

Arbeids-EKG og prognose

Gunnar Erikssen, Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet

Arbeids-EKG er en test der en person utsettes for økende fysisk belastning under EKG-overvåking. Belastningen utføres vanligvis på ergometersyssel eller tredemølle, og det er fordeler og ulemper knyttet til begge metodene. Maksimal belastning oppnås sikrest på tredemølle, mens belastning på ergometersyssel gir teknisk mer pålitelige EKG- og blodtrykkregistreringer.

Arbeids-EKG var opprinnelig et diagnostisk verktøy som ble utviklet med tanke på påvisning av koronar iskemi i form av typiske ST-T-forandringer i EKG og/eller anginoide symptomer, og metoden er den som er mest brukt til dette formålet. Myokardscintigrafi og ergometri-ekkokardiografi er supplerende undersøkelser som kan gjøres i tilslutning til en arbeidstest og som kan øke den diagnostiske presisjon. Arbeids-EKG med samtidig måling av O₂-forbruk og CO₂-utskillelse (ergospirometri) kan også gi verdifull tilleggsinformasjon. Disse supplerende undersøkelsene er ikke tema for denne artikkelen.

I forbindelse med et arbeids-EKG kan man i tillegg til eventuelle EKG-forandringer få mye annen informasjon, blant annet arbeidskapasitet og utvikling av hjerterefrekvens og blodtrykk under og etter belastning. Slike opplysninger er vist å kunne gi betydelig prognostisk informasjon, og forskning på dette feltet vies stor oppmerksomhet i utenlandske tidsskrifter. Nedenfor gjennomgås noe av den viktigste litteraturen når det gjelder arbeids-EKG som prognostisk verktøy i ulike kliniske situasjoner.

Kliniske undergrupper

Asymptomatiske individer

Risiko for utvikling av koronarsykdom blir vanligvis vurdert ut fra de såkalte "klassiske" risikofaktorene. Disse er foruten alder og kjønn, total kolesterol, systolisk blodtrykk og røykestatus. I et epidemiologisk perspektiv kan disse enkle parametrene bidra til en meget effektiv risikostratifisering av asymptomatiske individer. Ut fra store befolkningsundersøkelser er det

laget modeller der man kan lage grove risikoestimater (1,2). På individnivå kan imidlertid slike risikoestimater bli for unøyaktige, og data fra arbeids-EKG kan øke presisjonen i betydelig grad (3).

I løpet av de siste 10 årene er det publisert flere store epidemiologiske arbeider som dokumenterer at arbeidskapasiteten er en meget sterk prediktor for sykdom og død hos asymptotiske kvinner og menn (4-7). Andre sterke prediktorer er lav maksimal hjerterefrekvens (6,7) og langsomt fall i hjerterefrekvens etter arbeidsbelastning (8,9). Disse parametrene er også sterke prediktorer for plutselig død (8). Rask blodtrykksstigning på lav belastning (6) og tegn til iskemi i EKG under belastning (6,7) er også signifikante prediktorer for kardiovaskulær død, men adskillig svakere enn arbeidskapasitet og maksimal hjerterefrekvens.

I to store studier er det vist at hvis man kombinerer data fra arbeids-EKG og konvensjonelle risikofaktorer, så kan dette modifisere og bedre risikostratifiseringen i betydelig grad (6,7). På denne bakgrunn er det i de siste retningslinjene fra AHA/ACC anbefalt å gjøre arbeids-EKG av prognostiske årsaker hos asymptotiske høyrisikoindivider (3).

Av spesiell interesse er det at risikostratifisering basert på henholdsvis konvensjonelle risikofaktorer og data fra arbeids-EKG i noen grad plukker ut forskjellige risikoutsatte individer (6). En mulig forklaring på dette kan være at de konvensjonelle risikofaktorene influerer på selve utvikling av aterosklerose, mens data fra arbeids-EKG kan avsløre manifest, asymptomatisk koronarsykdom.

Diabetikere

Asymptomatiske diabetikere har gjennomsnittlig like høy risiko for kardiovaskulære hendelser som ikke-diabetikere som har hatt hjerteinfarkt og har også høyere forekomst av stum iskemi (10). Akkurat som for asymptomatiske ikke-diabetikere med mange risikofaktorer er risikostratifisering av særlig stor betydning i denne pasientgruppen. Flere epidemiologiske

studier viser at arbeids-EKG kan være et effektivt verktøy i så måte.

