

Statusartikel

Udredning og behandling af patienter med kronisk koronart syndrom

Manan Pareek^{1, 2}, Mette Gitz Charlott³, Jeppe Grøndahl Rasmussen⁴, Troels Thim⁵, Karsten Tange Veien⁶, Kiril Aleksov Ahtarovski⁷ & Jacob Thomsen Lønborg¹

1) Afdeling for Hjertesygdomme, Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Center for Translationel Kardiologi og Pragmatiske Randomiserede Forsøg, Afdeling for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Afdeling for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 4) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 5) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 6) Hjertemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 7) Kardiologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger 2024;186:V02240084. doi: 10.61409/V02240084

HOVEDBUDSKABER

- Perkutan koronarintervention (PCI) komplementerer den medicinske behandling ved kronisk koronart syndrom (KKS).
- PCI reducerer angina samt risikoen for spontane myokardieinfarkter og senere revaskularisering.
- Effekten af PCI på dødeligheden hos patienter med KKS i den nutidige æra er uafklaret.

Koronararteriesygdom (CAD) kendetegnes ved ophobning af aterosklerotiske plaques i de epikardiale koronararterier og er den hyppigste dødsårsag på verdensplan [1-3]. Sygdommen er kronisk og typisk progredierende. Tilstanden kan forekomme i form af længerevarende stabile perioder (kronisk koronart syndrom (KKS), også kaldet stabil CAD), men kan tillige udvikle sig i ustabil retning (akut koronart syndrom (AKS)) på et hvilket som helst tidspunkt. KKS viser sig hyppigt ved stabil angina pectoris, hvilket kendetegnes ved brystubehag ved fysisk anstrengelse eller emotionelt stress sekundært til en ubalance mellem myokardiets ilttilførsel og -behov [3-5]. KKS medfører en nedsat livskvalitet relateret til angina, øget risiko for kardiovaskulære hændelser og død og betydelige omkostninger for sundhedsvæsenet [6-8]. I de senere år er der publiceret flere randomiserede kliniske studier om brugen af invasive strategier til patienter med KKS. Formålet med denne artikel er at gennemgå de nyeste randomiserede studier om håndteringen af sådanne patienter med særlig fokus på rollen af invasiv udredning med koronararteriografi (KAG) og revaskulariserende behandling med især perkutan koronarintervention (PCI).

