

Faculté de médecine

Année 2020

N°

Thèse

Pour le **DOCTORAT EN MEDECINE** Diplôme d'État par

Quentin BRANA

Né le 26/06/1992 à Talence (33)

<u>TITRE</u>

Regadenoson versus dipyridamole : évaluation des flux coronaires avec une caméra CZT

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2020 devant un jury composé de :

<u>Présidente du Jury</u> : Professeure Maria Joao SANTIAGO-RIBEIRO, Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

<u>Membres du Jury</u> : Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours Docteur Maxime COURTEHOUX, Médecine Nucléaire, PH, CHU Tours – Tours

<u>Directeur de thèse</u> : Docteur Matthieu BAILLY, Médecine Nucléaire, PH, CHR d'Orléans – Orléans



Faculté de médecine

01/09/2020

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie* Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales* Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université* Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale* Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue* Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (**†**) – *1962-1966* Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962 Pr Georges DESBUQUOIS (**†**) - *1966-1972* Pr André GOUAZE (**†**) - *1972-1994* Pr Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004* Pr Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON Pr Gilles BODY Pr Jacques CHANDENIER Pr Alain CHANTEPIE Pr Philippe COLOMBAT Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL Pr Pascal DUMONT Pr Dominique GOGA Pr Gérard LORETTE Pr Dominique PERROTIN Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Medecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rnino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancerologie, radiotherapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Medecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

2

2

MARRET Henri	.Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	.Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	.Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	.Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	.Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	.Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	.Rhumatologie
ODENT Thierry	.Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	.Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	.Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	.Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire.
PERROTIN Franck	.Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	.Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	.Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	.Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	.Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	.Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé.
SALAME Ephrem	.Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	.Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire.
THOMAS-CASTELNAU Pierre	.Pédiatrie
TOUTAIN Annick	.Génétique
VAILLANT Loïc	.Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	.Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire.
WATIER Hervé	.Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	.Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra BARBIER Louise BINET Aurélien BRUNAULT Paul CAILLE Agnès CLEMENTY Nicolas DENIS Frédéric DOMELIER Anne-Sophie DUFOUR Diane ELKRIEF Laure FAVRAIS Géraldine FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie GATAULT Philippe GOUILLEUX Valérie	Médecine interne Chirurgie digestive Chirurgie infantile Psychiatrie d'adultes, addictologie Biostat., informatique médical et technologies de communication Cardiologie Odontologie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière Biophysique et médecine nucléaire Hépatologie – gastroentérologie Pédiatrie Anatomie et cytologie pathologiques Néphrologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223	3 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

HOARAU Cyrille	.Immunologie
IVANES Fabrice	.Physiologie
LE GUELLEC Chantal	.Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	.Pédiatrie
LEGRAS Antoine	.Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques.
MOREL Baptiste	.Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire.
REROLLE Camille	.Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	.Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	.Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	.Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine	Générale
RUIZ Christophe	Médecine	Générale
SAMKO Boris	Médecine	Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	.Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	.Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	.Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	.Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	.Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	.Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l	Ecol	e d'Ortl	hophoni	e
--------	------	----------	---------	---

DELORE ClaireOrthophoniste GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

4

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mes Maîtres,

A ma Présidente de jury, Madame la Professeure Maria João Santiago-Ribeiro, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, et de votre disponibilité tout au long de mon internat. J'espère être digne de vos enseignements.

A Monsieur le Professeur Denis Angoulvant, je vous remercie pour votre implication et votre aide pour la réalisation de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma sincère considération à votre égard.

A Monsieur le Professeur Brunereau, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon estime.

Au Docteur Maxime Courtehoux merci pour tes enseignements et ta joie de vivre au quotidien, pour les journées de formation cardio à Trousseau.

Au Docteur Matthieu Bailly, qui a été le directeur de thèse parfait et un mentor exceptionnel, merci pour ta rigueur, tes enseignements et ta bonne humeur.

A ma famille,

A mes parents Sylvie, Françoise, Bernard et Manu

Ma mère Sylvie, pour m'avoir toujours encouragé, cru en moi et pour avoir tout entrepris pour mon bonheur.

Ma belle-mère Françoise, tu m'as appris le goût du travail, tu as toujours été derrière moi lorsque j'en avais besoin, particulièrement pendant la première année de médecine que je n'aurais jamais pu réussir sans toi, merci pour ton soutien indéfectible à chaque instant.

Mon père Bernard tu m'as toujours motivé et tu as su te montrer dur aux moments où j'en ai eu le plus besoin. Merci pour toutes tes pensées positives, ta bienveillance, ton optimisme, ta lucidité, ta philosophie de vie. Tu es pour moi un exemple.

Mon beau père Manu tu as toujours le mot pour rire et rebooster le moral à fond.

A Sophie, Viviane et Didier merci pour toutes ces après-midis et ces soirées de rigolades.

A Benjamin mon frère, ce grand rêveur qui m'a toujours entouré de sa bienveillance et de sa protection

A Frédérique ma "grande sœur" qui a été une source d'inspiration et qui a tracé la voie pour moi depuis mes débuts à Orléans.

A Jeanne et Bernard, mes beaux grands parents qui m'ont toujours traité comme leur plus grand petit fils.

A Anne, Philippe et Jean Yves mes beaux oncles et tante, merci pour votre soutien et la place que vous m'avez fait dans la famille

A mes beaux cousins Emma, Juliette, Marius et Victor

A Laetitia et Laurent, merci pour tous ces rires

A mon autre belle famille, Virgin, Pierre, Coco, Zoupette, Catherine et Jean

A Léa, Nadège et Annick merci pour votre soutien depuis toutes ces années et pour n'avoir jamais cessé de croire en moi

A ceux qui ne sont plus là : Simone, Odette, Jeanne et Roger qui ont vu le commencement de cette belle aventure et n'en verront malheureusement pas l'aboutissement, je pense fort à eux.

A mes amis

A Sandrine qui a réussi le miracle de me faire aimer l'école et surtout les matières scientifiques, merci pour ta patience infinie et ta persévérance. Merci d'avoir transformé le mauvais élève en étudiant bien studieux.

A Sophie qui m'a fait découvrir cette belle spécialité et qui m'a montré mes premiers TEP-TDM et scintigraphies.

A Amélie et Justine, mes amies d'enfance, on se connait depuis toujours et nous avons réussi à garder contact toutes ces années malgré la distance. Merci pour tous ces rires et ces moments de bonheur.

A Caroline et Manon, mes amies de lycée, merci pour ces fous rires et ces soirées endiablées, toujours soudés dans les moments difficiles, merci de m'avoir évité la prison en Thaïlande.

A Raphaël, mon acolyte à travers ces années de faculté de médecine à Bordeaux. Merci pour tous ces moments de rigolades, ton soutien et ton aide de la P1 à la D4 sans lesquels je ne serais sûrement pas arrivé jusque-là.

To Eli, Kinga, Océane and Kalliopée, thank you for this year in Budapest, I'm glad we kept in touch all these years. I hope our friendship will last forever.

A Soum, un premier co-interne ça ne s'oublie pas et surtout en oncologie, pas facile pour deux "non cliniciens". Merci pour toutes ces sessions BF qui continuèrent bien après notre premier semestre.

A Romain et Victor mes co-internes de Radiologie merci pour les midis à l'internat et les sessions BF, rdv dans 10 ans chambre 415...

A Céline et Gwen les bretons, merci de m'avoir fait découvrir votre si beau pays.

A Henri et Bastien mes co-internes de médecine nucléaire vous avez rendu mes stages de MN encore plus agréables, bon courage à vous pour la suite

Aux services de médecine nucléaire de Tours et d'Orléans

Merci aux équipes de manipulateurs, ASH, préparateurs, secrétaires, médecins, radiopharmaciens et radiophysiciens pour ce que vous m'avez appris sur la médecine nucléaire, et pour m'avoir accueilli parmi vous lors de mes passages dans vos services.

Je remercie particulièrement le docteur Hélène Besse pour sa pédagogie, son sens de la morale à toute épreuve, sa patience et pour avoir écouté de son oreille bienveillante toutes les histoires inintéressantes que je lui ai raconté pendant 18 mois. A tes côtés j'ai énormément appris sur la médecine nucléaire, les relations humaines (CNV) et sur la vie, je ne te remercierai jamais assez.

Je remercie également le docteur Gilles Métrard pour son enseignement de la médecine nucléaire, de l'informatique et de tant d'autres choses. Merci d'avoir partagé une infime partie de tes connaissances.

A Christophe, merci pour l'aide précieuse que tu m'as apporté dans la réalisation de ce travail, ton soutien, tes encouragements et tant d'autres choses...

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui comptent pour moi.

Table des matières

ABSTRACT	
LISTE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES FIGURES	
I. Rappels de physiologie cardiaque	
1. La vascularisation myocardique	
2. L'adénosine	
2.1. Voies métaboliques	
2.2. Récepteurs de l'adénosine	
II. L'imagerie de perfusion myocardique	
1. Généralités	
2. Les tests de stimulation	
2.1 Épreuve d'effort	
2.2 Stress pharmacologique	
2.2.1 Dipyridamole	
2.2.2 Regadenoson	
3. Les médicaments radiopharmaceutiques	
3.1 Les médicaments radiopharmaceutiques en TEMP	• • • • • • • • • • •
3.1.1 Le ²⁰¹ thallium	.
3.1.2 Le ^{99m} Tc-sestamibi et la ^{99m} Tc-tétrofosmine	.
3.2 Les médicaments radiopharmaceutiques en TEP-TDI	М
III. Les flux coronaires	
IV. Problématique et objectifs	
V. Article Scientifique	
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	
BIBLIOGRAPHIE	

RÉSUMÉ

Introduction : Le regadenoson est un agent de stress pharmacologique agoniste sélectif des récepteurs de l'adénosine A_{2A}. Il n'est pas démontré que l'hyperhémie de stress diffère selon l'agent de stress pharmacologique utilisé. Nous avons comparé les flux sanguins myocardiques (MBF) de stress et la réserve de flux coronaire (MFR) obtenus avec une caméra cadmium zinc telluride (CZT) pour un stress pharmacologique induit par dipyridamole ou regadenoson.

Matériels et Méthode : 228 patients ont été analysés rétrospectivement. Les données tomoscintigraphiques ont été acquises avec une caméra CZT dédiée cœur, après une injection de ^{99m}Tc-tétrofosmine, selon un protocole dynamique stress/repos en un jour. L'analyse a été effectuée avec le logiciel Corridor 4DM (INVIA). Nous avons comparé les MBF et MFR après un stress pharmacologique induit par regadenoson (66 patients) et par dipyridamole (162 patients). Puis nous avons réalisé une analyse en sous-groupes après exclusion des patients aux antécédents de diabète, d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique, en appariant les patients selon leurs caractéristiques cliniques.

Résultat : Dans l'analyse globale, la MFR ne différait pas entre les groupes dipyridamole et regadenoson (respectivement 2,46 ± 0,87 vs. 2,64 ± 1,02, p=0,36) mais le MBF de stress était plus élevé avec le regadenoson (1,71 ± 0,73 vs. 1,44 ± 0,55 ml/min/g respectivement pour le groupe regadenoson et le groupe dipyridamole, p<0,05). Dans l'analyse en sous-groupes, il n'existait pas de différence significative entre les MBF de stress (1,57 ± 0,56 vs. 1,61 ± 0,62 ml/min/g respectivement pour les groupes dipyridamole et regadenoson, p=0,88) et les MFR (2,62 ± 0,77 vs. 2,46 ± 0,76 respectivement pour les groupes dipyridamole et regadenoson, p=0,88) et les MFR (2,62 ± 0,77 vs. 2,46 ± 0,76 respectivement pour les groupes dipyridamole et regadenoson, p=0,40). Les patients de cette analyse en sous-groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, d'indice de masse corporelle, de facteurs de risque cardiovasculaire et de fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Conclusion : Le dipyridamole et le regadenoson induisent une hyperhémie équivalente, avec des MBF de stress et des MFR similaires, chez des patients comparables, à faible risque coronarien.

Mots clés : scintigraphie de perfusion, flux sanguin myocardique, réserve de flux coronaire, cadmium zinc telluride, regadenoson, dipyridamole

Abréviations et acronymes : CZT : cadmium zinc telluride ; MBF : myocardial blood flow = flux sanguin myocardique ; MFR : myocardial flow reserve = reserve de flux coronaire.

ABSTRACT

Regadenoson versus dipyridamole: evaluation of stress myocardial blood flow on a CZT-SPECT camera.

Background: Regadenoson is a recent selective A_{2A} adenosine receptor agonist. It is currently unclear if the absolute stress flow increase differs between pharmacological stress agents. We compared quantitative analysis of cadmium zinc telluride (CZT) myocardial perfusion imaging (MPI), i.e. myocardial blood flow (MBF) and myocardial flow reserve (MFR), to evaluate if dipyridamole and regadenoson could induce the same level of hyperemia in patients referred for MPI.

Methods: 228 patients were retrospectively analyzed. SPECT data were acquired on a CZT camera, using 1-day stress/rest ^{99m}Tc-tetrofosmin dynamic protocol. All analysis were performed using Corridor 4DM (INVIA). A total of 66 patients stressed with regadenoson were compared with 162 patients stressed with dipyridamole. To rule out confounding factors, high risk patients (prior cardiac disease, coronary artery disease, or diabetes) were excluded. Thus, two groups of 41 patients were matched for clinical characteristics and compared in terms of MBF and MFR.

Results: Overall MFR was not different between regadenoson and dipyridamole groups (2.46 ± 0.87 vs. 2.64 ± 1.02 for dipyridamole and regadenoson, respectively, p=0.36) but stress MBF was higher in the regadenoson group (1.71 ± 0.73 vs. 1.44 ± 0.55 ml/min/g for regadenoson and dipyridamole, respectively, p<0.05). When high risk patients were excluded, stress MBF (1.57 ± 0.56 vs. 1.61 ± 0.62 ml/min/g for dipyridamole and regadenoson, respectively, p=0.88) and MFR (2.62 ± 0.77 vs. 2.46 ± 0.76 for dipyridamole and regadenoson, respectively, p=0.40) were not different between groups. Patients in this analysis were comparable in terms of age, gender, body mass index, cardiac risk factors and left ventricular ejection fraction.

Conclusions: Our pilot study suggests that dipyridamole and regadenoson induce equivalent hyperemia with similar stress MBF and MFR in low risk patients.

Keywords: myocardial blood flow; myocardial flow reserve; CZT-SPECT; regadenoson; dipyridamole

Abbreviations and acronyms: CZT: cadmium zinc telluride; MBF: myocardial blood flow; MFR: myocardial flow reserve; MPI: myocardial perfusion imaging.

LISTE DES ABREVIATIONS

¹³ N	¹³ Azote
¹⁵ O	¹⁵ Oxvaène
¹⁸ F	¹⁸ Eluor
²⁰¹ TL	²⁰¹ Thallium
⁸² Rb	⁸² Rubidium
^{99m} TC	⁹⁹ Technetium métastable
AC	Adénylate cyclase
ADA	Adénosine désaminase
AK	Adénosine kinase
АММ	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Adénosine monophosphate
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ΑΤΡ	Adénosine triphosphate
BAV	Bloc atrioventriculaire
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
Ca ²⁺	Calcium
CCVD	Canaux calciques voltage dépendants
CD	Coronaire droite
CX	Circonflexe
CZT	Cadmium zinc telluride
FDG	Fluorodésoxyglucose
FEM	Fraction d'extraction myocardique
FMT	Fréquence maximale théorique
G	Récepteurs couplés aux protéines G
GC	Guanylate cyclase
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IV	Intraveineuse
IVA	Interventriculaire antérieure
Кса	Canaux potassiques calcium dependants
MBF	Myocardial blood flow = flux sanguin myocardique
MFR	Myocardial flow reserve = reserve de flux coronaire
MRP	Medicament radiopharmaceutique
NO Di	Monoxyde d'azote
	Prosphate inorganique
	Proteines kinases A et G
	S-Adenyinomocysteine Rompo coloique du réticulum corportection
	rompe calcique du reliculum sarcopiasmique
	Tomographia par ámission monophotonique (SPECT)
	Tomographie par emission de positons (PET)
VG	Ventricule dauche
•0	

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les artères coronaires d'après (1)16
Figure 2 : Macro- et microcirculation coronaire d'après (2) 17
Figure 3 : Structure de la paroi artérielle d'après (3)
Figure 4 : Voies métaboliques de l'adénosine d'après (8) 19
Figure 5 : Relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire d'après (11). 20
Figure 6 : Exemple d'ischémie myocardique antéro-septo-apicale,
scintigraphie de perfusion myocardique au ²⁰¹ TI, service de médecine nucléaire,
CHR Orléans
Figure 7 : Revascularisation de l'IVA au cours d'une coronarographie,
service de cardiologie, CHR Orléans24
Figure 8 : Exemple de scintigraphie de perfusion myocardique au ²⁰¹ TI
normale, service de médecine nucléaire, CHR Orléans25
Figure 9 : Mécanisme d'action des agents de stress pharmacologiques
d'après (17)
Figure 10 : Mécanisme d'action du dipyridamole d'après (24) 29
Figure 11 : Fractions d'extraction et de rétention myocardiques de différents
médicaments radiopharmaceutiques d'après (35)
Figure 12 : Exemple de MFR normale, service de médecine nucléaire,
CHR Orléans
Figure 13 : MFR et classification du risque cardiovasculaire d'après (47) 37

INTRODUCTION

I. Rappels de physiologie cardiaque

1. La vascularisation myocardique

Le réseau coronaire se compose de trois principales artères. La coronaire droite (CD) vascularise le ventricule droit et la paroi inférieure du ventricule gauche (VG). L'interventriculaire antérieure (IVA) et la circonflexe (CX) forment le réseau gauche et ont pour origine le tronc commun (TC). L'IVA vascularise la paroi antérieure du VG et le septum interventriculaire. La CX vascularise la paroi latérale du VG (figure 1).