MiSAD-studien (738 asymptomatiske diabetikere) viste at signifikante ST-senkninger var assosiert med 4 ganger så høy risiko for død, ikke-fatal infarkt eller utvikling av angina pectoris enn fravær av ST-senkninger. Fravær av ST-senkninger var på sin side assosiert med ganske god prognose (11). I en studie som inkluderte 1263 menn med diabetes type 2 var arbeidskapasitet en sterk prediktor for død, og i multivariate analyser var hver økning i arbeidskapasitet på 1 MET assosiert med 25 % reduksjon i dødelighet (12). Flere studier viser også at data fra arbeids-EKG har additiv prognostisk verdi. I en studie som inkluderte 2854 diabetikere, var arbeidskapasitet og signifikante ST-senkninger sterke, additive prediktorer for koronar hjertedød. Man delte gruppen inn etter om EKG var positivt, grensepositivt eller negativt og etter om deltagerne var "fit" eller "unfit". Man fant da at kombinasjonen positiv/"unfit" hadde 5 ganger høyere risiko for kardiovaskulær død enn kombinasjonen negativ/"fit" (13).

Som vist ovenfor er stigning og fall i hjertefrekvens under og etter en belastningstest sterke prediktorer for sykdom og død hos ikke-diabetikere. Autonom dysfunksjon og endringer i sympatisk og parasympatisk tonus er antatt å spille en rolle når det gjelder kronotrope og kronodepressive responser. Diabetikere har en høyere insidens av autonom dysfunksjon (14). I en stor studie av 2333 mannlige diabetespasienter var fallet i hjertefrekvens 5 minutter etter en maksimal belastningstest en sterk prediktor for død og for kardiovaskulær død (15). Den prognostiske betydningen av kronotrope responser hos diabetikere er hittil ikke studert, og det trengs flere studier som kan belyse den prognostiske betydning av hjertefrekvens under og etter arbeidsbelastning hos diabetikere (10).

Mistenkt eller kjent, stabil koronarsykdom

Dette er en stor og heterogen gruppe pasienter. De mest symptomatiske som får påvist signifikante koronare stenoser, vil i dag oftest bli revaskularisert, hvis ikke risikoen er for stor i forhold til antatt symptomatisk eller prognostisk gevinst. Arbeids-EKG er her det mest brukte verktøy både diagnostisk og prognostisk.

I en stor studie som omfattet 6213 menn med gjennomsnittsalder 55 år som var henvist til arbeids-EKG grunnet mistenkt koronarsykdom, var arbeidskapasiteten en sterkere prediktor for død enn konvensjonelle risikofaktorer (16). I en tilsvarende gruppe bestående av 3400 menn som var henvist til myokardscintigrafi, var arbeidskapasiteten en sterkere prognostisk indikator enn både arbeidsinduserte perfusjonsdefekter i myokard og utbredelsen av koronarsykdom vurdert ut fra koronar angiografi (17). Tilsvarende funn er gjort hos kvinner (5).

Frekvensresponser under og etter belastning kan også gi mye prognostisk informasjon i denne pasientgruppen. Mest vanlig er det å se på maksimal hjertefrekvens, og i en fersk studie av 1959 personer med mistenkt eller kjent koronarsykdom (5 % kvinner, oppfølgingstid 5,4 år) var maksimal hjertefrekvens en sterk prediktor for død, og nesten like sterk som arbeidskapasiteten (18). Et overraskende funn i denne studien var ellers at rask frekvensøkning tidlig under belastningen var assosiert med bedret overlevelse. Dette i motsetning til en studie av 458 pasienter med erkjent koronarsykdom (6 års oppfølging) der rask hjertefrekvensøkning tidlig under en belastningstesten tvert imot var en prediktor for infarkt og død (19). I en studie ga belastningstrinnet ved passerte 100 i hjertefrekvens prognostisk tilleggsinformasjon på toppen av arbeidskapasitet og maksimal hjertefrekvens (20).