Udredning ved mistanke om kronisk koronart syndrom

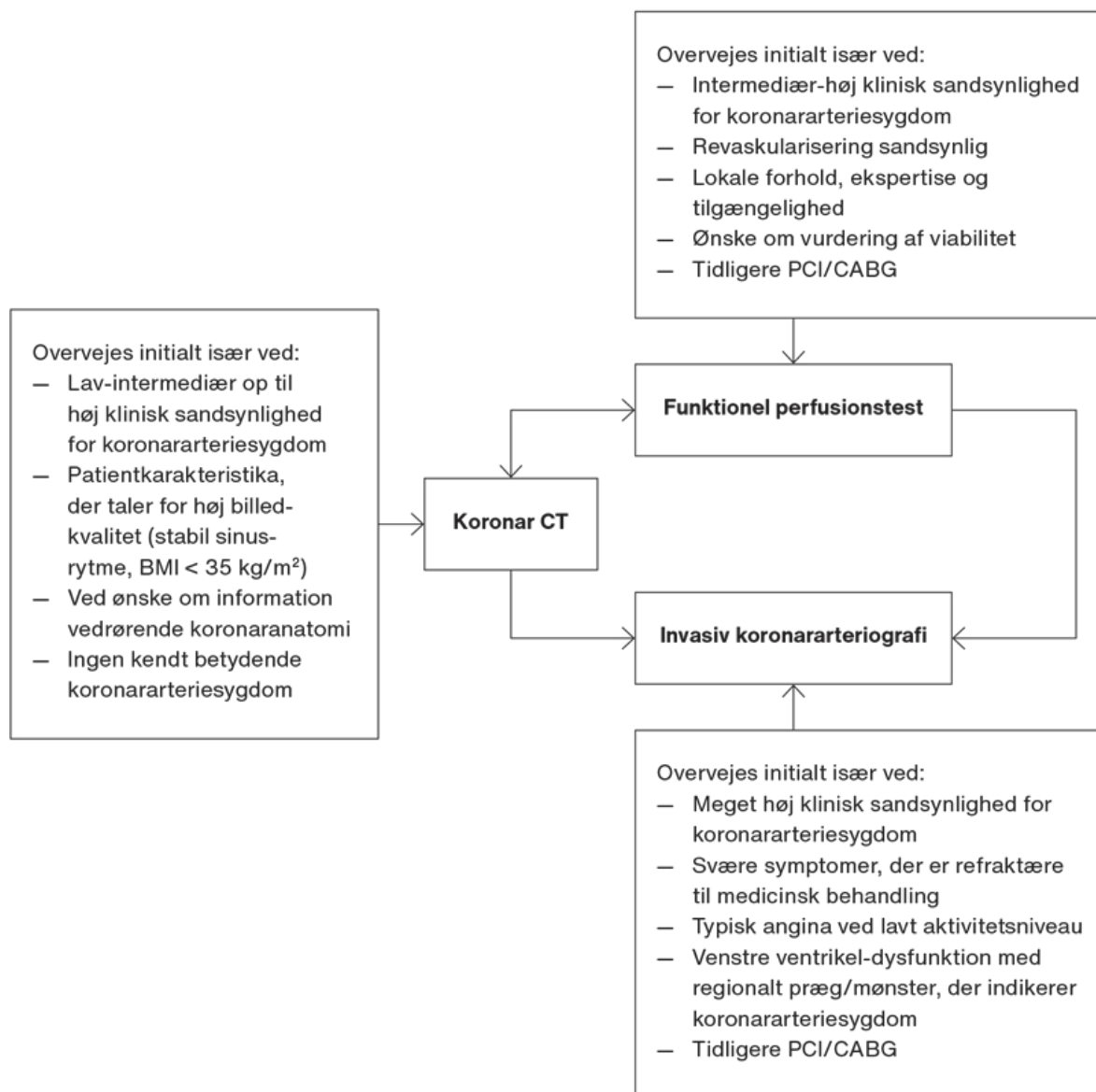
Udredningen ved mistanke om KKS påbegyndes med en grundig anamneseoptagelse, herunder karakterisering og vurdering af sværhedsgraden af angina (Tabel 1), udelukkelse af AKS, påvirkning af funktionsniveauet og livskvaliteten, afdækning af differentialdiagnoser og komorbiditeter, objektiv undersøgelse, 12-aflednings-ekg, biokemiske undersøgelser og ekkokardiografi [1, 2, 5]. A priori-sandsynligheden (den kliniske sandsynlighed) for KKS estimeres herefter vha. en prædiktionsmodel, som inkluderer køn, alder, familiær disposition til præmatur CAD, rygning, dyslipidæmi, hypertension og diabetes [1, 9]. På baggrund af disse oplysninger vælges en

undersøgelsesmodalitet til videre udredning (Figur 1). Den primære undersøgelse er næsten altid noninvasiv, da studier har vist, at dette er statistisk noninferiort til en primær invasiv udredning med KAG [10, 11]. Noninvasive modaliteter kan inddeles i funktionelle, der undersøger for iskæmi (hjerte-MR-skanning med stressbelastning, PET, single-photon emission computed tomography, stressekkokardiografi), og anatomiske (koronar CT). Nyere randomiserede studier har ikke kunnet påvise væsentlige forskelle mellem de forskellige modaliteter [12, 13].

TABEL 1 Canadian Cardiovascular Society (CCS)'s klassifikation af angina pectoris [2].

Sværhedsgrad	Beskrivelse
CCS klasse I	Udløses ikke ved almindelig dagligdags fysisk aktivitet, men ved hurtigt indsættende, meget kraftig eller langvarig aktivitet
CCS klasse II	Let begrænsning af almindelig dagligdagsaktivitet Udløses ved moderat fysisk aktivitet såsom hurtig trappegang, gang op ad bakke, specielt efter større måltider, ved kuldeeksposition, i modvind, ved emotionel belastning og tidligt efter opvågning Gangdistance mere end 100-200 m i jævnt terræn eller trappegang mere end én etage i normalt tempo og under normale forhold
CCS klasse III	Betydelig begrænsning af almindelig dagligdagsaktivitet Udløses ved let fysisk aktivitet, f.eks. gang op til 100-200 m i jævnt terræn eller trappegang op til én etage i normalt tempo og under normale forhold.
CCS klasse IV	Ikke muligt at gennemføre almindelig dagligdagsaktivitet uden symptomer Udløses ved mindste form for anstrengelse Kan optræde i hvile

