

# Pijn op de borst: veilige diagnose met de HEART-score\*

Judith M. Poldervaart, Johannes B. Reitsma, Barbra E. Backus, Hendrik Koffijberg, A.J. (Jacob) Six, Pieter A. Doevendans en Arno W. Hoes\*\*

**+** GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1945

- DOEL** Het meten van het effect van het gebruik van de HEART-score op patiëntuitkomsten en zorggebruik.
- OPZET** ‘Stepped wedge’, cluster-gerandomiseerde trial.
- METHODE** In 9 Nederlandse ziekenhuizen includeerden we patiënten die zich in de periode juli 2013- augustus 2014 met pijn op de borst meldden op de Spoedeisende Hulp (SEH). Alle ziekenhuizen begonnen met een controleperiode en elke 6 weken stapte 1 willekeurig gekozen ziekenhuis over op de interventieperiode, de zogenoemde ‘HEART-care’. Tijdens HEART-care rekenden artsen de HEART-score van de patiënt uit om het verdere beleid te bepalen. Om de veiligheid van deze toepassing te evalueren, was er een non-inferiority-limiet van 3% absolute toename van cardiale gebeurtenissen binnen 6 weken na bezoek aan de SEH. Andere uitkomstmaten waren zorggebruik, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit (trialregistratie: ClinicalTrials.gov 80-82310-97-12154).
- RESULTATEN** We includeerden 3648 patiënten (1827 in de controleperiode en 1821 in de interventieperiode). De incidentie van cardiale gebeurtenissen binnen 6 weken was in de interventieperiode 1,3% lager dan tijdens de controleperiode (bovenste limiet 95%-BI: 2,1%; de non-inferiority-limiet van 3% werd niet overschreden). Bij patiënten met een lage HEART-score was de incidentie van cardiale gebeurtenissen 2,0% (95%-BI: 1,2-3,3). We vonden geen significante verschillen in vroeg ontslag vanaf de SEH, heropnames, herhaalde bezoeken aan de SEH, poliklinische bezoeken of bezoeken aan de huisarts.
- CONCLUSIE** Het gebruik van de HEART-score voor de beoordeling van patiënten met pijn op de borst op de SEH is veilig, maar het effect op zorggebruik was gering, mogelijk door terughoudendheid van artsen om het voorgestelde beleid te volgen.

\*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Annals of Internal Medicine* (2017;166:689-97) met als titel ‘Effect of using the HEART score in patients with chest pain in the emergency department: a stepped-wedge, cluster randomized trial’. Afgedrukt met toestemming.

\*\*Deze auteurs vormen het projectteam. De volledige lijst van auteurs is te vinden op [www.ntvg.nl/D1805](http://www.ntvg.nl/D1805)

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns

geneeskunde: dr. J.M. Poldervaart, huisarts in opleiding;

dr. J.B. Reitsma, klinisch epidemioloog; dr. H. Koffijberg, associate

professor (tevens: Universiteit Twente, afd. Health Technology &

Services Research, Enschede); prof.dr. A.W. Hoes, klinisch

epidemioloog.

Afd. Cardiologie: prof.dr. P.A. Doevendans, cardioloog.

Medisch Centrum Haaglanden, afd. Spoedeisende Hulp, Den Haag.

Dr. B.E. Backus, arts in opleiding tot SEH-arts.

Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, afd. Cardiologie, Woerden.

dr. A.J. Six, cardioloog.

Contactpersoon: dr. J.M. Poldervaart ([j.poldervaart@umcutrecht.nl](mailto:j.poldervaart@umcutrecht.nl)).

Slechts een deel – ongeveer 20% – van de patiënten met pijn op de borst heeft een acuut coronair syndroom waarvoor opname en snelle behandeling noodzakelijk is.<sup>1</sup> Differentiëren tussen een acuut coronair syndroom en andere, vaak niet-levensbedreigende ziektes blijft echter lastig. Het kan gebeuren dat laboratoriumonderzoek en het ecg geen afwijkende uitslagen geven terwijl de patiënt wél een acuut coronair syndroom heeft. Tegenwoordig besluiten artsen vaak tot ziekenhuisopname of vervolgdagnostiek om maar geen acuut coronair syndroom over het hoofd te zien.<sup>2</sup> Dit is tijdrovend en gaat gepaard met stijgende kosten. Bovendien wordt de patiënt blootgesteld aan het risico van complicaties van deze – soms invasieve – onderzoeken.