Tegn til iskemi i EKG under arbeidsbelastning kan også gi prognostisk informasjon hos pasienter med kronisk koronarsykdom. I TIME-studien som omfattet 292 pasienter \geq 75 år med kronisk angina (oppfølgingstid ca. 1 år), var fravær av signifikante iskemiforandringer under arbeids-EKG et godt prognostisk tegn, og tilstanden kunne behandles konservativt (21). I en studie av 766 pasienter som hadde hatt infarkt for > 2 år siden (gjennomsnittsalder 57 år, oppfølging 7 år) konkluderte man med at iskemi-forandringer uten angina indikerte mindre alvorlig iskemi og bedre prognose enn iskemi med angina. Risikoen for hjertedød eller ikke-fatal infarkt var omtrent dobbelt så stor i den siste gruppen (22). I en studie av 1286 kvinner som var henvist til arbeids-EKG pga. nyoppståtte brystmerter fant man signifikante tegn til iskemi hos 160, og disse gjennomgikk koronar angiografi. Når man tok hensyn til 1-3

av de tre parametrene fra belastningstesten (maksimal hjertefrekvens > 150, tilbakegang av ST-senkningene innen < 1 minutt og tredemøllelid > 6 minutter) kunne antall negative angiogrammer teoretisk sett vært redusert med 21 % -55 % (23).

Etter akutt hjerteinfarkt

I løpet av de siste 25 år er det skjedd flere revolusjoner når det gjelder behandling av akutt hjerteinfarkt, parallelt med at mer sensitive myokardskademarkører er tatt i bruk. Den siste store endringen skjedde for bare få år siden da man innførte akutt PCI som primærbehandling ved akutt ST-elevasjonsinfarkt (24) og rutinemessig hasteangiografi etter non-ST-elevasjonsinfarkt (25). Alle epidemiologiske studier vedrørende den prognostiske betydning av data fra arbeids-EKG etter akutt hjerteinfarkt er basert på pasientmaterialer fra tiden før dette paradigmeskiftet.

I en studie basert på 255 pasienter (gjennomsnittsalder 48 år) som hadde infarkt i 1981-85 ble det gjort arbeids-EKG før utreise og koronar angiografi innen 6 måneder på 150 pasienter. Arbeidskapasitet og antall affiserte kar var de viktigste prediktorer for fatale eller ikke-fatale kardiovaskulære hendelser (26). Symptombegrenset arbeids-EKG er vist å gi betydelig mer prognostisk informasjon enn en tilsvarende test med lav intensitet. Aller høyest risiko hadde de som ikke kunne gjennomføre arbeids-EKG (27). Den største studien vedrørende den prognostiske betydningen av arbeids-EKG etter infarkt kommer fra GISSI-2-databasen (28). 6296 pasienter hadde arbeids-EKG innen 4 uker etter infarkt. 3923 pasienter ble ikke testet pga. kontraindikasjoner. Etter 6 måneder var dødeligheten i de to gruppene hhv. 1,3 % og 7,1 %. Lav arbeidskapasitet (< 100W) og angina under belastning (med eller uten tegn til iskemi i EKG) var prediktorer for død. Forfatterne konkluderte med at man under oppfølging etter infarkt burde fokusere mest på pasienter som av ulike grunner ikke kan belastes. En innvending i denne sammenheng kan være at oppfølgingstiden var kort. En annen studie viste at pasienter med tegn til iskemi ved arbeids-EKG etter akutt infarkt hadde relativt lav risiko for død pga. koronarsykdom de første 4 årene, men at risikoen etter 4 år økte kraftig (29). Et lignende fenomen er observert 3-4 år etter bypass-kirurgi (30).

Etter bypasskirurgi

Det er gjort få studier når det gjelder bruk av arbeids-EKG som prognostisk verktøy etter bypasskirurgi. I den største og viktigste studien gjennomgikk 508 pasienter arbeids-EKG og thalliumscintigrafi etter operasjon i 1990-1993. Oppfølgingstiden var 3 år. Den aller sterkeste prediktoren for fatale og ikke-fatale koronare hendelser var perfusjonsdefekter i myokard (hvile + belastning). De nest sterkeste prediktorene var knyttet til belastningstesten og var i rangert rekkefølge arbeidskapasitet, arbeidsindusert angina, stressinduserte perfusjonsdefekter og liten økning av hjertefrekvensen (30).

