

CHESTPAIN 1.0

Prospectief Cohort onderzoek naar de **HEART-Score** Toegepast in de huisartsenpraktijk bij **PA**tiënten met **pljN** op de borst.



Antony van Beurden
Master Advanced Nursing Practice

CHESTPAIN 1.0

Prospectief Cohort onderzoek naar de **HEART-Score** Toegepast in de huisartsenpraktijk bij **PA**tiënten met **pljN** op de borst.

Auteur:

Antony van Beurden

Student M-ANP

Studentnr: 2044947

antony.vanbeurden@ggdzl.nlMaastricht

06 24860312

Externe begeleider:

Dr. Robert Willemsen

Huisarts

Huisartsenpraktijk Nazareth

robert.willemsen@maastrichtuniversity.nl

Hoofdaanvrager:

Drs. Danielle Bussmann

Medisch Leermeester

GGD Zuid Limburg

danielle.bussmann@ggdzl.nl

0888805000

Thesisbegeleider:

Stephanie von Helden (PhD)

Onderzoeker / Docent

stephanie.lenzen@zuyd.nl

49 178 6365705

Opdrachtgever:

Sandra Mantel

Hoofd staf & ondersteuning Acute zorg

GGD Zuid Limburg

sandra.mantel@ggdzl.nl

0888805000

Lid onderzoeksteam

Kevin Konings MSc.

epidemioloog

GGD Zuid Limburg

kevin.konings@ggdzl.nl

Datum: 15-04-2022



Zuyd
Hogeschool

**ZU
YD**

Voorwoord

Voor u ligt de masterthesis als eindproef van de module kennis en wetenschap voor de opleiding Master Advanced Nursing Practice aan Zuyd Hogeschool. Gedurende het laatste jaar heb ik intensief gewerkt aan mijn onderzoek en heb al mijn nieuwe kennis ten aanzien van het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek in de praktijk kunnen brengen.

De “HEART-score” heeft een grote praktijkrelevantie voor de pre-hospitale zorg waarin ik werkzaam ben. Het past dan ook perfect binnen de visie dat de juiste zorg op de juiste plek geleverd wordt door de juiste zorgverlener.

Mijn onderzoek heeft plaatsgevonden binnen meerdere huisartsenpraktijken in de regio Zuid-Limburg. Ik ben alle huisartsen die patiënten hebben geïnccludeerd erg dankbaar voor hun inzet. In het bijzonder drs. Donna Lenders voor de stageplek gedurende 8 maanden. Daarnaast wil ik dr. Robert Willemsen, huisarts en externe expert, bedanken voor de inspirerende en leerzame overleggen waarin hij mij op een coachende wijze in de juiste richting heeft gestuurd.

Met dit onderzoek wilde ik laten zien dat de HEART-score ook van meerwaarde kan zijn binnen de huisartsenzorg ten aanzien van de risicovoorspelling bij patiënten met pijn op de borst

Een groot woord van dank is voor mijn thesisbegeleider Stephie von Helden voor de prettige samenwerking, ondersteuning en vertrouwen tijdens het onderzoek.

Als laatste wil ik mijn vrouw bedanken voor haar geduld en ondersteuning in deze drukke periode met onze 2 jonge kindjes. Zonder haar had ik nooit genoeg tijd gehad om dit onderzoek tot een goed einde te brengen.

Antony van Beurden (Verpleegkundig Specialist in opleiding)

April 2022

Toelichting op de proeve van bekwaamheid

Pijn op de borst is een veel voorkomende gezondheidsklacht bij patiënten die contact opnemen met de medische hulpdiensten (Hoorweg et al., 2017, p. 1731). Daarnaast is het een veelvoorkomende reden om patiënten door te verwijzen naar het ziekenhuis. Bij patiënten met pijn op de borst bestaat de kans op een myocardinfarct. Echter het merendeel van de patiënten die verwezen zijn worden op de spoedeisende hulp of eerste harthulp ontslagen zonder een cardiale diagnose.

Door het toepassen van de HEART-score kan er mogelijk een vroege risicovoorspelling gedaan worden. Dit zou kunnen betekenen dat de zorg eerder afgeschaald kan worden waardoor patiënten niet doorwezen hoeven te worden. Dit levert naast de onnodige stress voor de patiënt en druk op de acute zorg ook een eventuele kostenbesparing op.

Anderzijds kan de HEART-score mogelijk de hoogrisico patiënten aanwijzen waardoor deze sneller in het juiste behandelcentrum terecht komen.

Het bijgevoegde artikel betreft de masterthesis “Prospectief Cohort onderzoek naar de HEART-Score Toegepast in de huisartsenpraktijk bij PATiënten met pljN op de borst.” (CHESTPAIN 1.0)

Aantal woorden: 4948

Samenvatting

Inleiding: Eerdere studies hebben aangetoond dat de History, ECG, Age, Riskfactors and Troponine (HEART) score veilig toegepast kan worden voor risicovoorspelling door artsen in het ziekenhuis en pre-hospitaal door ambulanceverpleegkundige bij patiënten verdacht van een non ST-Elevatie acuut coronair syndroom (NSTEMI-ACS). Deze studie geeft inzicht in het feit of gebruik van HEART-score door huisartsen veilig is voor het maken van een risicovoorspelling bij patiënten met pijn op de borst (POB).

Methode: In deze prospectieve cohort studie werden 81 door de huisarts verwezen patiënten geïnccludeerd met verdenking NSTEMI-ACS. Van alle geïnccludeerde patiënten werd de HEART-score berekend op basis van de anamnese door de huisarts, het ECG beoordeeld door de onderzoeker en de high sensitive troponine (hs-TnT) vanuit het ziekenhuis. Op basis van de HEART-score werden de patiënten in risicogroepen verdeeld en werd gekeken of er sprake was van een Major Adverse Cardiac Event (MACE) op het moment van verwijzen en binnen de 30 dagen.

Resultaten: 44% van de inclusies was man en de gemiddelde leeftijd was 63. In totaal werden 17 (19.8%) patiënten geclassificeerd als laag, 48 (59.3%) als intermediair en 17 (20.9%) als hoogrisico volgens de HEART-score. MACE binnen 30 dagen ontstond bij 0% (laag), 2.1% (intermediair) en 64.7% (hoog) van de patiënten. In de laag en intermediair risicogroep waren geen overlijdens.

Conclusie: Deze studie geeft duidelijke aanwijzingen dat een pre-hospitale HEART-score, afgenomen door de huisarts bij patiënten verdacht van NSTEMI-ACS accuraat is in het voorspellen van een MACE binnen 30 dagen

Trefwoorden: Pijn op de borst, POB, non-STEMI, ACS, NSTEMI-ACS, risicostratificatie, HEART-score, huisartsenzorg, POC troponine, hs-TnT, pre-hospitaal.

