

Valore prognostico della scintigrafia miocardica GATED SPECT

Francesco Nudi, Annamaria Pinto, Enrica Procaccini, Marinella Scascitelli, Giovanni Colantuono, Giandomenico Neri, Gloria Pinillos, Maurizio Vetere

*Casa di Cura Madonna della Fiducia - Roma
e Casa di Cura Madonna delle Grazie Velletri (RM)*

Riassunto

Scopo della stratificazione del rischio in pazienti con malattia coronarica nota o sospetta è quello di distinguere pazienti con elevata probabilità di eventi cardiaci maggiori che possono trarre beneficio da strategie invasive, da pazienti a basso rischio, in cui gli esami non sono giustificati. La valutazione del rischio assume crescente importanza in epoca di medicina basata sull'evidenza, in cui le nuove tecnologie richiedono un ben definito livello di evidenza di beneficio sociale, tale da giustificare l'utilizzazione delle risorse.

Negli ultimi 20 anni si sono accumulati molti dati sulla validità della scintigrafia miocardica perfusionale da stress (MPS) nella stratificazione del rischio.

Il più validato contributo della MPS è forse il suo eccellente valore predittivo negativo di una bassa incidenza di morte cardiaca e di infarto miocardico non fatale nei pazienti con un quadro scintigrafico totalmente normale, nei quali in una metanalisi su 20.963 pazienti, provenienti da 16 studi con un follow-up di poco più di due anni, l'incidenza di eventi hard fu dello 0,7% per anno contro il 7% di quelli con scintigrafia anormale. Il valore predittivo della MPS è superiore a quelli dei dati clinici, del test da sforzo da solo e della coronarografia. Questo concetto di cura medicalmente guidata (include una terapia anti-ischemica ottimale e il cateterismo cardiaco selettivo) è ulteriormente da promuovere nell'attuale momento di consapevolezza dei costi della salute.

Summary

The aim of risk stratification in patients with known or suspect coronary artery disease is to distinguish patients with high likelihood of future major cardiac events – who may benefit from invasive strategy – from low risk patients in whom invasive examination is not useful. Risk assessment has become increasingly important in this era of evidence-based medicine in which new and existing technology requires a well-defined body of evidence on its societal benefit in order to support resource utilization. A large amount of data has accumulated during the past 20 years demonstrating the value of exercise or pharmacologic stress myocardial perfusion scintigraphy (MPS) for risk stratification and prognostication. Perhaps the most valuable contribution of MPS is its excellent negative value for predicting a low combined cardiac death and non fatal myocardial infarction rate in patients with a totally normal scan. In a pooled analysis of 20,963 patients from 16 studies in the literature with a follow-up of slightly more than two years, the hard event rate was 0,7%/year. This compared to a hard event rate in the range of 7% in patients with abnormal scans. The predictive value of MPI exceeds that of clinical data, exercise testing alone and coronary angiography. This concept of medically guided care (including optimized anti-ischemic therapy and selective cardiac catheterization) is further promoted in our current era of cost-conscious health care.

Parole chiave: Scintigrafia miocardica perfusionale da stress (MPS), Coronary risk stratification

Key words: Stress myocardial perfusion scintigraphy (MPS), Stratificazione del rischio coronarico

Dalla diagnosi alla prognosi

L'efficacia di un test si misura con l'identificazione del paziente a rischio di eventi, ed un parametro, clinico o diagnostico, è cost-effective in relazione alla capacità di prevenire gli eventi hard (infarto miocardico non fatale e mortalità) a breve

termine rispetto ad un "netto" dei costi (quelli generati meno quelli risparmiati) ritenuto accettabile^{1,2}. In un'era di evidence-based medicine la valutazione del rischio è sempre più importante rispetto alla valutazione diagnostica, in particolare per il forte legame tra caratterizzazione prognostica e scelta terapeutica. L'accuratezza diagnostica di un test vie-



ne definita in termini di sensibilità e specificità rispetto alla presenza di una coronaropatia ostruttiva, ma questi indici hanno limiti significativi³. Essi sono infatti condizionati dalla prevalenza della malattia (probabilità pre-test), dal numero esiguo di esami coronarografici eseguiti come gold standard di riferimento e inoltre, se teniamo conto di alcuni aspetti fisiopatologici, dalla relazione non lineare tra il grado di stenosi ed il rischio di eventi⁴. In presenza di una probabilità pre-test bassa, un test con buona sensibilità e specificità

