



Udredning af patienter mistænkt for kronisk iskæmisk hjertesygdom

Kommissorium

Mulighederne for udredning af patienter mistænkt for stabil angina pectoris har undergået en betydelig udvikling inden for de seneste år. Der er derfor behov for fagligt funderede anbefalinger af hvorledes dette bør udføres i Danmark. Med henblik på at sikre høj kvalitet, afbalanceret ressourceforbrug og lægefagligt velfunderet udredning af denne patient gruppe ønskes udfærdiget et holdningspapir.

Holdningspapiret bør indeholde praktiske anbefalinger omkring relativ vægtning af symptomer og prognose i forhold til valg af udredningsstrategi. Desuden bør der angives prioriteret brug af de aktuelt anvendte undersøgelse modaliteter (arbejds-test, stress-ekkokardiografi, myokardiescintigrafi, Hjerte-CT, Hjerte-MR og KAG/FFR) afhængig af konkrete kliniske scenarier og særlige grupper af patienter.

Arbejdet ønskes udført i samarbejde mellem arbejdsgrupperne for Cardiac Imaging, Ekkokardiografi, Interventionel Kardiologi og Koronar Patofysiologi og Præventiv Kardiologi og Rehabilitering. Arbejdet ønskes ledet af formandskabet for Cardiac Imaging herunder oplæg til sammensætning af skrivegruppen således at der forefindes mindst én og gerne to specialister for hver af de anvendte udrednings metoder: kliniske prætest likelihood scoringssystemer, arbejds-test, stress-ekkokardiografi, myokardiescintigrafi, Hjerte-CT, Hjerte-MR og KAG/FFR.

Skrivegruppe

Formand: *Axel Diederichsen* (OUH)

Prætest likelihood scoringssystemer: *Jesper Møller Jensen* (Vejle)

Hjerte-CT: *Jens Hove* (Hvidovre) og *Morten Böttcher* (Skejby)

Nuklearmedicin: *Philip Hasbak* (RH) og *Allan Johansen* (OUH)

Hjerte-MR: *Lone Dejbjerg* (Silkeborg) og *Per Lav Madsen* (RH / Nykøbing F)

Ekko: *Kenneth Egstrup* (Svendborg)

Arbejds-test *Ahmad Sajadieh* (Bispebjerg) og *Hans Micklej* (OUH)

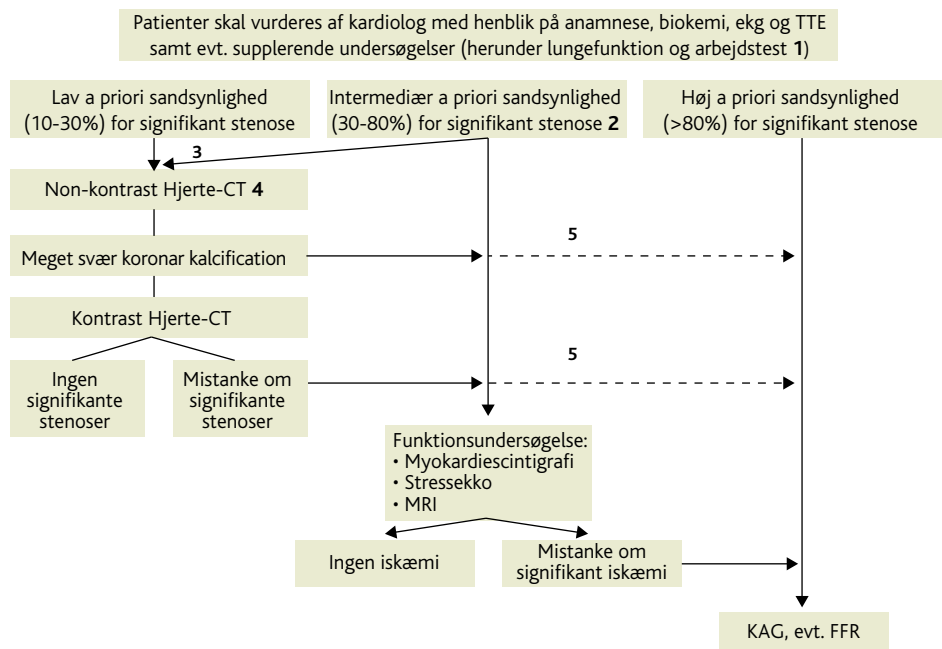
KAG og FFR: *Lars Kjæller-Hansen* (Roskilde)