Figure 1 : Les artères coronaires d'après (1).

Trois compartiments vasculaires assurent la vascularisation myocardique :

- les vaisseaux épicardiques, d'un diamètre de 2 à 5 mm, cheminent à la surface du cœur et sont visibles à la coronarographie. Ils ont un rôle de conductance.
- les vaisseaux intra-myocardiques qui sont des pré-artérioles de 100 à 500 µm.
- les artérioles d'un diamètre inférieur à 100 µm représentent 90 à 95 % de la résistance vasculaire globale de l'arbre coronaire (figure 2).



Figure 2 : Macro- et microcirculation coronaire d'après (2).

Distribution de la circulation coronaire : microcirculation observée sur un cœur humain en postmortem (A), et macrocirculation observée *in vivo* en coronarographie (B). Cette comparaison illustre l'importance du réseau coronaire microvasculaire, non visible à la coronarographie.

Le rôle du réseau coronaire est d'apporter au myocarde l'oxygène et les métabolites nécessaires à son fonctionnement. La consommation en oxygène du myocarde augmente lors d'un effort, nécessitant une vasodilatation des artères coronaires pour augmenter le débit coronaire.

La paroi des vaisseaux se compose de trois couches :

- L'intima est la couche interne. Elle est formée d'un endothélium reposant sur une membrane basale, en dessous de laquelle se trouve la matrice extracellulaire. L'intima joue un rôle dans la vasodilatation grâce à la diffusion du monoxyde d'azote (NO).
- La média constitue le compartiment intermédiaire. Elle est séparée de l'intima par la limitante élastique interne. Elle est principalement constituée de cellules musculaires lisses jouant un rôle dans la vasomotricité.
- L'adventice est le compartiment le plus externe et se compose de tissu conjonctif et de fibres de collagène. Elle est séparée de la média par la limitante élastique externe (figure 3).



Figure 3 : Structure de la paroi artérielle d'après (3).

2. L'adénosine

2.1. Voies métaboliques

L'adénosine est un nucléoside purique constitué d'adénine, molécule hétérocyclique possédant plusieurs atomes de carbone et d'azote, liée à un noyau ribose.

Présente dans toutes les cellules de l'organisme, l'adénosine est synthétisée en continu en milieu intra et extracellulaire, principalement par déphosphorylation de l'adénosine monophosphate (AMP) par la 5'nucléotidase (4) mais également par hydrolyse de la S-adénosylhomocystéine (SAH) (5).

Lorsque la concentration en adénosine est trop élevée, elle peut être phosphorylée en AMP par l'adénosine kinase (AK) ou dégradée en inosine par l'adénosine désaminase (ADA) (6). L'hypoxie cardiaque entraîne une libération d'adénosine triphosphate (ATP) déphosphorylée en adénosine diphosphate (ADP) puis en AMP, et inhibe l'AK ainsi que l'ADA. Cela entraîne une augmentation majeure de la concentration en adénosine (7) (figure 4).



Figure 4 : Voies métaboliques de l'adénosine d'après (8).

AMP : adénosine monophosphate ; ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; Pi : phosphate inorganique ; SAH : S-adénylhomocystéine.

2.2. Récepteurs de l'adénosine

Les récepteurs de l'adénosine sont exprimés dans tous les types de tissus. Il en existe quatre sous-types : les récepteurs A₁, A_{2A}, A_{2B} et A₃.

Au niveau cardiovasculaire, les récepteurs A₁ principalement localisés dans le nœud atrioventriculaire induisent :

- un ralentissement du rythme cardiaque (effet chronotrope négatif),
- une diminution de la contractilité (effet inotrope négatif),
- une atténuation de l'action stimulatrice des catécholamines (8).

Les récepteurs A_{2A} sont principalement situés dans les fibres musculaires lisses des artères coronaires et des vaisseaux périphériques. Leur activation induit une vasodilatation par relaxation des fibres musculaires lisses présentes dans la paroi des vaisseaux via la voie de l'AMPc (9,10). L'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc active les protéines kinases PKA/PKG ce qui abaisse la concentration intracellulaire de calcium (Ca²⁺). Cette diminution provoque la déphosphorylation de la myosine et brise la liaison actine/myosine entraînant alors la relaxation musculaire (figure 5).





G : récepteurs couplés aux protéines G ; AC : adénylate cyclase ; PKA et PKG : protéines kinases ; NO : monoxyde d'azote ; GC : guanylate cyclase ; PLB : phospholambane ; SERCA : pompe calcique du réticulum sarco-endoplasmique ; K_{Ca} : canaux potassiques calcium dépendants ; CCVD : canaux calciques voltage dépendants

Les récepteurs A_{2B} sont principalement présents dans les cellules musculaires lisses bronchiques, le caecum, le colon et la vessie. Ils participent au contrôle de la motricité.

Les récepteurs A₃ sont exprimés à la surface des mastocytes et favorisent l'inflammation. Ils ont une faible affinité pour l'adénosine et nécessitent des concentrations élevées d'adénosine pour être activés.

L'adénosine peut entraîner un bronchospasme chez les patients asthmatiques par l'augmentation de la sensibilité à l'histamine, l'activation des mastocytes et le relargage d'acétylcholine par le système nerveux parasympathique. Ces mécanismes médiés par les récepteurs de l'adénosine A_{2B} et A₃ sont intriqués de façon complexe (12).

II. L'imagerie de perfusion myocardique

1. Généralités

En médecine nucléaire, l'imagerie de perfusion myocardique peut être réalisée à partir de deux modalités :

- La tomographie par émission de positons (TEP) couplée à la tomodensitométrie (TDM)
- La tomographie par émission monophotonique (TEMP) (*single photon emission computed tomography* (*SPECT*)), communément appelée scintigraphie.

Ces examens sont indiqués pour le diagnostic d'ischémie myocardique liée à un rétrécissement de la lumière d'une ou plusieurs artères coronaires.

En France et en Europe, la majorité des explorations de perfusion myocardique en médecine nucléaire sont des scintigraphies, réalisées initialement sur des gammas caméras à scintillations dites d'Anger. Depuis 2009, la scintigraphie myocardique s'est encore développée avec l'arrivée des caméras cadmium zinc telluride (CZT) possédant de meilleures performances diagnostiques par rapport aux gamma caméras traditionnelles. Les cristaux d'iodure de sodium sont remplacés par des détecteurs à semiconducteurs CZT qui permettent une transformation directe des photons en un signal électrique, sans avoir recours aux photons intermédiaires et à la technologie des photomultiplicateurs des caméras d'Anger.

La TEP-TDM et la scintigraphie de perfusion myocardique sont des examens faiblement irradiants et non invasifs. La meilleure sensibilité des caméras CZT a permis une diminution significative de l'activité injectée. La dose efficace reçue par le patient est en moyenne de 3,5 mSv, soit trois fois moins qu'avec une gamma caméra conventionnelle.

L'utilisation de caméras CZT a également permis la réduction du temps d'acquisition à 3-5 minutes contre 15-25 minutes pour une gamma caméra standard (13).

Le principe de l'examen de stress repose sur l'injection par voie intraveineuse (IV) d'un médicament radiopharmaceutique (MRP) à l'acmé de l'effort (quand il s'agit d'un test d'effort) ou lorsque la vasodilatation est maximale (quand il s'agit d'un test pharmacologique). Le MRP se fixe dans les cellules myocardiques proportionnellement au débit sanguin local et émet des rayonnements gamma (ou béta), détectés par la gamma caméra (ou la TEP-TDM, selon la modalité d'imagerie utilisée). Un territoire sera d'autant plus fixant qu'il est bien vascularisé.

Pour l'examen de repos, le MRP sera injecté par voie IV et les images seront comparées à celles obtenues lors de l'examen de stress. Le MRP utilisé dépend de la modalité d'imagerie. Il s'agit généralement d'un dérivé technétié ou du ²⁰¹thallium (²⁰¹TI) en scintigraphie.

L'ischémie est définie par une hypofixation au stress réversible au repos (figure 6). En fonction de sa localisation et de son étendue, un bilan coronarographique sera alors réalisé pour décider d'une éventuelle revascularisation (figure 7). Une scintigraphie pourra être réalisée à distance pour évaluer l'efficacité thérapeutique et/ou l'absence de re-sténose (figure 8).



Figure 6 : Exemple d'ischémie myocardique antéro-septo-apicale, scintigraphie de perfusion myocardique au ²⁰¹TI, service de médecine nucléaire, CHR Orléans

Coupes « petit axe » au stress (A) et au repos (B), coupes « grand axe vertical » au stress (C) et au repos (D), coupes « grand axe horizontal » au stress (E) et au repos (F), *bull's eye* de stress (G) et de repos (H). Hypofixation antéro-septo-apicale en vert au stress (flèches blanches) réversible au repos (flèches grises) témoignant d'une ischémie myocardique antéro-septo-apicale.



Figure 7 : Revascularisation de l'IVA au cours d'une coronarographie, service de cardiologie, CHR Orléans.

Coronarographie à J4 post scintigraphie myocardique. Atteinte coronaire monotronculaire, sténoses de l'IVA supérieures à 70% (flèches, A). Revascularisation par angioplastie avec pose de stent (flèche, B)



Figure 8 : Exemple de scintigraphie de perfusion myocardique au ²⁰¹TI normale, service de médecine nucléaire, CHR Orléans.

Scintigraphie myocardique de contrôle à 6 mois de la revascularisation chez la même patiente. Coupes « petit axe » au stress (A), coupes « grand axe vertical » au stress (B), coupes « grand axe horizontal » au stress (C), *bull's eye* de stress (D). Normofixation de toutes les parois myocardiques, notamment du territoire antéro-septal témoignant de l'absence d'ischémie myocardique et de re-sténose intra-stent.

2. Les tests de stimulation

2.1 <u>Épreuve d'effort</u>

L'épreuve d'effort permet d'obtenir une vasodilatation « physiologique » telle qu'elle se produit dans les coronaires lors d'un effort de la vie courante. Cependant, 30 % des patients ne peuvent pas réaliser un effort satisfaisant en raison de pathologies pulmonaires, neurologiques, musculo-squelettiques ou d'une motivation insuffisante. L'épreuve d'effort est considérée comme fiable lorsque le patient atteint 85 % de la fréquence maximale théorique (FMT) correspondant à 220 battements par minute auxquels on soustrait l'âge (14).

Elle est ininterprétable électriquement chez les patients porteurs d'un pacemaker ou d'un bloc de branche gauche et déconseillée dans le cadre d'une scintigraphie myocardique de stress en raison de l'asynergie de contraction du VG pouvant provoquer des hétérogénéités de perfusion septales et apicales. Dans ces deux cas le test de stress pharmacologique est à privilégier (15).

Les contre-indications communes à tous les tests de stress sont :

- un infarctus de moins de cinq jours,
- un angor instable,
- une sténose serrée du tronc commun non pontée,
- une insuffisance cardiaque non contrôlée,
- des troubles du rythme ventriculaire graves non contrôlés,
- un rétrécissement aortique serré,
- une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (16).

Les contre-indications spécifiques à l'épreuve d'effort sont :

- une dissection aortique,
- un anévrysme de l'aorte abdominale non opéré,
- une HTA sévère non contrôlée,
- un thrombus ventriculaire,
- une phlébite,
- une myocardite/péricardite évolutive (16).

2.2 Stress pharmacologique

Le stress pharmacologique est réalisé par injection IV d'un vasodilatateur (adénosine, dipyridamole ou regadenoson) lorsque le patient ne peut effectuer une épreuve d'effort satisfaisante ou lorsque l'on souhaite faire des acquisitions dynamiques de stress. Les agents de stress pharmacologique provoquent une vasodilatation coronaire. Leur action peut être inhibée par les substances contenant des dérivés xanthiques, telles que le café, le thé, la banane, le chocolat, le cola, la théophylline ou encore l'aminophylline, qui sont des antagonistes des récepteurs A₁ et A₂ de l'adénosine (figure 9). Ils ne doivent donc pas être consommés dans les 12 heures précédant le stress pharmacologique (17).



Figure 9 : Mécanisme d'action des agents de stress pharmacologiques d'après (17)

La plupart des effets secondaires sans gravité comme les flushs, les nausées, les céphalées, les vertiges sont liés à la vasodilatation non cardiosélective. Ils cèdent après l'injection d'aminophylline utilisée comme antagoniste des vasodilatateurs.

En plus des contre-indications aux tests de stress, celles communes aux agents de stress pharmacologique sont :

- une hypotension artérielle systémique (définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg),
- une bradycardie (définie par une fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute),
- une dysfonction sinusale,
- un bloc auriculoventriculaire (BAV) de 2^{ème} et 3^{éme} degrés,
- une sténose carotidienne serrée unilatérale,
- un AVC récent.

2.2.1 Dipyridamole

Le dipyridamole est un agent de stress pharmacologique agoniste des récepteurs A₂ et A₁ de l'adénosine. Le dipyridamole augmente la concentration plasmatique d'adénosine endogène en inhibant sa recapture par les cellules endothéliales et les cellules sanguines circulantes (figure 10).

Il entraine une bronchoconstriction par activation des récepteurs A_{2B} et A₃ de l'adénosine situés dans les cellules musculaires lisses bronchiques. C'est pour cette raison qu'il présente des contre-indications spécifiques en plus des contre-indications communes aux agents de stress pharmacologique :

- une allergie à la théophylline,
- un asthme,
- une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO),
- une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (18).

Il est administré par voie IV lente sur 4 minutes selon une posologie variant entre 0,56 mg/kg et 0,70 mg/kg (19). Certaines équipes ont montré une amélioration des performances diagnostiques sans majoration des effets secondaires lors d'injections de 0,70 mg/kg (20,21). Au contraire, d'autres auteurs ont conclu qu'une injection de 0,70 mg/kg de dipyridamole induisait plus d'effets secondaires sans améliorer la sensibilité de l'examen (22,23). Le MRP doit être injecté lorsque la vasodilatation est maximale, soit 3 minutes après la fin de l'injection du dipyridamole.



Figure 10 : Mécanisme d'action du dipyridamole d'après (24).

2.2.2 Regadenoson

Le regadenoson est le vasodilatateur le plus récent. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2008 aux États-Unis et en 2010 en Europe alors que l'adénosine et le dipyridamole sont utilisés depuis plusieurs décennies. C'est un agoniste sélectif des récepteurs A_{2A} de l'adénosine (figure 9) qui peut donc être utilisé en cas d'asthme, de BPCO et d'HTAP. La survenue de BAV et d'asystolie est très rare (< 1 %) et n'a pas été observée au cours de l'étude de phase 3 ADVANCE-MPI (25), mais uniquement lors de la surveillance post-AMM.

Outre les contre-indications communes aux agents de stress pharmacologique, les contre-indications spécifiques au regadenoson sont :

- une fibrillation atriale non anticoagulée,
- une allergie au principe actif (26).

Il est administré en bolus par voie IV à la dose fixe de 400 µg quel que soit le poids du patient, contrairement aux autres agents de stress pharmacologique. Le MRP est injecté lorsque la vasodilatation est maximale, soit 20 à 50 secondes après le bolus de regadenoson.

Les essais ADVANCE-MPI 1 et 2 ont montré que le regadenoson possédait une efficacité équivalente et une meilleure tolérance comparativement aux autres vasodilatateurs (27,28). La faible prévalence de ses effets secondaires serait en lien avec son action sélective sur les récepteurs A_{2A} de d'adénosine (29–32). L'étude multicentrique internationale ADVANCE-MPI 3 a également comparé l'efficacité du regadenoson et de l'adénosine chez 784 patients (25). Cette étude n'a pas montré de différence significative d'efficacité entre les deux agents de stress pharmacologique. Cependant, il s'agissait d'une étude semi-quantitative dont le critère d'évaluation principal reposait sur l'analyse visuelle des images scintigraphiques de perfusion.

3. Les médicaments radiopharmaceutiques

3.1 Les médicaments radiopharmaceutiques en TEMP

3.1.1 Le ²⁰¹thallium

Le ²⁰¹TI est un MRP couramment utilisé en scintigraphie de perfusion myocardique. Il se désintègre en ²⁰¹mercure par capture électronique, émettant principalement un rayonnement X de 67-82 keV (88 %) et des photons gamma de 135 et 167 keV (12 %).

Il est administré par voie IV lorsque la vasodilatation coronaire est maximale, sous forme de chlorure de ²⁰¹Tl (33). Le ²⁰¹Tl est un cation analogue du potassium. Environ 60 % du ²⁰¹Tl injecté entre activement dans les myocytes via l'action de la pompe Na+/K+ ATPase membranaire et 20 % passivement en raison du gradient électrochimique membranaire de la cellule. L'extraction du ²⁰¹Tl est maintenue en condition d'hypoxie ou d'acidose. Elle ne décroît que lorsque la membrane du myocyte est détruite (34). Le relargage systémique du ²⁰¹Tl débute quelques minutes après l'injection. Il se redistribue ensuite dans les myocytes hibernants et reflète ainsi la viabilité myocardique. Il est éliminé par voie hépatobiliaire (80 %) et urinaire (20 %).