Internationale richtlijnen adviseren het gebruik van een risicoscore bij de beoordeling van patiënten met pijn op de borst op de Spoedeisende Hulp (SEH).<sup>3</sup> De HEART-score, die in Nederland is bedacht, is zo’n score. ‘HEART’ staat voor de 5 klinische elementen van deze score: anamnese (‘history’), electrocardiogram (ecg), leeftijd (‘age’), risicofactoren en troponine (figuur 1).<sup>4</sup> Met de HEART-score heeft de arts de beschikking over een eenvoudig en snel te bepalen score die aanbevelingen geeft voor het verdere beleid, namelijk opname of ontslag. Uit nationale en internationale validatiestudies blijkt dat de HEART-score een goede voorspeller is voor het hebben van een acuut coronair syndroom.<sup>5-9</sup>

# HEART

## HEART-score voor patiënten met pijn op de borst

History (Anamnese)	Sterk verdacht	2	
	Matig verdacht	1	
	Niet verdacht	0	
ECG	Significante ST-deviatie	2	
	Niet-specifieke repolarisatiestoornis / LBTB / Pacemaker-ritme	1	
	Normaal	0	
Age (Leeftijd)	≥ 65 jaar	2	
	45 – 65 jaar	1	
	≤ 45 jaar	0	
Risk factors	≥ 3 risicofactoren óf voorgeschiedenis atherosclerose	2	
	1 of 2 risicofactoren	1	
	Geen bekende risicofactoren	0	
Troponin	≥ 3x normale waarde	2	
	1-3x normale waarde	1	
	≤ normale waarde	0	
<b>Totaal</b>			

### Risicofactoren voor atherosclerose:

Hypercholesterolemie	Roken
Hypertensie	Positieve familie anamnese
Diabetes Mellitus	Overgewicht (BMI>30)

**FIGUUR 1** De HEART-score voor patiënten met pijn op de borst. Deze score wordt gebruikt om te bepalen hoe groot het risico is dat de patiënt een acuut coronair syndroom heeft. LBTB = linkerbundeltakblok.

Een studie naar de impact van de HEART-score in de dagelijkse praktijk ontbreekt. Wij hebben onderzocht of de HEART-score veilig is, dat wil zeggen: dat het aantal patiënten met een acuut coronair syndroom niet toeneemt, en of het zorggebruik en de kosten verminderen wanneer de HEART-score wordt gebruikt.

## METHODE

### OPZET EN PATIËNTEN

Wij voerden een 'stepped wedge', cluster-gerandomiseerde trial uit in 9 Nederlandse ziekenhuizen.<sup>10</sup> Alle ziekenhuizen begonnen met een periode waarin de gebruikelijke zorg werd verleend, zonder toepassing van de HEART-score, waarna elke 6 weken in willekeurige volgorde een ziekenhuis overstapte op het gebruik van de HEART-score ('HEART-care'), totdat uiteindelijk alle ziekenhuizen overgestapt waren.

Alle patiënten die zich in de periode 1 juli 2013-31 augustus 2014 met pijn op de borst meldden op de SEH werden gevraagd deel te nemen. Patiënten met een ST-elevatiemyocardinfarct bij aankomst in het ziekenhuis werden geëxcludeerd, evenals wilsonbekwame patiënten, patiënten met een taalbarrière en patiënten die de SEH voor de tweede keer bezochten met dezelfde klacht.

Toestemming voor dit onderzoek werd verkregen van de medisch-ethische commissie van het UMC Utrecht en van de deelnemende ziekenhuizen.

### HEART-CARE EN GEBUIKELIJKE ZORG

We definieerden 'gebruikelijke zorg' ('usual care') als de dagelijkse praktijk waarmee de arts een patiënt met pijn op de borst evalueert; gebruikelijke zorg bestaat veelal uit anamnese, lichamelijk onderzoek, ecg, laboratoriumonderzoek en radiologisch onderzoek, gebruikmakend van klinische richtlijnen en van de expertise en intuïtie van de arts. Specifieke instructies werden gegeven om bij gebruikelijke zorg de HEART-score niet te gebruiken.