Kronisk hjertesvikt

Pasienter med kronisk hjertesvikt er en heterogen gruppe som har generelt dårlig prognose tross moderne medisinsk behandling, men variasjonene er store (31). Arbeids-EKG med simultan måling av O₂-forbruk og utskilling av CO₂ (ergospirometri) er blitt "hjørnesteinen" i risikostratifisering av slike pasienter, selv om for eksempel eksesjonsfraksjon, NYHA-klasse og etiologi også spiller en rolle prognostisk. Maksimalt oksygenoptak var den første ergospirometriske parameter som ble funnet å ha prognostisk verdi, og dette kan ofte estimeres ganske nøyaktig gjennom vanlig belastningstesting (se nedenfor), men etter at ratio mellom ventilasjonsintensitet og CO₂-utskillelse ("VE/VCO₂ slope") ble funnet å være en minst like sterk, komplementær prognostisk faktor (32,33), regnes ikke vanlig arbeids-EKG i dag som et godt nok verktøy for risikostratifisering av pasienter med kronisk hjertesvikt.

Medfødt hjertesykdom

Populasjonen av voksne med medfødt hjerte-feil er voksende, spesielt andelen av dem med alvorlige feil. De fleste pasientene er operert én eller flere ganger, og i oppfølgingen inngår bl.a. funksjonstesting - ikke minst hvis man har mistanke om at det kan nærme seg indikasjon for ny kirurgi. Ergospirometri vil ofte være å foretrekke, men det ligger også mye prognostisk informasjon i vanlig arbeids-EKG. NYHA-klasse underestimerer ofte den sanne arbeidsfysiologiske begrensning hos pasienter med medfødte hjerte-feil. Den største studien som til nå er gjort når det gjelder å kartlegge denne gruppen arbeidsfysiologisk og prognostisk omfattet 335

pasienter med et bredt spektrum av kongenitte hjertefeil. De sterkeste prediktorene for hospitalisering eller død under 1 års oppfølging var i univariatanalyser NYHA-klasse, arbeidskapasitet, type hjertefeil, maksimal hjertefrekvens og alder ved første operasjon. I multivariate analyser var kun NYHA-klasse og arbeidskapasitet signifikante (34).

Oppsummering

Som det fremgår av oversikten ovenfor er arbeids-EKG et kraftig prognostisk verktøy ved en rekke tilstander. Når metoden brukes i diagnostisk øyemed, vil man være mest opptatt av tegn til iskemi. Hvis man bruker arbeids-EKG som prognostisk verktøy, kommer imidlertid iskemi-tegnene i bakgrunnen sammenlignet med andre parametre. Først og fremst gjelder dette arbeidskapasitet og hjertefrekvensvariasjoner under og etter belastning. Tabellen gir en grov oversikt over de sterkeste arbeidsfysiologiske prediktorene ved ulike tilstander.

Arbeidskapasiteten

Arbeidskapasiteten har enorm prognostisk kraft, men det kan være krevende å bruke denne parameteren i klinisk praksis på grunn av manglende standardisering. Pasientene belastes på både tredemøller og ergometersykler, og det brukes et utall forskjellige testprotokoller. Ikke minst er arbeidskapasiteten avhengig av alder. Maksimal arbeidskapasitet er synonymt med maksimalt oksygenopptak. Dette anslås mest nøyaktig gjennom ergospirometri, men utstyr til slike målinger er mange steder ikke tilgjengelig.

Tabell 1

	Arbeidskapasitet	Hjertefrekvensprofil ¹	Iskemi-Tegn ²
Asymptomatiske	4,5,6,7	6,7,8	6,7
Diabetes	12,13	15	11,13
Mistenkt eller kjent stabil koronarsykdom	5,16,17,23	18,19,20,23	21,22,23
Etter akutt hjerteinfarkt	26,27,28,29,30	30	28,29,30
Etter bypasskirurgi	30	30	30
Kronisk hjertesvikt	32,33	?	-
Medfødte hjertefeil	34	34	-

¹ Maksimal hjertefrekvens, hjertefrekvens på lav belastning eller reduksjon av hjertefrekvens på bestemte tidspunkter i hvilefasen.