presenta comunque un valore predittivo positivo molto basso⁵. Potremmo quindi affermare che, nonostante l'atteggiamento del clinico sia rivolto a "fare diagnosi", sempre più nei nostri algoritmi decisionali dovremmo considerare obiettivo primario la prognosi. In una fase pre-test si utilizzano alcuni indici per il rischio assoluto, che classificano i pazienti per la probabilità di andare incontro ad un evento hard nei prossimi 10 anni^{6,7}. Alcuni score dividono i pazienti in 3 classi di rischio (National Cholesterol Education Program), altri in più classi (Framingham risk e la carta del rischio cardiovascolare dell'Istituto Superiore di Sanità)^{8,9}. Tra i fattori di rischio cardiovascolare particolare importanza ha il diabete e inoltre la presenza di una già nota coronaropatia raddoppia il rischio (per esempio nei pazienti classificati a basso rischio da 1 a 2% eventi per anno). A questa fase pre-test, che è il punto di partenza per stratificare i pazienti ed è comunque dettata dal buon senso, seguirà una fase di "prevenzione

diagnostica", che terrà conto della probabilità pre-test, ma è indirizzata principalmente ad identificare il rischio a breve termine. Più è esatta la "prognosi di partenza", che per il nostro obiettivo significa omogeneità del gruppo riguardo al rischio di eventi, più sarà possibile individuare la terapia prognosticamente più favorevole. In base a questo principio l'eventuale indicazione all'esame coronarografico dovrebbe essere posta solo nel gruppo di pazienti in cui la terapia di rivascularizzazione miocardica (TR) è in grado di

migliorare la prognosi in modo statisticamente significativo rispetto alla terapia medica (TM).

Valore incrementale e costo-efficiacia

Un test diagnostico risulta quindi utile se aggiunge valore incrementale alla stratificazione pre-test consentendo principalmente:

- 1) la valutazione del rischio assoluto anche a breve termine;
- 2) l'individuazione, nella classe a rischio intermedio, dei pazienti a basso e ad alto rischio;
- 3) il migliore costo-efficiacia (definito "economically attractive" negli Stati Uniti in 50.000 dollari per anno di vita salvata e in Europa tra 20 e 40.000 dollari)¹⁰.

Individuare i pazienti ad alto rischio nel gruppo di pazienti a basso rischio pre-test, può comportare costi elevati. Questo dipende dal numero di pazienti a rischio moderato-alto presenti nel gruppo a

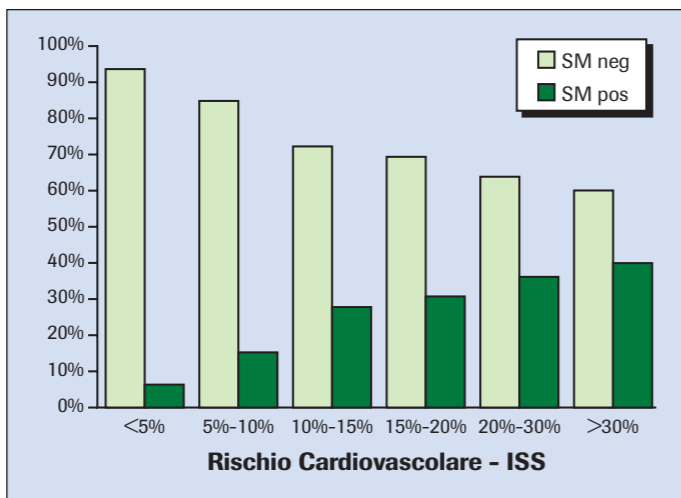


Fig. 1 - Rischio pre-test a 10 anni e risultato della scintigrafia miocardica.

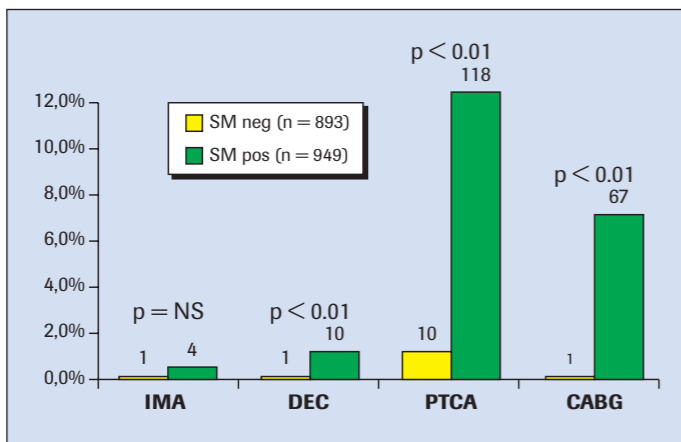


Fig. 2 - Relazione risultato della scintigrafia miocardica ed eventi ad 1 anno.

basso rischio pre-test. Nella figura 1 viene rappresentata la relazione tra il rischio pre-test, derivato dalla carta del rischio cardiovascolare, e il risultato della scintigrafia miocardica (SM) in presenza di una normale funzione ventricolare a riposo (dati del nostro centro su oltre 3000 pazienti). Nonostante un trend di maggiore incidenza di SM positive in relazione alla classe di rischio, comunque sono presenti SM positive anche nei pazienti definiti a minore rischio a lungo termine. Al contrario anche nelle classi a maggiore rischio di eventi, sono presenti SM negative, che peraltro in tutti i gruppi sono più numerose. Queste osservazioni trovano conferma nelle recenti raccomandazioni del NICE (National Institute for Clinical Excellence), che ha esteso l'indicazione alla SM anche nei pazienti con bassa probabilità pre-test e classificati a basso rischio¹¹. Il

alto rischio, si riducono la morbilità e la mortalità con il vantaggio di ridurre anche i costi indiretti (principalmente minore produttività lavorativa) e di migliorare la qualità di vita.