Summary

Introduction: Previous studies have shown that the HEART score can be safely applied for risk stratification by in-hospital and pre-hospital EMS physicians in patients suspected of having a non ST-elevated acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). This study investigates whether the use of HEART score by general practitioner (GPs) for risk stratification is feasible.

Methods: In this prospective cohort study, 81 patients were included who were referred to hospital care by their GPs for suspected NSTEMI-ACS. The HEART-score of all included patients was calculated based on the anamnesis by the general practitioner, the ECG, and the high sensitive troponin from the hospital. Based on the HEART-score, the patients were divided into risk groups and it was checked whether there was a MACE at the time of referral or within 30 days.

Results: 44% were male, mean age was 63. A total of 17 (19.8%) were classified as low, 48 (59.3%) as medium and 17 (20.9%) as high-risk patients. MACE within 30 days developed in 0% (low), 2.1% (mean), and 64.7% (high) of patients. There were no deaths in the low and medium risk group.

Conclusion: This study provides a clear clue that a pre-hospital HEART score, administered by the GPs, in patients suspected of NSTEMI-ACS, is an accurate predictor of MACE within 30 days.

Keywords: Chest pain, non-STEMI, ACS, NSTEMI-ACS, risk stratification, HEART-score, GP care, POC troponin, hs-TnT, pre-hospital.

Inleiding

Acuut myocard infarct (AMI) is bekend als één van de grootste doodsoorzaken wereldwijd (Müller, 2012, p. 3). Bij een AMI is er sprake van een afsluiting in een of meerdere kransslagaderen waardoor de bloedvoorziening naar een deel van de hartspier stopt. Dit geeft doorgaans klachten van pijn op de borst. Indien de verstopping niet snel verholpen wordt zal het getroffen deel van de hartspier afsterven. Patiënten met pijn op de borst nemen vaak contact op met de huisarts. Pijn op de borst kan passen bij verschillende diagnoses, waarvan acuut coronair syndroom (ACS) er slechts één is (Verdon et al., 2008, p. 341). De term ACS omvat zowel AMI als instabiele angina pectoris (IAP) en wordt gebruikt totdat de definitieve diagnose gesteld is. Vooral nog is het lastig om een ACS prehospitaal uit te sluiten, tenzij er op het ECG direct ST-elevaties (en dus een myocardiinfarct) te zien zijn. Bij slechts 5% van alle patiënten met pijn op de borst is alleen op basis van het ECG de diagnose AMI te stellen (Müller, 2012, p. 3). Bij de overige 95% van patiënten met pijn op de borst blijft er ook na het maken van een ECG twijfel bestaan. Een verdenking op een Non ST Elevatie Acuut Coronair Syndroom (NSTEMI) is derhalve een diagnostische uitdaging in de eerste lijn. Hierdoor wordt een substantieel gedeelte van de patiënten met pijn op de borst volgens de NHG standaard M80 acuut coronair syndroom (Rutten et al., 2012, momenteel in herziening) doorverwezen naar de Spoedeisende Hulp (SEH) of de Eerste Hart Hulp (EHH). Daar kan een ACS na onderzoek worden aangetoond of uitgesloten. De NHG standaard M80 geeft namelijk aan dat indien de huisarts een NSTEMI waarschijnlijk acht direct een ambulance gebeld moet worden.

91,6% van deze patiënten heeft pijn op de borst die geen cardiale en spoedeisende oorzaak heeft (Hoorweg et al., 2017, p. 1731). Deze groep draagt mede bij aan de druk op de SEH en EHH. Daarnaast kan het idee van een mogelijk AMI stress opleveren voor de patiënt en loopt de patiënt het risico op complicaties en bijwerkingen door de uitgevoerde testen, zoals het inbrengen van een intraveneuze katheter of het toedienen van medicatie, in het ziekenhuis.

De standaard diagnostiek bij patiënten met acute pijn op de borst bestaat onder andere uit het maken van een 12-afleidingen Electrocardiogram (ECG) en het bepalen van de high sensitive Troponine (hs-TnT) (Roffi et al., 2015, p. 299). Dit laatste gebeurt nu in het ziekenhuis omdat een bepaling van het hs-TnT in de eerste lijn pas binnen enkele uren, afhankelijk van de afnametijd, bekend is omdat het afgenomen bloedmonster vervoerd dient te worden naar het ziekenhuis om bepaald te worden. Bij patiënten die verdacht worden van een ACS is het niet wenselijk om hierop te wachten. Het hs-TnT is een eiwit dat zorgt voor de samentrekking van het hart en komt vrij in het bloed tijdens een hartinfarct.

Door het maken van een pre-hospitale risicovoorspelling kunnen patiënten met een hoogrisico op een ACS eerder geïdentificeerd worden, maar is het ook mogelijk om onnodige klinische diagnostiek te voorkomen voor de patiënten met een laagrisico op een ACS (Van Dongen et al., 2020, p. 223).

De HEART-score

Verschillende hulpmiddelen werden ontwikkeld om een risicovoorspelling te maken voor patiënten met een bewezen NSTEMI-ACS. Dit zijn bijvoorbeeld de Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) score (Antman et al., 2001, p. 17) en de Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score (Granger et al., 2004, p. 13). Deze gevalideerde instrumenten berekenen het risico op sterfte binnen deze groep. Deze worden ook gebruikt bij patiënten die verdacht worden van een NSTEMI-ACS, maar zijn hiervoor oorspronkelijk niet ontwikkeld.

Een in Nederland ontwikkelde score die specifiek kijkt naar patiënten die verdacht worden van een NSTEMI-ACS is de HEART-score (Backus et al., 2008, p. 195, 2010, p. 168).

Op basis van het puntentotaal wordt de patiënt ingedeeld in laagrisico (0-3 punten), intermediair risico (4-6 punten) en hoogrisico (7-10 punten). Meerdere grote gerandomiseerde onderzoeken (Backus et al., 2010, p. 168; Laureano-Phillips et al., 2019, p. 188) tonen aan dat de HEART-score een zeer hoge negatief voorspellende waarde heeft voor het ontwikkelen van een groot cardiaal event op de korte termijn. Deze studies hebben allemaal plaats gevonden in de klinische setting. Recent hebben studies aangetoond dat de HEART-score ook veilig toegepast zou kunnen worden in de pre-hospitale setting van de ambulancezorg (Van Dongen et al., 2020, p. 224). Deze prospectieve cohort studie werd uitgevoerd in drie fases tussen 2011 en 2020 waarbij in de derde fase de HEART-score volledig door de ambulanceverpleegkundige wordt uitgevoerd. Door de pre-hospitale uitvoering van dit onderzoek, weliswaar in een andere setting, kan dit van grote waarde zijn voor de huisartsenzorg.