Arbejdsgruppen for Præventiv Kardiologi og Rehabilitering: *Ole May* (Herning)

Conflicts of interest:

Lars Kjæller-Hansen: Kongres- og uddannelsesrejser med St Jude (FFR)

Udredning af patienter mistænkt for kronisk iskæmisk hjertesygdom



Fodnoter til Algoritmen:

- Der er uenighed om anvendelsen af arbejdstest
- Ifølge ESC (Eur Heart J (2010) 31, 2501–2555) er evidensniveau for de forskellige metoder:
 - Myokardiescintigrafi – I A
 - Stressekko – I A
 - MRI – IIa B
 - Hjerte-CT – IIa B
- Krav forud for Hjerte-CT:
 - Acceptabel hjerterytme og e-GFR >30.

Hjerte-CT kan være problematisk ved:

 - svær angst / klaustrofobi,
 - svær lungesygdom (10 sek åpnø),
 - svær fedme (BMI >35),
 - kontrast allergi
- Hvis Agatston score er 0 kan man overveje at afslutte udredningen
- Afhængig af sværhedsgrad, lokalisation og patientforhold kan patienten henvises direkte til KAG

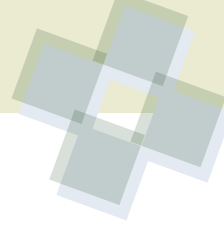
Forord

Kronisk iskæmisk hjertesygdom er en almindelig og invaliderende sygdom, der rammer såvel patienter med tidligere iskæmisk hjertesygdom, men også tidligere raske. Dette holdningspapir omhandler udelukkende udredning af de novo patienten. Det skal samtidig understreges, at behandling ikke berøres.

Gennem de seneste år er der kommet flere forskellige diagnostiske muligheder, særligt er der sket en stor udvikling indenfor Hjerte-CT og Hjerte-MR. Der er dog relativt få undersøgelser, der belyser den optimale strategi for udredning. Dette medfører, at holdningspapiret ikke udelukkende hviler på

solid evidens, og det skal derfor påpeges, at der er plads til individuel håndtering.

Med henblik på et optimalt udredningsforløb er anamneseoptagelsen central. Dette gøres ved, at patienterne primært vurderes af en kardiologisk speciallæge. Første afsnit i holdningspapiret vedrører denne risikostratificering. Diagnosen kronisk iskæmisk hjertesygdom kan ikke alene stilles ud fra en anatomisk undersøgelse (som Hjerte-CT og KAG), og der bør derfor suppleres med en funktionsundersøgelse (som myokardiescintigrafi, stress-ekko, Hjerte-MR og invasiv FFR). De sidste afsnit i holdningspapiret omhandler de forskellige udredningsmodaliteter, herunder deres sensitivitet, specificitet,



risiko, prognostisk værdi og DAGS takster i 2012.

Da der er en fortsat stor videnskabelig aktivitet inden for området anbefaler, at holdningspapiret løbende revideres.

Prætest likelihood scoringssystemer

Definition og afgrænsning

Iskæmisk hjertesygdom skyldes et misforhold mellem den tilførte iltmængde og hjertets behov for samme. Koronar aterosklerose er langt det hyppigste substrat. Symptomerne afspejler den patofysiologiske proces i kranspulsårerne; fra det ustabile plaque medførende akut koronar syndrom over den langsommere progredierende og obstruerende aterosklerose medførende kronisk iskæmisk hjertesygdom. Dette holdningspapir redegør for udredningen af tidligere raske personer med mistænkt kronisk iskæmisk hjertesygdom.

Symptomer

Den individuelle cerebrale og neurale perception af myokardie iskæmi varierer med en tilsvarende forskelligartet klinisk fremtoning med f.eks. trykken for brystet, åndehød, pludselig besvimelse eller mere uspecifikt som almen ubehag og træthed, typisk relateret til situationer, hvor myokardiets iltforbrug er større end ilttilførslen. Et gængs værkstøj for systematisk tilgang til de kliniske manifestationer er Diamond klassifikationen (Tabel 1) ¹. Sværhedsgraden af stabil angina pectoris kan beskrives ved hjælp af CCS (Canadian Cardiovascular Society) klassifikationen.