È da considerare che la correlazione tra il risultato positivo di una SM e gli eventi hard successivi è sottostimata, in quanto in questi pazienti la TR modifica, favorevolmente, la prognosi del paziente, ma ne determina l'esclusione dall'analisi delle curve di sopravvivenza, oltre a ridurre in modo significativo l'evento infarto miocardico (Fig. 2).

In un follow-up a breve termine su 1.842 pazienti con normale funzione contrattile regionale a riposo (dati del nostro centro), la SM ha consentito una significativa riduzione del numero assoluto degli eventi hard ad 1 anno (1,48%), grazie all'individuazione dei pazienti da sottoporre a TR (19,49%).

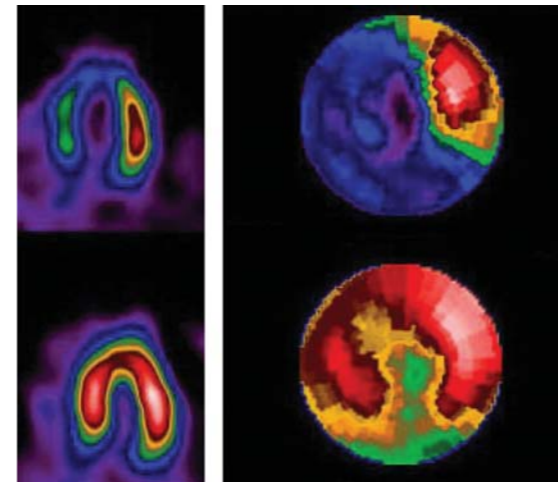


Fig. 3 - Imaging scintigrafico della perfusione e della vitalità.

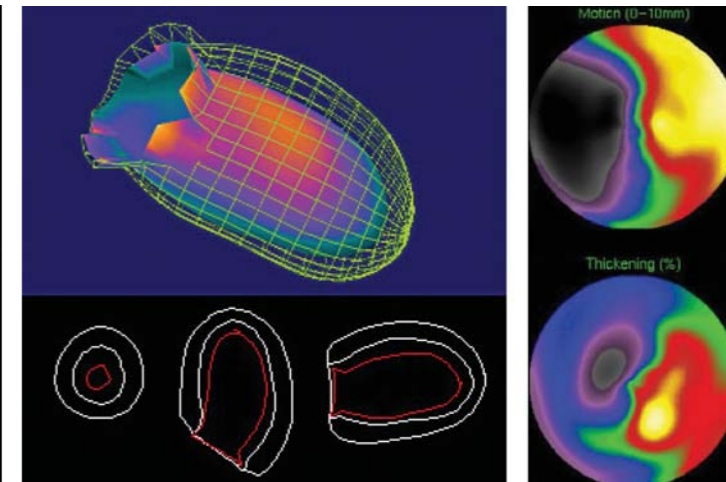


Fig. 4 - Imaging scintigrafico della geometria e della funzione ventricolare.

risultato di una SM che individua i pazienti a basso rischio, determina una riduzione dei costi per un minor numero di coronarografie eseguite e di TM non necessarie e presenta quindi un buon costo-efficiacia, potenziato dal numero di SM negative riportate in letteratura e nei registri di numerosi laboratori, che superano il 50%.

Nei pazienti ad alto rischio, riscontriamo i costi maggiori per il percorso terapeutico successivo (indicazione ad una TR). In questi pazienti il beneficio economico è in relazione al fatto che un evento cardiaco, se non trattato, determinerebbe maggiori costi (ospedalizzazioni e interventi terapeutici per angina, infarto miocardico e scompenso cardiaco). Inoltre, identificando precocemente i pazienti ad

Imaging scintigrafico gated SPECT

Gli attuali studi scintigrafici con metodica gated SPECT consentono di acquisire insieme ai parametri di perfusione e vitalità (Fig. 3), anche quelli di geometria ventricolare (volume telediastolico) e di funzione globale (frazione d'iezione e volume telesistolico) e regionale (cinetica parietale e ispessimento sistolico) (Fig. 4).