Recent hebben meerdere onderzoeken aangetoond dat bij patiënten waarbij er een verdenking ACS bestaat, maar geen sprake is van een ST Elevatie Myocard Infarct (STEMI) een veilige risicovoorspelling gemaakt kan worden met deze HEART-score (Ishak et al., 2017, p. 104; Rasmussen et al., 2017, p. 304; Stengaard et al., 2016, p. 357; Tolsma et al., 2017). De HEART-score is een risicoscore en is gebaseerd op het beloop van de klachten, het ECG, de leeftijd, risicofactoren (figuur 1) en een point of care (POC) troponine. Door middel van een optelsom die al deze factoren in acht neemt, wordt de patiënt ingedeeld in respectievelijk een laag, intermediair of hoog risico op ACS (figuur 1).

Uit onderzoek van Van Dongen et al. (2019, p. 876) blijkt dat 25% van alle patiënten die door de ambulance aangeboden worden op de SEH of EHH, volgens de HEART-score, in de laagrisicogroep

vallen. Indien deze patiënten niet gepresenteerd hoeven te worden, kan dit in Nederland een kostenbesparing van €30.438.700 per jaar opleveren. Een door de HEART-score gefaciliteerde triage door de huisarts zou dus eveneens een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan besparing van kosten en onnodige zorg, evenals de onnodige belasting voor de patiënt.

Onderzoek van Hoorweg et al. (2017) liet zien dat in Nederland jaarlijks 863.100 consulten bij de huisarts gaan over pijn op de borst. 122.560 (14.2%) van deze patiënten werd verwezen naar de EHH om een NSTEMI-ACS uit te sluiten. Deze aantallen maakt het interessant en zinvol om onderzoek te doen naar HEART-score binnen de huisartsenzorg.

HEART

HEART score for chest pain patients

History (Anamnesis)	Highly suspicious	2	
	Moderately suspicious	1	
	Slightly suspicious	0	
ECG	Significant ST-deviation	2	
	Non-specific repolarisation disturbance / LBBB / PM	1	
	Normal	0	
Age	≥ 65 years	2	
	45 – 65 years	1	
	≤ 45 years	0	
Risk factors	≥ 3 risk factors or history of atherosclerotic disease	2	
	1 or 2 risk factors	1	
	No risk factors known	0	
Troponin	≥ 3x normal limit	2	
	1-3x normal limit	1	
	≤ normal limit	0	
Total			

Risk factors for atherosclerotic disease:

Hypercholesterolemia	Cigarette smoking
Hypertension	Positive family history
Diabetes Mellitus	Obesity (BMI>30)

Figuur 1: De originele HEART-score (Backus, 2019)

Doelstelling:

Met deze studie wilde men inzicht krijgen of het toepassen van de HEART-score binnen de huisartsenzorg, net als in de klinische setting en de ambulancezorg, kan leiden tot een nauwkeurigere risicovoorspelling in vergelijking met de huidige diagnostische standaard bij ACS, namelijk: NHG standaard M80 Acut coronair syndroom (Rutten et al., 2012, momenteel in herziening).

Onderzoeksvraag:

Leidt de toepassing van de HEART-score tot een meer accurate voorspelling van een MACE bij patiënten met pijn op de borst die zich presenteren bij de huisarts?

Deelvraag 1: Hoeveel van de door de huisarts verwezen patiënten met pijn op de borst worden door de HEART-score als laag risico geclassificeerd?

Deelvraag 2: Hoeveel patiënten die door de HEART-score als laagrisico werden geclassificeerd kregen alsnog een MACE 30 dagen na presentatie bij de huisarts?

Hypothese: Door het toepassen van de HEART-score in de huisartsenpraktijk kan een betere risicovoorspelling gemaakt worden bij patiënten met pijn op de borst dan in de huidige situatie, met als mogelijk gevolg dat overbodige bezoeken aan de SEH of EHH voorkomen kunnen worden.

Primair eindpunt: Het primaire eindpunt voor deze studie is het al dan niet ontwikkelen van een MACE binnen 30 dagen nadat de patiënt zich bij de huisarts heeft gepresenteerd met pijn op de borst. Een MACE wordt in deze studie omschreven als een acuut myocardi infarct (AMI) of een cardiale interventie (Percutane Coronair Interventie - PCI) of cardiale chirurgie ten behoeve van coronair omleidingen (coronary artery bypass graft – CABG).

Methode

Design

Dit onderzoek is een prospectieve cohortstudie. Er werd voor dit design gekozen om patiënten vanaf het ontstaan van de klacht (pijn op de borst) op te volgen in de tijd om zo de patiënten die de uitkomstmaat ontwikkelen te identificeren. Prospectief cohort onderzoek is hiervoor de gouden standaard (Thiese, 2014). Het gekozen onderzoeksdesign maakte het mogelijk om precies die data te verzamelen die nodig was voor dit onderzoek en daarmee was de kans op missing data het kleinst.

In onderstaande flowchart (figuur 2) worden de belangrijkste kenmerken van de studie schematisch weergegeven.

Deelnemers en onderzoekspopulatie

81 opeenvolgende patiënten van Huisartsenpraktijk Medisch Centrum West Kerkrade, Huisartsenpraktijk Dr. Van Kleef, Huisartsenpraktijk Nazareth, Gezondheidscentrum Terwinselen, Medisch Centrum (MC) Bekkerweg, Gezondheidscentrum Heer, Huisartsenmaatschap Bocholtz, Huisartsenpraktijk Simpelveld en Huisartsenpraktijk Heerlen Noord werden geïncludeerd. Deze negen huisartsenpraktijken vallen in Nederland onder de eerstelijnszorg en werden geworven vanuit netwerk van de onderzoeker en doormiddel van het sneeuwbal effect.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Leeftijd ≥ 18 jaar	ST elevatie op het 12 afleidingen ECG
Patiënten met een verdenking NSTEMI-ACS waarbij de huisarts een verwijzing naar de SEH of EHH nodig acht	Verdenking op een andere acuut levensbedreigende aandoening
Patiënten moeten in staat zijn het informed consent te begrijpen en te ondertekenen	Patiënten met terminale nierinsufficiëntie (eGFR <15 of dialyse), dit kan ook later blijken tijdens lab controle in ziekenhuis
	Communicatieproblemen (taalbarrière / cognitieve stoornissen / verlaagde EMV)