Le ²⁰¹TI présente plusieurs limites :

- il est un peu plus irradiant pour le patient en raison de sa demi-vie physique relativement longue (72 heures) comparativement aux MRP technétiés (6 heures),
- l'activité injectée relativement faible abaisse la statistique de comptage et génère un faible rapport signal sur bruit,
- le phénomène de redistribution nécessite de débuter l'acquisition des images de stress dans les minutes suivant son injection,
- son coût élevé en raison d'une production en cyclotron : 70 euros contre 25 euros pour une injection de MRP technétié (coûts moyens, calculés selon l'appel d'offre en cours du CHR d'Orléans).

3.1.2 Le ^{99m}Tc-sestamibi et la ^{99m}Tc-tétrofosmine

Deux MRP dits technétiés, marqués à l'isotope ⁹⁹technetium métastable (^{99m}Tc), sont commercialisés :

- ^{99m}Tc-2-methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc-sestamibi),
- ^{99m}Tc-1,2-bis [bis (2-éthoxyéthyl) phosphino] éthane (^{99m}Tctétrofosmine).

Le ^{99m}Tc-sestamibi est un complexe cationique lipophile diffusant passivement au travers de la membrane cellulaire du myocyte. Il pénètre donc plus lentement que le ²⁰¹Tl dans la cellule, ce qui explique une fraction d'extraction myocardique (FEM) (proportion de traceur passant du compartiment sanguin au tissu myocardique) plus basse que pour le ²⁰¹Tl (35). Au niveau cellulaire, il est piégé dans les mitochondries et son élimination s'effectue principalement par voie hépatobiliaire (36).

La ^{99m}Tc-tétrofosmine est captée par les myocytes dans les mêmes proportions que le ^{99m}Tc-sestamibi (37). Bien que le mécanisme exact responsable de la captation de la ^{99m}Tc-tétrofosmine soit inconnu, il est supposé similaire à celui du ^{99m}Tc-sestamibi. Ce MRP est principalement éliminé par voie hépatobiliaire et rénale avec une clairance hépatique légèrement supérieure à celle du ^{99m}Tc-sestamibi (38).

L'utilisation de MRP technétiés implique :

- une absorption et une excrétion dans les voies biliaires et le système digestif nettement plus marquées qu'avec le ²⁰¹Tl. Ceci peut occasionner des artéfacts gênant l'interprétation de la paroi inférieure du VG,
- de réaliser les acquisitions de stress et de repos sur deux jours distincts, ou sur une même journée en injectant deux à trois fois la première dose pour la seconde acquisition, du fait de la rétention majeure du MRP dans les cellules myocardiques.

Après l'injection d'un MRP technétié la redistribution myocardique est quasi-nulle. Cela permet de différer le début de l'acquisition des images (38). Le ^{99m}Tc a une demi-vie physique relativement courte de 6 heures permettant ainsi l'administration d'activités plus élevées. Ceci améliore significativement la statistique de comptage et par conséquent la qualité des images (39). Les principaux avantages des MRP technétiés sont leur disponibilité et leur faible coût, grâce à une production sur le site hospitalier à partir d'un générateur molybdène/technétium.

3.2 Les médicaments radiopharmaceutiques en TEP-TDM

L'imagerie de perfusion myocardique en TEP-TDM est de plus en plus utilisée pour le dépistage et le suivi des coronaropathies. La TEP-TDM cardiaque possède des résolutions spatiale et temporelle supérieures à celles de la TEMP. De plus, la quasi-totalité des systèmes TEP sont couplés à la TDM, permettant une correction d'atténuation.

Le principal MRP utilisé en TEP-TDM de perfusion myocardique est le ⁸²rubidium (⁸²Rb). Ses propriétés pharmacologiques sont proches du ²⁰¹TI car ce sont tous deux des analogues du potassium. Il est faiblement irradiant et a l'avantage de posséder une bonne FEM meilleure que celle des MRP technétiés lorsque les flux coronaires sont élevés (35). Son inconvénient majeur est le coût élevé du générateur strontium/rubidium, estimé à plus de 25 000 euros pour une durée de vie de l'ordre de 6 à 8 semaines.

Les autres MRP utilisés en TEP-TDM de perfusion myocardique sont l'eau marquée à l'oxygène (l'¹⁵O-eau) et l'ammoniaque marqué à l'azote (le ¹³N-ammoniaque). Ils ont des demi-vies physiques très courtes et exigent la présence d'un cyclotron sur le site hospitalier. Ceci explique leur utilisation en recherche principalement, bien que le ¹³N-ammoniaque soit utilisé en pratique courante dans certains pays. L'avantage de ces MRP est leur FEM encore supérieure à celle du ⁸²Rb (figure 11).



Figure 11 : Fractions d'extraction et de rétention myocardiques de différents médicaments radiopharmaceutiques d'après (35).

Fraction de rétention (R ; ligne continue) et FEM (E ; en pointillés) de l'¹⁵O-eau, du ¹³Namoniaque, du ⁸²Rb et du ^{99m}Tc-sestamibi. La FEM représente la part de MRP se fixant dans les myocytes. Elle diminue lorsque le flux myocardique augmente. La fraction de rétention myocardique représente la quantité de MRP qui reste dans les cellules. Elle est toujours inférieure à la FEM en raison du relargage du MRP dans la circulation systémique : effet « *washout* ».

Le ¹⁸F-flurpiridaz est un nouveau MRP marqué au ¹⁸fluor (¹⁸F) actuellement en étude de phase 3. Il présente plusieurs avantages comparativement aux MRP utilisés en TEP-TDM de perfusion traditionnels. Sa demi-vie physique relativement longue de 108 minutes pourrait permettre une meilleure accessibilité puisqu'il ne nécessite pas de cyclotron sur site. Elle permet également la réalisation d'une épreuve d'effort couplée à l'imagerie de perfusion. Il possède une excellente FEM même pour des flux coronaires élevés (40).

Cependant, l'utilisation de la TEP-TDM de perfusion myocardique en France et en Europe est freinée par :

- la nécessité de détenir un cyclotron sur site pour l'¹⁵O-eau et le ¹³Namoniaque,
- le coût élevé des générateurs de ⁸²Rb,
- l'accessibilité des systèmes TEP-TDM majoritairement utilisés pour les indications oncologiques,
- la courte demi-vie physique des MRP, de l'ordre de 76 secondes pour le ⁸²Rb, de 2,1 minutes pour le ¹⁵O et de 10 minutes pour le ¹³N, rendant incompatible la réalisation de la TEP-TDM couplée à une épreuve d'effort (41).

L'irradiation du personnel est équivalente à celle observée en TEP-TDM au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG) qui est le traceur TEP-TDM le plus largement utilisé. L'irradiation du patient est moindre et se termine dès la fin de l'examen en raison de la courte demi-vie de ces isotopes (42).
III. Les flux coronaires

Le flux sanguin myocardique ou *myocardial blood flow* (MBF), peut être quantifié lors d'une acquisition dynamique et s'exprime en millilitres par minute et par gramme de myocarde (ml/min/g). La réserve de flux myocardique ou *myocardial flow reserve* (MFR) correspond au rapport du MBF de stress obtenu par vasodilatation pharmacologique et du MBF de repos. La MFR reflète la capacité du réseau vasculaire à se dilater lorsque les besoins en oxygène du myocarde augmentent (figure 12).



Figure 12 : Exemple de MFR normale, service de médecine nucléaire, CHR Orléans.

Coupes de scintigraphie myocardique de perfusion au stress (1a) et au repos (1b) dans les trois plans, avec le positionnement de la *box plot* dans le ventricule gauche. Valeurs de MBF (Flow) et de MFR (Reserve) au stress (Str) et au repos (Rst) pour les différents territoires : interventriculaire antérieur (LAD), circonflexe (LCX), coronaire droite (RCA) et sur l'ensemble des territoires (TOT) (2). Représentation *bull's eye* en 17 segments de la perfusion, des MBF et de la MFR au stress (3a), au repos (3b) et de la réserve/réversibilité (3c). Courbes temps/activité lors de l'acquisition dynamique au stress (4a) et au repos (4b).

L'altération de la MFR et des MBF peut refléter une atteinte de la microcirculation en l'absence de lésions identifiables à la coronarographie (2). Il n'existe aucune méthode pour visualiser directement la microcirculation coronaire in vivo. Actuellement, l'évaluation fonctionnelle de la microcirculation repose sur des mesures indirectes de flux ou de pressions. Plusieurs études suggèrent que la dysfonction de la microcirculation en l'absence de lésion épicardique surviendrait généralement chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire notamment l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le tabac et le diabète (43,44).

La MFR présente une valeur pronostique majeure et peut être utilisée comme marqueur du risque cardiovasculaire (45,46) (figure 13).



Figure 13 : MFR et classification du risque cardiovasculaire d'après (47)

La barre horizontale supérieure représente les catégories de risque < 1 % (vert), 1-3 % (bleu) et \geq 3 % (rouge) du taux annuel de mortalité cardiaque, estimé par un modèle prenant en compte les facteurs de risque cardiovasculaire, la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'étendue des ischémies et/ou des nécroses myocardiques. Les diagrammes circulaires représentent les proportions de patients dans chaque catégorie pré-MFR reclassés dans d'autres catégories de risque après la prise en compte des résultats de la MFR (risque post-MFR).

Les histogrammes du bas illustrent les taux annualisés de mortalité cardiaque dans les 3 catégories de risque post-MFR. Le bénéfice de l'ajout de la MFR était meilleur chez les patients à risque intermédiaire pré-MFR (51 % reclassés).

Bien que les valeurs de MFR varient en fonction du sexe et de l'âge, il est admis qu'une MFR est considérée pathologique lorsqu'elle est inférieure à 2 en TEP-TDM (43,48).

Grâce à la modernisation des gamma caméras et le passage de la caméra conventionnelle dite d'Anger à la caméra CZT, l'acquisition d'images volumiques dynamiques et donc la mesure des MBF et MFR, est désormais possible en TEMP (49,50). Plusieurs études se sont intéressées à la faisabilité et à la corrélation des MBF et MFR mesurés en TEMP à ceux obtenus en TEP-TDM et à la *fractional flow reserve* (FFR) mesurée en coronarographie.

Agostini et coll. (51) ont réalisé une étude de faisabilité sur 30 patients présentant une coronaropathie connue. Ils ont validé le calcul de la MFR avec une caméra CZT D-SPECT (Spectrum Dynamics, Caesarea, Israël) après injection de ^{99m}Tc-sestamibi. Les résultats de MFR étaient similaires à ceux calculés en TEP-TDM de perfusion myocardique à l'¹⁵O-eau et bien corrélés avec les mesures de FFR.

Ben Bouallègue et coll. (52) ont également réalisé une étude de faisabilité sur 23 patients coronariens avec une caméra Discovery NM530c (General Electric Healthcare, Haifa, Israel) après injection de 99m Tc-tétrofosmine. Ils ont montré une corrélation significative entre la MFR globale et l'atteinte vasculaire en coronarographie. Les MFR régionales étaient significativement plus basses dans les vaisseaux sténosés, avec notamment une FFR altérée (FFR < 0,8) par rapport aux vaisseaux non sténosés. Pour ces deux équipes, un *cut-off* de MFR à 2 fournissait les meilleures spécificité, sensibilité, valeurs prédictives positive et négative.

Acampa et coll. (53) ont évalué les MFR et MBF en CZT et en TEP-TDM au ⁸²Rb chez 25 patients. Les valeurs de MFR et MBF étaient bien corrélées entre les deux méthodes, mais étaient plus élevées en TEMP qu'en TEP-TDM. Le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était obtenu avec un *cutoff* de MFR à 2,5.

Miyagawa et coll. (54) ont également montré, avec une caméra CZT Discovery NM530c, après injection de ^{99m}Tc-tétrofosmine, une corrélation entre la MFR et la FFR chez 153 patients avec une coronaropathie connue ou suspectée. L'impact de la correction d'atténuation sur les résultats de MBF et de MFR a également été étudié.

Wells et coll. (55) ont mesuré les MBF et MFR chez 31 patients en TEP-TDM au ⁸²Rb et en TEMP avec une caméra CZT Discovery NM530c, après injection de ^{99m}Tc-tétrofosmine. La correction d'atténuation a été réalisée, pour les deux examens, à partir de la carte d'atténuation issue des coupes TDM de la TEP-TDM. Les valeurs de MFR et MBF avec ou sans correction d'atténuation étaient bien corrélées avec celles obtenues en TEP-TDM. La correction d'atténuation abaissait les valeurs de MBF mais n'a pas amélioré de façon significative la détection de pathologie cardiovasculaire.

Giubbini et coll. (56) ont comparé les valeurs de MBF et MFR obtenues en TEP-TDM au ¹³N-ammoniaque et en CZT avec et sans correction d'atténuation chez 54 patients. Les valeurs de MBF et MFR étaient bien corrélées pour les trois méthodes avec cependant une surestimation des MBF de stress et de repos en CZT en l'absence de correction d'atténuation.

Les équipes de médecine nucléaire du CHR d'Orléans et du CHU de Tours ont trouvé des résultats concordants avec ces études. Elles ont mesuré les MFR et les MBF, avec et sans correction d'atténuation, chez 104 patients, avec une caméra CZT Discovery NM530c, après injection de ^{99m}Tctétrofosmine. La correction d'atténuation ne modifiait pas les valeurs de MFR régionales et globales. En revanche, lorsqu'une correction d'atténuation était appliquée, les MBF de stress et de repos étaient légèrement abaissés (57).

IV. Problématique et objectifs

Lors d'une imagerie de perfusion myocardique, un agent de stress pharmacologique peut être injecté pour induire une vasodilatation coronaire. Les agents de stress pharmacologique les plus utilisés sont les agonistes des récepteurs de l'adénosine : l'adénosine, le dipyridamole et le regadenoson.

Selon une enquête datant de 2013, le regadenoson est l'agent de stress pharmacologique le plus utilisé aux États-Unis, avec 83 % de part de marché, et son utilisation ne cesse de croître en Europe (58). En Allemagne, un stress pharmacologique est réalisé dans environ 49 % des scintigraphies myocardiques : 26 % avec du regadenoson, 23 % avec de l'adénosine et moins de 1 % avec du dipyridamole ou de la dobutamine (59). Cependant, une ampoule de regadenoson coûte 120 € (prix catalogue) contre 0,50 € pour le dipyridamole.

L'évaluation des MBF et de la MFR apporte des informations supplémentaires par rapport aux paramètres qualitatifs de la scintigraphie myocardique conventionnelle. La quantification des MBF et MFR est désormais techniquement possible en CZT avec injection de ^{99m}Tctétrofosmine et fournit des MFR comparables à celles évaluées en TEP-TDM. Le MBF de stress peut être utilisé pour quantifier le niveau d'hyperhémie induit par les agents de stress pharmacologique.

Dans une étude rétrospective réalisée sur 104 patients, Goudarzi et coll. (60) n'ont pas montré de différence significative entre les MBF de stress et les MFR obtenus après injection de regadenoson ou de dipyridamole. Les patients du groupe regadenoson ont présenté moins d'effets indésirables et nécessité moins d'injection d'aminophylline.

Bravo et coll. (61) ont mis en évidence des MFR et MBF de stress comparables en utilisant du regadenoson ou du dipyridamole chez des patients avec des cardiomyopathies hypertrophiques.

Cependant, pour Johnson et coll. (62), l'hyperhémie provoquée par le regadenoson était inférieure de 20 % à celle obtenue avec le dipyridamole. Cet écart était réduit de moitié en retardant l'injection du MRP de 20 secondes par rapport aux préconisations.

Dans cette étude, nous avons évalué l'hyperhémie provoquée par le dipyridamole et le regadenoson en mesurant les MBF et MFR avec une CZT chez des patients coronariens et non coronariens. Le but de cette étude était de déterminer si ces deux agents de stress pharmacologique avaient une efficacité similaire et s'il était justifié de privilégier l'administration de l'un d'eux, compte tenu de leurs prix respectifs.

V. Article Scientifique

Regadenoson versus dipyridamole: evaluation of stress myocardial blood flow response on a CZT-SPECT camera.

Quentin Brana¹², Frédérique Thibault¹, Maxime Courtehoux², Gilles Metrard¹, Maria Joao Ribeiro², Denis Angoulvant³, Matthieu Bailly¹

- 1. Nuclear Medicine Department, CHR ORLEANS, Orleans, France
- 2. Nuclear Medicine Department, CHRU TOURS, Tours, France
- Cardiology Department, CHRU TOURS & EA4245 T2i, Tours university, Tours, France

Correspondence: Matthieu BAILLY, MD

Médecine Nucléaire, CHR ORLEANS,

14 Avenue de l'Hôpital, 45100 ORLEANS, France

Phone: +33(0)238575078; Fax: +33(0)238514945

Mail: matthieu.bailly@chr-orleans.fr

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6526-0813

Acknowledgments:

We express our deepest gratitude to the cardiologists, the technical and radiopharmaceutical staff from CHR of Orleans and CHRU of Tours.

Disclosure:

Quentin Brana has nothing to disclose.

Frédérique Thibault has nothing to disclose.