Questo esame – oltre ad aver determinato un incremento della sensibilità (in particolar modo nell'individuazione dei pazienti trivasali) e della specificità (riduzione degli artefatti) – consente la costruzione di semplici algoritmi differenziati a secondo del singolo problema clinico. Quando il dato di funzione

ventricolare è normale, utilizzeremo principalmente i parametri che riguardano la perfusione, mentre quando la funzione ventricolare risulta alterata, utilizzeremo quelli sulla vitalità associati o meno ai parametri di perfusione per valutare la presenza di un'ischemia omo o eterosede. L'alterazione scintigrafica è caratterizzata da tre aspetti: sede, estensione e severità. Nonostante l'anatomia angiografica presenti una serie possibile di variazioni (in particolare la dominanza e rami più o meno sviluppati), la sede dell'alterazione scintigrafica corrisponde al dato anatomico del singolo paziente, con il vantaggio di poter valutare in modo mirato quali territori rivascularizzare. Inoltre nella quasi totalità dei casi si correla al vaso che "pesa" maggiormente da un punto di vista prognostico e cioè la discendente anteriore (unica eccezione è un deficit isolato apicale in presenza di una discendente anteriore che non raggiunge l'apice).

L'estensione si traduce nel numero di regioni (irrorate da uno o più vasi) con alterazioni significative e la severità nel grado del deficit (lieve, medio, severo), che è in relazione al diverso grado di ischemia.

Sono considerati ad alto rischio i pazienti che presentano: 1) alterazioni di grado moderato o severo, 2) alterazioni in regioni irrorate da più vasi, 3) una frazione d'eiezione post-stress < 45%, in particolar modo se associata ad un VTS > 70 mL, 4) un'elevata attività di fondo polmonare, 5) l'aumento transitorio delle dimensioni ventricolari dopo stress.

Sono considerati ad alto rischio i pazienti che presentano: 1) alterazioni di grado moderato o severo, 2) alterazioni in regioni irrorate da più vasi, 3) una frazione d'eiezione post-stress < 45%, in particolar modo se associata ad un VTS > 70 mL, 4) un'elevata attività di fondo polmonare, 5) l'aumento transitorio delle dimensioni ventricolari dopo stress.

Valore prognostico nel paziente con funzione ventricolare normale

In questi pazienti l'informazione principale deriva dall'imaging precoce dopo test provocativo d'ischemia (stressor dinamico o farmacologico) e l'ische-

mia miocardica si traduce in un deficit di captazione. Negli ultimi 20 anni numerosi studi su ampie casistiche hanno dimostrato l'elevato valore prognostico dell'imaging scintigrafico nella stratificazione del rischio nei pazienti con sospetta o nota coronaropatia¹². In alcuni studi il risultato della SM è stato valutato verso gli eventi in modo isolato ed in altri confrontandolo con altri parametri, clinici e diagnostici, e la SM risulta essere attualmente lo strumento più efficace per selezionare i pazienti individuando i gruppi a più basso e a più alto rischio. In 19 studi su un totale di 39.173 pazienti con SM negativa, il rate medio di eventi è stato 0.6%¹³⁻¹⁸.

In una casistica di > 12.000 pazienti una SM normale identificava un rate di 0.6% eventi/anno mentre la SM positiva un rate di 7.4% eventi/anno¹⁹ (Fig. 5).

L'elevato valore predittivo negativo risulta anche da un'analisi di 20.963 pazienti con SM negativa, che presentarono ad un follow-up di poco più di 2 anni, un rate di eventi hard/anno dello 0.7%²⁰.

Questi dati riguardano anche il gruppo di pazienti sintomatici nei quali è indicata la sola TM. Nella valutazione della prognosi a breve termine (follow-up medio 2,3 anni), in una meta-analisi di 39 studi su un totale di 69.655 pazienti, gli eventi hard

sono risultati 5.9% (da 4.6 a 8.5%) in presenza di una SM positiva per un rischio elevato vs. 0,85 (0,6-1,2%) nei pazienti classificati a basso rischio²¹⁻²⁵.

Riguardo al rapporto con il test da sforzo, in uno studio nel quale i pazienti sono stati suddivisi – in base al Duke treadmill score – in tre classi di rischio (basso, intermedio e alto) è stato valutato il valore incrementale della SM²⁶. In ognuna delle tre classi di rischio post-test da sforzo, il risultato della SM identificava pazienti con significativi differenti rate di eventi (Fig. 6). Nella nostra casistica, dividendo i pazienti in base al risultato della prova da sforzo, in ogni gruppo la SM separa gruppi di pazienti con una

