan. De ontwikkeling van de hs-cTn-assays heeft nieuwe hoop gegeven. Grote prospectieve studies laten een duidelijk verband zien tussen hs-cTnT-testwaarden en linkerventrikelhypertrofie, chronisch hartfalen en cardiovasculair overlijden bij ouderen en in een gezonde populatie.^{15,16} Wij hebben daarnaast aange-

toond dat er ook een significant verband bestaat tussen de hs-cTnT-testwaarden en de mate van plaque in de coronaire arteriën bij poliklinische patiënten van de afdeling Cardiologie.¹⁷ Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of de hs-cTnT-assay inderdaad gebruikt kan worden voor het screenen van risicogroepen en van gezonde personen, en of de testuitslag richting kan geven aan de medicamenteuze behandeling van hartpatiënten.

KOSTEN

De Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) heeft het tarief voor de bepaling van de cTn-concentratie in 2012 vastgesteld op € 8,29. Dit tarief is onafhankelijk van het type immunoassay en geldt dus ook voor hs-cTn-assays. Zoals we hiervoor beschreven kan een myocardinfarct met deze hs-cTn-assays eerder worden uitgesloten, waardoor patiënten minder lang op de Eerste Harthulp hoeven te blijven. Dit leidt tot kostenbesparing.

VALKUILEN

Een stijging in de troponineconcentratie is kenmerkend voor een acuut myocardinfarct. Er kunnen echter ook andere mogelijke oorzaken zijn voor een licht verhoogde concentratie.^{2,5} Voorbeelden hiervan zijn hartfalen, myocarditis, sepsis, longembolie, verminderde of afwezige nierfunctie, of extreme inspanning. Bij deze patiënten blijft de troponineconcentratie echter stabiel en zijn er geen andere klinische aanwijzingen voor cardiale ischemie aanwezig.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 juli 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009;55:1303-6.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2173-95.
- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem.* 2010;56:254-61.
- Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem.* 2004;50:327-32.
- Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Diejen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem.* 2009;55:101-8.
- Kavsak PA, MacRae AR, Yerna MJ, Jaffe AS. Analytic and clinical utility of a next-generation, highly sensitive cardiac troponin I assay for early detection of myocardial injury. *Clin Chem.* 2009;55:573-7.
- Cardinaels EP, Mingels AM, Jacobs LH, Meex SJ, Bekers O, van Diejen-Visser MP. A comprehensive review of upper reference limits reported for (high-)sensitivity cardiac troponin assays: the challenges that lie ahead. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:791-806.

- 8 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.
- 9 Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868-77.
- 10 Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM, Jaffe AS. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:1086-90.
- 11 Apple FS, Collinson PO. Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clin Chem*. 2012;58:54-61.
- 12 Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012;58:209-18.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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;304:2494-502.
- 16 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;304:2503-12.
- 17 Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1269-75.