

## Biomarqueurs aux urgences

### P. Hausfater

*Service d'accueil des Urgences, Hôpital Pitié-Salpêtrière Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris et Université Pierre et Marie Curie Paris VI, 47-83 boulevard de l'hôpital 75651 Paris cedex 13*

Courriel : [pierre.hausfater@psl.aphp.fr](mailto:pierre.hausfater@psl.aphp.fr)

### POINTS ESSENTIELS

- les biomarqueurs sont des outils diagnostiques et pronostiques essentiels en médecine d'urgence.
- leur valeur ajoutée est directement dépendante de l'acuité de l'évaluation clinique pré-test.
- le dosage des peptides natriurétiques est une aide au diagnostic étiologique d'une dyspnée aiguë notamment chez les patients à comorbidité chronique mixte : insuffisant cardiaque/insuffisant respiratoire.
- chez un insuffisant cardiaque chronique, l'augmentation significative du BNP ou NT-proBNP au dessus de la valeur de base du patient est plus informative que la valeur de la concentration prise isolément.
- le dosage de procalcitonine (PCT) trouve son indication principale dans l'aide à la rationalisation de l'antibiothérapie dans les suspicions d'infection respiratoire basse.
- La valeur absolue de la PCT est corrélée à la gravité de l'état septique aux urgences
- Le cycle de troponine est à l'heure actuelle l'outil biologique de référence pour le diagnostic positif ou à l'inverse le diagnostic d'exclusion d'IDM.
- La mise à disposition des méthodes de dosage hyper ou ultrasensibles de troponines permet d'identifier plus d'évènements coronariens et plus précocement, et inversement laisse entrevoir la possibilité d'exclure le diagnostic de SCA sur une cinétique plus courte de 2 dosages négatifs à 3 h d'intervalle au lieu de 6h avec les troponines classiques.

### INTRODUCTION

Les biomarqueurs désignent des composés le plus souvent de nature protéique, dont la présence dans le sérum traduit soit une spécificité d'organe (exemple : les troponines et le myocarde) soit un mécanisme physiopathologique (exemple : les D-dimères et l'activation de la coagulation). Cette spécificité d'une part et leur absence (ou très faible concentration) dans le sérum de sujets sains les différencient des autres paramètres biochimiques usuels.

L'utilisation des biomarqueurs aux urgences a connu un essor considérable ces 20 dernières années et est de fait devenue incontournable ; qui imaginerait aujourd'hui un service d'urgence fonctionner sans dosage de troponine ? Mais les biomarqueurs sont aussi victimes de leur succès ou du moins de leur mésusage. Car utiliser un biomarqueur hautement performant dans une indication clinique inadaptée peut générer l'effet inverse de celui escompté : brouiller les pistes diagnostiques voire suggérer au clinicien des explorations complémentaires voire des thérapeutiques inadaptées et potentiellement délétères. Car aucun des biomarqueurs actuels (et probablement à venir) n'est idéal : à côté des limites analytiques, chaque biomarqueur a sa cinétique propre, ses faux positifs et faux négatifs. Ce n'est qu'en connaissant ces limites que le clinicien sera à même de les utiliser à bon escient et d'en tirer une vraie valeur ajoutée dans la démarche diagnostique.

## **BIOMARQUEUR DIAGNOSTIQUE OU PRONOSTIQUE ?**

Les deux grands domaines d'application du dosage des biomarqueurs en médecine d'urgence sont :

- *l'indication diagnostique*, lorsque l'interrogatoire et l'examen clinique ne permettent pas de trancher entre deux hypothèses étiologiques (exemple : troponine et douleur thoracique atypique chez un patient ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire et un ECG non contributif) ;
- *l'indication pronostique* afin d'identifier les patients soit les plus sévères d'emblée, soit à risque d'aggravation à court terme. C'est probablement dans ce dernier domaine que la valeur ajoutée des biomarqueurs est la plus performante et la plus à même de se développer, car l'appréciation de la gravité clinique d'un patient reste un exercice difficile aux urgences malgré l'existence de scores de gravité. Or, de cette évaluation pronostique dépend une des principales décisions en médecine d'urgence à savoir celle de l'hospitalisation ou du traitement ambulatoire du patient.