Samplesize

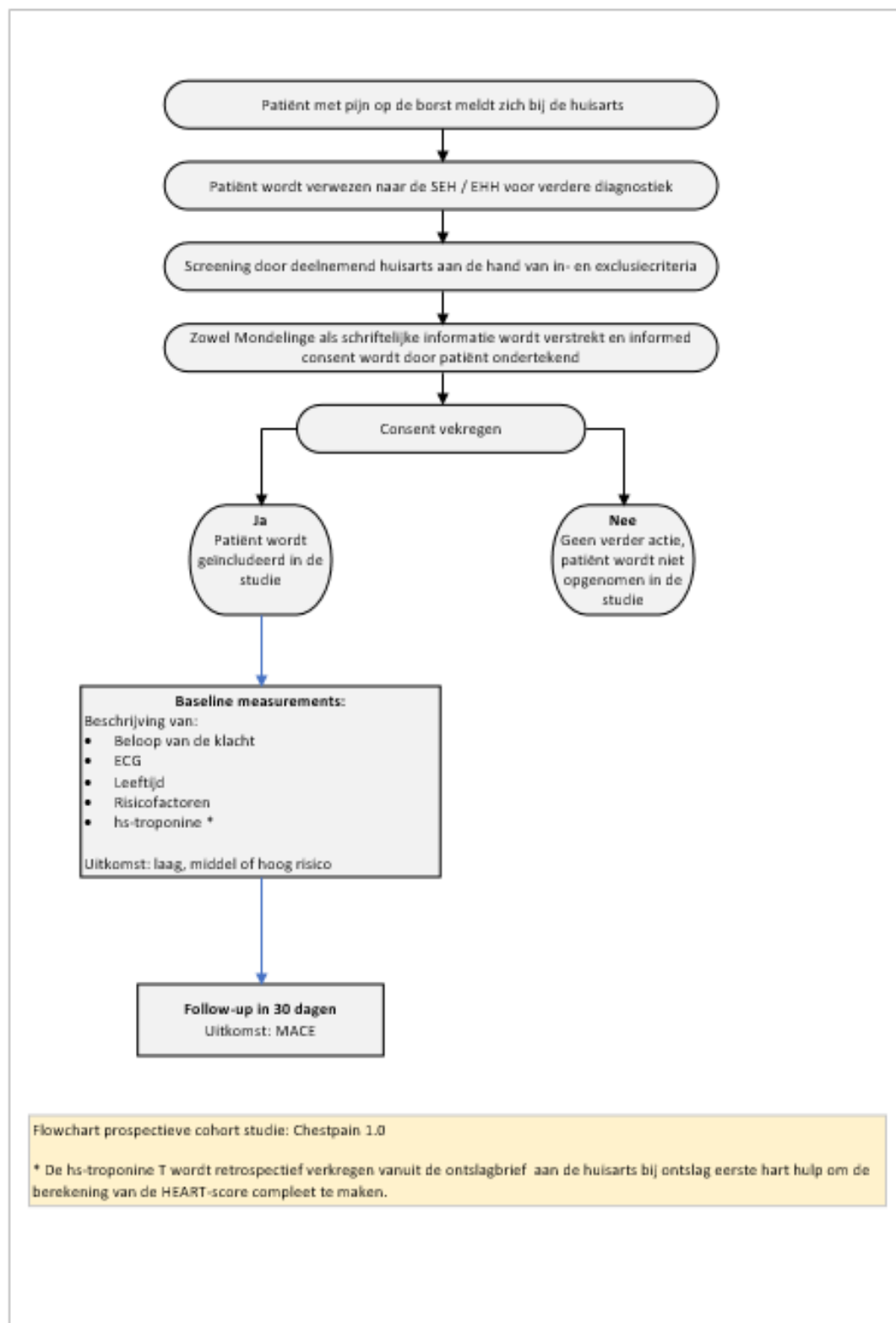
Op basis van recent onderzoek (Ishak et al., 2017, p. 104) blijkt dat van de pre-hospitale patiënten in de ambulance 36% een lage HEART score hadden. De overige 64% scoort een HEART score die hoger is dan drie. In de laag risico categorie ontwikkelde 0% van de patiënten een MACE. In de overige groep was dit bij 29% het geval. Een andere validatiestudie van de HEART-score (Backus et al., 2013, p. 2155) laat zien dat in de laag risico groep 1,7% alsnog een MACE ontwikkeld. Op basis van deze gegevens is met behulp

van een samplesize calculator (Senyak, 2021) het beoogde aantal proefpersonen berekend. Met een power van 80 en een two-tailed type 1 error van 5% komt het totale aantal benodigde proefpersonen na continue correctie uit op **N=78**.

Procedure en dataverzameling

De anamnese en het lichamelijk onderzoek werden uitgevoerd door de huisarts en eventueel aanvullende diagnostiek zoals een ECG werd volgens de geldende richtlijnen, namelijk; NHG standaard M80 Acut coronair syndroom (Rutten et al., 2012, momenteel in herziening) aangevraagd. Als de huisarts ervoor koos om de patiënt te verwijzen naar de tweede lijn voor verdere diagnostiek en voldaan werd aan de in- en exclusie criteria werd de patiënt na het verkrijgen van een informed consent geïncludeerd.

Variabelen History (H) en Riskfactors (R) van de HEART-score werden door de huisarts op het daarvoor ontwikkelde studieformulier genoteerd. Deze formulieren werden door de onderzoeker verzameld en verwerkt. Met de verkregen initiële hs-TnT waarde uit de ontslagbrief van het ziekenhuis kon de HEART-score compleet gemaakt worden. De ontslagbrief werd door de huisarts aan de onderzoeker verstrekt. De ECG's werden alle beoordeeld door de onderzoeker volgens de 10⁺ methode voor huisartsen (Konings & Willemsen, 2016). Door deze methode te volgen werden alle ECG's op dezelfde wijze beoordeeld. Na 30 dagen follow-up werd het al dan niet ontstaan van MACE gecontroleerd door de onderzoeker in het patiëntendossier van de huisarts.



Figuur 2: Flowchart CHESTPAIN 1.0

Data-analyse

Voor alle analyses werd het programma Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versie 28 gebruikt. In dit onderzoek werd beschrijvende statistiek toegepast. Alle data werden getoond middels frequenties en procenten. Om deze informatie nauwkeurig aan de orde te stellen werd gebruik gemaakt van eenvoudige frequentietabellen en kruistabellen (De Jong et al., 2016).

Medisch ethische aspecten

Alle geïnccludeerde patiënten werden gecodeerd. Herleidbare en gecodeerde onderzoekgegevens worden bewaard in aparte versleutelde mappen op een beveiligde server van de GGD Zuid-Limburg die voldoet aan alle eisen zoals gesteld in de AVG en WGBO. De brondocumenten worden bewaard in een afsluitbare kast waarvan alleen de onderzoeker de code heeft en daarmee als enige toegang heeft tot de gegevens. De onderzoekgegevens zullen 15 jaar bewaard worden.

De onderzoeker heeft als enige inzage in deze gegevens van de patiënt. De onderzoeker heeft alleen toegang tot de voor het onderzoek relevante gegevens die door de huisarts verstrekt zijn. Het overige deel van het patiëntendossier blijft hierdoor afgeschermd voor de onderzoeker. Tijdens en na dit onderzoek werden geen gegevens gedeeld met derden. Alle gegevens die gebruikt werden voor deze studie zijn op geen enkele wijze te herleiden naar de persoon in kwestie.

In afwachting van de Ambulance werd het informed consent door de huisarts verkregen en ondertekend. Omdat dit moment voor de patiënten mogelijk een acute situatie is en dus stressvol kan zijn werd er een extra kaart meegegeven waar duidelijk opstond hoe zij zich konden afmelden voor de studie als ze van gedachten zouden veranderen.