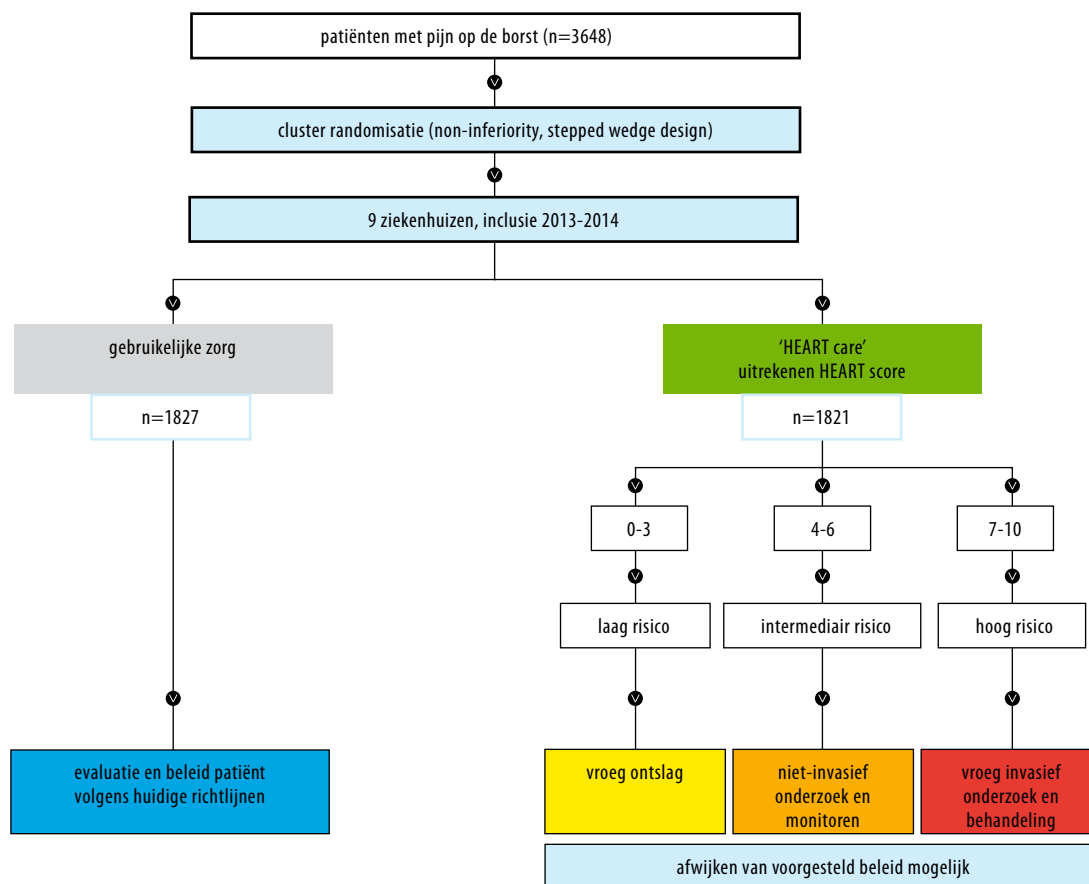
HEART-care bestond uit gebruikelijke zorg met daarbij het uitrekenen van de HEART-score bij elke patiënt en het daaraan gekoppelde voorstel voor verder beleid (figuur 2). Bij een lage HEART-score (score 0-3) was de aanbeveling de patiënt gerust te stellen en te ontslaan zonder verder diagnostisch onderzoek. Het beleid bij een intermediaire HEART-score (4-6) was ziekenhuisopname voor observatie en onderzoek – in principe non-invasief – en bij een hoge HEART-score (7-10) snelle, zo nodig invasieve diagnostiek en behandeling. Uiteraard was het voor artsen mogelijk om van dit beleid af te wijken bij individuele patiënten.

We bereidden de ziekenhuizen vlak voor de overstap naar HEART-care voor met een-op-een instructies aan arts-assistenten, verpleegkundigen en cardiologen, en casuïstiek om te oefenen met het uitrekenen van de HEART-score.