² Angina pectoris og/eller signifikante ST-senkninger (dvs. ST-senkning $\geq 1,0$ mm 0,08 sekunder etter J-punktet) under eller etter arbeids-EKG. Oversikt over de prognostisk viktigste data fra testing med arbeids-EKG, og henvisninger til den litteratur som er omtalt i artikkelteksten

Man kan da i stedet estimere oksygenopptaket, idet for eksempel sykling på 50W i ett minutt svarer til et oksygenforbruk på ca. 700 ml/min. Dette forutsetter at testpersonen er i hemodynamisk "steady state" (35), hvilket krever at vedkommende klarer å holde på i minst 2 minutter på samme belastning. Hvis man vil bruke vanlig arbeids-EKG til å estimere maksimalt oksygenopptak er det derfor nødvendig å benytte protokoller der testpersonen kan fortsette i minst 2 minutter på hvert belastningstrinn. En person på 70 kg som klarer 100W på sykkel i 2 minutter har da et maksimalt oksygenopptak på minst 20mL/kg/min. Av standardiseringshensyn er det vanlig å regne om videre til metabolske ekvivalenter ("METS"). 1 MET er definert som et oksygenforbruk på 3.5mL/kg/min, og svarer til hvilestoffskiftet. Ut fra antall METS kan man så ved hjelp av nomogrammer lese av hvor høy arbeidskapasiteten er i forhold til aldersgruppe (5).

Hjertefrekvensprofiler

Den kronotrope responsen er heller ikke – tross sin store prognostiske betydning – uproblematisk å bruke i klinisk praksis. Også maksimal hjertefrekvens er sterkt aldersavhengig, og som standard er det foreslått å bruke prosent hjertefrekvensreserve (%HF) definert som $\%HF = (\text{Max HF} - \text{hvile HF}) / (220 - \text{alder} - \text{hvile HF})$ i beskrivelsen av den kronotrope responsen (36). Et annet problem har vært bruk av betablokkere, men en studie viste nylig at svak kronotrop respons også kan brukes som prognostisk markør hos pasienter som bruker betablokkere (37).

Fall i hjertefrekvens etter avsluttet belastningstest er en omtrent like viktig prognostisk markør som den kronotrope responsen. På grunn av de ulike testprotokoller (både under belastning og hvile) som er benyttet i ulike studier, er det betydelige variasjoner i hva som ansees som "normalt" og "unormalt".

Arbeidskapasitet som modifiserbar risikofaktor

De klassiske risikofaktorene (total kolesterol, systolisk blodtrykk og røykestatus) hører til de såkalte "modifiserbare" risikofaktorene, og intervensjonsstudier har

vist at endringer i disse er assosiert med endret prognose. Man vet ennå ikke med sikkerhet om aktiv økning av arbeidskapasiteten - en av de kraftigste kjente prediktorer for sykdom og død - i seg selv gir bedret prognose (38). Så langt indikerer imidlertid epidemiologiske studier (39) og metaanalyser av litteratur fra ulike hjerterehabiliteringsprogrammer at økning av arbeidskapasiteten gjennom trening bedrer langtidsoverlevelse ved de fleste av de tilstander som er omtalt i denne artikkelen (40).

Referanser:

- Executive summary of European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol (Adult Treatment Panel III). Final Report. National Institute of Health Report No.02-5215. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. Exercise Testing in Asymptomatic Adults. A Statement for Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2005;112:771-6.
- Goraya TY, Jacobsen SJ, Pelikka PA, Miller TD, Khan A, Weston SA, Gersh BJ, Roger VL. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med* 2000;132:862-70.
- Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz NB, Lauer MS, Marwick TH, Pandey DK, Wicklund RH, Thisted RA. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;353:468-75.
- Erikssen G, Bodegard J, Bjørnholt JV, Liestøl K, Thelle DS, Erikssen J. Exercise testing of healthy men in a new perspective: from diagnosis to prognosis. *Eur Heart J* 2004;25:978-86.
- Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham Risk Score. *Circulation* 2004;110:1920-5.
- Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8.
- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New Engl J Med* 1999;341:1351-7.
- Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus. Diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006;113:583-92.
- Faglia E, Favales F, Calia P, Peleari F, Segalini F, Gamba PL, Rocca A, Musacchio N, Matropasqua A, Testori G, Rampini P, Moratti F, Braga A, Morabito A. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002;25:2032-6.
- Wei M, Gibbons L, Kampert JB, Nichaman NZ, Blair S. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605-11.
- Lyerly GW, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Hand GA, Blair SN. Maximal exercise electrocardiography responses and coronary heart disease mortality among men with diabetes mellitus. *Circulation* 2008;117:2734-42.
- May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickey H. Cardiovascular autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and estimated risk of coronary heart disease in the general population. *J Intern Med* 200;248:483-91.
- Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP, Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, Blair SN. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2052-7.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
- Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:641-8.
- Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, Sandri M, Tan SY, Hadley D, Myers, Froelicher V. Prog-

- nostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation* 2007;115:468-74.
19. Falcone C, Buzzi MP, Klersy C, Schwartz PJ. Rapid heart rate increase at onset of exercise predicts adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005;112:1959-64.
 20. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa TH, Salonen JT, Raumaraa R. Workload at the heart rate of 100 beats/min and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. *Heart* 2008;94:e14-e18.
 21. Jeger RV, Zellweger MJ, Kaiser C, Grize Leticia, Osswald S, Buser PT, Pfisterer ME. Prognostic value of stress testing in patients over 75 years of age with chronic angina. *Chest* 2004;125:1124-31.
 22. Casella G, Pavesi PC, Medda M, diNiro M. Long term prognosis of painless exercise-induced ischemia in stable patients with previous myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;136:894-904.
 23. Wong YK, Dawkins S, Grimes R, Smith F, Dawkins KD, Simpson IA. Improving the positive predictive value of exercise testing in women. *Heart* 2003;89:1416-21.
 24. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
 25. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
 26. Awad-Elkarim AA, Bagger JP, Albers CJ, Skinner JS, Adams PC, Hall RJC. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. *Heart* 2003;89:843-7.
 27. Jensen-Urstad K, Samad BA, Bouvier F, Hulting J, Højer J, Ruiz H, Jensen-Urstad M. Prognostic value of symptom limited versus low level exercise test before discharge in patients with myocardial infarction treated with thrombolytics. *Heart* 1999;82:199-203.
 28. Vilella A, Maggioni AP, Vilella M, Giordano A, Turazza FM, Santoro E, Franzosi MG. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base. *Lancet* 1995;346:523-9.
 29. Abboud L, Hir J, Eisen I, Markewicz W. Exercise-induced symptomatic ischemia predicts poor long-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Int Med* 2002;251:53-60.
 30. Lauer MS, Lytle B, Pashkow F, Snader CE, Marwick TH. Prediction of death and myocardial infarction by screening with exercise-thallium testing after coronary-artery-bypass grafting. *Lancet* 1998;251:615-22.
 31. Davies LC, Francis DP, Piepoli M, Scott AC, Ponikowski P, Coats AJS. Chronic heart failure in the elderly: value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification. *Heart* 2000;83:147-51.
 32. Francis DP, Shamin W, Ceri Davies, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, Coats AJS. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent value from VE/VCO2 slope and peak VO2. *Eur Heart J* 2000;21:154-61.
 33. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007;115:2410-7.
 34. Diller G-P, Dimopoulos, Okonko D, Ji W, Babu-Narayan SV, Brober CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease. Comparative severity, correlates, and prognostic Implications. *Circulation* 2005;112:828-35.
 35. Palatini P. Exercise haemodynamics in the normotensive and hypertensive subject. *Clin Sci* 1994;87:275-87.
 36. Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamowitch R, Cohen I, Berman DS. The Incremental Prognostic Value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:423-30.
 37. Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic incompetence as a predictor of death among men with normal electrocardiograms taking beta blockers (metoprolol or atenolol). *Am J Cardiol* 2005;96:1328-33.
 38. Kligfield P, Lauer MS. Exercise Electrocardiogram Testing. Beyond the ST Segment. *Circulation* 2006;114:2070-82.
 39. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet* 1998;352:759-62.
 40. Clark AM, Hartling L, Vandemeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659-72.