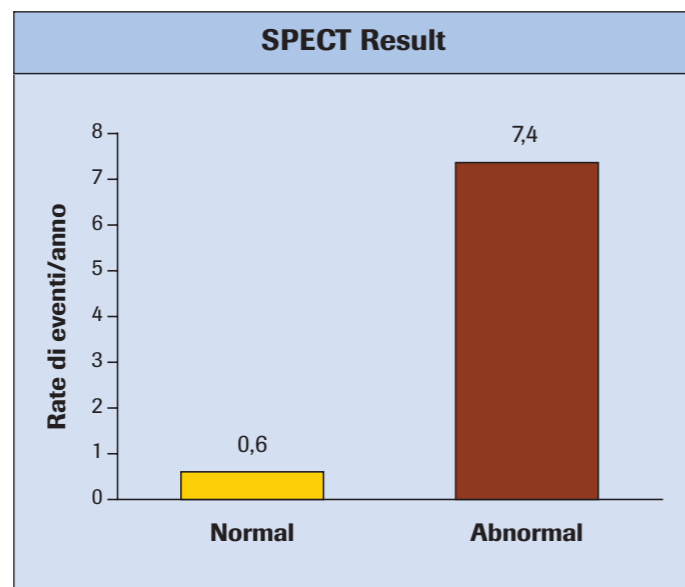


Fig. 5 - Rate di eventi a un anno 12 volte maggiore nei pazienti con SM positiva.

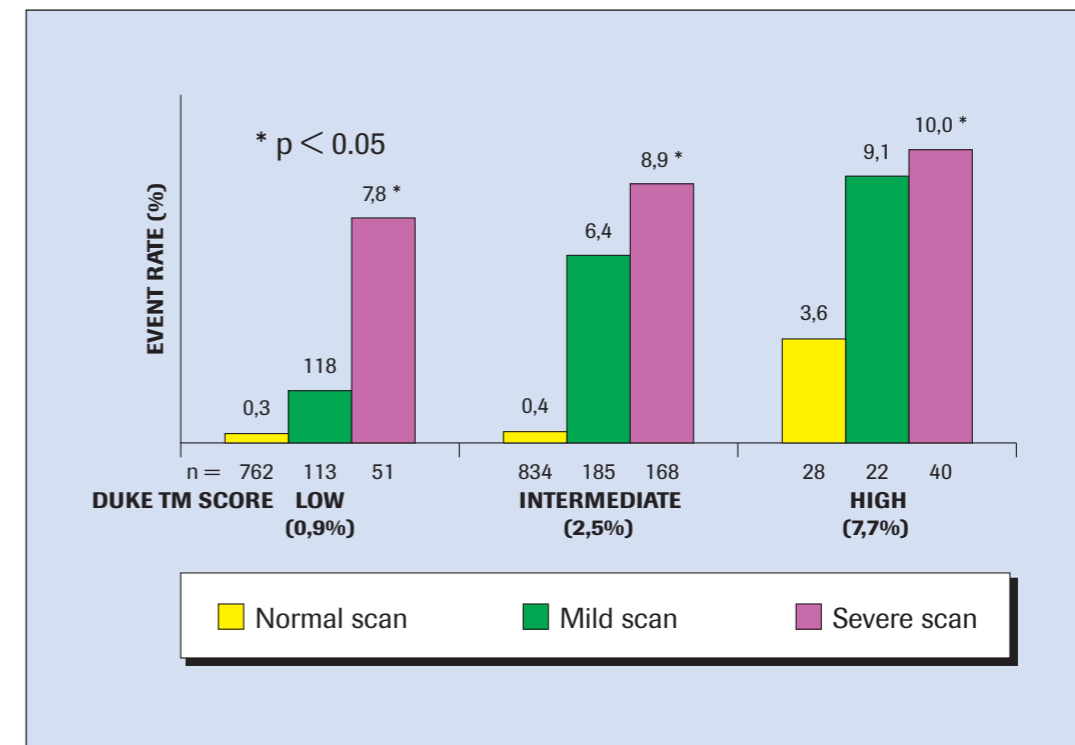


Fig. 6 - Relazione tra rischio post-test da sforzo e rischio post-scintigrafia miocardica.

differenti probabilità di eventi futuri (Fig. 7), anche se è statisticamente significativa la presenza di un maggior numero di SM negative nel gruppo di pazienti con PS negativa e di SM positive nel gruppo di pazienti con PS positiva.