Risikostratificering

Risikostratificering er væsentlig for udredningsstrategien ². Der eksisterer flere metoder til prætest risikostratificering baseret på kliniske og parakliniske oplysninger ^{3,4}. Europæiske guidelines anbefaler Diamond-Forrester metoden ². Nyere studier tyder imidlertid på en generel overestimering af risikoen ved anvendelse af denne ⁵, hvorfor en opdateret version heraf ^{6,7} anvendes (Tabel 2). Tallet i hver celle anfører sandsynligheden (%) for koronar stenose $\geq 50\%$ ved koronararteriografi. Adapteret fra <http://rcc.simpal.com/RCEval.cgi?Owner=tgenders&RCName=CAD%20>

Tabel 1. Klinisk angina klassifikation

Typisk angina	Opfylder følgende kriterier: Retrosternal trykken <15 min varighed Provokeres af fysisk aktivitet, kulde eller emotionel stress Svinder for nitroglycerin eller hvile
Atypisk angina	Opfylder 2 af ovenstående kriterier
Ikke kardielle brystmerter	Opfylder 1 eller 0 af ovenstående kriterier

Tabel 2. Prætest risikostratificering for forskellige alder

Alder	Typisk angina		Atypisk angina		Ikke kardielle brystmerter	
	Mand	Kvinde	Mand	Kvinde	Mand	Kvinde
35 årig	59	28	29	10	18	5
45 årig	70	37	38	14	25	8
55 årig	77	47	49	20	34	12
65 årig	84	58	59	28	44	17
75 årig	89	68	69	37	54	24
85 årig	93	76	78	47	65	32

consortium. Der hersker ikke konsensus om afgrænsningen af lav, intermediær og høj prætest sandsynlighed. I dette holdningspapir skelnes mellem lav (10-30%), intermediær (30-80%) og høj ($\geq 80\%$) risiko, som er markeret henholdsvis grøn, gul og rød i Tabel 2.

Hjerte-CT

CT scanning af hjertet muliggør diagnostik af en række kardielle sygdomme herunder aterosklerotisk hjertesygdom. Alternative årsager til brystmerter eksempelvis maligne lungetumorer eller hernier i den medscannede del af thorax kan også diagnosticeres.

Sensitivitet og specificitet

Hjerte-CT scanning har i en lang række undersøgelser været sammenlignet med KAG. Den negative prædiktive værdi af Hjerte-CT er høj (99%), mens den positive prædiktive værdi er væsentligt lavere og afhænger af incidensen af arteriosklerotisk hjertesygdom ⁸⁻¹⁰. En række forhold påvirker den diagnostiske nøjagtighed af Hjerte-CT scanning, se nedenfor.

Prognostisk værdi

Patienter med normal Hjerte-CT scanning har en meget god prognose (risikon for død er < 0,3% pr år), mens risikoen stiger med tiltagende aterosklerotiske forandringer ¹¹. Såvel sensitiviteten som den prognostiske værdi er højere ved Hjerte-CT end ved arbedjstest ¹².

Patient kategorier

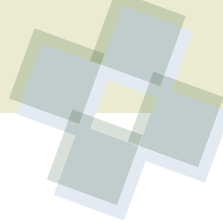
Både amerikanske og europæiske guidelines har konkluderet, at Hjerte-CT scanning primært bør anvendes til udelukkelse af iskæmisk hjertesygdom hos tidligere raske patienter med lav til intermediær risikoprofil ^{13,14}.

Begrænsninger

Findes der svær koronar kalcifikation undlades normalt efterfølgende kontrastundersøgelse, idet specificiteten er lavere end ellers og da hovedparten af disse patienter vil have signifikante stenoser ¹¹. En række andre forhold kan vanskeliggøre fortolkningen af CT scannen: meget uregelmæssig eller hurtig hjerterytmie som ikke kan korrigeres medicinsk, svær adipositas, manglende kooperation (til at ligge stille og holde vejret), tilstedeværelsen af ICD, pacemaker elektroder eller artificielle hjerteklapper. På grund af anvendelse af røntgenkontrast bør der udvises forsigtighed ved nedsat nyrefunktion eller tidligere kontrastreaktion.