Betrouwbaarheid

Om de betrouwbaarheid van het onderzoek te vergroten werd gebruik gemaakt van gestandaardiseerde studieformulieren. Daarnaast werden alle onderdelen van deze studie voorzien van feedback door dr. R Willemsen, Huisarts-onderzoeker, docent Huisartsgeneeskunde en kaderarts hart- en vaatziekten. Ook werd de database in SPSS en de resultaattabellen in het artikel gecontroleerd op correctheid door Kevin Konings MSc. Epidemioloog bij de GGD Zuid Limburg.

Resultaten

Van 1 juli 2021 tot 1 maart 2022 werden in totaal 81 patiënten verdacht van een NSTE-ACS opeenvolgend geïncludeerd binnen het onderzoek. Alle patiënten konden 30 dagen opgevolgd worden en er was geen missing data.

Baseline karakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. 36 (44.4%) waren man, gemiddelde leeftijd was 63 (± 13). Verder werd gekeken naar de verschillende risicofactoren van de HEART-score en cardiovasculaire voorgeschiedenis.

Tabel 1: Baseline characteristics bij eerste presentatie van 81 patiënten in de huisartsenpraktijk met verdenking op een NSTE-ACS

Totale groep	
N=81	
Demografische kenmerken	
Man, n (%)	36 (44.4)
Gemiddelde leeftijd (SD)	63 (13)
Cardiale risicofactoren volgens de HEART-score	
Hypertensie, n (%)	40 (49.4)
Hypercholesterolemie, n (%)	32 (39.5)
Diabetes, n (%)	20 (24.7)
Roker, n (%)	26 (32.1)
Familiair belast, n (%)	23 (28.4)
BMI > 30kg/m ² , n (%)	7 (8.6)
Troponine T > 14mg/l, n (%) ^A	25 (30.9)
Voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen	
CABG in VG, n (%)	4 (4.9)
CAG in VG, n (%)	20 (24.7)
Myocard infarct in VG, n (%)	8 (9.9)
iCVA in VG, n (%)	17 (21)

^Aafkapwaarde van troponine T in HEART-score ligt op 14 mg/l, **CABG**: Coronary Artery Bypass Grafting, **CAG**: Coronaire Angiografie, **iCVA**: ischemisch Cerebro Vasculair Accident

40 (49,4%) patiënten hadden hypertensie, 32 (39,5%) patiënten waren bekend met hypercholesterolemie en 25 (30,9%) patiënten hadden een verhoogd hs-TnT. 20 (24,7%) patiënten hadden eerder een coronaire Angiografie (CAG) in het verleden.

Tabel 2 laat dezelfde baseline karakteristieken zien verdeeld over de drie risicogroepen volgens de HEART-score.

Tabel 2: Baseline characteristics bij eerste presentatie van 81 patiënten in de huisartsenpraktijk met verdenking op een NSTEMI-ACS per risicogroep verdeeld door de HEART-score

	HEART ≤ 3	HEART 4-6	HEART >6
	N= 16	N= 48	N= 17
Demografische kenmerken			
Man, n (%)	6 (37,5)	21 (43,8)	9 (52,9)
Gemiddelde leeftijd (SD)	51.4 (10.6)	64.6 (11.9)	71 (9.8)
Cardiale risicofactoren volgens de HEART-score			
Hypertensie, n (%)	4 (25)	26 (54.2)	10 (58.8)
Hypercholesterolemie, n (%)	2 (12.5)	23 (47.9)	7 (41.2)
Diabetes, n (%)	1 (6.3)	11 (22.9)	8 (47.1)
Roker, n (%)	4 (25)	12 (25)	10 (58.8)
Familiair belast, n (%)	3 (18.8)	14 (29.2)	6 (35.3)
BMI $> 30\text{kg/m}^2$, n (%)	0 (0)	5 (10.4)	2 (11.8)
Troponine T $> 14\text{mg/l}$, n (%) ^A	0 (0)	10 (20.8)	15 (88.2)
Voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen			
CABG in VG, n (%)	0 (0)	4 (8.3)	0 (0)
CAG in VG, n (%)	0 (0)	15 (31.3)	5 (29.4)
Myocard infarct in VG, n (%)	0 (0)	5 (10.4)	3 (17.6)
iCVA in VG, n (%)	1 (6.3)	13 (27.1)	3 (17.6)

^Aafkapwaarde van troponine T in HEART-score ligt op 14 mg/l, **CABG**: Coronary Artery Bypass Grafting, **CAG**: Coronaire Angiografie, **iCVA**: ischemisch Cerebro Vasculair Accident

Gemiddelde leeftijd van patiënten met een HEART-score ≤ 3 is 51,4 (10.6) terwijl de gemiddelde leeftijd bij patiënten met een HEART-score >6 71 (9,8) is. 15 (88,2%) van de patiënten met een HEART-score >6 had een verhoogd hs-TnT (tabel 2)

Een totaal van 16 (19.8%) patiënten werd geclassificeerd als laag, 48 (59.3%) als intermediair en 17 (21%) als hoogrisico voor MACE (tabel 3).

Tabel 3 geeft de incidentie van MACE weer. Binnen 30 dagen na inclusie kregen 12 patiënten (14.8%) een MACE. Van alle patiënten in dit onderzoek met een HEART-score van ≤ 3 ontwikkelde geen enkele patiënt een MACE (0%). In de groep patiënten met een HEART-score van ≥ 7 daarentegen was bij 11 (64,7%) van de 17 patiënten sprake van een MACE.

Alle 12 patiënten ondergingen een Percutaneous Coronary Intervention (PCI). 3 (3.7%) kreeg alsnog een Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) en 1 patiënt (1.2%) overleed.

Tabel 3: MACE binnen 30 dagen voor 81 patiënten verdacht van een non-STEMI onderverdeeld in laag, gemiddeld en hoog risico

	<i>Totaal</i>	<i>HEART ≤ 3</i>	<i>HEART 4-6</i>	<i>HEART >6</i>
	<i>N=81</i>	<i>N= 16 (19.8%)</i>	<i>N= 48 (59.3%)</i>	<i>N= 17 (20.9%)</i>
MACE, n (%)	12 (14.8)	0 (0)	1 (2.1)	11 (64.7)
PCI, n (%)	12 (14.8)	0 (0)	1 (2.1)	11 (64.7)
CABG, n (%)	3 (3.7)	0 (0)	0 (0)	3 (17.6)
Overleden, n (%)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (5.9)

MACE: Major Adverse Cardiac Event, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting

In tabel 4 is weergegeven hoe de verdeling van baseline karakteristieken verdeeld is over de groep met MACE en zonder MACE. Van alle patiënten <45 jaar ontwikkelde niemand (0%) een MACE. In de groep ≥ 65 jaar ontwikkelde 7 (20%) patiënten een MACE. 25 (30,9%) van de 81 patiënten had een verhoogde troponine waarvan 12 (48%) patiënten een MACE had. Daarnaast rookte 26 (32,1%) van de 81 inclusies. Van deze groep ontwikkelde 8 (30,8%) een MACE.