Dato anatomico angiografico e dato funzionale

Riguardo agli studi in cui il dato scintigrafico è stato confrontato con quello angiografico, in uno studio²⁷ è stato dimostrato che l'incidenza di eventi in pazienti coronaropatici (stenosi > 70%) e con SM negativa è risultata < 1%, dato confermato in studi successivi. In questi studi²⁸⁻³¹ sono stati confrontati pazienti coronaropatici e SM negativa verso stesso grado di coronaropatia e SM positiva. La prognosi del primo gruppo è risultata sovrapponibile a quella di un gruppo di controllo con coronarie normali (< 1%). Questi dati riflettono l'importanza della valutazione funzionale della stenosi rispetto al solo dato anatomico angiografico. Infatti è noto come, in particolar modo per la stenosi definita intermedia (30-70%), il dato anatomico non correla con il dato funzionale valutato

nel laboratorio d'emodinamica³². La dimostrazione di una prognosi favorevole anche in presenza di una coronaropatia documentata angiograficamente, ha risvolti importanti anche rispetto ai costi. In uno studio multicentrico (Economics of Noninvasive Diagnosis-END) è stato dimostrato che pazienti con angina stabile sottoposti direttamente ad esame coronarografico (Gruppo A n = 5423) rispetto ai pazienti nei quali l'esame coronarografico è stato indicato in base al risultato della SM (Gruppo B n = 5826) determinavano maggiori costi, non soltanto per il maggior numero di esami angiografici ma anche per l'elevato numero di TR.

Ai costi maggiori peraltro non corrispondeva alcun beneficio in termini prognostici (mortalità e infarto nel gruppo A 3.3% e 3% verso 2.8 e 2.8 nel gruppo B)³³ (Fig. 8). Il risparmio, risultato del 40%, dipendeva dalla non indicazione ad eseguire una coronarografia nei numerosi pazienti del Gruppo B classificati, mediante SM, a basso rischio. In un altro studio multicentrico (Economics of Myocardial Perfusion Imaging in Europe-EMPIRE) è stato valutato il costo di 4 differenti strategie diagnostiche: 1) test dinamico, se positivo esame coronarografico; 2) test dinamico, se positivo, SM, se positi-

va, esame coronarografico; 3) SM, se positiva, esame coronarografico; 4) direttamente l'esame coronarografico. Il costo minore ($p < 0.05$) è risultato nei gruppi in cui è stato eseguita la SM³⁴.

La possibilità di poter stratificare prognosticamente i pazienti, associata all'elevata riproducibilità della SM, sta determinando l'utilizzo della SM in sempre più numerosi trial in cui si valutano l'efficacia degli interventi terapeutici (ad esempio il COURAGE-Clinical Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation³⁵ e l'INSPIRE-Adenosine Sestamibi Post-Infarction Evaluation)³⁶. Nello studio multicentrico COURAGE, i pazienti, tutti coronaropatici, eseguono una SM e sono randomizzati ad una TM o alla PTCA.

In base al risultato della SM a distanza, soltanto i pazienti classificati ad alto rischio, ripetono l'esame angiografico per valutare la progressione della malattia aterosclerotica.

In un altro studio Hachamovitch ha confrontato le due terapie (TM e TR) rispetto alla prognosi, suddividendo i pazienti in 4 gruppi in base al grado delle alterazioni riscontrate alla SM, evidenziando

un beneficio prognostico statisticamente significativo della TR nel solo gruppo con le alterazioni più severe (4.6% eventi/anno nei pazienti in TM verso

1.3% eventi/anno nei pazienti rivascolarizzati)³⁷. In presenza di una malattia multivasale, l'identificazione di una "culprit region" e cioè il riscontro di un'ischemia severa in un territorio irrorato da un solo vaso coronarico, consente di prendere in considerazione una rivascolarizzazione mirata mediante terapia interventistica.

Ciò può risultare particolarmente utile in pazienti con un'anatomia angiografica non favorevole riguardo al calibro dei vasi nativi e/o al carattere sistemico della malattia, come per esempio nei pazienti diabetici.

Al contrario la presenza dopo una prova da sforzo di un'elevata attività di fondo polmonare e di un aumento del volume telediastolico, si correla ad un elevato rischio di eventi maggiori e quindi alla necessità di una rivascolarizzazione miocardica completa.

Funzione ventricolare ridotta e scelta terapeutica

Nei pazienti con funzione ventricolare sinistra ridotta l'informazione principale deriva dall'imaging tardivo o a riposo (dato metabolico o sul miocardio vitale), in cui si valuta,

in ogni singola regione, il rapporto tra la perfusione e la contrattilità, entrambe ridotte, verso il metabolismo. Quest'ultimo quando è assente identifica il