### PRIMAIRE EN SECUNDAIRE UITKOMSTMATEN

De primaire uitkomstmaat was de incidentie van cardiale gebeurtenissen ('major adverse cardiac events' binnen 6 weken na presentatie), gedefinieerd als acuut myocardinfarct, instabiele angina pectoris, significante coronairstenose waarvoor revascularisatie nodig was of conservatief beleid werd gevolgd, of overlijden. De follow-up gebeurde na 3 maanden via telefonisch contact of e-mail, of als dit niet mogelijk was, via de huisarts. Twee cardiologen beoordeelden onafhankelijk van elkaar alle uitkomsten, geblindeerd voor de studieperiode en de HEART-score. Zo nodig werd de casus besproken in een grotere commissie van minimaal 3 cardiologen om consensus te bereiken.

Secundaire uitkomsten waren zorggebruik, kwaliteit van



**FIGUUR 2** Onderzoeksprotocol van de HEART-Impact-trial. Alle ziekenhuizen begonnen met een periode waarin gebruikelijke zorg werd verleend aan patiënten die zich op de SEH meldden met pijn op de borst, zonder toepassing van de HEART-score. Daarna stapte elke 6 weken in willekeurige volgorde een ziekenhuis over op het gebruik van de HEART-score ('HEART-care'), totdat uiteindelijk alle ziekenhuizen overgestapt waren. Bij HEART-care hing het verdere beleid af van de HEART-score.

leven en kosteneffectiviteit. We verzamelden gegevens over het aantal opnames, vroeg ontslag vanaf de SEH, heropnames, herhaalde bezoeken op de SEH, poliklinische bezoeken en huisartsbezoeken. Informatie over de kwaliteit van leven (EuroQol 5-Dimensional vragenlijst, EQ-5D) en gedetailleerde informatie over de kosten van diagnostiek werd verzameld in 5 ziekenhuizen.<sup>10</sup>

#### STEKPROEFGROOTTE EN STATISTISCHE ANALYSE

De studie werd opgezet als een non-inferiority-studie voor de primaire uitkomstmaat, waarbij de incidentie van cardiale gebeurtenissen gedurende HEART-care niet 3% hoger zou mogen zijn dan tijdens gebruikelijke zorg. Aan het begin van de studie werd berekend dat de steekproefgrootte 6600 patiënten moest bedragen om een statistisch significant verschil tussen gebruikelijke zorg en HEART-care op te merken.<sup>10</sup>

De verschillende binaire uitkomsten werden geanaly-

seerd met generaliseerde lineaire modellen, waarin de kalendertijd werd meegenomen. We gebruikten de techniek van 'generalized estimating equation' om clustering van patiënten binnen ziekenhuizen in het stepped-wedgedesign mee te nemen.<sup>11,12</sup> We onderzochten specifiek of de effecten van de HEART-score anders waren afhankelijk van het geslacht van de patiënt, de leeftijd of de aanwezigheid van diabetes mellitus.

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse werden de uitkomsten van de kwaliteit-van-levenvragenlijst gebruikt, samen met de kosten per patiënt, die werden vastgesteld met de handleiding voor kostenonderzoek.<sup>13</sup>

## RESULTATEN

### PATIËNTEN

In totaal namen 3666 patiënten deel aan de studie. Hier van trokken 3 patiënten hun informed consent in en van

**TABEL** Incidentie van cardiale gebeurtenissen binnen 6 weken na eerste bezoek aan de SEH wegens pijn op de borst; HEART-care en gebruikelijke zorg met elkaar vergeleken

cardiale gebeurtenis*	gebruikelijke zorg; n (%) (n=1827)	HEART-care; n (%) (n=1821)	HEART-score 0-3 (n=715)	HEART-score 4-6 (n=861)	HEART-score 7-10 (n=190)	HEART-score onbekend (n=55)
aantal patiënten met cardiale gebeurtenis	405 (22,2)	345 (18,9)	14 (2,0)	175 (20,3)	140 (73,7)	16 (29,1%)
overlijden, totaal	9 (0,5)	5 (0,3)	1 (0,1)	2 (0,2)	2 (1,1)	0 (0)
cardiovasculaire oorzaak	6	1	0	0	1	0
niet-cardiovasculaire oorzaak	0	1	0	0	1	0
onbekende oorzaak‡	3	3	1	2	0	0
cardiale ischemie, totaal	400 (21,9)	329 (18,1)	10 (1,4)	162 (18,8)	143 (75,3)	14 (25,4)
instabiele angina pectoris	157	105	6	70	25	4
NSTEMI	214	211	4	91	107	9
STEMI	29	13	0	1	11	1
significante stenose, totaal	290 (15,9)	247 (13,6)	10 (1,4)	117 (13,6)	102 (11,8)	16 (29,1)
conservatief beleid	39	41	1	27	13	0
dotterbehandeling	208	158	7	70	66	13
bypassoperatie	43	48	2	20	23	3
totaal aantal cardiale gebeurtenissen*	699	581	21	281	247	30