Tabel 4: Patiënt characteristics onderverdeeld in wel en geen MACE

	Totaal n (%)	MACE	Geen MACE
Demografische kenmerken			
Populatie, n (%)	81 (100)	12 (14.8)	69 (85.2)
Man, n (%)	36 (44.4)	8 (22.2)	28 (77.8)
Leeftijd ingedeeld volgens de HEART-score			
Leeftijd < 45, n (%)	7 (8.6)	0 (0)	7 (100)
Leeftijd 45-65, n (%)	39 (48.1)	5 (12.8)	34 (87.2)
Leeftijd ≥ 65, n (%)	35 (43.2)	7 (20)	28 (80)
Cardiovasculaire risicofactoren volgens de HEART-score			
Verhoogde troponine, > 14mg/l, n (%), n (%)	25 (30.9)	12 (48)	13 (52)
Hypertensie, n (%)	40 (49.4)	6 (15)	34 (85)
Hypercholesterolemie, n (%)	32 (39.5)	3 (9.4)	29 (90.6)
Diabetes, n (%)	20 (24.7)	5 (25)	15 (75)
Roken, n (%)	26 (32.1)	8 (30.8)	18 (69.2)
Familiair belast, n (%)	23 (28.4)	4 (17.4)	19 (82.6)
BMI > 30kg/m ² , n (%)	7 (8.6)	1 (14.3)	6 (85.7)
Voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen			
CABG in VG, n (%)	4 (4.9)	0 (0)	4 (100)
CAG in VG, n (%)	20 (24.7)	2 (10)	18 (90)
Myocard infarct in VG, n (%)	8 (9.9)	1 (12.5)	7 (87.5)
iCVA in VG, n (%)	17 (21)	1 (5.9)	16 (94.1)

CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, **CAG:** Coronaire Angiografie, **iCVA:** ischemisch Cerebro Vasculair Accident

Discussie

Van de 81 door de huisarts verwezen patiënten met pijn op de borst werden 16 (19,8%) patiënten door de HEART-score geassocieerd als laag, 48 (59,3%) patiënten als intermediair en 17 (20,9%) patiënten als hoogrisico. MACE kwam niet voor in de laagrisicogroep terwijl deze studie laat zien dat 11 van de 17 (64,7%) patiënten met een HEART-score ≥ 7 ook daadwerkelijk een MACE ontwikkelen.

Dit geeft een duidelijke aanwijzing dat de HEART-score mogelijk zeer accuraat en veilig is in het voorspellen van een MACE.

Een eerdere studie waarin de HEART-score, afgenomen door cardiologen, in het ziekenhuis werd onderzocht laat een andere verdeling zien van de verschillende risicogroepen (Poldervaart et al., 2017). 39% in de laagrisicogroep versus 19,8% in deze studie. Een verschil van interpretatie van de H (history), E (ECG) en de R (risico factoren) kan voorkomen. Het lijkt er mogelijk op dat cardiologen deze variabelen minder vaak verdacht vinden dan huisartsen. Mogelijk is dit te verklaren door een verschil in ervaring. Voor een cardioloog is dit zijn eigen specialisme en voor de huisarts is het één onderdeel van een breder takenpakket. Anderzijds als het vergeleken wordt met een andere pre-hospitale studie binnen de ambulancezorg (Van Dongen et al., 2018) ligt de verdeling veel dicht bij elkaar namelijk 24,6 % vs. 19,8% in deze studie.

Onderzoek van Hoorweg et al. (2017) liet zien dat in Nederland jaarlijks 863.100 consulten bij de huisarts gaan over pijn op de borst. 122.560 (14,2%) van deze patiënten werd verwezen naar de EHH om een NSTEMI-ACS uit te sluiten. Dit onderzoek liet zien dat 19,8% van alle verwezen patiënten een lage HEART-score heeft. Op basis van die informatie zouden jaarlijks 24.512 patiënten onnodig verwezen zijn. Voor deze patiënten kan eventueel onnodige stress en handelingen bespaard blijven. Als men daarnaast kijkt naar de gemiddelde kosten van €1.580 voor een patiënt die op de EHH gescreend werd (Van Dongen et al., 2019) zijn de te besparen kosten aanzienlijk.

Sterkte en limitaties

Deze studie heeft meerdere noemenswaardige limitaties. De studiepopulatie betrof 81 patiënten waarbij er in de laagrisico groep geen patiënten waren die een MACE ontwikkelen. Andere studies (Ishak et al., 2017, p. 104; Rasmussen et al., 2017, p. 304; Stengaard et al., 2016, p. 357; Tolsma et al., 2017) laten zien dat in deze groep een klein aantal patiënten toch een MACE ontwikkelt. Dit impliceert dat de studiepopulatie mogelijk te klein was. Hierdoor zijn de resultaten ten aanzien van het ontwikkelen van MACE in de laagrisicogroep mogelijk positiever dan in bovengenoemde studies.

De hs-TnT meting van het ziekenhuis werd gebruikt voor het berekenen van de HEART-score. Mede hierdoor kan niet gesproken worden van een volledig pre-hospitale HEART-score voor het voorspellen van een MACE. De mogelijkheid bestaat dat op het moment van presentatie bij de huisarts de hs-TnT in het bloed nog niet meetbaar was in tegenstelling tot de latere ziekenhuis bepaling. In deze studie was dit niet te voorkomen aangezien de Point of Care (POC) apparaten voor een hs-TnT bepaling nog niet beschikbaar zijn. Daarnaast zou het in dat geval een WMO plichtig onderzoek worden. Bij de huidige studie populatie kan het zijn dat de klachten op het moment van presenteren zeer recent ontstaan zijn. Het eiwit troponine komt vrij tijdens een myocard infarct maar is pas 1 tot 4 uur na ontstaan van de klachten detecteerbaar in het bloed (Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, 2010).

Daarnaast werden alle ECG's beoordeeld door de onderzoeker. Een verschil van interpretatie van het ECG is hierdoor niet meetbaar en zou de totale HEART-score kunnen beïnvloeden. Om dit verschil in interpretatie van de ECG's te minimaliseren werden deze systematisch beoordeeld middels de 10⁺ methode (Konings & Willemsen, 2016). Deze methode is ontwikkeld door huisartsen voor huisartsen en bestaat uit 10 systematische stappen om een ECG volledig te beoordelen.

Bovendien werd er alleen gemeten in een geselecteerde populatie van verwezen patiënten met pijn op de borst. Het grootste deel van de patiënten met pijn op de borst in de eerste lijn wordt echter op basis van het klinisch oordeel van de huisarts niet verwezen, en daarbij komen gemiste gevallen van ACS weinig voor (Hoorweg et al., 2017). Breed inzetten van de HEART-score in deze groep zou tot fout positieven kunnen leiden. Daarmee zou het in deze studie gemeten effect, namelijk de reductie van verwijzingen van mensen die uiteindelijk geen ACS hebben onder verwezen patiënten, teniet gedaan kunnen worden door een toename van achteraf onterechte verwijzingen onder patiënten die nu juist niet verwezen worden.