FIGUR 1 Valg af undersøgelsesmodalitet ved udredning af kronisk koronart syndrom. Lav sandsynlighed for koronararteriesygdom: klinisk sandsynlighed $\leq 5\%$; intermediær sandsynlighed: klinisk sandsynlighed 6-15%; høj sandsynlighed: klinisk sandsynlighed $> 15\%$. Gengivet fra [1].



CABG = koronararteriebypassoperation; PCI = perkutan koronarintervention.

Behandling af kronisk koronart syndrom

Formålet med at behandle patienter med KKS er at mindske risikoen for kardiovaskulære hændelser og død samt øge livskvaliteten ved at reducere angina under hensyntagen til patientpræference, risiko for bivirkninger og komplikationer samt omkostninger for sundhedsvæsenet. Behandlingsprincipperne omfatter livsstilsændringer, medicinsk behandling og invasiv revaskularisering i form af PCI eller koronararteriebypassoperation (CABG). De medicinske hhv. invasive behandlingsmodaliteter skal ikke ses som alternativer, men supplerer hinanden. Der inddeles i prognostisk hhv. symptomatisk behandling [1-5].

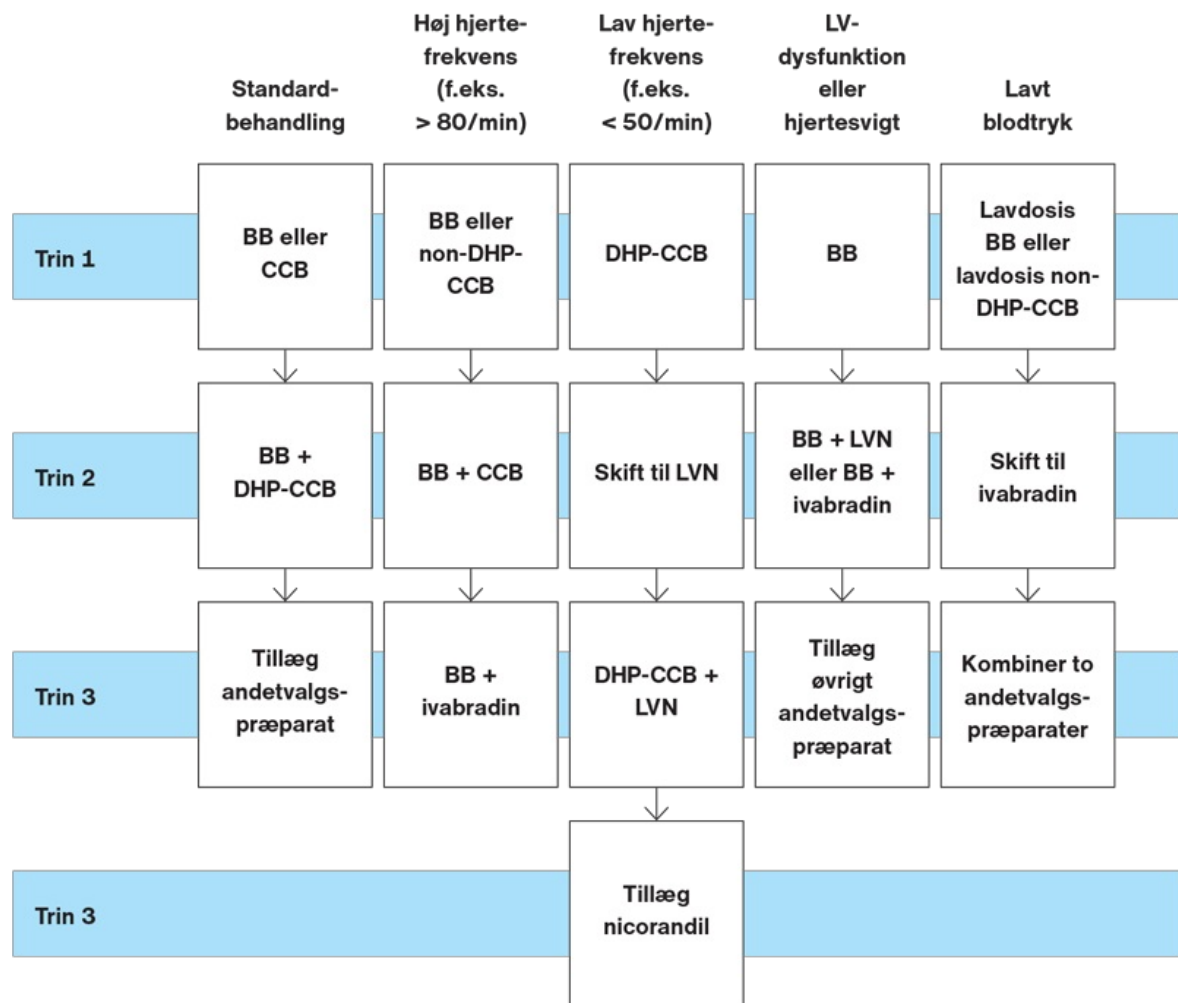
Prognostisk medicinsk behandling

Den prognostiske medicinske behandling er helt central og bør indledes allerede på mistanke om KKS [1-5]. Alle patienterne bør behandles med acetylsalicylsyre 75 mg dagligt [14]. Alle patienterne bør desuden behandles med et statin [15], hvor behandlingsmålet ved bekræftet sygdom er en lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterolkoncentration $< 1,4$ mmol/l og en reduktion på $\geq 50\%$ fra udgangspunktet [1, 2].

Symptomatisk medicinsk behandling

Antianginøse medikamenter bør ligeledes påbegyndes på klinisk mistanke om KKS og udgør det centrale princip i den symptomatiske behandling af disse patienter [1-5]. Behandlingsmålet er symptomfrihed uden betydende bivirkninger. Der revurderes hver 2.-4. uge, indtil maksimal symptomkontrol opnås, eller betydende bivirkninger indtræder. **Figur 2** viser et forslag til trinvis, antianginøs behandling af patienter med KKS [2].