Maxime Courtehoux has nothing to disclose.

Gilles Metrard received honoraria and travel grants from General Electric Healthcare (from previous and other works).

Maria Joao Ribeiro has nothing to disclose.

Denis Angoulvant received honoraria and travel grants from Astra Zeneca, MSD, Amgen, Servier, Sanofi, Bayer, BMS, Pfizer, Boehringer, Novartis, and Novo Nordisk (from previous and other works).

Matthieu Bailly received honoraria and travel grants from General Electric Healthcare (from previous and other works).

Regadenoson versus dipyridamole: evaluation of stress myocardial blood flow response on a CZT-SPECT camera.

Abstract

Background. Regadenoson is a recent selective A₂A adenosine receptor agonist. It is currently unclear if the absolute stress flow increase differs between pharmacological stress agents. We compared quantitative analysis of Cadmium Zinc Telluride (CZT) Myocardial Perfusion Imaging (MPI), i.e. Myocardial Blood Flow (MBF) and Myocardial Flow Reserve (MFR), to evaluate if dipyridamole and regadenoson could induce the same level of hyperemia in patients referred for MPI.

Methods. 228 patients were retrospectively analyzed. SPECT data were acquired on a CZT camera, using 1-day stress/rest 99mTc-tetrofosmin dynamic protocol. All analysis were performed using Corridor 4DM. A total of 66 patients stressed with regadenoson were compared with 162 patients stressed with dipyridamole. To rule out confounding factors, high risk patients (prior cardiac disease, coronary artery disease, or diabetes) were excluded. Thus, two groups of 41 patients were matched for clinical characteristics and compared in terms of MBF and MFR.

Results. Overall MFR was not different between regadenoson and dipyridamole groups (2.46 ± 0.87 vs. 2.64 ± 1.02 for dipyridamole and regadenoson, respectively, p=0.36) but stress MBF was higher in the regadenoson group (1.71 ± 0.73 vs. 1.44 ± 0.55 ml/min/g for regadenoson and dipyridamole, respectively, p<0.05). When high risk patients were excluded, stress MBF (1.57 ± 0.56 vs. 1.61 ± 0.62 ml/min/g for dipyridamole and regadenoson, respectively, p=0.88) and MFR (2.62 ± 0.77 vs. 2.46 ± 0.76 for dipyridamole and regadenoson, respectively, p=0.40) were not different between groups. Patients in this analysis were comparable in terms of age, gender, body mass index, cardiac risk factors and left ventricular ejection fraction.

Conclusions. Our pilot study suggests that dipyridamole and regadenoson induce equivalent hyperemia with similar stress MBF and MFR in low risk patients.

Keywords: Myocardial blood flow; myocardial flow reserve; CZT-SPECT; regadenoson; dipyridamole

Abbreviations and acronyms:

BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; CZT: cadmium zinc telluride; CF: correction factor; IQR: interquartile range; LAD: Left Anterior Descending artery; LA: Left Atrium; LCx: Left Circumflex; LVEF: left ventricular ejection fraction; MBF: myocardial blood flow; MFR: myocardial flow reserve; MPI: myocardial perfusion imaging; PET: positron emission tomography; RCA: Right Coronary Artery; ROI: region of interest; SPECT: single photon emission computed tomography; TAC: time activity curve.

Introduction

During Myocardial Perfusion Imaging (MPI), pharmacologically-induced or exercise-induced stress normally increases blood flow to the myocardium while stress imaging is performed. The most common medications used in pharmacologically-induced stress testing are vasodilators, which increase blood flow in the myocardium by stimulating adenosine receptors (1): adenosine, dipyridamole, and regadenoson. Because adenosine receptors are not specific of the myocardial tissue, noncardiac adverse events may be observed. Up to 80% of patients will experience at least one adverse event or discomfort regardless of the vasodilator used (1–3). Depending on severity, this may require reversal by aminophylline injection (4).

Regadenoson is a selective agonist of adenosine A₂A receptors approved for clinical use by the FDA in 2008 and by the European Medicines Agency in 2010. Besides its simplicity of use with a single bolus injection needed to obtain the maximum of efficacy (conversely to dipyridamole and adenosine which require infusion of a weight adapted dose), the ADVANCE-MPI 1 and 2 trials proved that regadenoson was equally effective regarding diagnostic and prognostic information and better tolerated in head to head comparisons in the general population (5–9).

Regarding safety and tolerability, regadenoson has been tested in a several populations with favorable results because of its adenosine receptor subtype selectivity (10–13).

Hence, regadenoson has now become the most commonly used vasodilator in the USA—where, based on 2013 data, It holds an 84% of the vasodilator market share (14)— while its use is continuously expanding in Europe. For example, in Germany in 2018, a pharmacological stress test was performed in 49% of SPECT MPI: 23% used adenosine, 26% used regadenoson, and less than 1% used dipyridamole or dobutamine (15). However, regadenoson is approximately 10 to 30 times more expensive than dipyridamole or adenosine.

Assessment of Myocardial Blood Flow (MBF) and Myocardial Flow Reserve (MFR) are used to explore coronary microcirculation function and provide additional information over qualitative parameters from conventional MPI for diagnosis and prognosis of Coronary Artery Disease (CAD) (16). Quantification of MBF and MFR values is now technically feasible using dynamic CZT-SPECT MPI with 99mTc-tetrofosmin, with similar MFR compared to Positron Emission Tomography (PET) (17–19). Stress MBF can quantify the level of hyperemia induced by pharmacological stress agents. Goudarzi et al. showed no difference between regadenoson and dipyridamole in terms of stress MBF and MFR on a retrospective PET study including 104 subjects (20). Regarding tolerance, patients in the regadenoson group reported less severe symptoms and required less aminophylline. Bravo et al. also found comparable results of stress MBF and MFR between regadenoson and dipyridamole in patients with hypertrophic cardiomyopathy (21). Johnson et al. however found that regadenoson (with the standard timing protocol) only achieved 80% of dipyridamole hyperemia (and 90% if delaying radiotracer injection) when performing 2 pharmacological stress on the same subjects (22).

Since there are conflicting results regarding the performance of both regadenoson and dipyridamole agents to induce myocardial hyperemia we proposed to compare their performance using CZT-SPECT MPI in a retrospective study of patients with and without CAD referred for MPI.

46

Materials and Methods

Study groups

We performed a bicentric retrospective case control study. 242 patients were enrolled between June 2018 and February 2020. 14 were excluded for technical issues or missing data. Among the 228 remaining patients, hyperemia was achieved with regadenoson in 66 and with dipyridamole in 162 (Figure 1). Part of them were enrolled in the CFR-OR trial (clinicaltrials.gov unique identifier NCT03586492). Every patient received information and gave informed consent (written consent for the CFR-OR trial participants). The study protocol was approved by the Local and Regional Ethics Committees (CPP Ouest III) and the procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria were as follow: patients at least 18 years or older, referred for MPI, with or without history of stable CAD, acute coronary syndrome, cardiomyopathy or other heart disease. Exclusion criteria included absolute common contraindication to vasodilators (severe hypotension, atrioventricular block 2nd or 3rd grade and recent infarction), pregnancy or active breastfeeding. Patients with specific dipyridamole contraindication (asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or pulmonary arterial hypertension) were tested using regadenoson. Patients with a 50% stenosis or greater on at least one major coronary vessel (assessed by coronary angiography or coronary computed tomography angiography), elevated calcium score (>400) or history of coronary stenting were considered CAD patients.

To avoid interfering effects of flow-limiting coronary artery stenosis, we performed a subgroup analysis including only low risk patients with no prior history of CAD, normal regional myocardial perfusion, left ventricular ejection fraction (LVEF) >45% on MPI, known coronary calcium score < 400, absence of diabetes on insulin therapy, absence of severe renal disease (estimated glomerular filtration rate <60 ml/min), and absence of any other significant systemic disease. Because of regadenoson cost, more procedures using dipyridamole are performed in our centers. The dipyridamole subgroup was selected to match the regadenoson subgroup for clinical variables including

age, sex distribution, body mass index (BMI), cardiovascular risk factors including hypertension, active smoking, hyperlipidemia, and obesity.

The matching process was performed on an individual basis. Each subject who had received regadenoson was matched as closely as possible with a subject from the large available group of dipyridamole patients.

Table 1 and 2 summarize the characteristics of both final patient's groups.

SPECT Images Acquisition

All patients underwent a 1-day stress/rest protocol. They were asked to refrain from caffeine and methylxanthine-containing substances/drugs for at least 12h and from beta blockers 48h before their scans if asked by the cardiologist in accordance with European recommendations (23). SPECT data were acquired in list-mode using the same Discovery NM530c cardiac CZT camera (General Electric Healthcare, Haifa, Israel) in both centers. For stress imaging, an initial dose of approximately 37 MBq of 99mTc-tetrofosmin was used to position the patient's heart within the field of view. A pharmacological stress was then performed with an injection of regadenoson (400 μ g) or with a dipyridamole perfusion (0.56 mg/kg) (24), followed by the injection of 250 MBq of 99mTctetrofosmin at hyperemia peak and flushed by 50 mL of saline to ensure consistent delivery of a tight bolus. 99mTc-tetrofosmin injection was performed 10-20s after the bolus of regadenoson as mentioned in the package insert (25) or 4 min after the beginning of the dipyridamole perfusion. Three hours later, for rest imaging, a bolus of 500 MBq of 99mTc-tetrofosmin was injected using the same technique. Our procedure is summarized in Figure 2.

SPECT Images Analysis

Dynamic imaging data were analyzed using Corridor 4DM software (INVIA, Ann Arbor, MI,

USA) on a Xeleris workstation (General Electric Healthcare, Haifa, Israel). SPECT data were re-binned into 20 frames consisting of 12 × 10-sec and 8 × 30-sec frames. Left ventricle (LV) endocardial and epicardial surfaces were algorithmically estimated from summed myocardial images beyond the 2-min mark. A midwall surface was divided into 460 polarmap sectors, where LV myocardial tissue Time Activity Curves (TACs) were nearest-neighborsampled at the center of each sector across all time frames. Global and regional TACs (Left Anterior Descending artery (LAD), Left Circumflex (LCx), Right Coronary Artery (RCA)) were averaged from the polarmap sector TACs. MFR analysis used blood sampling by averaging a 3D box-shaped Region Of Interest (ROI) within the LV/Left Atrium (LA) blood pool, localized in the LA in the short axis and centered at the basal valve plane along the long axis, across all time frames. The size of the ROI was two pixels wide in the short axis and 30 mm long in the long axis to sample both the LV and LA cavities (26). A net retention model proposed by Jeffrey Leppo (27) and Yoshida (28) was used to calculate the retention rate R according to the following equation:

$$R = MBF \times E = \frac{\frac{1}{PV \times (t3 - t2)} \int_{t2}^{t3} P(t) - Sm \times Ca(t)dt}{(CF) \int_{0}^{t1} Ca(t) - Sb \times P(t)dt}$$

In this equation, MBF is the myocardial blood flow, E is the extraction fraction, P(t) is the total myocardial tracer concentration or tissue TAC, Ca(t) is the arterial concentration of the tracer or blood TAC and PV is the partial volume value (set to 0.6). The Correction Factor (CF) for myocardial density was set to 1. Sm is the spillover from the blood pool activity to the myocardium estimated from compartmental analysis, and Sb is the spillover from the myocardium to the blood pool activity which can be set to 0 assuming the spillover is negligible. Integration limit t1 denotes the end of the blood pool phase, at 1 min, while t2 and t3 denote integration limits of the average tissue activity, typically from 1 min to 2 min. The integration limits are adjusted to the peak of the blood TAC. According to Leppo (27), the uptake rate K1 was related to MBF using the following Renkin-Crone equation, where A=0.874 and B=0.443:

$$K1 = MBF * (1 - A * e^{-\frac{B}{MBF}})$$

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as means \pm standard deviation (SD). Gaussian distribution was assessed using D'Agostino-Pearson normality test. The Student's t-test for unpaired data was adopted for the global analysis and Mann-Whitney test was used when normality test wasn't passed. Chi square test was applied for categorical data. In the subgroup analysis continuous variables were compared with the paired student's t-test. Fischer test was used to compare nominal qualitative variables. Wilcoxon matched-pairs signed rank test was used when normality test wasn't passed. p< 0.05 was considered statistically significant. All analysis was performed using Prism 8.

Results

Overall Analysis

228 patients were analyzed.162 patients underwent a dipyridamole stress test, and 66 patients a regadenoson stress test. These two groups were comparable regarding age, gender, BMI, and cardiovascular risk factors except diabetes. There were significantly more diabetic patients in the dipyridamole group.

Global rest MBF was 0.63 ± 0.26 in the dipyridamole group and 0.70 ± 0.32 in the regadenoson group, with no statistical difference (p = 0.28). Stress MBF was lower with dipyridamole than with regadenoson, 1.44 ± 0.50 and 1.71 ± 0.73 respectively (p = 0.01). MFR was not significantly different between the dipyridamole and the regadenoson groups, 2.46 ± 0.87 and 2.64 ± 1.02 respectively (p = 0.36) (Table 1).

The two groups were comparable in terms of patients suffering from CAD. There was no significant difference in terms of stress MBF and MFR between dipyridamole and regadenoson in patients suffering from CAD (treated or not), but this result is subject to a small number of patients with CAD in the regadenoson group (n=11). However, in patients with no evidence of CAD, there was still a higher stress MBF value in the regadenoson group (1.71 \pm 0.66) than in the dipyridamole group (1.48 \pm 0.51) similar to what was observed in the overall population (p=0,03).

Matched patients without history of CAD

41 patients without prior history of CAD or high risk of CAD were analyzed. These two groups excluded diabetic patients and were comparable in terms of age, gender, BMI, cardiovascular risk factors and cardiovascular treatments at the time of evaluation.

There was no significant difference in terms of stress MBF (1.57 \pm 0.56 for dipyridamole vs. 1.61 \pm 0.62 for regadenoson; p = 0.88), rest MBF (0.65 \pm 0.32 for dipyridamole vs. 0.71 \pm 0.35 for regadenoson; p = 0.41) and MFR (2.62 \pm 0.77 for dipyridamole vs 2.46 \pm 0.76 for regadenoson; p = 0.40) (Table 2).

Discussion

Regadenoson is often used for its simple administration (29,30) and its high tolerability profile (31–33) while dipyridamole is favored for its better cost-effectiveness ratio, with comparable results for qualitative SPECT MPI (34–37). In our study, regadenoson stress test seemed to result in higher stress MBF values in our global population. However, there was no difference of quantitative MPI parameters such as stress MBF and MFR between dipyridamole and regadenoson in a subgroup of patients without prior history or high-risk of CAD.

Quantitative effects of regadenoson have already been explored with different modalities. In a dog model, intravenous bolus injection of regadenoson caused a dose-dependent increase in MBF comparable to that produced by adenosine infusion (29). Another dog study showed similar data; regadenoson and adenosine caused a dose-dependent increase in MBF, with non-statistically different maximal values between the 2 drugs although regadenoson was 100× more potent than adenosine (31). A Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) study conducted by Vasu et al. on a small number of healthy patients with a crossover design found equivalent effects of regadenoson and adenosine on MBF and MFR both being superior to dipyridamole (38). DiBella et al. showed in another crossover study with 30 patients using CMR, that regadenoson and adenosine produced the same vasodilation (39). In several

coronary angiography flow measurements studies using invasive catheter based fractional flow reserve, it has been shown that regadenoson could provoke an equivalent hyperemia compared to usual vasodilators (40–42). Goudarzi et al. in a retrospective 82Rb-PET study, showed on 104 patients that MFR and stress MBF were equivalent when using dipyridamole or regadenoson (20). A crossover PET study with the same imaging modality showed that regadenoson achieved only 80% of dipyridamole hyperemia following the recommended timing sequence (25) maximized to 90% when delaying radiotracer injection (22).

Altogether, these results are consistent with our findings. In our overall analysis stress MBF is higher when regadenoson is used. This difference could be explained by the higher number of diabetic patients in the dipyridamole group (p = 0.005). Many studies showed a higher prevalence of impaired MFR in patients with diabetes compared with those without diabetes (43,44). This might be explained because diabetic patients have more CAD but also more coronary microvascular dysfunction. In our study, patients suffering from CAD stressed with regadenoson tend to have similar stress MBF and MFR values than patients without CAD. But this was observed in a small number of patients (n=11), including patients with revascularization procedures and optimal therapies, limiting its interpretation. However, patients with CAD stressed with dipyridamole (n=27) seemed to have lower stress MBF and MFR results, when compared to patients without evidence of CAD.

When adjusting on confounding factors, in the sub-analysis of patients with a low probability of CAD, we did not find any significant difference between stress MBF induced by regadenoson and dipyridamole. In this sub-population and because of their higher probability of reduced MFR as mentioned before, diabetic patients were excluded. Thus, our data suggest that regadenoson has similar performances to dipyridamole to achieve maximum coronary vasodilation. To our knowledge, the present study is the first to investigate the quantitative flow response to regadenoson in SPECT.