In positieve zin valt op dat de bereidwilligheid van de huisartsen groot was om deel te nemen aan deze studie. Het is gelukt om binnen een relatief korte periode 81 patiënten te includeren. Dit impliceert dat huisartsen het belangrijk vinden om de zorg voor deze patiënten te verbeteren.

Toekomstige onderzoek

Op basis van bovenstaande punten kan niet aangetoond worden dat een volledig pre-hospitale HEART-score een MACE accuraat kan voorspellen. Groter gerandomiseerd onderzoek waarbij de volledige HEART-score, inclusief de POC hs-TnT, pre-hospitaal bepaald kan worden is aanbevolen.

Deze studie kan gezien worden als een eerste verkenning voor het toepassen van de HEART-score in de huisartsenpraktijk. De beschrijvende resultaten van deze studie zijn veelbelovend en vervolgonderzoek

is nodig om te onderzoeken of een volledig door de huisarts beoordeelde HEART-score haalbaar is en om de voorspellende waarde te onderzoeken. Hiervoor dient men gebruik te maken van POC apparaten die het hs-TnT pre-hospitaal kunnen bepalen en zullen ook de overige variabelen van de HEART-score door de huisarts gescoord moeten worden. POC hs-TnT metingen zijn in ontwikkeling, vooralsnog zijn er uitsluitend niet hoog sensitief troponine sneltesten gebruikt pre-hospitaal. Bovendien zal vervolgonderzoek plaats moeten vinden in een brede populatie van patiënten met pijn op de borst in de huisartsen praktijk, inclusief de niet verwezen patiënten.

Deze toekomstige onderzoeken zullen de resultaten van deze en eerder uitgevoerde pre-hospitale studies naar de HEART-score (Tolsma et al., 2017) moeten bevestigen voordat besloten kan worden of de patiënten in de laagrisicogroep ook daadwerkelijk veilig thuis kunnen blijven. Om in toekomstige onderzoeken misclassificatie van de HEART-score zoveel mogelijk te voorkomen dienen de uitvoerende onderzoekers extra scholing te volgen over de toepassing van de HEART-score. Indien de klachten kort geleden begonnen zijn op het moment van presentatie bij de huisarts dient er na enkele uren een tweede troponine test uitgevoerd te worden zodat een non-STEMI ACS niet gemist wordt. Deze tweede meting van het troponine kan in de toekomst eventueel vermeden worden nu de POC troponine apparaten steeds gevoeliger worden.

Een ander belangrijk aspect bij een toekomstige implementatie van de HEART-score is de vraag welk aantal MACE acceptabel is in de laagrisicogroep. Dit is een ethisch vraagstuk waar de verschillende vakgroepen het met elkaar over eens zullen moeten worden. Een recente studie Willemsen (2018) laat een vals negatieve beoordeling van huisartsen zien van 2.6% ten aanzien van ACS

Het zal in de toekomst hoe dan ook belangrijk blijven om onnodige opnames in het ziekenhuis te reduceren. Het is daarom belangrijk dat toekomstige onderzoeken laten zien welke patiënten daadwerkelijk veilig thuis kunnen blijven met een acceptabel risico. Met de implementatie van de HEART-score binnen de huisartsenzorg zijn er mogelijkheden om op termijn de standaardzorg rondom de patiënt met pijn op de borst te herzien. Belangrijk blijft dat de HEART-score een hulpmiddel is bij het maken van een risicostratificatie. Het zegt niks over niet cardiale aandoening die ook klachten van pijn op de borst kunnen geven.

Conclusie

Deze studie geeft duidelijke aanwijzingen dat een pre-hospitale HEART-score, afgenomen door de huisarts bij patiënten verdacht van NSTEMI-ACS accuraat is in het voorspellen van een MACE binnen 30 dagen. Inzet van de HEART-score heeft als mogelijke voordelen dat onnodige stress voor de patiënt voorkomen wordt en dat de patiënt minder risico loopt op complicatie of bijwerkingen. Daarnaast kan er mogelijk een aanzienlijke kostenbesparing gerealiseerd worden. Dit alles zou kunnen bijdragen aan de verbetering van het pre-hospitale traject van de patiënt met pijn op de borst. Om dit mogelijk te maken is groter gerandomiseerd onderzoek aanbevolen waarbij een volledige pre-hospitale HEART-score wordt afgenomen om de voorspellende en diagnostische waarde aan te tonen.

Referentielijst

Amsterdam, E. A., & Venugopal, S. (2017). Utility of simplicity for low-risk chest pain patients.

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 7(3), 285–286.

<https://doi.org/10.1177/2048872617706295>

Antman, E. M., Cohen, M., & Bernink, P. J. L. M. (2001). The TIMI risk score for unstable angina/non-ST-elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *ACC Current Journal Review*, 10(1), 17. [https://doi.org/10.1016/s1062-1458\(00\)00159-8](https://doi.org/10.1016/s1062-1458(00)00159-8)

Backus, B. E. (2019). *HEART Score*. HEART. Geraadpleegd op 25 januari 2021, van

<https://www.heartscore.nl/>

Backus, B. E., Six, A. J., & Kelder, J. C. (2008). Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Netherlands Heart Journal*, 16(6), 191–196. <https://doi.org/10.1007/bf03086144>

Backus, B. E., Six, A. J., Kelder, J. C., Bosschaert, M. A. R., Mast, E. G., Mosterd, A., Veldkamp, R. F., Wardeh, A. J., Tio, R., Braam, R., Monnick, S. H. J., Van Tooren, R., Mast, T. P., Van den Akker, F., Cramer, M. J. M., Poldervaart, J. M., Hoes, A. W., & Doevendans, P. A. (2013). A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *International Journal of Cardiology*, 168(3), 2153–2158. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.255>

Backus, B. E., Six, A. J., Kelder, J. C., Mast, T. P., Van den Akker, F., Mast, E. G., Monnick, S. H. J., Van Tooren, R. M., & Doevendans, P. A. F. M. (2010). Chest Pain in the Emergency Room. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine*, 9(3), 164–169. <https://doi.org/10.1097/hpc.0b013e3181ec36d8>

De Jong, A., De Maesschalck, L., Legius, M., Glorieux, M., Vandenbroele, H., Visser, M., De Jong, A., & De Maesschalck, L. (2016). *Inleiding Wetenschappelijk Onderzoek Voor Het Gezondheidsonderwijs* (6de editie). Bohn Stafleu van Loghum.