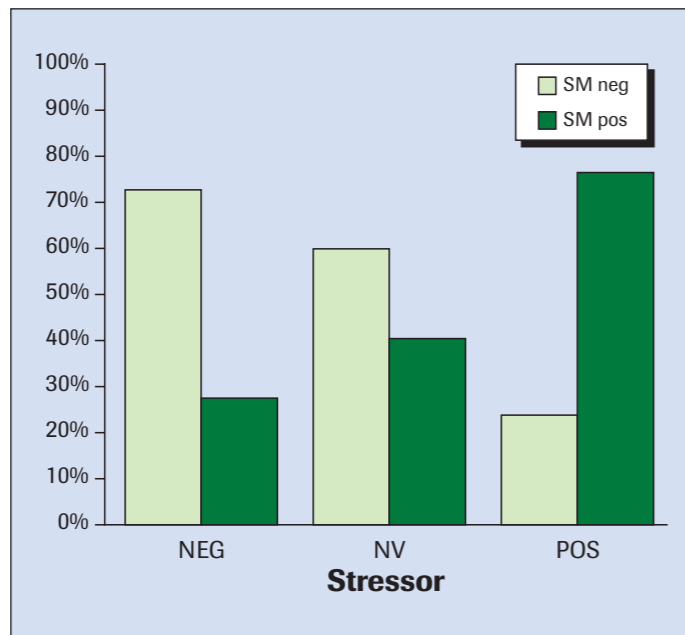


Fig. 7 - Relazione tra test da sforzo e scintigrafia miocardica.

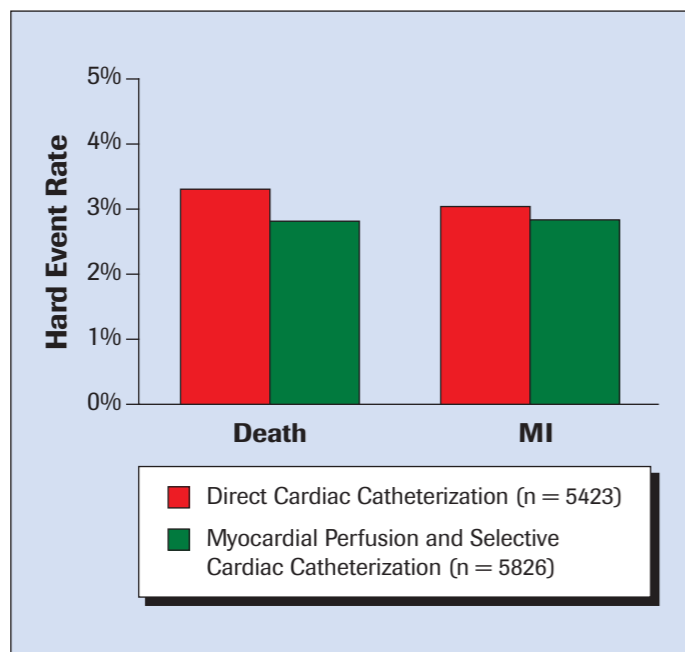


Fig. 8 - Economics of Noninvasive Diagnosis END study.

quadro fisiopatologico del miocardio necrotico e quando è presente del miocardio ibernato³⁸⁻³⁹ (Fig. 9). Numerosi studi hanno dimostrato l'elevata correlazione tra il risultato della SM ed i parametri gold standard per la vitalità e cioè la PET e l'istologia, con risultati sovrapponibili⁴⁰.

L'utilità clinica di queste informazioni è fondamentale.

Nei pazienti con assenza di vitalità è presente un aumento dell'evento mortalità, principalmente per scompenso cardiaco, proporzionale all'estensione del deficit fisso, ma non si riscontra una differenza in termini prognostici tra il gruppo di pazienti in TM e quelli sottoposti a TR⁴¹. Al contrario, il paziente con miocardio ibernato in TM, presenta la prognosi più sfavorevole anche rispetto ai pazienti con miocardio necrotico,

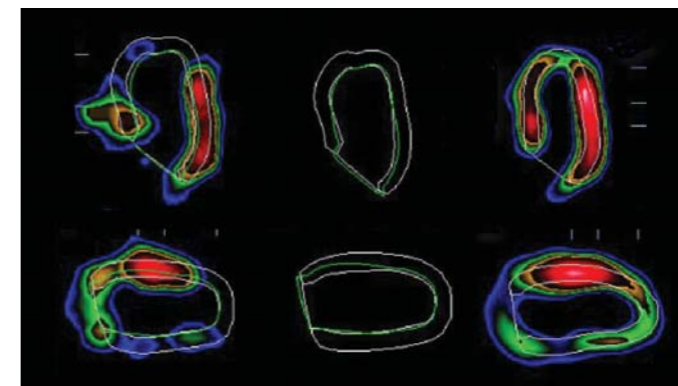


Fig. 9 - Perfusion e contrattilità ridotte e presenza di miocardio vitale.

con una mortalità causata dalla morte improvvisa. Indispensabile quindi l'identificazione del miocardio vitale in quanto in questi pazienti la TR determina i più significativi benefici prognostici e della qualità di vita.

Una valutazione a parte merita il paziente con dilatazione ventricolare, in cui è eventualmente indicata come alternativa alla TM la sola terapia chirurgica di trapianto cardiaco.

Per questi motivi anche nel paziente con ridotta funzione ventricolare attualmente la SM gated SPECT è considerata l'esame

centrale per una corretta scelta terapeutica, determinando il legame più forte tra la prognosi e il corrispondente intervento terapeutico (tailored intervention).