Our MFR values are in the same range as previous SPECT studies, with mean global MFR values of 2.18 ± 0.83 and 2.84 ± 0.81 respectively for Giubbini et al (44,45)(19), and Agostini et al (18). Our stress MBF values are consistent with those reported by Fang et al. with mean stress MBF of 1.77 ± 0.46 (45), while results from previous works are quite heterogeneous. Some reported lower values, with stress MBF of 1.11 [Interguartile range (IQR), 1.00-1.26] for Nkoulou et al (17), 0.67 [IQR, 0.55-0.81] for Zavadovsky et al (46). Other authors reported higher values, with stress MBF of 3.18 ± 0.95 and 2.3 ± 0.97 for Agostini et al (18), and Giubbini et al (19). These differences could be explained by a lack of standardization of flow measurement techniques leading to great a variability of stress MBF results. The variability being less significant for MFR results, as described with 82Rb-PET (47). Agostini et al, for example used the same software but performed their acquisitions on a D-SPECT camera (Spectrum Dynamics Medical, Caesarea, Israel); Giubbini et al. used the same camera and the same software, but applied motion correction that requires a manual contouring. In our study we chose not to apply motion correction as this is not an automatic tool and could be considered as an additional bias. Instead, we placed the vascular ROI box closer to the septum, to minimize the lateral wall motion effect.

We also chose not to apply attenuation correction (AC) because most of CZT-SPECT cameras are not equipped with computed tomography scanner, so it may not be routinely applicable. Furthermore, in our experience stress MBF values are lower with AC than without AC but MFR remains equivalent (48). Giubbini et al also reached the same conclusion in their study (19). Wells et al (49), however did not find significant differences between MBF and MFR with or without AC.

However, our study has some limitations that need to be acknowledged. First this was an observational and retrospective study. Second, the subgroup analysis was performed on patients referred for CAD screening, most of them having mild CAD risk and at least one cardiovascular risk factor which may have interfered with stress MBF. Third, side effects were not recorded in this study because of the large amount of previously published studies showing the great tolerability profile of regadenoson; although a recent study suggesting more frequent but less severe side effects induced by regadenoson challenged this general agreement (50). Fourth, the small number of patients in each group strongly limits the conclusion of our study.

In addition, due to dipyridamole contraindications we might have more COPD patients in the regadenoson group. A meta-analysis showed that COPD patients have a 2-3 fold increased risk of cardiovascular disease compared to age-matched controls when adjusted for cigarette smoking (51), but as those potential COPD patients are in the regadenoson group, this might not interfere as we reported higher values of stress MBF in the regadenoson group. Finally, though it could be considered as the gold standard, we did not compare our results to PET because PET MFR remains of high cost and difficult access in our country.

New knowledge gained

MPI quantitative parameters (stress MBF and MFR) are comparable whether pharmacological stress is performed using regadenoson or dipyridamole in low risk patients.

Conclusion

In this retrospective study, regadenoson stress test seemed to result in higher stress MBF values in our general population of patients referred for MPI. However, dipyridamole and regadenoson induced equivalent hyperemia with similar stress MBF and MFR in a subgroup of low CAD risk patients. Confirming these results in a larger prospective and randomized trial is warranted.

Figures and tables

Figure 1: Study flow chart



Figure 2: One day stress/rest Tc-99m-tetrofosmin dynamic myocardial perfusion imaging protocol



	Dipyridamole (n = 162)	Regadenoson (n = 66)	p value
Gender (Female/Male)	87/75	35/31	1
Age	67.82 ± 10.47	69.23 ± 8.74	0.34
BMI	28.56 ± 5.46	29.28 ± 6.17	0.39
Resting LVEF	68.01 ±12.58	66.53 ± 11.54	0.41
Cardiac risk factors (%)			
Hypertension	105 (65)	41 (62)	0.81
Dyslipidemia	103 (64)	39 (59)	0.63
Smoking	30 (18)	19 (29)	0.12
Family history of CAD	28 (17)	7 (11)	0.28
Diabetes mellitus	73 (45)	16 (24)	0.005
Cardiovascular treatment at time of evaluation (%)	24 (15)	12 (18)	0.67
Patients with CAD (%)	27 (17)	11 (17)	1
Flow results			
Stress MBF (ml/min/g)	1.44 ± 0.50	1.71 ± 0.73	0.01
Rest MBF (ml/min/g)	0.63 ± 0.26	0.70 ± 0.32	0.28
MFR	2.46 ± 0.87	2.64 ± 1.02	0.36
CAD stress MBF (ml/min/g)	1.24 ± 0.44	1.70 ± 1.05	0.30
CAD MFR	2.01 ± 0.76	2.77 ± 1.61	0.27
No CAD stress MBF (ml/min/g)	1.48 ± 0.51	1.71 ± 0.66	0.03
No CAD MFR	2.55 ± 0.86	2.61 ± 0.87	0.82

Table 1: Overall clinical characteristics and myocardial flow and reserve results.

LVEF: left ventricular ejection fraction; MBF: myocardial blood flow; MFR: myocardial flow reserve; CAD: coronary artery disease

Table 2: Clinical characteristics and myocardial flow and reserve results in
matched patients without prior history of CAD, diabetes and with normal MPI
and LVEF.

	Dipyridamole (n = 41)	Regadenoson (n = 41)	p value
Gender (Female/Male)	23/18	21/20	0.82
Age	69.34 ± 10.92	71.83 ± 7.65	0.20
BMI	26.84 ± 4.88	28.04 ± 6.42	0.37
Resting LVEF	69.76 ± 11.85	68.32 ± 9.52	0.53
Cardiac risk factors (%)			
Hypertension	25 (61)	29 (71)	0.48
Hyperlipidemia	24 (58)	22 (54)	0.82
Smoking	11 (27)	12 (29)	1
Family history of CAD	6 (15)	4 (10)	0.74
Cardiovascular treatment at time of evaluation (%)	3 (7)	5 (12)	0.71
Flow results			
Stress MBF (ml/min/g)	1.57 ± 0.56	1.61 ± 0.62	0.88
Rest MBF (ml/min/g)	0.65 ± 0.32	0.71 ± 0.35	0.41
MFR	2.62 ± 0.77	2.46 ± 0.76	0.40

LVEF: left ventricular ejection fraction; MBF: myocardial blood flow; MFR: myocardial flow reserve; CAD: coronary artery disease

References

- 1. Johnson SG, Peters S. Advances in pharmacologic stress agents: focus on regadenoson. J Nucl Med Technol. 2010 Sep;38(3):163–71.
- Leaker BR, O'Connor B, Hansel TT, Barnes PJ, Meng L, Mathur VS, et al. Safety of regadenoson, an adenosine A2A receptor agonist for myocardial perfusion imaging, in mild asthma and moderate asthma patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2008 Jun;15(3):329–36.
- 3. Page RL, Spurck P, Bainbridge JL, Michalek J, Quaife RA. Seizures associated with regadenoson: a case series. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2012 Apr;19(2):389–91.
- 4. Druz RS. Current advances in vasodilator pharmacological stress perfusion imaging. Semin Nucl Med. 2009 May;39(3):204–9.
- Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2007 Oct;14(5):645–58.
- 6. Mahmarian JJ, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, Thomas GS, Hendel RC, et al. Regadenoson induces comparable left ventricular perfusion defects as adenosine: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI 2 trial. JACC Cardiovasc Imaging. 2009 Aug;2(8):959–68.
- Mahmarian JJ, Peterson LE, Xu J, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, et al. Regadenoson provides perfusion results comparable to adenosine in heterogeneous patient populations: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI trials. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2015 Apr;22(2):248–61.
- Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, Underwood SR, Iskandrian AE, ADVANCE-MPI Trial Investigators. Effects of age, gender, obesity, and diabetes on the efficacy and safety of the selective A2A agonist regadenoson versus adenosine in myocardial perfusion imaging integrated ADVANCE-MPI trial results. JACC Cardiovasc Imaging. 2008 May;1(3):307–16.
- 9. Iqbal FM, Hage FG, Ahmed A, Dean PJ, Raslan S, Heo J, et al. Comparison of the prognostic value of normal regadenoson with normal adenosine myocardial perfusion imaging with propensity score matching. JACC Cardiovasc Imaging. 2012 Oct;5(10):1014–21.
- Golzar Y, Doukky R. Regadenoson use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the state of current knowledge. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:129–37.

- Hussain N, Chaudhry W, Ahlberg AW, Amara RS, Elfar A, Parker MW, et al. An assessment of the safety, hemodynamic response, and diagnostic accuracy of commonly used vasodilator stressors in patients with severe aortic stenosis. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2017;24(4):1200–13.
- Rai M, Ahlberg AW, Marwell J, Chaudhary W, Savino JA, Alter EL, et al. Safety of vasodilator stress myocardial perfusion imaging in patients with elevated cardiac biomarkers. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2017;24(2):724–34.
- Gupta A, Bajaj NS. Regadenoson use for stress myocardial perfusion imaging in advance chronic kidney disease and dialysis: Safe, effective, and efficient. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2018;25(1):150–2.
- 14. American Society of Nuclear Cardiology, MedAxiom Nuclear Survey. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2014 Apr;21 Suppl 1:5–88.
- Lindner O, Burchert W, Buechel R, Schäfer WM, Im Namen der Arbeitsgemeinschaft Kardiovaskuläre Nuklearmedizin" der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der AG20 "Nuklearkardiologische Diagnostik" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Myocardial Perfusion SPECT 2018 in Germany: Results of the 8th Survey. Nukl Nucl Med. 2019 Dec;58(6):425–33.
- Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2009 Jul;50(7):1076– 87.
- Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Kuest SM, Ghadri JR, Stehli J, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using 99mTc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with 13N-Ammonia PET. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2016 Dec;57(12):1887–92.
- Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTcsestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(7):1079–90.
- Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, Bonacina M, Peli A, Faggiano I, et al. Comparison between N13NH3-PET and 99mTc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2019 Nov 14;
- 20. Goudarzi B, Fukushima K, Bravo P, Merrill J, Bengel FM. Comparison of the myocardial blood flow response to regadenoson and dipyridamole: a

quantitative analysis in patients referred for clinical 82Rb myocardial perfusion PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Oct;38(10):1908–16.

- Bravo PE, Pozios I, Pinheiro A, Merrill J, Tsui BMW, Wahl RL, et al. Comparison and effectiveness of regadenoson versus dipyridamole on stress electrocardiographic changes during positron emission tomography evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2012 Oct 1;110(7):1033–9.
- 22. Johnson NP, Gould KL. Regadenoson versus dipyridamole hyperemia for cardiac PET imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Apr;8(4):438–47.
- Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Nov;42(12):1929–40.
- 24. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal BL, Auerbach N. Dipyridamole cardiac imaging. Am Heart J. 1988 Feb;115(2):432–43.
- 25. Lexiscan [Internet]. Available from: https://www.astellas.us
- 26. Lortie M, Beanlands RSB, Yoshinaga K, Klein R, Dasilva JN, DeKemp RA. Quantification of myocardial blood flow with 82Rb dynamic PET imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 Nov;34(11):1765–74.
- 27. Leppo JA, Meerdink DJ. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium. Circ Res. 1989 Sep;65(3):632–9.
- Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13ammonia. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1996 Oct;37(10):1701–12.
- Trochu J-N, Zhao G, Post H, Xu X, Belardinelli L, Belloni FL, et al. Selective A2A adenosine receptor agonist as a coronary vasodilator in conscious dogs: potential for use in myocardial perfusion imaging. J Cardiovasc Pharmacol. 2003 Jan;41(1):132–9.
- Hudgens S, Breeze J, Spalding J. Patient- and clinician-reported satisfaction with pharmacological stress agents for single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging (MPI). J Med Econ. 2013;16(6):828–34.
- Zhao G, Linke A, Xu X, Ochoa M, Belloni F, Belardinelli L, et al. Comparative profile of vasodilation by CVT-3146, a novel A2A receptor agonist, and adenosine in conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther. 2003 Oct;307(1):182–9.
- 32. Buhr C, Gössl M, Erbel R, Eggebrecht H. Regadenoson in the detection of coronary artery disease. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(2):337–40.

- 33. Husain Z, Palani G, Cabrera R, Karthikeyan AS, Dhanalakota S, Pathmanathan S, et al. Hemodynamic response, arrhythmic risk, and overall safety of regadenoson as a pharmacologic stress agent for myocardial perfusion imaging in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma patients. Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Oct;28(7):1841–9.
- 34. Bouallçgue FB, Nganoa C, Vigne J, Agostini D, Manrique A. Comparative Performances of Dipyridamole and Regadenoson to Detect Myocardial Ischemia using Cardiac Cadmium-Zinc-Telluride Single-Photon Emission Computerized Tomography. J Clin Imaging Sci. 2018;8:51.
- Assaad M, Berry A, Palanisamy J, Fenner J, Zughaib M. Differential effect of regadenoson versus dipyridamole on heart rate in patients with left bundle branch block: How does it affect the results of pharmacological nuclear stress testing? JRSM Cardiovasc Dis. 2019 Dec;8:2048004019828257.
- Hendel RC, Bateman TM, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Leppo JA, Blackburn B, et al. Initial clinical experience with regadenoson, a novel selective A2A agonist for pharmacologic stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol. 2005 Dec 6;46(11):2069–75.
- Cullom SJ, Case JA, Courter SA, McGhie AI, Bateman TM. Regadenoson pharmacologic rubidium-82 PET: a comparison of quantitative perfusion and function to dipyridamole. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2013 Feb;20(1):76–83.
- 38. Vasu S, Bandettini WP, Hsu L-Y, Kellman P, Leung S, Mancini C, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson. 2013 Sep 24;15:85.
- DiBella EVR, Fluckiger JU, Chen L, Kim TH, Pack NA, Matthews B, et al. The effect of obesity on regadenoson-induced myocardial hyperemia: a quantitative magnetic resonance imaging study. Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Aug;28(6):1435–44.
- Stolker JM, Lim MJ, Shavelle DM, Morris DL, Angiolillo DJ, Guzman LA, et al. Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring fractional flow reserve and coronary flow in the catheterization laboratory. Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv. 2015 Aug;16(5):266–71.
- 41. Lieu HD, Shryock JC, von Mering GO, Gordi T, Blackburn B, Olmsted AW, et al. Regadenoson, a selective A2A adenosine receptor agonist, causes dose-dependent increases in coronary blood flow velocity in humans. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2007 Jul;14(4):514–20.

- 42. Van Nunen LX, Lenders GD, Schampaert S, van 't Veer M, Wijnbergen I, Brueren GRG, et al. Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 2015 Dec;11(8):905–13.
- 43. Potier L, Chequer R, Roussel R, Mohammedi K, Sismail S, Hartemann A, et al. Relationship between cardiac microvascular dysfunction measured with 82Rubidium-PET and albuminuria in patients with diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2018 11;17(1):11.
- 44. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. J Am Coll Cardiol. 2003 Apr 16;41(8):1387–93.
- 45. Fang Y-HD, Liu Y-C, Ho K-C, Kuo F-C, Yang C-F, Yen T-C, et al. Singlescan rest/stress imaging with 99mTc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. PloS One. 2017;12(8):e0183402.
- Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Baev AE, Krylov AL, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2019 Mar 7;
- Murthy VL, Lee BC, Sitek A, Naya M, Moody J, Polavarapu V, et al. Comparison and prognostic validation of multiple methods of quantification of myocardial blood flow with 82Rb PET. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2014 Dec;55(12):1952–8.
- Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro MJ. Impact of attenuation correction for CZT-SPECT measurement of myocardial blood flow. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2020 Feb 20;
- 49. Wells RG, Marvin B, Poirier M, Renaud J, deKemp RA, Ruddy TD. Optimization of SPECT Measurement of Myocardial Blood Flow with Corrections for Attenuation, Motion, and Blood Binding Compared with PET. J Nucl Med. 2017 Dec;58(12):2013–9.
- Amer KA, Hurren JR, Edwin SB, Cohen G. Regadenoson versus Dipyridamole: A Comparison of the Frequency of Adverse Events in Patients Undergoing Myocardial Perfusion Imaging. Pharmacotherapy. 2017 Jun;37(6):657–61.
- 51. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015 Aug;3(8):631–9.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans cette étude rétrospective, réalisée chez des patients coronariens et non coronariens, les valeurs de MBF au stress semblaient plus élevées dans le groupe regadenoson. Cependant, le groupe dipyridamole comportait davantage de patients diabétiques qui ont tendance à développer plus de pathologies vasculaires que la population générale. Cela pourrait expliquer les valeurs de MBF plus faibles dans ce groupe.

Par ailleurs, tous les patients adressés pour la réalisation d'une scintigraphie myocardique présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire pouvant abaisser les valeurs de MBF et de MFR, indépendamment de l'agent de stress pharmacologique utilisé. Dans l'analyse en sous-groupes, seuls les patients à faible risque cardiovasculaire ont été inclus. Dans cette analyse, les valeurs de MFR et de MBF étaient comparables pour le groupe dipyridamole et le groupe regadenoson. Ces deux agents de stress ont une efficacité similaire pour provoquer une hyperhémie et il ne semble donc pas justifié d'injecter du regadenoson plutôt que du dipyridamole en dehors de cas particuliers tels que l'asthme, la BPCO et l'HTAP.