Granger, C. B., Goldberg, R. J., & Dabbous, O. (2004). Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *ACC Current Journal Review*, 13(2), 13.
<https://doi.org/10.1016/j.accreview.2003.12.013>

Hoorweg, B. B. N., Willemsen, R. T. A., Cleef, L. E., Boogaerts, T., Buntinx, F., Glatz, J. F. C., & Dinant, G. J. (2017). Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart*, 103(21), 1727–1732. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310905>

Ishak, M., Ali, D., Fokkert, M. J., Slingerland, R. J., Tolsma, R. T., Badings, E., Van der Sluis, A., Van Eenennaam, F., Mosterd, A., Ten Berg, J. M., & Van 't Hof, A. W. J. (2017). Fast assessment and management of chest pain patients without ST-elevation in the pre-hospital gateway (Famous Triage): ruling out a myocardial infarction at home with the modified HEART score. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 7(2), 102–110.
<https://doi.org/10.1177/2048872616687116>

Konings, K., & Willemsen, R. (2016, 31 maart). *ECG 10+: Systematisch ECG's beoordelen*. Huisarts & Wetenschap. Geraadpleegd op 24 februari 2022, van <https://www.henw.org/artikelen/ecg-10-systematisch-ecgs-beoordelen>

Laureano-Phillips, J., Robinson, R. D., Aryal, S., Blair, S., Wilson, D., Boyd, K., Schrader, C. D., Zenarosa, N. R., & Wang, H. (2019). HEART Score Risk Stratification of Low-Risk Chest Pain Patients in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Emergency Medicine*, 74(2), 187–203. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.12.010>

Müller, C. (2012). New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Swiss Medical Weekly*, 1–5.

<https://doi.org/10.4414/smw.2012.13514>

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. (2010, 17 oktober).

Zoek een test / NVKC. NVKC. Geraadpleegd op 14 maart 2022, van <https://www.nvkc.nl/zoek-een-test/?id=300>

Poldervaart, J. M., Reitsma, J. B., Backus, B. E., Koffijberg, H., Veldkamp, R. F., Ten Haaf, M. E.,

Appelman, Y., Mannaerts, H. F., Van Dantzig, J. M., Van den Heuvel, M., El Farissi, M., Rensing, B. J., Ernst, N. M., Dekker, I. M., Den Hartog, F. R., Oosterhof, T., Lagerweij, G. R., Buijs, E. M., Van Hessen, M. W., . . . Hoes, A. W. (2017). Effect of Using the HEART Score in Patients With Chest Pain in the Emergency Department. *Annals of Internal Medicine*, 166(10), 689.

<https://doi.org/10.7326/m16-1600>

Rasmussen, M. B., Stengaard, C., Sørensen, J. T., Riddervold, I. S., Hansen, T. M., Giebner, M.,

Rasmussen, C.-H., Bøtker, H. E., & Terkelsen, C. J. (2017). Predictive value of routine point-of-care cardiac troponin T measurement for prehospital diagnosis and risk-stratification in patients with suspected acute myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 8(4), 299–308. <https://doi.org/10.1177/2048872617745893>

Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A.,

Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., & Windecker, S. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 37(3), 267–315.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>

Rutten, F., Bakx, C., Bruins Slot, M., Van Casteren, B., Rambharose, R., Burgers, J., Wiersma, T., Mensink, P., & Bouma, M. (2012, december). *Acuut coronair syndroom*. NHG-Richtlijnen. Geraadpleegd op 27 januari 2021, van <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acuut-coronair-syndroom>

Senyak, J. M. K. (2021, 18 februari). *Sample size – Proportions | Sample Size Calculators*. Sample Size Calculators for Designing Clinical Research. Geraadpleegd op 9 maart 2021, van <https://sample-size.net/sample-size-proportions/>

Stengaard, C., Sørensen, J. T., Ladefoged, S. A., Christensen, E. F., Lassen, J. F., Bøtker, H. E., Terkelsen, C. J., & Thygesen, K. (2013). Quantitative Point-of-Care Troponin T Measurement for Diagnosis and Prognosis in Patients With a Suspected Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*, 112(9), 1361–1366. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.06.026>

Stengaard, C., Sørensen, J. T., Ladefoged, S. A., Lassen, J. F., Rasmussen, M. B., Pedersen, C. K., Ayer, A., Bøtker, H. E., Terkelsen, C. J., & Thygesen, K. (2016). The potential of optimizing prehospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T and copeptin. *Biomarkers*, 22(3–4), 351–360. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2016.1265008>

Stopyra, J. P., Harper, W. S., Higgins, T. J., Prokesova, J. V., Winslow, J. E., Nelson, R. D., Alson, R. L., Davis, C. A., Russell, G. B., Miller, C. D., & Mahler, S. A. (2018). Prehospital Modified HEART Score Predictive of 30-Day Adverse Cardiac Events. *Prehospital and Disaster Medicine*, 33(1), 58–62. <https://doi.org/10.1017/s1049023x17007154>

Thiese, M. S. (2014). Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia Medica*, 24(2), 199–210. <https://doi.org/10.11613/bm.2014.022>

Tolsma, R. T., Van Dongen, D. N., Fokkert, M. J., Ottervanger, J. P., Van der Sluis, A., Slingerland, R. J., &

Van 't Hof, A. W. (2017). 48The pre-hospital HEART score is a strong predictor of MACE in patients with suspected non-STEMI. *European Heart Journal*, 38(suppl_1), 1.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx501.48>

Van Dongen, D. N., Ottervanger, J. P., Tolsma, R., Van der Sluis, A., Van 't Hof, A. W. J., Badings, E., &

Slingerland, R. J. (2019). In-Hospital Healthcare Utilization, Outcomes, and Costs in Pre-Hospital-Adjudicated Low-Risk Chest-Pain Patients. *Appl Health Econ Health Policy*, 17, 875–

882. <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00502-6>

Van Dongen, D. N., Tolsma, R. T., Fokkert, M. J., Badings, E. A., Van der Sluis, A., Slingerland, R. J., Van 't

Hof, A. W., & Ottervanger, J. P. (2018). Pre-hospital risk assessment in suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome: A prospective observational study. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 9(1_suppl), 5–12.

<https://doi.org/10.1177/2048872618813846>

Van Dongen, D. N., Tolsma, R. T., Fokkert, M. J., Badings, E. A., Van der Sluis, A., Slingerland, R. J., Van

't Hof, A. W. J., Van 't Riet, E., & Ottervanger, J. P. (2020). Referral decisions based on a prehospital HEART score in suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome: design of the Famous Triage 3 study. *Future Cardiology*, 16(4), 217–226. <https://doi.org/10.2217/fca-2019-0030>

Verdon, F., Herzig, L., Burnand, B., Bischoff, T., Pecoud, A., Junod, M., Mühlemann, N., Favrat, B., &

GMIRG. (2008). Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss medical weekly*, 138(23–24), 340–347. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18561039/>

Willemsen, R. (2018). Assessing chest pain in primary care. *Assessing chest pain in primary care*.

<https://doi.org/10.26481/dis.20180323rw>