## **QUELS BIOMARQUEURS ET APPLICATION DANS QUELS SYNDROMES OU SITUATIONS CLINIQUES ?**

Une situation clinique propice à l'utilisation d'un biomarqueur doit être rencontrée fréquemment en médecine d'urgence et poser des problèmes diagnostiques. Et par définition, il doit exister un biomarqueur performant dans cette indication. À l'heure actuelle, les contextes cliniques d'utilisation des biomarqueurs sont :

- la douleur thoracique : l'objectif est de confirmer (« rule in ») ou d'éliminer (« rule out ») le diagnostic de syndrome coronarien aigu (SCA), dans les situations où la clinique couplée à l'électrocardiogramme (ECG) ne permettent pas de statuer définitivement. Les biomarqueurs de choix dans cette indication sont les dosages de troponines (T, I, par méthode classique ou plus récemment hypersensibles ou ultrasensibles) et plus récemment la proarginine vasopressine (proAVP) ou copeptine.

- la dyspnée aiguë : lorsque la clinique couplée à la radiographie thoracique et à la biologie de routine ne permettent pas d'en déterminer clairement l'étiologie et notamment de trancher entre une décompensation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou un œdème aigu du poumon cardiogénique (OAPc). Les biomarqueurs de choix dans cette indication sont les peptides natriurétiques (*brain natriuretic peptid* (BNP et NT-proBNP) *atrial natriuretic peptid* (pro-ANP) ;
- la fièvre et les suspicions d'état septique : notamment lorsque l'origine infectieuse et plus particulièrement bactérienne d'un syndrome fébrile est incertaine. Le biomarqueur de choix dans cette indication est le dosage de la procalcitonine (PCT) ;
- la suspicion de maladie veineuse thromboembolique où le dosage des D-dimères trouve son indication principale ;
- l'évaluation de la gravité ou du moins du retentissement systémique d'un état septique, d'une embolie pulmonaire, d'un OAPc : la plupart des biomarqueurs cités précédemment (troponines, copeptine, peptides natriurétiques, PCT) ainsi que le dosage du lactate peuvent être utilisés dans cette optique, même si certains ne sont pas totalement validés.

À titre d'exemple et devant l'impossibilité de traiter dans cet espace de la totalité des indications des dosages de biomarqueurs aux urgences, un choix arbitraire centrera le propos sur les dosages des peptides natriurétiques, la procalcitonine et les troponines.

## LES PEPTIDES NATRIURETIQUES ET LA DYSPNÉE AIGUË AUX URGENCES

La dyspnée aiguë est une plainte fonctionnelle fréquente chez les patients consultant aux urgences. Son diagnostic étiologique peut être simple (crise d'asthme typique chez un patient asthmatique connu) ou au contraire complexe notamment dans la population gériatrique. L'examen de référence, l'échocardiographie est par ailleurs rarement disponible en temps réel 24h/24 aux urgences.

Les peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP, Pro-ANP) sont des marqueurs sériques de la mise en tension des cardiomyocytes et s'élèvent donc au cours de la décompensation cardiaque, quelle qu'en soit l'étiologie. Ils ont une action physiologique natriurétique, diurétique et vasodilatatrice. Les taux de BNP augmentent en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque estimée par la classification NYHA (New York Heart Association) [1]. La corrélation entre les valeurs de BNP et de NT-proBNP est excellente. Mais, pour autant, une valeur donnée de BNP ne peut se comparer à une valeur antérieure de NT-proBNP (et inversement). Leur principale indication est l'aide au diagnostic étiologique de la dyspnée aiguë aux urgences, notamment chez les patient comorbides (insuffisants cardiaques et bronchopathes chroniques) et tout particulièrement les patients âgés pour lesquels ni la clinique ni la radiographie thoracique ne sont suffisamment discriminantes [2,3]. Dans ce contexte, l'augmentation des concentrations sériques de peptide natriurétique est un argument fort pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA). Le seuil de positivité doit être adapté à l'âge (notamment pour le NT-proBNP) [4,5]. En effet, les valeurs de base augmentent au cours de l'âge du fait de l'augmentation physiologique de la masse ventriculaire gauche. Les valeurs seuils d'exclusion sont de 100 pg/ml pour le BNP et 300