Bibliografia

- Hillman BJ, Kahan JP, Neu CR et al. Clinical trials to evaluate cost-effectiveness. *Investigative Radiology*. 1989;24:167
- Doubilet P, Weinstein MC, McNeil BJ. Use and misuse of the term cost-effective in medicine. *N Engl J Med* 1986; 314: 253
- Fineberg HV, Hiatt HH. The case for evaluating high technology. *N Engl J Med* 1979; 301: 1086
- Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995; 76 (suppl C): 24C-33C
- Smith SC, Amsterdam E, Balady GJ, et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000; 101: e12-e15
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847
- Pearson TA. New tools for coronary risk assessment. *Circulation* 2002; 105: 886
- Abrams J, Pasternak R, Greenland P, Houston-Miller N, Smaha L. Bethesda Conference #34: identification of CHD and CHD risk: is there a detection gap?. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-1874.
- Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, et al. Taskforce #1 - identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap?. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-1874.
- Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ* 1997; 16: 1-31
- www.nice.org.uk
- Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1465-78.
- Boyne TS, Koplan BA, Parsons WJ, et al. Predicting adverse outcome with exercise SPECT technetium-99m sestamibi imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:270-274.
- Elhendy A, Schinkel A, Bax JJ, van Domburg RT, Poldermans D. Long-term prognosis after a normal exercise stress Tc-99 sestamibi SPECT study. *J Nucl Cardiol* 2003;10:261-266.
- Gibbons RJ, Hodge DO, Berman DS, Akinboboye OO, Heo J, Hachamovitch R, Bailey KR, Iskandrian AE. Long-term outcome of patients with intermediate-risk exercise electrocardiograms who do not have myocardial perfusion defects on radionuclide imaging. *Circulation* 1999;100:2140-2145.
- Gibson PB, Demus D, Noto R, Hudson W, Johnson LL. Low event rate for stress-only perfusion imaging in patients evaluated for chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:999-1004.
- Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1329-1340.
- Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, et al. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients: study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999;100:1521-1527.
- Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 57-62
- Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2003). American College of Cardiology Web Site December 2, 2003

21. Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1125-1133.
22. Diaz LA, Brunken RC, Blackstone EH, Snader CE, Lauer MS. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1558-1564.
23. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Poldermans D. Comparison of late outcome in patients with versus without angina pectoris having reversible perfusion abnormalities during dobutamine stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 2003;91:264-268.
24. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002;105:823-829.
25. Schinkel AF, Elhendy A, van Domburg RT, et al. Incremental value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography for the prediction of cardiac events. *Am J Cardiol* 2003;91:408-411.
26. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-914.
27. Brown KA, Atland E, Rowen M. Prognostic value of normal technetium-99m-sestamibi cardiac imaging. *J Nucl Med* 1994; 35 (4):554-7.
28. Abdel Fattah A, Kamal AM, Pancholy S et al. Prognostic implications of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant CAD. *Am J Cardiol* 1994;74(8):769-71.
29. Legrand V, Mancini GB, Betes ER et al. Comparative study of coronary flow reserve, coronary anatomy and results of radionuclide exercise tests in patients with CAD. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1022-32.
30. Miller DD, Verani MS. Current status of myocardial perfusion imaging after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:260-266.
31. Kang X, Berman DS, Kimichi E et al. Prognostic value of a normal myocardial perfusion SPECT in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:2 (SupplA):409A.
32. Heller LI, Cates C, Popma J et al. Intracoronary Doppler Assessment of moderate coronary artery disease: Comparison with 201TI imaging and coronary angiography. *Circulation*, Jul 1997;96:484-490
33. Shaw LJ, Berman DS, Hachamovitch R, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk: an observational assessment of outcome in stable chest pain patients. *Am J Cardiol* 2000;86:1-7.
34. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidenceA consensus conference organised by the British Cardiac Society, the British Nuclear Cardiology Society and the British Nuclear Medicine Society, endorsed by the Royal College of Physicians of London and the Royal College of Radiologists. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;31:261-91.
35. Hayes SW, Shaw LJ, O'Rourke RA, et al, COURAGE Investigators. Relationship between clinical site and core lab assessments of perfusion and function on stress gated myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:438A.
36. Iskander S, Pratt CM, Filipchuk NG, et al. Medical and revascularization therapies for suppression of post-infarction myocardial ischemia. Preliminary results from the Adenosine Sestamibi Post-Infarction Evaluation (INSPIRE) trial [abstract]. *Circulation* 2001;104:II-455.
37. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
38. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94:2674-80.
39. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21.
40. Siebelink HMJ, Blanksma PK, Crijns H et al. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: A prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:81-88
41. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R et al. Myocardial viability testing and impact of revascularisation on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.