NSTEMI = non-ST-elevatiemyocardinfarct; STEMI = ST-elevatiemyocardinfarct.

\* Cardiale gebeurtenis ('major adverse cardiovascular event', MACE) was gedefinieerd als: acuut myocardinfarct, instabiele angina pectoris, significante coronairstenose waarvoor revascularisatie nodig was of conservatief beleid werd gevolgd, of overlijden. 1 patiënt kan meer dan 1 cardiale gebeurtenis hebben doorgemaakt.

‡ Dit betreft ook patiënten die thuis overleden zijn en bij wie geen obductie is uitgevoerd.

15 patiënten hadden we geen follow-upgegevens. Er bleven 3648 patiënten over voor analyse; 1827 kregen gebruikelijke zorg en 1821 kregen HEART-care. De gemiddelde leeftijd was 62 jaar en 54% was man. De HEART-score was laag bij 715 patiënten (39%), intermediair bij 861 patiënten (47%) en hoog bij 190 patiënten (11%). Bij 55 patiënten (3%) had de arts de HEART-score niet berekend.

#### VEILIGHEID

De cumulatieve incidentie van cardiale gebeurtenissen binnen 6 weken was 18,9% tijdens HEART-care en 22,2% tijdens gebruikelijke zorg; na correctie voor clustering en het effect van kalendertijd was de incidentie 1,3% lager gedurende HEART-care dan tijdens gebruikelijke zorg (bovenste limiet van het 95%-BI: +2,0%). Deze bovengrens ligt beneden de non-inferiority-grens van 3%. Correctie voor verschillen in prognostische factoren, zoals de cardiovasculaire voorgeschiedenis, veranderde dit resultaat niet noemenswaardig. De vooraf gespecificeerde subgroepanalyse op basis van geslacht, leeftijd en de aanwezigheid van diabetes mellitus liet geen ander effect van de HEART-score zien. De incidentie van cardiale gebeurtenissen bij patiënten met een lage HEART-

score was 2,0% (95%-BI: 1,2-3,3) (tabel).

Bij 313 van de 1766 patiënten (18%) volgde de arts het beleid van de HEART-score niet op, in het bijzonder niet bij de patiënten met een lage HEART-score (291 van de 715, 41%).

#### ZORGGEBRUIK, KWALITEIT VAN LEVEN EN KOSTENEFFECTIVITEIT

De kwaliteit van leven verschilde niet significant tussen de patiënten die HEART-care hadden gekregen en degenen die de gebruikelijke zorg hadden ontvangen. De gezondheidsuitkomsten tot 3 maanden na het bezoek aan de SEH, uitgedrukt als 'quality-adjusted life years' (qaly), waren 0,17 voor beide groepen.

We vonden geen grote verschillen in zorggebruik tussen de patiënten in de HEART-caregroep en de groep die gebruikelijke zorg had gekregen. Het percentage patiënten dat vroeg naar huis ontslagen werd vanaf de SEH daalde in de periode waarin HEART-care verleend werd van 34,4 naar 30,6%, maar dat verschil nam af na correctie voor clustering en kalendertijd (+ 0,7%; 95%-BI: -5,6-7,0). Er was geen verschil in de mediane duur van de opname op de SEH (4 h).