pg/ml pour le NT-proBNP, en deçà desquelles le diagnostic d'ICA est très peu probable. Inversement pour un seuil  $> 500$  pg/ml (BNP quel que soit l'âge et NT-proBNP en dessous de 50 ans), le diagnostic est très probable ( $>900$  et  $>1800$  pg/ml pour le NT-proBNP, entre 50 et 75 ans et chez les plus de 75 ans respectivement). Entre ces deux extrêmes se situe la zone d'incertitude (ou zone grise), où se retrouvent malheureusement près de 30 % des patients pour lesquels le dosage est justifié. Lorsque ces patients ont une insuffisance cardiaque chronique (ICC), plus que le résultat d'un dosage ponctuel c'est l'évolution au cours du temps et la variation des concentrations sériques autour de la valeur à l'état de base qui peuvent permettre de franchir cet obstacle pratique (une augmentation de plus de 50 % de cette valeur de base étant en faveur du diagnostic d'ICA). Ainsi, de plus en plus, le dosage des peptides natriurétiques fait partie intégrante du suivi au long cours des patients ICC et constitue un des éléments clés de l'adaptation du traitement par le cardiologue. Cette valeur à l'état de base est une information qui doit être en possession du patient ou transmise au médecin urgentiste lors d'un épisode de dyspnée aiguë afin d'interpréter au mieux le résultat d'un nouveau dosage. L'insuffisance rénale modérée ( $>50$  ml/mn) ne modifie pas les valeurs seuils. En revanche, l'obésité diminue les concentrations sériques de peptide natriurétique.

Au-delà des études observationnelles ayant permis d'établir les très bonnes performances statistiques diagnostiques de ces marqueurs, les études d'impact visant à établir la valeur ajoutée réelle du dosage des peptides natriurétiques dans l'exploration d'une dyspnée aux urgences ont rapporté des résultats mitigés. Si les premières études semblaient démontrer une diminution des durées d'hospitalisation lorsque le dosage était réalisé aux urgences (par rapport à un groupe contrôle sans dosage), aucune étude n'a à ce jour montré d'impact significatif en termes de mortalité [6-8].

Comme indiqué précédemment, l'élévation des concentrations sériques de peptide natriurétique n'augure en rien de l'origine précise de la mise en tension des cardiomyocytes : si l'insuffisance ventriculaire gauche est la première situation associée à une augmentation de ces biomarqueurs, d'autres pathologies à retentissement cardiaque peuvent également générer des taux élevés : embolie pulmonaire, pneumonie bactérienne sévère, sepsis grave, décompensation sévère de BPCO. Ces situations de « faux positifs » des peptides natriurétiques sont à bien connaître et impliquent de toujours intégrer un résultat biologique dans le contexte clinique précis. Il serait en effet potentiellement délétère de se focaliser uniquement sur un résultat de BNP élevé au cours d'un état septique grave et d'en tirer une attitude thérapeutique de déplétion plutôt que de remplissage.

## **LA PROCALCITONINE, MARQUEUR DE SEPSIS**

Le diagnostic des états septiques représente un enjeu de taille en médecine d'urgence. L'intérêt potentiel des biomarqueurs d'infection dans ce contexte est évident : d'une part à visée diagnostique étant donné le grand polymorphisme des modes de présentation de ces états infectieux et d'autre part à visée pronostique devant le décalage temporel parfois observé entre une réaction systémique inflammatoire majeure et l'apparition des premiers signes de défaillance d'organe.

Parmi les biomarqueurs d'infection, la procalcitonine (PCT) est à l'heure actuelle celle ayant la meilleure spécificité et valeur pronostique (avec le dosage du lactate). C'est aussi le

seul pour lequel de nombreuses études interventionnelles sont venues confirmer sa valeur ajoutée pour rationaliser les prescriptions antibiotiques.

La PCT est la prohormone de la calcitonine (hormone hypocalcémisante). C'est une protéine de 116 acides aminés dont le gène (CALC-I) est situé sur le chromosome 11. L'intérêt potentiel de la PCT comme marqueur biologique a été mis en évidence dans les années 1990 : en 1993 est publiée la première étude rapportant la spécificité et la valeur pronostique de la PCT dans les infections bactériennes sévères de l'enfant [9]. Depuis cette étude *princeps*, de nombreux autres travaux sont venus conforter la PCT dans son rôle de marqueur spécifique des infections bactériennes ou parasitaires (essentiellement les accès palustres et certaines infections fongiques systémiques) sévères [10].

Une des applications privilégiées de la PCT en médecine d'urgence est sa capacité à différencier un processus infectieux bactérien d'un processus inflammatoire, capacité que n'ont ni la mesure de la vitesse de sédimentation, ni le dosage de la CRP. Dans une méta-analyse comparant de manière systématique les performances de la CRP et de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne, Simon et al. [11] concluaient que la PCT avait une meilleure sensibilité et spécificité que la CRP : 88 versus 75 % et 81 versus 67 % respectivement.