Risiko

Risikoen består dels i kontrastreaktion og dels i strålebelastningen. Ved eGFR < 60ml/min bør man overveje, om den kliniske information ved Hjerte-CT undersøgelsen kan opnås på anden vis. Ved eGFR < 30ml/min er der stor risiko for kontrastinduceret nefropati og Hjerte-CT bør kun udføres efter meget nøje overvejelse. Med de moderne CT scannere anvendes en beskedent stråledosis, typisk mellem 1 og 3 mSv svarende til 3-12 måneders baggrundsstråling.



På ældre 64 slice systemer anvendes op til 10 mSv.

Tilgængelighed

Undersøgelsen kan – med Sundhedsstyrelsen accept – foretages på 20 hospitaler i Danmark.

Takster

DAGS takst (2012): 7.718 kr

Myokardieskintigrafi

Undersøgelingsprincip

Hos raske øges koronarflowet under belastning med en faktor 3-5. Ved hæmodynamisk betydende stenoser kan flowet ikke øges tilstrækkeligt til, at iltbehovet kan honoreres, og herved opstår iskæmi. Bestemmelsen af den regionale perfusionsfordeling giver sædvanligvis tilstrækkelig diagnostisk og prognostisk information, men i udvalgte tilfælde anvendes PET. Myokardieskintigrafi udføres med tomografisk gammakamera-teknik som en kombination af belastnings- og – hvis belastningsundersøgelsen ikke er normal – en hvile-undersøgelse. Belastning kan udføres som cykelergometri eller farmakologisk. De anvendte technetium-mærkede radiofarmaka, ^{99m}Tc-sestamibi og ^{99m}Tc-tetrofosmin, optages i fungerende myocytter proportionalt med perfusionen. Desuden bestemmes venstre ventrikels EF præcist ¹⁵.

Sensitivitet og specificitet

Myokardieskintigrafi er i øjeblikket den eneste evidensbaserede, klinisk udbredte metode til at objektivisere perfusion. I diagnostisk øjemed har myokardieskintigrafi en sensitivitet på 85-90 % og specificitet på 70-75%, når KAG verificerede signifikante stenoser anvendes som guldstandard ¹⁶. Myokardiescintigrafi og KAG beskriver henholdsvis fysiologiske og anatomiske forhold, og er således komplementære.

Prognostisk værdi

Prognostisk værdi af normal og abnorm undersøgelse hos patienter med intermediær præ-test sandsynlighed (IA) ^{17,18}. Ved reversibel iskæmi, der ved myokardieskintigrafi udgør > 10% af venstre ventrikel, bedres patientens prognose ved revaskularisering sammenholdt med medicinsk behandling

(IB) ¹⁷, men patienten kan have symptomatisk effekt ved mindre defekt.

Patient kategorier

I de nyeste europæiske og amerikanske guidelines anbefales myokardieskintigrafi som diagnostisk undersøgelse hos symptomatiske patienter med intermediær præ-test sandsynlighed (IA), men ikke til patienter med lav eller høj præ-test sandsynlighed ^{17,18}. Metoden anbefales ikke til screening af asymptomatiske patienter.

Begrænsninger og risiko

Alle patienter kan principielt undersøges. I enkelte tilfælde, hvor der er betydende og balanceret iskæmi på baggrund af såkaldt proksimal 3 karssygdom, kan undersøgelsen, baseret alene på semikvantitativ perfusionsvurdering, afdække en relativ perfusionsforskel og kan således fremstå med mindre perfusionsdefekter eller i meget sjældne tilfælde helt normal. Hos enkelte patienter vil undersøgelsen være inkonklusiv pga. generende ekstrakardial aktivitet. Undersøgelsen er yderst sikker og med samme risiko som et arbejds-EKG. Effektiv dosis ca. 2-6 mSv (PET: 1,2-1,9 mSv) for såvel belastnings- som for hvileundersøgelsen ¹⁹.

Tilgængelighed

Myokardieskintigrafi udføres på alle 22 nuklearmedicinske afdelinger i Danmark. Hjerter-PET/CT udføres aktuelt på 3 afdelinger.

Takster

DAGS takst (2012): 3.884 kr. for såvel belastnings- som for hvileundersøgelsen. (Hjerter-PET/CT: 11.459 kr.)