Une étude prospective randomisée sur une plus grande population et incluant des sujets sains permettrait d'étayer ces résultats et de confirmer l'absence de différence en termes d'hyperhémie entre ces deux agents de stress pharmacologique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Frank Netter Atlas d'anatomie humaine [Internet]. Available from: https://www.elsevier-masson.fr.
- Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2009 Jul;50(7):1076– 87.
- 3. Smart [Internet]. Servier Medical Art. Available from: https://smart.servier.com/.
- 4. Schubert P, Komp W, Kreutzberg GW. Correlation of 5'-nucleotidase activity and selective transneuronal transfer of adenosine in the hippocampus. Brain Res. 1979 May 25;168(2):419–24.
- 5. Broch OJ, Ueland PM. Regional and subcellular distribution of Sadenosylhomocysteine hydrolase in the adult rat brain. J Neurochem. 1980 Aug;35(2):484–8.
- 6. Lloyd HG, Fredholm BB. Involvement of adenosine deaminase and adenosine kinase in regulating extracellular adenosine concentration in rat hippocampal slices. Neurochem Int. 1995 Apr;26(4):387–95.
- Decking UK, Schlieper G, Kroll K, Schrader J. Hypoxia-induced inhibition of adenosine kinase potentiates cardiac adenosine release. Circ Res. 1997 Aug;81(2):154–64.
- 8. Franceschi F. Contribution à l'étude du système adénosinergique en pathologie cardiovasculaire [Thèse de doctorat]. Faculté de Médecine de Marseille; 2012.
- 9. Conti A, Monopoli A, Gamba M, Borea PA, Ongini E. Effects of selective A1 and A2 adenosine receptor agonists on cardiovascular tissues. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1993 Jul;348(1):108–12.
- Iwamoto T, Umemura S, Toya Y, Uchibori T, Kogi K, Takagi N, et al. Identification of adenosine A2 receptor-cAMP system in human aortic endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 1994 Mar 15;199(2):905–10.
- 11. Cellule musculaire lisse vasculaire [Internet]. Available from: http://www.snv.jussieu.fr.
- 12. Nieri P, Lazzeri N, Martinotti E, Breschi MC. Histaminic bronchospasm potentiated by adenosine: investigation of the mechanisms. Eur J Pharmacol. 1997 Jul 23;331(2–3):205–12.

- Agostini D, Marie P-Y, Ben-Haim S, Rouzet F, Songy B, Giordano A, et al. Performance of cardiac cadmium-zinc-telluride gamma camera imaging in coronary artery disease: a review from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(13):2423–32.
- Hesse B, Tägil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardiés M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Jul;32(7):855–97.
- Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Nov;42(12):1929–40.
- 16. SFCardio [Internet]. Recommandations de la Société Française de Cardiologie pour les épreuves d'effort Available from: https://sfcardio.fr/.
- 17. Palani G, Baumann R, Ananthasubramaniam K. Regadenoson Overview of Applications in Cardiology [Internet]. InTech; 2015. Available from: http://www.intechopen.com.
- 18. Vidal Dipyridamole [Internet]. Available from: https://www.vidal.fr.
- 19. Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal BL, Auerbach N. Dipyridamole cardiac imaging. Am Heart J. 1988 Feb;115(2):432–43.
- Lalonde D, Taillefer R, Lambert R, Bisson G, Basile F, Prieto I, et al. Thallium-201-dipyridamole imaging: comparison between a standard dose and a high dose of dipyridamole in the detection of coronary artery disease. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1994 Aug;35(8):1245–53.
- Lim HE, Shim WJ, Rhee H, Kim SM, Hwang GS, Kim YH, et al. Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2000 Apr;13(4):264–70.
- 22. Czernin J, Auerbach M, Sun KT, Phelps M, Schelbert HR. Effects of modified pharmacologic stress approaches on hyperemic myocardial blood flow. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1995 Apr;36(4):575–80.
- Casanova R, Patroncini A, Guidalotti PL, Capacci PF, Jacopi F, Fabbri M, et al. Dose and test for dipyridamole infusion and cardiac imaging early after uncomplicated acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1992 Dec 1;70(18):1402–6.
- 24. AccessMedicine Internal Medicine Clinical Resource [Internet]. Available from:https://accessmedicine.com.

- Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2007 Oct;14(5):645–58.
- 26. Vidal Regadenoson [Internet]. Available from: https://www.vidal.fr.
- 27. Mahmarian JJ, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, Thomas GS, Hendel RC, et al. Regadenoson induces comparable left ventricular perfusion defects as adenosine: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI 2 trial. JACC Cardiovasc Imaging. 2009 Aug;2(8):959–68.
- Mahmarian JJ, Peterson LE, Xu J, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, et al. Regadenoson provides perfusion results comparable to adenosine in heterogeneous patient populations: a quantitative analysis from the ADVANCE MPI trials. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2015 Apr;22(2):248–61.
- 29. Golzar Y, Doukky R. Regadenoson use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the state of current knowledge. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:129–37.
- Hussain N, Chaudhry W, Ahlberg AW, Amara RS, Elfar A, Parker MW, et al. An assessment of the safety, hemodynamic response, and diagnostic accuracy of commonly used vasodilator stressors in patients with severe aortic stenosis. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2017;24(4):1200–13.
- Rai M, Ahlberg AW, Marwell J, Chaudhary W, Savino JA, Alter EL, et al. Safety of vasodilator stress myocardial perfusion imaging in patients with elevated cardiac biomarkers. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2017;24(2):724–34.
- Gupta A, Bajaj NS. Regadenoson use for stress myocardial perfusion imaging in advance chronic kidney disease and dialysis: Safe, effective, and efficient. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2018;25(1):150–2.
- 33. Van Eck-Smit BL, van der Wall EE, Zwinderman AH, Pauwels EK. Clinical value of immediate thallium-201 reinjection imaging for the detection of ischaemic heart disease. Eur Heart J. 1995 Mar;16(3):410–20.
- 34. Grunwald AM, Watson DD, Holzgrefe HH, Irving JF, Beller GA. Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. Circulation. 1981 Sep;64(3):610–8.
- 35. DeKemp RA, Renaud JM, Klein R, Beanlands RSB. Radionuclide Tracers for Myocardial Perfusion Imaging and Blood Flow Quantification. Cardiol Clin. 2016 Feb;34(1):37–46.

- Li QS, Solot G, Frank TL, Wagner HN, Becker LC. Myocardial redistribution of technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile (SESTAMIBI). J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1990 Jun;31(6):1069–76.
- Jain D, Wackers FJ, Mattera J, McMahon M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for a one-day imaging protocol. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1993 Aug;34(8):1254–9.
- Münch G, Neverve J, Matsunari I, Schröter G, Schwaiger M. Myocardial technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m-sestamibi kinetics in normal subjects and patients with coronary artery disease. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1997 Mar;38(3):428–32.
- Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Apr;35(4):851–85.
- 40. Huisman MC, Higuchi T, Reder S, Nekolla SG, Poethko T, Wester H-J, et al. Initial characterization of an 18F-labeled myocardial perfusion tracer. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2008 Apr;49(4):630–6.
- 41. Maddahi J, Packard RRS. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. Semin Nucl Med. 2014 Sep;44(5):333–43.
- Kristoffersen US, Gutte H, Skovgaard D, Andersen PA, Kjaer A. Radiation exposure for medical staff performing quantitative coronary perfusion PET with 13N-ammonia. Radiat Prot Dosimetry. 2010 Feb;138(2):107– 10.
- 43. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med. 2007 Feb 22;356(8):830–40.
- Dorbala S, Hassan A, Heinonen T, Schelbert HR, Di Carli MF, RAMPART Investigators. Coronary vasodilator reserve and Framingham risk scores in subjects at risk for coronary artery disease. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2006 Nov;13(6):761–7.
- 45. Thibault F. Mesure des flux et de la réserve coronaires en scintigraphie myocardique de dépistage sur caméra Cadmium-Zinc-Telluride : corrélation au risque cardiovasculaire [Thèse d'exercice]. [Université de Tours, UFR de médecine]; 2019.
- Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro M-J. Added Value of Myocardial Blood Flow Quantification and Calcium Scoring During CZT SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease Screening. Clin Nucl Med. 2019 Nov;44(11):e617–9.

- 47. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. Circulation. 2011 Nov 15;124(20):2215–24.
- 48. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. Cardiovasc Res. 2001 Apr;50(1):151–61.
- 49. Slomka P, Berman DS, Germano G. Myocardial blood flow from SPECT. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2017;24(1):278–81.
- Shrestha U, Sciammarella M, Alhassen F, Yeghiazarians Y, Ellin J, Verdin E, et al. Measurement of absolute myocardial blood flow in humans using dynamic cardiac SPECT and 99mTc-tetrofosmin: Method and validation. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2017;24(1):268–77.
- Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTcsestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(7):1079–90.
- Ben Bouallègue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia J-C, Gervasoni R, et al. SPECT Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Multivessel Coronary Disease: Correlation with Angiographic Findings and Invasive Fractional Flow Reserve Measurements. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2015 Nov;56(11):1712–7.
- 53. Acampa W, Zampella E, Assante R, Genova A, De Simini G, Mannarino T, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: A head to head comparison with 82Rubidium PET imaging. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2020 May 7;
- 54. Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, Ogimoto A, Ikeda S, Ishimura H, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. Int J Cardiol. 2017 Oct 1;244:347–53.
- 55. Wells RG, Marvin B, Poirier M, Renaud J, deKemp RA, Ruddy TD. Optimization of SPECT Measurement of Myocardial Blood Flow with Corrections for Attenuation, Motion, and Blood Binding Compared with PET. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2017;58(12):2013–9.
- 56. Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, Bonacina M, Peli A, Faggiano I, et al. Comparison between N13NH3-PET and 99mTc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2019 Nov 14;

- 57. Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro MJ. Impact of attenuation correction for CZT-SPECT measurement of myocardial blood flow. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2020 Feb 20;
- 58. American Society of Nuclear Cardiology, MedAxiom Nuclear Survey. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2014 Apr;21 Suppl 1:5–88.
- 59. Lindner O, Burchert W, Buechel R, Schäfer WM, Im Namen der Arbeitsgemeinschaft "Kardiovaskuläre Nuklearmedizin" der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der AG20 "Nuklearkardiologische Diagnostik" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Myocardial Perfusion SPECT 2018 in Germany: Results of the 8th Survey. Nukl Nucl Med. 2019 Dec;58(6):425–33.
- 60. Goudarzi B, Fukushima K, Bravo P, Merrill J, Bengel FM. Comparison of the myocardial blood flow response to regadenoson and dipyridamole: a quantitative analysis in patients referred for clinical 82Rb myocardial perfusion PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Oct;38(10):1908–16.
- Bravo PE, Pozios I, Pinheiro A, Merrill J, Tsui BMW, Wahl RL, et al. Comparison and effectiveness of regadenoson versus dipyridamole on stress electrocardiographic changes during positron emission tomography evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2012 Oct 1;110(7):1033–9.
- 62. Johnson NP, Gould KL. Regadenoson versus dipyridamole hyperemia for cardiac PET imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Apr;8(4):438–47.

ANNEXE

ARTICLE SCIENTIFIQUE

Regadenoson versus dipyridamole: evaluation of stress myocardial blood flow response on a CZT-SPECT camera.

Article publié dans Journal of Nuclear Cardiology (JNC).


Regadenoson versus dipyridamole: Evaluation of stress myocardial blood flow response on a CZT-SPECT camera

Quentin Brana,^{a,b} Frédérique Thibault, MD,^a Maxime Courtehoux, MD,^b Gilles Metrard, MD,^a Maria Joao Ribeiro, MD, PhD,^b Denis Angoulvant, MD, PhD,^c and Matthieu Bailly, MD ^a

^a Nuclear Medicine Department, CHR ORLEANS, Orleans, France

^b Nuclear Medicine Department, CHRU TOURS, Tours, France

^c Cardiology Department, CHRU TOURS & EA4245 T2i, Tours University, Tours, France

Received May 8, 2020; accepted Jun 26, 2020 doi:10.1007/s12350-020-02271-5

Background. Regadenoson is a selective adenosine receptor agonist. It is currently unclear if the level of hyperemia differs between stress agents. We compared Myocardial Blood Flow (MBF) and Myocardial Flow Reserve (MFR) response on CZT-SPECT Myocardial Perfusion Imaging (MPI) to evaluate if dipyridamole and regadenoson could induce the same level of hyperemia.

Methods. 228 patients with dynamic CZT-SPECT MPI were retrospectively analyzed (66 patients stressed with regadenoson and 162 with dipyridamole) in terms of MBF and MFR. To rule out confounding factors, two groups of 41 patients were matched for clinical characteristics in a sub-analysis, excluding high cardiovascular risk patients.

Results. Overall stress MBF was higher in regadenoson patients $(1.71 \pm 0.73 \text{ vs. } 1.44 \pm 0.55 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ for regadenoson and dipyridamole, respectively, p < .05). However, when confounding factors were ruled out, stress MBF $(1.57 \pm 0.56 \text{ vs. } 1.61 \pm 0.62 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ for dipyridamole and regadenoson, respectively, p = .88) and MFR $(2.62 \pm 0.77 \text{ vs. } 2.46 \pm 0.76 \text{ for dipyridamole and regadenoson, respectively, <math>p = .40$) were not different between regadenoson and dipyridamole.

Conclusions. Our results suggest that dipyridamole and regadenoson induce equivalent hyperemia in dynamic SPECT with similar stress MBF and MFR in comparable patients. (J Nucl Cardiol 2020)

Abbrevi	ations	MFR	Myocardial flow reserve
CAD	Coronary artery disease	MPI	Myocardial perfusion imaging
LAD	Left anterior descending artery	RCA	Right coronary artery
LA	Left atrium	ROI	Region of interest
LCx	Left circumflex		
LVEF	Left ventricular ejection fraction		
MBF	Myocardial blood flow		

Key Words: Myocardial blood flow • Myocardial flow reserve • CZT-SPECT • Regadenoson • Dipyridamole

The authors of this article have provided a Power Point file, available for download at SpringerLink, which summarises the contents of the paper and is free for re-use at meetings and presentations. Search for the article DOI on SpringerLink.com. Reprint requests: Matthieu Bailly, MD, Nuclear Medicine Department, CHR ORLEANS, 14 Avenue de l'Hôpital, 45100 Orleans, France; *matthieu.bailly@chr-orleans.fr*

1071-3581/\$34.00

Copyright © 2020 American Society of Nuclear Cardiology.

INTRODUCTION

During Myocardial Perfusion Imaging (MPI), pharmacologically induced or exercise-induced stress normally increases blood flow to the myocardium while stress imaging is performed. The most common medications used in pharmacologically induced stress testing are vasodilators, which increase blood flow in the myocardium by stimulating adenosine receptors ¹: adenosine, dipyridamole, and regadenoson. Because adenosine receptors are not specific of the myocardial tissue, non-cardiac adverse events may be observed. Up to 80% of patients will experience at least one adverse event or discomfort regardless of the vasodilator used.¹⁻³ Depending on severity, this may require reversal by aminophylline injection.⁴

Regadenoson is a selective agonist of adenosine A_2A receptors approved for clinical use by the FDA in 2008 and by the European Medicines Agency in 2010. Besides its simplicity of use with a single bolus injection needed to obtain the maximum of efficacy (conversely to dipyridamole and adenosine which require infusion of a weight adapted dose), the ADVANCE MPI 1 and 2 trials proved that regadenoson was equally effective regarding diagnostic and prognostic information and better tolerated in head to head comparisons in the general population.⁵⁻⁹

Regarding safety and tolerability, regadenoson has been tested in a several populations with favorable results because of its adenosine receptor subtype selectivity.¹⁰⁻¹³

Hence, regadenoson has now become the most commonly used vasodilator in the USA—where, based on 2013 data, It holds an 84% of the vasodilator market share ¹⁴—while its use is continuously expanding in Europe. For example, in Germany in 2018, a pharmacological stress test was performed in 49% of SPECT MPI: 23% used adenosine, 26% used regadenoson, and less than 1% used dipyridamole or dobutamine.¹⁵ However, regadenoson is approximately 10 to 30 times more expensive than dipyridamole or adenosine.

Assessment of Myocardial Blood Flow (MBF) and Myocardial Flow Reserve (MFR) are used to explore coronary microcirculation function and provide additional information over qualitative parameters from conventional MPI for diagnosis and prognosis of Coronary Artery Disease (CAD).¹⁶ Quantification of MBF and MFR values is now technically feasible using dynamic CZT-SPECT MPI with 99mTc-tetrofosmin, with similar MFR compared to Positron Emission Tomography (PET).¹⁷⁻²⁰ Stress MBF can quantify the level of hyperemia induced by pharmacological stress agents. Goudarzi et al showed no difference between regadenoson and dipyridamole in terms of stress MBF and MFR on a retrospective PET study including 104 subjects.²¹ Regarding tolerance, patients in the regadenoson group reported less severe symptoms and required less aminophylline. Bravo et al also found comparable results of stress MBF and MFR between regadenoson and dipyridamole in patients with hypertrophic cardiomyopathy.²² Johnson et al ,however, found that regadenoson (with the standard timing protocol) only achieved 80% of dipyridamole hyperemia (and 90% if delaying radiotracer injection) when performing 2 pharmacological stress on the same subjects.²³

Since there are conflicting results regarding the performance of both regadenoson and dipyridamole agents to induce myocardial hyperemia we proposed to compare their performance using CZT-SPECT MPI in a retrospective study of patients with and without CAD referred for MPI.