À ce jour, l'indication principale du dosage de la PCT aux urgences concerne les suspicions d'infection respiratoire basse où les études d'impact ont montré que pour un seuil entre 0,1 et 0,25 ng/ml la PCT permettait d'aider le clinicien dans l'indication d'une antibiothérapie et contribuait de manière significative à la réduction de la consommation d'antibiotiques, notamment dans les exacerbations de BPCO mais également dans la pneumonie communautaire, sans effet délétère sur l'évolution [12-14]. Pour l'aide au diagnostic d'infection bactérienne aux urgences tous sites infectieux confondus, nous avons rapporté que la PCT était tout d'abord un bon marqueur diagnostique d'infection systémique (sensibilité de 62 à 77 % et spécificité de 88 à 59 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,79 à 0,76 selon que l'on s'adresse respectivement à l'ensemble des patients suspects d'infection ou uniquement à une population de patients fébriles), et d'autre part que le seuil optimal en médecine d'urgence était de l'ordre de 0,2 ng/ml ce qui nécessitait de disposer d'une technique de dosage suffisamment sensible [15,16]. Nous avons également confirmé le fait que la PCT était un marqueur pronostique, permettant d'identifier dès l'accueil des urgences les patients septiques les plus sévères ou susceptibles de s'aggraver [15,16].

En termes de faux positifs, il a été rapporté des concentrations élevées de PCT au cours du syndrome d'activation macrophagique, de la maladie de Kawasaki, du coup de chaleur et du syndrome malin des neuroleptiques, du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, dans les tout premiers jours du polytraumatisé ou du grand brûlé et d'autres situations associées à une réaction inflammatoire inhabituelle [10]. De même, nous avons pu constater dans notre expérience des augmentations de la PCT chez des patients présentant une cytolyse hépatique majeure (notamment au cours de la phase aiguë d'une hépatite virale) ou sur des foies multi métastatiques.

L'insuffisance rénale chronique non terminale ne modifie pas les valeurs de base de PCT. En revanche, les patients en insuffisance rénale préterminale ou bénéficiant de séances itératives d'hémodialyse ont des valeurs de PCT entre 0,5 et 1,5 ng/ml en dehors de tout

contexte infectieux [17,18]. Il a été suggéré, dans cette population, de prendre une valeur seuil de 1,5 ng/ml.

En termes de faux négatifs, la PCT est avant tout un marqueur d'infection bactérienne sévère. Ce qui signifie qu'une infection localisée peut ne pas s'accompagner d'une élévation significative du marqueur. C'est le cas des abcès des parties molles, des médiastinites ou de l'appendicite aiguë non compliquée. De même, il est possible, chez un patient vu très précocement, de se trouver dans la période des 3-4 heures précédant l'apparition de PCT dans le sérum. Dans ce cas, il peut être intéressant de répéter le dosage 12 à 24 heures plus tard. Ce cas de figure est notamment rencontré au cours de certaines pneumonies communautaires de début brutal, conduisant le patient aux urgences peu de temps après le début des premiers symptômes. Enfin, toujours dans le domaine des infections respiratoires, un dosage de PCT négatif (<0,1 ng/ml) peut être le témoin indirect de l'origine virale de l'infection, en l'absence de documentation bactériologique.

Certaines infections notamment dues à des bactéries intracellulaires n'élèvent pas la PCT : outre certaines pneumonies à germes atypiques, c'est le cas de la brucellose, de la maladie de Lyme et de la tuberculose.

## LES TROPONINES

Le dosage de troponine est devenu incontournable aux urgences dans l'exploration d'une douleur thoracique ou, plus généralement, pour toute suspicion de syndrome coronarien aigu (SCA) avec un ECG non diagnostique, au point que les sociétés savantes ont depuis 1999 recommandé que la troponine soit le marqueur d'infarctus du myocarde (IDM) [19]. Traduisant sur un plan biologique la nécrose myocardique, l'élévation des concentrations de troponine n'est cependant pas synonyme de coronaropathie : toute lésion significative du myocarde (qu'elle soit d'origine ischémique, inflammatoire ou infectieuse (myocardite), toxique, traumatique...) s'accompagnera d'un relargage sanguin de troponine par ce myocarde lésé. Enfin, dans le cadre d'une élévation d'origine ischémique, les dernières recommandations distinguent dorénavant l'IDM de type 1 (secondaire à un événement coronarien : rupture de plaque, dissection) de l'IDM de type 2 (ischémie fonctionnelle secondaire, liée à un déséquilibre entre apport et consommation d'oxygène sans maladie coronarienne proprement dite : anémie, arythmie, insuffisance cardiaque aiguë, états de choc...) [20].