In de periode waarin HEART-care verleend werd zagen

we dat naar verhouding meer patiënten de polikliniek bezochten na ontslag van de SEH (69,6 vs. 59,8%), maar na correctie voor clustering en kalendertijd was er geen duidelijk verschil (-0,9%; 95%-BI: -11,3-9,5). We zagen in de HEART-care-periodes iets minder patiënten die een fietstest, nucleaire beeldvorming of coronairangiogram ondergingen dan bij gebruikelijke zorg. De gemiddelde kosten per patiënt waren voor HEART-care €3061 (95%-BI: 2623-3527) en voor gebruikelijke zorg €3258 (95%-BI: 2827-3762), een statistisch niet-significant verschil van €197 (95%-BI: -876-450) in het voordeel van HEART-care. Verschillen in kwaliteit van leven en kosten waren er nauwelijks, en voor beide uitkomstmaten waren deze verschillen in het voordeel van HEART-care, waardoor superioriteit in kosteneffectiviteit van de HEART-score formeel wel kon worden aangetoond: de kans dat HEART-care kosteneffectief is bij een 'willingness to pay'-limiet van €20,000/qaly is 99%.

## BESCHOUWING

De resultaten van deze trial laten zien dat actief gebruik van de HEART-score tijdens de beoordeling van patiënten met pijn op de borst op de SEH net zo veilig is als gebruikelijke zorg. De non-inferiority-limiet voor het optreden van cardiale gebeurtenissen binnen 6 weken na het SEH-bezoek werd niet overschreden. De incidentie van cardiale gebeurtenissen in de laag-risicocategorie was 2,0% (95%-BI: 1,2-3,3). De absolute verschillen in zorggebruik tussen de HEART-caregroep en de groep die gebruikelijke zorg had gekregen waren echter klein en statistisch niet significant. De combinatie van net zo veilige zorg, kleine verbeteringen in kwaliteit van leven en iets lagere kosten tijdens HEART-care betekenen dat de HEART-score met bijna 100% zekerheid kosteneffectief is. In Nederland kan toepassing van HEART-care een potentiële besparing van 40 miljoen euro per jaar opleveren. Deze resultaten komen overeen met eerder onderzoek naar de HEART-score, waarbij de incidentie van cardiale gebeurtenissen bij patiënten met lage HEART-scores tussen de 0,6 en 1,7% lag.<sup>5-9</sup> In de literatuur wordt 1-2% gemiste hartinfarcten als acceptabel beschreven als het gaat om patiënten met pijn op de borst.<sup>14,15</sup> De HEART-score is een simpele score (5 elementen), die speciaal ontwikkeld is voor patiënten met pijn op de borst. Eerder onderzoek laat zien dat deze score tot 40% van de patiënten met pijn op de borst identificeert als laagrisicopatiënten, die dus voor vroeg ontslag vanaf de SEH in aanmerking komen, met een sensitiviteit van 99% (95%-BI: 97 à 98-100) voor acuut coronair syndroom.<sup>5,7,8,16</sup> In onze studie week de arts bij 18% van de laagrisicopatiënten af van het voorgestelde beleid; in een Amerikaanse studie uit 2016 was dit percentage nog hoger (29%).<sup>17</sup>

- Een patiënt met pijn op de borst is een dagelijks terugkerend diagnostisch dilemma voor artsen op de SEH.
- Een acuut coronair syndroom mag niet gemist worden, maar de huidige defensieve geneeskunde kan ook leiden tot schade voor de patiënt door overdiagnostiek en -behandeling.
- De HEART-score is een voorspeller van acuut coronair syndroom, maar de veiligheid ervan en het effect in de dagelijkse praktijk was nog niet eerder onderzocht.
- Deze studie laat zien dat de HEART-score veilig is bij gebruik op de SEH.
- Bij daadwerkelijke, brede toepassing van de HEART-score kan een aanzienlijk deel van de patiënten met pijn op de borst vroeg ontslagen worden van de SEH en zullen kosten bespaard worden.
- Wij adviseren het gebruik van de HEART-score op de SEH als extra handvat bij de besluitvorming rond patiënten met pijn op de borst.

Ons onderzoek kent een aantal beperkingen. De vooraf berekende steekproefgrootte van onze trial werd niet behaald. Een groot participierend centrum trok zich een week vóór de start van de studie terug. Een nadeel van het stepped-wedgedesign is dat er weinig flexibiliteit is in het aanpassen van het aantal clusters en de lengte van de verschillende 'steps'. Desondanks was het aantal patiënten voldoende om non-inferiority aan te tonen. Achteraf gezien hebben wij het effect van de mate van correlatie tussen clusters overschat; de 'intraclass'-correlatie bleek uiteindelijk zeer laag (0,0055).