Hjerter-MR

Undersøgelingsprincip

Magnetisk resonans (MR) billeddannelse er guldstandard for bestemmelse af hjertekamrenes volumener, kontraktionsduelighed og viabilitet. Uddrivningsfraktioner og segmentær udtynding/systolisk fortykkelse undersøges med filmsekvenser (*SSFP sekvenser*), mens viabilitet undersøges efter infusion med kontrastmidlet gadolinium, der fremhæver fibrose (tidligere infarkt). Fibrose efter myokardieinfarkt visualiseres og kvantiteres med høj spatial opløsning, sensitivitet (94%) ²⁰ og specificitet (85%) ²¹

(*inversion recovery* sekvenser). Angina pectoris patientens undersøgelse suppleres med en stress test, idet man benytter adenosin eller dobutamin.

Adenosin perfusion MR

Adenosin infusion afslører iskæmiske områder i det ved viabilitets undersøgelsen beviste levedygtige myokardie, og perfusionsdefekter kan derefter visualiseres og kvantiteres under gadolinium infusion (*echoplanar* sekvenser). For detektion af >50% stenose er sensitivitet og specificitet 87% og 67% ²².

Dobutamin stress MR

Dobutamin stress MR gennemføres mens man billeddanner hjertet med SSFP filmsekvenser idet myokardiesegmenters fortykkelse noteres. Hypo-/a-/dyskinesi detekterer >50% stenose med sensitivitet og specificitet på hhv. 83% og 86% ²³.

Prognostisk værdi

Både adenosin perfusion og dobutamin stress MR har en selvstændig prognostisk betydning idet 99% efter 3 år er fri for AMI/død ved normal undersøgelse medens det kun gælder 84% ved abnorm undersøgelse ²⁴.

Begrænsninger og risiko

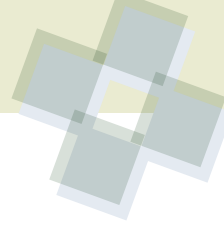
Der benyttes ingen ioniserende stråling, og MR er ufarlig for biologisk væv. Patienten skal ligge stille i 45 min. Pacemaker/ICD-enhed og ældre intracerebrale clips kontraindicerer undersøgelse. Atrieflimmer forringer billedkvaliteten. Gadolinium kan ved GFR<30ml/min forårsage alvorlig system-sygdom (nefrogen systemisk fibrose) men er ellers ufarlig. Astma bronkiale kontraindicerer adenosininfusion, men er derudover uden betydende risiko (1 infarkt per 9000 undersøgelser). Risikoen ved dobutamin stress MR er meget beskedent (1 per 1000 pt udvikler en alvorlig komplikation).

Tilgængelighed

Kardiovaskulær MR udrulles i disse år primært på universitetssygehuse og større akutsygehuse. I Danmark benyttes MR endnu sjældent til klinisk udredning af kronisk iskæmisk hjertesygdom.

Takst

DAGS takst (2012): 3.827 kr



Stress-ekkokardiografi

Stress-ekkokardiografi

Undersøgelsen er baseret på en subjektiv vurdering af regionale bevægelsesabnormaliteter i venstre ventrikel²⁵, og kan udføres under enten fysiologisk eller farmakologisk stress. Ved sidstnævnte anvendes Adenosin, Dipyridamol eller Dobutamin. Dobutamin stress-ekkokardiografi udføres efter en protokol under stigende dosis Dobutamin med stadier af sædvanligvis 3 minutter og evt. addering af Atropin for at opnå det ønskede hjertefrekvensrespons på mindst 80% af alders- og kønssvarende maksimale puls. I forbindelse med undersøgelsen vurderes det segmentelle vægbevægelsesrespons med vurdering af iskæmi og eventuelt viabelt myokardium.

Sensitivitet og specificitet

I en meta-analyse²⁶ er det fundet, at de forskellige stress-modaliteter har ca. samme sensitivitet og specificitet, og Dobutamin stress-ekkokardiografi har en sensitivitet på 81% og en specificitet på 84%. Ligeledes at stress-ekkokardiografi er diagnostisk bedre end myokardieskintigrafi til diagnosticering af hovedstammestnose og 3-karssygdom²⁷.

Prognostisk værdi

Udvikling af vægbevægelsesabnormaliteter, deres omfang og tidspunkt under belastning samt venstre ventrikels funktion er prognostiske markører, som adderer information ud over kliniske data²⁸.