Compte tenu du grand nombre de fournisseurs de tests et de l'absence de standardisation des valeurs seuils (plusieurs anticorps reconnaissant des épitopes différents selon la technique de dosage) des recommandations concernant le dosage des troponines ont été éditées afin de pallier l'hétérogénéité des résultats. Ainsi, chaque laboratoire doit définir et valider sa valeur seuil qui est déterminée par le 99<sup>e</sup> percentile de la distribution dans une population de référence de sujets sains. De plus, l'imprécision (définie par le coefficient de variation : CV) doit théoriquement être  $\leq 10\%$  pour cette valeur seuil du 99<sup>e</sup> percentile, ce qui est rarement possible avec les techniques classiques de dosage de troponines.

La prise en compte d'une part de ces contraintes en terme de sensibilité analytique et d'autre part de la cinétique de libération des troponines dans le cadre d'une ischémie

myocardique, l'exclusion du diagnostic de SCA ne peut se faire sur un seul résultat négatif à l'arrivée du patient, mais après nouveau dosage négatif 6 heures plus tard (sauf situation où le patient se présenterait 24 h après le début des symptômes). Cette contrainte de temps liée au cycle de troponine est une problématique organisationnelle réelle pour les services d'urgence. C'est une des raisons ayant conduit au développement des dosages de troponine hyper (hs) ou ultra-sensibles (us) dont la précision analytique répond à la recommandation d'un seuil de positivité au 99<sup>e</sup> percentile avec un CV<10 %. En améliorant ainsi la sensibilité, ces dosages « hs » ou « us » sont à même de détecter plus d'évènements coronariens et plus précocement, et inversement laissent entrevoir la possibilité d'exclure le diagnostic de SCA sur une cinétique plus courte de 2 dosages négatifs à 3 h d'intervalle au lieu de 6h [21,22]. Tout gain en sensibilité se faisant aux dépens de la spécificité, l'utilisation de ces nouveaux dosages de troponine expose au risque de majorer la prévalence de faux positifs. De nouveau, c'est par le biais non pas d'un dosage ponctuel, mais d'une cinétique courte de 2 prélèvements à 3 heures d'intervalle, qu'il sera possible d'établir des recommandations sur la valeur prédictive de valeurs faibles de troponine « hs » ou « us », une augmentation de plus de 30 % entre ces 2 dosages étant en faveur d'un IDM évolutif [23].

## CONCLUSION

Les biomarqueurs sont des outils biologiques indispensables à la pratique de la médecine d'urgence, aussi bien dans une optique diagnostique que pronostique. Ils contribuent au diagnostic étiologique et à la décision d'orientation du patient et de ce fait font partie intégrante du processus de triage aux urgences. Ne se substituant pas à l'évaluation clinique, leur valeur ajoutée est au contraire directement dépendante de la qualité avec laquelle est déterminée la probabilité pré-test. Au-delà des performances statistiques brutes (sensibilité, spécificité, aires sous la courbe ROC, valeurs prédictives, rapports de vraisemblance) l'apport réel de tout nouveau biomarqueur doit être confronté à la réalité pratique au travers d'études interventionnelles ou d'impact, seules à même de démontrer la valeur ajoutée liée à l'utilisation de ce nouveau biomarqueur par rapport à une démarche sans ce dosage.

## RÉFÉRENCES

- [1] Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-54.
- [2] Ray P, Arthaud M, Lefort Y, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med* 2004; 30:2230-6.
- [3] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-7.
- [4] Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91:606-12.

- [5] Chenevier-Gobeaux C, Delerme S, Allo JC, et al. B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. *Clin Biochem* 2008; 41:1049-54.
- [6] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647-54.
- [7] Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115:3103-10.
- [8] Rutten JH, Steyerberg EW, Boomsma F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome. *Am Heart J* 2008; 156:71-7.
- [9] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8
- [10] Hausfater P. Procalcitonine et infection. *Ann Fr Med Urgence* 2011 ;1 :206-212
- [11] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17
- [12] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-7
- [13] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93
- [14] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections: The ProHOSP Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009;302:1059-66
- [15] Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, et al. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Inf Dis* 2002;34:895-901
- [16] Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, et al. Serum Procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11:R60
- [17] Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 579-83
- [18] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, et al. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 975-9
- [19] Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20
- [20] Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38
- [21] 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



[22] Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642-50

[23] Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197-204