MATERIALS AND METHODS

Study Groups

We performed a bi-centric retrospective case control study. 242 patients were enrolled between June 2018 and February 2020. 14 were excluded for technical issues or missing data. Among the 228 remaining patients, hyperemia was achieved with regadenoson in 66 and with dipyridamole in 162 (Figure 1). Part of them were enrolled in the CFR-OR trial (clinicaltrials.gov unique identifier NCT03586492). Every patient received information and gave informed consent (written consent for the CFR-OR trial participants). The study protocol was approved by the Local and Regional Ethics Committees (CPP Ouest III) and the procedures were in accordance with the declaration of Helsinki. Inclusion criteria were as follow: patients at least 18 years or older, referred for MPI, with or without history of stable CAD, acute coronary syndrome, cardiomyopathy or other heart disease. Exclusion criteria included absolute common contraindication to vasodilators (severe hypotension, atrioventricular block 2nd or 3rd grade and recent infarction), pregnancy or active breastfeeding. Patients with specific dipyridamole contraindication (asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or pulmonary arterial hypertension) were tested using regadenoson. Patients with a 50% stenosis or greater on at least one major coronary vessel (assessed by coronary angiography or coronary computed tomography angiography), elevated calcium score (> 400) or history of coronary stenting were considered CAD patients.

To avoid interfering effects of flow-limiting coronary artery stenosis, we performed a subgroup analysis including only low risk patients with no prior history of CAD, normal regional myocardial perfusion, left ventricular ejection fraction (LVEF) > 45% on MPI, known coronary calcium score < 400, absence of diabetes on insulin therapy, absence of severe renal disease (estimated glomerular filtration rate < 60 mL·min⁻¹), and absence of any other significant systemic disease. Because of regadenoson cost, more procedures using dipyridamole are performed in our centers. The dipyridamole subgroup was selected to match the regadenoson subgroup for clinical variables including age, sex distribution, body mass index (BMI), cardiovascular risk factors including hypertension, active smoking, hyperlipidemia, and obesity.

The matching process was performed on an individual basis. Each subject who had received regadenoson was matched as closely as possible with a subject from the large available group of dipyridamole patients.

Tables 1 and 2 summarize the characteristics of both final patient's groups.



Figure 1. Study flow chart. *MPI*, Myocardial Perfusion Imaging; *CAD*, coronary artery disease; *LVEF*, left ventricular ejection fraction.

SPECT Images Acquisition

All patients underwent a 1-day stress/rest protocol. They were asked to refrain from caffeine and methylxanthine-containing substances/drugs for at least 12 h and from beta blockers 48 h before their scans if asked by the cardiologist in accordance with European recommendations.²⁴ SPECT data were acquired in list mode using the same Discovery NM530c cardiac CZT camera (General Electric Healthcare, Haifa, Israel) in both centers. For stress imaging, an initial dose of approximately 37 MBq of 99mTc-tetrofosmin was used to position the patient's heart within the field of view. A pharmacological stress was then performed with an injection of regadenoson (400 μ g) or with a dipyridamole perfusion (0.56 mg·kg⁻¹),²⁵ followed by the injection of 250 MBq of 99mTc-tetrofosmin, delivered by a rapid hand injection at hyperemia peak and flushed by 50 mL of saline to ensure consistent delivery of a tight bolus. 99mTc-tetrofosmin injection was performed 10-20 s after the bolus of regadenoson as mentioned in the package insert ²⁶ or 4 min after the beginning of the dipyridamole perfusion. Three hours later, for rest imaging, a bolus of 500 MBq of 99mTc-tetrofosmin was injected using the same technique. Our procedure is summarized in Figure 2.

Table 1. Overall clinical characteristics and myocardial flow and reserve results

	Dipyridamole (n = 162)	Regadenoson (n = 66)	p value
Gender (female/male)	87/75	35/31	1
Age (years)	67.82 ± 10.47	69.23 ± 8.74	.34
BMI (kg⋅m ⁻²)	28.56 ± 5.46	29.28 ± 6.17	.39
Resting LVEF (%)	68.01 ± 12.58	66.53 ± 11.54	.41
Hemodynamics parameters			
Baseline HR (bpm)	67 ± 16.5	72 ± 12.9	.49
Hyperemic HR (bpm)	82 ± 14.6	91 ± 15.8	.17
Baseline systolic BP (mmHg)	154 ± 27.6	154 ± 20.3	.93
Hyperemic systolic BP (mmHg)	143 ± 30.4	146 ± 23.7	.79
Baseline diastolic BP (mmHg)	80 ± 17.6	79 ± 9.6	.92
Hyperemic diastolic BP (mmHg)	72 ± 14.8	74 ± 10.3	.64
Baseline RPP (mmHg·min ⁻¹)	10425 ± 3387	11054 ± 2744	.62
Hyperemic RPP (mmHg·min ⁻¹)	11788 ± 3652	13411 ± 3649	.29
Cardiac risk factors (%)			
Hypertension	105 (65)	41 (62)	.81
Dyslipidemia	103 (64)	39 (59)	.63
Smoking	30 (18)	19 (29)	.12
Family history of CAD	28 (17)	7 (11)	.28
Diabetes mellitus	73 (45)	16 (24)	.005
Cardiovascular treatment at time of evaluation (%)	24 (15)	12 (18)	.67
Patients with CAD (%)	27 (17)	11 (17)	1
Overall flow results			
Stress MBF (mL·min ^{-1} ·g ^{-1})	1.44 ± 0.50	1.71 ± 0.73	.01
Rest MBF (mL·min ^{-1} ·g ^{-1})	0.63 ± 0.26	0.70 ± 0.32	.28
MFR	2.46 ± 0.87	2.64 ± 1.02	.36
CAD stress MBF (mL·min ⁻¹ ·g ⁻¹)	1.24 ± 0.44	1.70 ± 1.05	.30
CAD MFR	2.01 ± 0.76	2.77 ± 1.61	.27
No CAD stress MBF (mL·min ⁻¹ ·g ⁻¹)	1.48 ± 0.51	1.71 ± 0.66	.03
No CAD MFR	2.55 ± 0.86	2.61 ± 0.87	.82

LVEF, left ventricular ejection fraction; *HR*, heart rate; *BP*, blood pressure; *RPP*, rate pressure product; *MBF*, myocardial blood flow; *MFR*, myocardial flow reserve; *CAD*, coronary artery disease

	Dipyridamole (n = 41)	Regadenoson (n = 41)	p value
Gender (female/male)	23/18	21/20	.82
Age (years)	69.34 ± 10.92	71.83 ± 7.65	.20
BMI (kg⋅m ⁻²)	26.84 ± 4.88	28.04 ± 6.42	.37
Resting LVEF (%)	69.76 ± 11.85	68.32 ± 9.52	.53
Cardiac risk factors (%)			
Hypertension	25 (61)	29 (71)	.48
Hyperlipidemia	24 (58)	22 (54)	.82
Smoking	11 (27)	12 (29)	1
Family history of CAD	6 (15)	4 (10)	.74
Cardiovascular treatment at time of evaluation (%)	3 (7)	5 (12)	.71
Flow results			
Stress MBF (mL·min ^{-1} ·g ^{-1})	1.57 ± 0.56	1.61 ± 0.62	.88
Rest MBF (mL·min ⁻¹ ·g ⁻¹)	0.65 ± 0.32	0.71 ± 0.35	.41
MFR	2.62 ± 0.77	2.46 ± 0.76	.40

Table 2. Clinical characteristics and myocardial flow and reserve results in matched patients without prior history of CAD, diabetes, and with normal MPI and LVEF

LVEF, left ventricular ejection fraction; MBF, myocardial blood flow: MFR, myocardial flow reserve; CAD, coronary artery disease



Figure 2. One day stress/rest Tc-99m-tetrofosmin dynamic myocardial perfusion imaging protocol.

SPECT Images Analysis

All images were reconstructed using the following parameters: OSEM 2 iterations and 10 subsets, Butterworth filtering order 5, cutoff 0.5 cm^{-1} . We did not apply attenuation correction and scatter correction.

MPI were visually assessed using a 17-segment model on a Xeleris workstation (General Electric Healthcare, Haifa, Israel). MPI was considered abnormal in case of reversible or irreversible defect extending on at least 1 segment out of 17, akinesia or transient left ventricular dilation. Dynamic imaging data were analyzed using Corridor 4DM software (INVIA, Ann Arbor, MI, USA). SPECT data were re-binned into 20 frames consisting of 12×10 -s and 8×30 -s frames. Left ventricle (LV) endocardial and epicardial surfaces were algorithmically estimated from summed myocardial images beyond the 2-min mark. A midwall surface was divided into 460 polarmap sectors, where LV myocardial tissue Time Activity Curves (TACs) were nearest neighbor sampled at the center of each sector across all time frames. Global and regional TACs (Left Anterior Descending artery (LAD), Left Circumflex (LCx), Right Coronary Artery (RCA)) were averaged from the polarmap sector TACs. MFR analysis used blood sampling by averaging a 3D box-shaped Region Of Interest (ROI) within the LV/Left Atrium (LA) blood pool, localized in the LA in the short axis and centered at the basal valve plane along the long axis, across all time frames. The size of the ROI was two pixels wide in the short axis and 30 mm long in the long axis to sample both the LV and LA cavities.²⁷ A net retention model proposed by Jeffrey Leppo²⁸ and Yoshida²⁹ was used to calculate the retention rate R according to the following equation:

$$R = \text{MBF} \times E = \frac{\frac{1}{\text{PV} \times (\text{t3-t2})} \int_{t2}^{t3} P(t) - \text{Sm} \times \text{Ca}(t) \text{dt}}{(\text{CF}) \int_{0}^{t1} \text{Ca}(t) - \text{Sb} \times P(t) \text{dt}}$$

In this equation, MBF is the myocardial blood flow, E is the extraction fraction, P(t) is the total myocardial tracer concentration or tissue TAC, Ca(t) is the arterial concentration of the tracer or blood TAC and PV is the partial volume value (set to 0.6). The Correction Factor (CF) for myocardial density was set to 1. Sm is the spillover from the blood pool activity to the myocardium estimated from compartmental analysis, and Sb is the spillover from the myocardium to the blood pool activity which can be set to 0 assuming the spillover is negligible. Integration limit t1 denotes the end of the blood pool phase, at 1 min, while t2 and t3 denote integration limits of the average tissue activity, typically from 1 min to 2 min. The integration limits are adjusted to the peak of the blood TAC. The extraction fraction from the retention equation (E) is based on the Renkin-Crone model used by Leppo,²⁸ A = 0.874with parameters and B = 0.443: $E = \left(1 - A \times e - \frac{B}{MBF}\right)$

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as means \pm standard deviation (SD). Gaussian distribution was assessed using D'Agostino-Pearson normality test. The Student's *t* test for unpaired data was adopted for the global analysis and Mann-Whitney test was used when normality test wasn't passed. Chi-square test was applied for categorical data. In the subgroup analysis continuous variables were compared with the paired student's *t* test. Fischer test was used to compare nominal qualitative variables. Wilcoxon matched pairs signed rank test was used when normality test wasn't passed. p < .05 was considered statistically significant. All analysis was performed using Prism 8.4.1.³⁰

RESULTS

Overall Analysis

228 patients were analyzed.162 patients underwent a dipyridamole stress test, and 66 patients a regadenoson stress test. These two groups were comparable regarding age, gender, BMI, cardiovascular risk factors except diabetes, and hemodynamic parameters (Table 1). There were significantly more diabetic patients in the dipyridamole group.

Global rest MBF was 0.63 ± 0.26 in the dipyridamole group and 0.70 ± 0.32 in the regadenoson group, with no statistical difference (p = .28). Stress MBF was lower with dipyridamole than with regadenoson, 1.44 ± 0.50 and 1.71 ± 0.73 , respectively (p = .01). MFR was not significantly different between the dipyridamole and the regadenoson groups, 2.46 ± 0.87 and 2.64 ± 1.02 , respectively (p = .36) (Table 1).

The two groups were comparable in terms of patients suffering from CAD. There was no significant difference in terms of stress MBF and MFR between dipyridamole and regadenoson in patients suffering from CAD (treated or not), but this result is subject to a small number of patients with CAD in the regadenoson group (n = 11). However, in patients with no evidence of CAD, there was still a higher stress MBF value in the regadenoson group (1.71 ± 0.66) than in the dipyridamole group (1.48 ± 0.51) similar to what was observed in the overall population (p = .03).

There was no significant correlation between hemodynamic parameters and stress MBF in both groups. In the dipyridamole group, stress MBF was not correlated either with RPP (r = .13; p = .69) or heart rate at peak (r = .49; p = .11). In the regadenoson group stress MBF was neither significantly correlated with RPP (r = .07; p = .82) nor with heart rate at peak (r = -.05; p = .89).

There was a little more pathological MPI in the dipyridamole group (2 out of 66 in the regadenoson group (3%) and 17 out of 162 in the dipyridamole group (10%)), but this difference wasn't statistically significant (p = .11).

Matched patients without history of CAD

41 patients without prior history of CAD or high risk of CAD were analyzed. These two groups excluded diabetic patients and were comparable in terms of age, gender, BMI, cardiovascular risk factors and cardiovascular treatments at the time of evaluation.

There was no significant difference in terms of stress MBF (1.57 \pm 0.56 for dipyridamole vs. 1.61 \pm 0.62 for regadenoson; p = .88), rest MBF (0.65 \pm 0.32 for dipyridamole vs. 0.71 \pm 0.35 for

regadenoson; p = .41) and MFR (2.62 ± 0.77 for dipyridamole vs 2.46 ± 0.76 for regadenoson; p = .40) (Table 2).

DISCUSSION

Regadenoson is often used for its simple administration 31,32 and its high tolerability profile $^{33-35}$, while dipyridamole is favored for its better cost-effectiveness ratio, with comparable results for qualitative SPECT MPI. $^{36-39}$

In our study, regadenoson stress test seemed to result in higher stress MBF values in our global population. However, there was no difference of quantitative MPI parameters such as stress MBF and MFR between dipyridamole and regadenoson in a subgroup of patients without prior history or high risk of CAD.

Quantitative effects of regadenoson have already been explored with different modalities. In a dog model, intravenous bolus injection of regadenoson caused a dose-dependent increase in MBF comparable to that produced by adenosine infusion.³¹ Another dog study showed similar data; regadenoson and adenosine caused a dose-dependent increase in MBF, with non-statistically different maximal values between the 2 drugs although regadenoson was $100 \times \text{more}$ potent than adenosine.³³ A Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) study conducted by Vasu et al on a small number of healthy patients with a crossover design found equivalent effects of regadenoson and adenosine on MBF and MFR both being superior to dipyridamole.⁴⁰ DiBella et al showed in another crossover study with 30 patients using CMR, that regadenoson and adenosine produced the same vasodilation.⁴¹ In several coronary angiography flow measurements studies using invasive catheter-based fractional flow reserve, it has been shown that regadenoson could provoke an equivalent hyperemia compared to usual vasodilators.42-44 Goudarzi et al in a retrospective 82Rb-PET study, showed on 104 patients that MFR and stress MBF were equivalent when using dipyridamole or regadenoson.²¹ A crossover PET study with the same imaging modality showed that regadenoson achieved only 80% of dipyridamole hyperemia following the recommended timing sequence ²⁶ maximized to 90% when delaying radiotracer injection.²³

Altogether, these results are consistent with our findings. In our overall analysis stress MBF is higher when regadenoson is used. This difference could be explained by the higher number of diabetic patients in the dipyridamole group (p = .005). Many studies showed a higher prevalence of impaired MFR in patients with diabetes compared with those without diabetes.^{45,46} This might be explained because diabetic patients have

more CAD but also more coronary microvascular dysfunction. In our study, patients suffering from CAD stressed with regadenoson tend to have similar stress MBF and MFR values than patients without CAD and have considerable variability. This might be due to a very small number of patients with previous CAD history stressed using regadenoson (n = 11), including both patients with revascularization procedures and optimal therapies and also patients with authentic ischemia, limiting its interpretation and explaining the higher variability compared to other results. However, patients with CAD stressed with dipyridamole (n = 27)seemed to have lower stress MBF and MFR results, when compared to patients without evidence of CAD. We reported a little more pathological MPI in the dipyridamole group, but this might be explained by the higher number of diabetic patients and of patients with previous history of CAD.

When adjusting on confounding factors, in the subanalysis of patients with a low probability of CAD, we did not find any significant difference between stress MBF induced by regadenoson and dipyridamole. In this sub-population and because of their higher probability of reduced MFR as mentioned before, diabetic patients were excluded. Thus, our data suggest that regadenoson has similar performances to dipyridamole to achieve maximum coronary vasodilation. To our knowledge, the present study is the first to investigate the quantitative flow response to regadenoson in SPECT.

Our MFR values are in the same range as previous SPECT studies, with mean global MFR values of 2.18 ± 0.83 , 2.44 ± 0.7 and 2.84 ± 0.81 , respectively, for Giubbini et al¹⁹, Acampa et al^{20,} and Agostini et al¹⁸. Our stress MBF values are consistent with those reported by Fang et al with mean stress MBF of 1.77 ± 0.46^{47} , while results from previous works are quite heterogeneous. Some reported lower values, with stress MBF of 1.11 [Interquartile range (IQR), 1.00-1.26] for Nkoulou et al¹⁷ 0.67 [IQR, 0.55-0.81] for Zavadovsky et al⁴⁸ Other authors reported higher values, with stress MBF of 3.18 ± 0.95 , 2.40 ± 0.7 and 2.3 ± 0.97 for Agostini et al¹⁸ Acampa et al²⁰ and Giubbini et al¹⁹ These differences could be explained by a lack of standardization of flow measurement techniques leading to great a variability of stress MBF results. The variability being less significant for MFR results, as described with 82Rb-PET.⁴⁹ Agostini et al for example used the same software but performed their acquisitions on a D-SPECT camera (Spectrum Dynamics Medical, Caesarea, Israel); Giubbini et al used the same camera and the same software, but applied motion correction that requires a manual contouring. In our study we chose not to apply motion correction as this is not an automatic tool and could be considered as an additional bias. Instead, we placed the vascular ROI box closer to the septum, to minimize the lateral wall motion effect.