Begrænsninger og risiko

Da undersøgelsen er baseret på segmentvurdering af venstre ventrikel vil den ikke være egnet hos patienter med ekkokardiografisk dårlige indblikforhold. Ved anvendelse af ekko-kontrast kan antallet af patienter, som ikke er velegnet til undersøgelsen formindskes. Dobutamin stress-ekkokardiografi kan udløse ventrikulære takyarytmier, og undersøgelsen bør kun foretages i forbindelse med samtidig EKG-monitorering. Patienterne oplever ofte et alment ubehag og hypotension kan forekomme.

Tilgængelighed

Stress-ekkokardiografi kan anvendes overalt, men benyttes relativt begrænset i Danmark i forhold til udlandet, mest anvendt er Dobutamin stress-ekkokardiografi.

Takst

DAGS takst (2012): 2.486 kr

Arbejdstest

Metoden kan benyttes til diagnostisk og prognostisk evaluering af patienter mistænkt for kronisk iskæmisk hjertesygdom. Definition af en positiv test er baseret på ≥ 0.1 mV (1mm) horisontal eller nedadgående ST-segment depression 60-80 ms efter J-punktet specielt i tillæg til symptomer. I de europæiske guidelines angiver klasse IB indikation for anvendelse af arbejdstest til initial udredning af symptomatiske patienter med intermediær risiko, mens arbejdstest ikke anbefales i de nyere NICE guidelines^{2;29}.

Sensitivitet og specificitet

Arbejdstestens sensitivitet og specificitet til diagnosticering af signifikante stenoser er velundersøgt og er afhængig af prætest sandsynligheden. Sensitiviteten varierer fra 23-100% (mean: 68%), og specificiteten fra 17-100% (mean 77%)³⁰. Ved høj sandsynlighed for stenoser, eksempelvis tilstedeværelse af typiske symptomer og mange risikofaktorer, er testens diagnostiske bidrag lille da prætest sandsynligheden er $>90\%$. Ved lav prætest sandsynlighed er prævalensen af falsk positive fund relativt høj og testens diagnostiske bidrag beskedent. Hos kvinder har arbejdstesten lavere sensitivitet både pga. lavere prætest sandsynlighed og flere falsk-positive fund, men den har bedre negativ prædiktiv værdi^{2;31}.

Prognostisk værdi

Variable relateret til arbejdskapacitet (maksimal arbejdskapacitet i watt/minutter, METs opnået, peak HR og double produkt) er alle relateret til prognosen^{2;32}. Herudover er en langsom hjertefrekvens restitution og øget ventrikulær ektopi i recovery-fasen relateret til øget mortalitet efter justering for relevante covariable^{33;34}.

Begrænsninger og risiko

Arbejdstesten er uegnet til patienter i digoxin behandling samt hos patienter med betydelige EKG forandringer i hvile (LBBB, pace-rytme, >0.1 mV ST depression, WPW), hvor EKG'et er inkonklusivt i relation til iskæmi. Meget lille risiko for alvorlige hændelser såsom død og AMI (1/2500).

Tilgængelighed

Let tilgængelig.

Takst

DAGS takst (2012): 2.196 kr

KAG / FFR

Ved KAG kan anatomiske stenoser påvises. Blandt fordelene er, at man i forlængelse af undersøgelsen kan foretage revaskulariserende behandling med PCI. Svagheden er en beskeden risiko, at undersøgelsen er semiambulant og centraliseret og endelig, at man ved en KAG ikke nødvendigvis kan påvise flowlimiterende stenoser.

Sensitivitet og specificitet

Evalueret med FFR, der i dag anses for den gyldne standard for iskæmi, er den positive prædiktive værdi af en angiografisk påvist stenose ($\geq 50\%$) 44-63% hos patienter uden positiv non-invasiv funktional iskæmitest^{35;36}.

Patient kategorier

Egnede patienter har en høj risiko ($\geq 80\%$) for at have flowlimiterende stenoser og samtidig ønske om revaskularisering. Dette gælder i særdeleshed patienter med påvist reversibel iskæmi^{2;17;29;35;36}, samt patienter med angina ved lav tærskel eller angina trods medicinsk behandling.