Het effect op zorggebruik was gering: artsen volgden het voorgestelde beleid niet altijd op. Dit is deels het gevolg van het design van de studie, waarbij afgeweken mag worden van het beleid. Dit gebeurde zoals gezegd bij 18% van de patiënten, een hoger percentage dan we hadden verwacht. Gedrag veranderen is lastig en kost tijd, zeker als er nog twijfels bestaan over de veiligheid van de score. Het is mogelijk dat de winst in zorggebruik zal toenemen naarmate de HEART-score meer bekend raakt en langer in gebruik is.

## CONCLUSIE

De bevindingen van de HEART-Impact-trial wijzen erop dat het gebruik van de HEART-score veilig is, maar dat de impact op zorggebruik en -kosten zeer beperkt was. Ondanks duidelijke instructies weken artsen frequent af van het voorgestelde beleid bij de patiënten die volgens de HEART-score een laag risico op een acuut coronair syndroom hadden. Dit onderstreept hoe belangrijk het is

om potentiële barrières te identificeren die de acceptatie en toepassing van het aanbevolen beleid van de HEART-score tegenhouden. Wij adviseren het gebruik van de HEART-score als hulpmiddel bij de evaluatie van patiënten met pijn op de borst.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: Dit onderzoek werd gefinancierd door ZorgOnderzoek Nederland en Medische wetenschappen (ZonMw,

171202015) als onderdeel van het Doelmatigheidsprogramma. Geen van de auteurs had mogelijke belangenverstrengeling te melden.

Aanvaard op 27 mei 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1805

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D1805](http://WWW.NTVG.NL/D1805)**

## LITERATUUR

- 1 Carlton EW, Than M, Cullen L, Khattab A, Greaves K. Chest pain typicality in suspected acute coronary syndromes and the impact of clinical experience. *Am J Med.* 2015;128:1109-16.e2.
- 2 Goodacre S, Cross E, Arnold J, Angelini K, Capewell S, Nicholl J. The health care burden of acute chest pain. *Heart.* 2005;91:229-30.
- 3 Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
- 4 Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J.* 2008;16:191-6.
- 5 Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2013;168:2153-8.
- 6 Six AJ, Cullen L, Backus BE, et al. The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study. *Crit Pathw Cardiol.* 2013;12:121-6.
- 7 Mahler SA, Miller CD, Hollander JE, et al. Identifying patients for early discharge: performance of decision rules among patients with acute chest pain. *Int J Cardiol.* 2013;168:795-802.
- 8 Mahler SA, Riley RE, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8:195-203.
- 9 Carlton EW, Khattab A, Greaves K. Identifying patients suitable for discharge after a single-presentation high-sensitivity troponin result: a comparison of five established risk scores and two high-sensitivity assays. *Ann Emerg Med.* 2015;66:635-45.e1.
- 10 Poldervaart JM, Reitsma JB, Koffijberg H, et al. The impact of the HEART risk score in the early assessment of patients with acute chest pain: design of a stepped wedge, cluster randomised trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:77.
- 11 Hemming K, Haines TP, Chilton PJ, Girling AJ, Lilford RJ. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. *BMJ.* 2015;350:h391.
- 12 Huang S, Fiero MH, Bell ML. Generalized estimating equations in cluster randomized trials with a small number of clusters: Review of practice and simulation study. *Clin Trials.* 2016;13:445-49.
- 13 Hakkaart- van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek; Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Rotterdam: Institute for Medical Technology Assessment; 2010.
- 14 Than M, Herbert M, Flaws D, et al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the Emergency Department? *Int J Cardiol.* 2013;166:752-4.
- 15 Kline JA, Johnson CL, Pollack CV Jr, et al. Pretest probability assessment derived from attribute matching. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2005;5:26.
- 16 Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017;227:656-61.
- 17 Mahler SA, Riley RE, Russell GB, et al. Adherence to an Accelerated Diagnostic Protocol for Chest Pain: Secondary Analysis of the HEART Pathway Randomized Trial. *Acad Emerg Med.* 2016;23:70-7.