Our protocol uses a dose of tracer of 250 MBq and 500 MBq for stress and rest acquisition, respectively, which is quite consistent with the previous dynamic SPECT studies: Giubbini et al injected 185 MBq and 370 MBq, respectively, at stress and rest ¹⁹; Acampa et al reported 155 MBq and 370 MBq, respectively, at stress and rest ²⁰; however, Agostini et al injected 3 MBq·kg⁻¹ at rest and 9 MBq·kg⁻¹ at stress, like Nkoulou et al (330 MBq and 990 MBq for their injections), resulting in higher doses.^{17,18}

We also chose not to apply attenuation correction (AC) because most of CZT-SPECT cameras are not equipped with computed tomography scanner, so it may not be routinely applicable. Furthermore, in our experience stress MBF values are lower with AC than without AC but MFR remains equivalent.⁵⁰ Giubbini et al also reached the same conclusion in their study.¹⁹ Wells et al⁵¹, however, did not find significant differences between MBF and MFR with or without AC.

However, our study has some limitations that need to be acknowledged. First this was an observational and retrospective study. Second, the subgroup analysis was performed on patients referred for CAD screening, most of them having mild CAD risk and at least one cardiovascular risk factor which may have interfered with stress MBF. Third, side effects were not recorded in this study because of the large amount of previously published studies showing the great tolerability profile of regadenoson; although a recent study suggesting more frequent but less severe side effects induced by regadenoson challenged this general agreement.⁵² We just did not notice any major adverse event. Fourth, the small number of patients in each group strongly limits the conclusion of our study.

In addition, due to dipyridamole contraindications we might have more COPD patients in the regadenoson group. A meta-analysis showed that COPD patients have a 2-3 fold increased risk of cardiovascular disease compared to age-matched controls when adjusted for cigarette smoking,⁵³ but as those potential COPD patients are in the regadenoson group, this might not interfere as we reported higher values of stress MBF in the regadenoson group. Moreover, we did not perform any correction of hemodynamic parameters as they were not significantly different between the two groups. Finally, though it could be considered as the gold standard, we did not compare our results to PET because PET MFR remains of high cost and difficult access in our country.

NEW KNOWLEDGE GAINED

MPI quantitative parameters (stress MBF and MFR) are comparable whether pharmacological stress is performed using regadenoson or dipyridamole in low risk patients.

CONCLUSION

In this retrospective study, regadenoson stress test seemed to result in higher stress MBF values in our general population of patients referred for MPI. However, dipyridamole and regadenoson induced equivalent hyperemia with similar stress MBF and MFR in a subgroup of low CAD risk patients. Confirming these results in a larger prospective and randomized trial is warranted.

Acknowledgments

We express our deepest gratitude to the cardiologists, the technical and radiopharmaceutical staff from CHR of Orleans and CHRU of Tours. This study is part of the French network of University Hospitals HUGO ('Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest').

Disclosure

Quentin Brana, Frédérique Thibault, Maxime Courtehoux, and Maria Joao Ribeiro have nothing to disclose. Gilles Metrard received honoraria and travel grants from General Electric Healthcare (from previous and other works). Denis Angoulvant received honoraria and travel grants from Astra Zeneca, MSD, Amgen, Servier, Sanofi, Bayer, BMS, Pfizer, Boehringer, artis, ando Nordisk (from previous and other works). Matthieu Bailly received honoraria and travel grants from General Electric Healthcare (from previous and other works).

References

- 1. Johnson SG, Peters S. Advances in pharmacologic stress agents: Focus on regadenoson. J Nucl Med Technol 2010;38:163-71.
- Leaker BR, O'Connor B, Hansel TT, Barnes PJ, Meng L, Mathur VS, et al. Safety of regadenoson, an adenosine A2A receptor agonist for myocardial perfusion imaging, in mild asthma and moderate asthma patients: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. J Nucl Cardiol 2008;15:329-36.
- Page RL, Spurck P, Bainbridge JL, Michalek J, Quaife RA. Seizures associated with regadenoson: A case series. J Nucl Cardiol 2012;19:389-91.
- 4. Druz RS. Current advances in vasodilator pharmacological stress perfusion imaging. Semin Nucl Med 2009;39:204-9.
- Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. J Nucl Cardiol 2007;14:645-58.

- Mahmarian JJ, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, Thomas GS, Hendel RC, et al. Regadenoson induces comparable left ventricular perfusion defects as adenosine: A quantitative analysis from the ADVANCE MPI 2 trial. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:959-68.
- Mahmarian JJ, Peterson LE, Xu J, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Bateman TM, et al. Regadenoson provides perfusion results comparable to adenosine in heterogeneous patient populations: A quantitative analysis from the ADVANCE MPI trials. J Nucl Cardiol 2015;22:248-61.
- Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, Underwood SR, Iskandrian AE, ADVANCE-MPI Trial Investigators. Effects of age, gender, obesity, and diabetes on the efficacy and safety of the selective A2A agonist regadenoson versus adenosine in myocardial perfusion imaging integrated ADVANCE-MPI trial results. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1:307-16.
- Iqbal FM, Hage FG, Ahmed A, Dean PJ, Raslan S, Heo J, et al. Comparison of the prognostic value of normal regadenoson with normal adenosine myocardial perfusion imaging with propensity score matching. JACC Cardiovasc Imaging 2012;5:1014-21.
- Golzar Y, Doukky R. Regadenoson use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The state of current knowledge. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:129-37.
- Hussain N, Chaudhry W, Ahlberg AW, Amara RS, Elfar A, Parker MW, et al. An assessment of the safety, hemodynamic response, and diagnostic accuracy of commonly used vasodilator stressors in patients with severe aortic stenosis. J Nucl Cardiol 2017;24:1200-13.
- Rai M, Ahlberg AW, Marwell J, Chaudhary W, Savino JA, Alter EL, et al. Safety of vasodilator stress myocardial perfusion imaging in patients with elevated cardiac biomarkers. J Nucl Cardiol 2017;24:724-34.
- Gupta A, Bajaj NS. Regadenoson use for stress myocardial perfusion imaging in advance chronic kidney disease and dialysis: Safe, effective, and efficient. J Nucl Cardiol 2018;25:150-2.
- American Society of Nuclear Cardiology. MedAxiom Nuclear Survey. J Nucl Cardiol 2014;21:5-88.
- 15. Lindner O, Burchert W, Buechel R, Schäfer WM, Im Namen der Arbeitsgemeinschaft "Kardiovaskuläre Nuklearmedizin" der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin under AG20 "Nuklearkardiologische Diagnostik" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Myocardial Perfusion SPECT 2018 in Germany: Results of the 8th Survey. Nukl Nucl Med 2019;58(6):425-33.
- Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. J Nucl Med 2009;50:1076.
- Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Kuest SM, Ghadri JR, Stehli J, et al. Absolute myocardial blood flow and flow reserve assessed by gated SPECT with cadmium-zinc-telluride detectors using 99mTc-tetrofosmin: head-to-head comparison with 13 Nammonia PET. J Nucl Med 2016;57:1887-92.
- 18. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: Head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45:1079-90.
- Giubbini R, Bertoli M, Durmo R, Bonacina M, Peli A, Faggiano I, et al. Comparison between N13NH3-PET and 99mTc-Tetrofosmin-CZT SPECT in the evaluation of absolute myocardial blood flow and flow reserve. J Nucl Cardiol 2019. https://doi.org/10. 1007/s12350-019-01939-x.
- Acampa W, Zampella E, Assante R, Genova A, De Simini G, Mannarino T, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: A head to head comparison with 82Rubidium

PET imaging. J Nucl Cardiol 2020. https://doi.org/10.1007/s1235 0-020-02129-w.

- 21. Goudarzi B, Fukushima K, Bravo P, Merrill J, Bengel FM. Comparison of the myocardial blood flow response to regadenoson and dipyridamole: A quantitative analysis in patients referred for clinical 82Rb myocardial perfusion PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38:1908-16.
- 22. Bravo PE, Pozios I, Pinheiro A, Merrill J, Tsui BMW, Wahl RL, et al. Comparison and effectiveness of regadenoson versus dipyridamole on stress electrocardiographic changes during positron emission tomography evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2012;110:1033-9.
- Johnson NP, Gould KL. Regadenoson versus dipyridamole hyperemia for cardiac PET imaging. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8:438-47.
- Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:1929-40.
- Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal BL, Auerbach N. Dipyridamole cardiac imaging. Am Heart J 1988;115:432-43.
- lexiscan.pdf. [cited 2019 28]. https://www.astellas.us/docs/lexisca n.pdf.
- Lortie M, Beanlands RSB, Yoshinaga K, Klein R, Dasilva JN, DeKemp RA. Quantification of myocardial blood flow with 82Rb dynamic PET imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1765-74.
- Leppo JA, Meerdink DJ. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium. Circ Res 1989;65:632-9.
- Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia. J Nucl Med 1996;37:1701-12.
- 30. GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad. com.
- 31. Trochu J-N, Zhao G, Post H, Xu X, Belardinelli L, Belloni FL, et al. Selective A2A adenosine receptor agonist as a coronary vasodilator in conscious dogs: potential for use in myocardial perfusion imaging. J Cardiovasc Pharmacol 2003;41:132-9.
- Hudgens S, Breeze J, Spalding J. Patient- and clinician-reported satisfaction with pharmacological stress agents for single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging (MPI). J Med Econ 2013;16:828-34.
- 33. Zhao G, Linke A, Xu X, Ochoa M, Belloni F, Belardinelli L, et al. Comparative profile of vasodilation by CVT-3146, ael A2A receptor agonist, and adenosine in conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther 2003;307:182-9.
- Buhr C, Gössl M, Erbel R, Eggebrecht H. Regadenoson in the detection of coronary artery disease. Vasc Health Risk Manag 2008;4:337-40.
- 35. Husain Z, Palani G, Cabrera R, Karthikeyan AS, Dhanalakota S, Pathmanathan S, et al. Hemodynamic response, arrhythmic risk, and overall safety of regadenoson as a pharmacologic stress agent for myocardial perfusion imaging in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma patients. Int J Cardiovasc Imaging 2012;28:1841-9.
- 36. Bouallçgue FB, Nganoa C, Vigne J, Agostini D, Manrique A. Comparative performances of dipyridamole and regadenoson to detect myocardial ischemia using cardiac cadmium-zinc-telluride single-photon emission computerized tomography. J Clin Imaging Sci 2018;8:51.
- 37. Assaad M, Berry A, Palanisamy J, Fenner J, Zughaib M. Differential effect of regadenoson versus dipyridamole on heart rate in patients with left bundle branch block: How does it affect the

results of pharmacological nuclear stress testing? JRSM Cardiovasc Dis 2019;8:2048004019828257.

- Hendel RC, Bateman TM, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Leppo JA, Blackburn B, et al. Initial clinical experience with regadenoson, ael selective A2A agonist for pharmacologic stress singlephoton emission computed tomography myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol 2005;46:2069-75.
- Cullom SJ, Case JA, Courter SA, McGhie AI, Bateman TM. Regadenoson pharmacologic rubidium-82 PET: A comparison of quantitative perfusion and function to dipyridamole. J Nucl Cardiol 2013;20:76-83.
- 40. Vasu S, Bandettini WP, Hsu L-Y, Kellman P, Leung S, Mancini C, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole: A study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2013;24:85.
- 41. DiBella EVR, Fluckiger JU, Chen L, Kim TH, Pack NA, Matthews B, et al. The effect of obesity on regadenoson-induced myocardial hyperemia: A quantitative magnetic resonance imaging study. Int J Cardiovasc Imaging 2012;28:1435-44.
- 42. Stolker JM, Lim MJ, Shavelle DM, Morris DL, Angiolillo DJ, Guzman LA, et al. Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring fractional flow reserve and coronary flow in the catheterization laboratory. Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv 2015;16:266-71.
- 43. Lieu HD, Shryock JC, von Mering GO, Gordi T, Blackburn B, Olmsted AW, et al. Regadenoson, a selective A2A adenosine receptor agonist, causes dose-dependent increases in coronary blood flow velocity in humans. J Nucl Cardiol 2007;14:514-20.
- 44. van Nunen LX, Lenders GD, Schampaert S, van't Veer M, Wijnbergen I, Brueren GRG, et al. Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement. EuroInterv J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol 2015;11:905-13.
- 45. Potier L, Chequer R, Roussel R, Mohammedi K, Sismail S, Hartemann A, et al. Relationship between cardiac microvascular dysfunction measured with 82Rubidium-PET and albuminuria in patients with diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2018;17:11.

- 46. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. J Am Coll Cardiol 2003;41:1387-93.
- 47. Fang Y-HD, Liu Y-C, Ho K-C, Kuo F-C, Yang C-F, Yen T-C, et al. Single-scan rest/stress imaging with 99mTc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. PLoS ONE 2017;12:e0183402.
- Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Baev AE, Krylov AL, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. J Nucl Cardiol 2019. https://doi.org/10. 1007/s12350-019-01678-z.
- 49. Murthy VL, Lee BC, Sitek A, Naya M, Moody J, Polavarapu V, et al. Comparison and prognostic validation of multiple methods of quantification of myocardial blood flow with 82Rb PET. J Nucl Med 2014;55:1952-8.
- Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, Metrard G, Ribeiro MJ. Impact of attenuation correction for CZT-SPECT measurement of myocardial blood flow. J Nucl Cardiol 2020. https://doi.org/10. 1007/s12350-020-02075-7.
- 51. Wells RG, Marvin B, Poirier M, Renaud J, deKemp RA, Ruddy TD. Optimization of SPECT measurement of myocardial blood flow with corrections for attenuation, motion, and blood binding compared with PET. J Nucl Med 2017;58:2013-9.
- Amer KA, Hurren JR, Edwin SB, Cohen G. Regadenoson versus dipyridamole: A comparison of the frequency of adverse events in patients undergoing myocardial perfusion imaging. Pharmacotherapy 2017;37:657-61.
- 53. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015;3:631-9.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen De la Faculté de Médecine de Tours Tours, le



Faculté de médecine

Brana Quentin

84 Pages – 13 Figures – 1 Annexe

<u>Résumé</u> :

Introduction : Le regadenoson est un agent de stress pharmacologique agoniste sélectif des récepteurs de l'adénosine A_{2A}. Il n'est pas démontré que l'hyperhémie de stress diffère selon l'agent de stress pharmacologique utilisé. Nous avons comparé les flux sanguins myocardiques (MBF) de stress et la réserve de flux coronaire (MFR) obtenus avec une caméra cadmium zinc telluride (CZT) pour un stress pharmacologique induit par dipyridamole ou regadenoson.

Matériels et Méthode : 228 patients ont été analysés rétrospectivement. Les données tomoscintigraphiques ont été acquises avec une caméra CZT dédiée cœur, après une injection de ^{99m}Tc-tétrofosmine, selon un protocole dynamique stress/repos en un jour. L'analyse a été effectuée avec le logiciel Corridor 4DM (INVIA). Nous avons comparé les MBF et MFR après un stress pharmacologique induit par regadenoson (66 patients) et par dipyridamole (162 patients). Puis nous avons réalisé une analyse en sous-groupes après exclusion des patients aux antécédents de diabète, d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique, en appariant les patients selon leurs caractéristiques cliniques.

Résultat : Dans l'analyse globale, la MFR ne différait pas entre les groupes dipyridamole et regadenoson (respectivement 2,46 ± 0,87 vs. 2,64 ± 1,02, p=0,36) mais le MBF de stress était plus élevé avec le regadenoson (1,71 ± 0,73 vs. 1,44 ± 0,55 ml/min/g respectivement pour le groupe regadenoson et le groupe dipyridamole, p<0,05). Dans l'analyse en sous-groupes, il n'existait pas de différence significative entre les MBF de stress (1,57 ± 0,56 vs. 1,61 ± 0,62 ml/min/g respectivement pour les groupes dipyridamole et regadenoson, p=0,88) et les MFR (2,62 ± 0,77 vs. 2,46 ± 0,76 respectivement pour les groupes dipyridamole et regadenoson, p=0,88) et les MFR (2,62 ± 0,77 vs. 2,46 ± 0,76 respectivement pour les groupes dipyridamole et regadenoson, p=0,40). Les patients de cette analyse en sous-groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, d'indice de masse corporelle, de facteurs de risque cardiovasculaire et de fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Conclusion : Le dipyridamole et le regadenoson induisent une hyperhémie équivalente, avec des MBF de stress et des MFR similaires, chez des patients comparables, à faible risque coronarien.

<u>Jury :</u>

Présidente du Jury :	Professeure Maria Joao SANTIAGO-RIBEIRO
Membres du Jury :	Professeur Denis ANGOULVANT
-	Professeur Laurent BRUNEREAU
	Docteur Maxime COURTEHOUX
Directeur de thèse :	Docteur Matthieu BAILLY

Date de soutenance : 23 octobre 2020