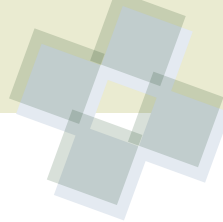
Risiko

KAG: Risikoen afhænger bl.a. af den kliniske situation og patientfaktorer. Alvorlige komplikationer ses også hos lavrisiko patienter med (nær) normal koronararterier. Risikoen for komplikationer er omkring 1-2/1000 for død, AMI og apopleksi og under 1/1000 for død^{2;17}. Indstikskomplikationer ligger på encifrede %, men der er sandsynligt underregistrering. Endelig er der en beskeden risiko for en allergisk kontrastreaktion samt kontrastinduceret nefropati.

FFR: Ukendt, men risikoen er større end ved KAG pga. instrumentering af aterosklerotiske koronararterier med en stiv wire via guide kateter.

Prognostisk værdi

Personer med anginalignende symptomer og KAG uden stenoser har en god langtidsprognose. Risikoen for død over 7 år er fun-



det <0,5% årligt ved normale kar og <1% årligt ved aterosomatose ³⁷.

Risikoen for død eller AMI ved >50% angiografisk stenose og normal FFR er over 5 år fundet til <0,7% pr år ³⁶. Hvis KAG resultat ikke er understøttet af en iskæmitest kan invasiv behandlig medføre en let forværret prognose mht angina og AMI ^{17:35;36}. Prognostisk gevinst af revascularisering kan påvises ved kombinationen af stenose af venstre hovedstamme eller proksimale LAD og samtidig iskæmi (påvist ved FFR eller funktionel iskæmitest) alternativt ved nedsat systolisk funktion og samtidig flerkar sygdom ^{2:17}.

Takster

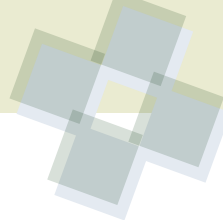
DAGS takst (2012): KAG (ambulant):

3.347kr. KAG (indlæggelse): 11.184 kr. KAG

+ FFR: 50.859 kr

Reference List

- 1 Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-575.
- 2 Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-1381.
- 3 Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-1358.
- 4 Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med* 1997;102:350-356.
- 5 Cheng VY, Berman DS, Rozanski A et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pre-test probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation* 2011;124:2423-2428.
- 6 Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316-1330.
- 7 Jensen JM, Voss M, Hansen VB et al. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis* 2012;220:557-562.
- 8 Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-1732.
- 9 Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-2336.
- 10 Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F et al. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation* 2009;120:867-875.
- 11 Min JK, Dunning A, Lin FY et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849-860.
- 12 Dedic A, Genders TS, Ferket BS et al. Stable angina pectoris: head-to-head comparison of prognostic value of cardiac CT and exercise testing. *Radiology* 2011;261:428-436.
- 13 Hendel RC, Patel MR, Kramer CM et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-1497.
- 14 Schroeder S, Achenbach S, Bengel F et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531-556.
- 15 Hesse B, Tagil K, Cuocolo A et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:855-897.
- 16 Johansen A, Hoiland-Carlsen PF, Christensen HW et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging in a study population without post-test referral bias. *J Nucl Cardiol* 2005;12:530-537.
- 17 Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
- 18 Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation* 2009;119:e561-e587.
- 19 Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol* 2011;18:847-857.
- 20 Kim RJ, Albert TS, Wible JH et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation* 2008;117:629-637.
- 21 Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531-537.
- 22 Schwitler J, Wacker CM, van Rossum AC et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:480-489.
- 23 Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343-1353.
- 24 Jahnke C, Nagel E, Gebker R et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-1776.
- 25 Szymanski C, Pierard L, Lancellotti P. Imaging techniques in coronary atherosclerotic disease: dobutamine stress echocardiography--evidence and perspectives. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12:543-553.
- 26 Heijnenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink



- MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415-423.
- 27 Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956-966.
- 28 Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:589-595.
- 29 Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, Adams PC, Timmis A. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart* 2010;96:974-978.
- 30 Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
- 31 Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;71:535-542.
- 32 Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation* 2010;121:2681-2691.
- 33 Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-1357.
- 34 Dewey FE, Kapoor JR, Williams RS et al. Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med* 2008;168:225-234.
- 35 Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-184.
- 36 Pijls NH, van SP, Manoharan G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-2111.
- 37 Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:479-483.
-