FIGUR 2 Trinvis, antianginøs medicinsk behandling af patienter med kronisk koronart syndrom. Kombinationen af betaadrenerg receptorblokker med en nondihydropyridin-calciumantagonist bør som udgangspunkt undgås, og evt. anvendelse skal ske med forsigtighed og under tæt monitorering af hjertefrekvens og blodtryk. Ivabradin bør ikke kombineres med en nondihydropyridincalciumantagonist. Med andetvalgspræparat menes LVN, ivabradin (og nicorandil). Nicorandil kan forsøges i alle scenarierne. Gengivet i modificeret udgave med tilladelse fra [2].



BB = betaadrenerg receptorblokker; CCB = calciumantagonist; DHP = dihydropyridin; LV = venstre ventrikel; LVN = langtidsvirkende nitrat.

Invasiv udredning og revaskulerende behandling

Patienter med betydelig myokardieiskæmi ved noninvasiv funktionel undersøgelse, proksimale koronararteriestenoser på koronar CT-angiografi eller behandlingsrefraktære symptomer (op mod 50% af patienterne) henvises til KAG mhp. eventuel revaskularisering [1-3, 16]. Ved stenosegrad på 50-90% og manglende forudgående noninvasiv funktionsundersøgelse bør suppleres med invasiv funktionsundersøgelse, typisk i form af fraktionel flowreserve (FFR) [1, 2]. Ved FFR forstås intravaskulær måling af trykfaldet over stenosen, hvor lavere værdi betyder et større trykfald og således en mere funktionelt signifikant stenose. Analogt

til den medicinske behandling kan revaskularisering gøres på prognostisk såvel som symptomatisk grundlag. Revaskularisering udføres med PCI (hyppigst) eller CABG. Revaskulariseringsstrategien beror på kompleksiteten af koronarsygdom, antallet af stenoser, patientens generelle risiko, komorbiditet og forventede restlevetid og kan involvere en konference i det lokale hjerteteam bestående af invasive og noninvasive kardiologer samt hjertekirurger. Patienten inddrages altid i beslutningen [1-3]. Traditionelt har man anset forekomsten af central stenose (herunder venstre hovedstammestenose), større område med reversibel iskæmi (> 10% af venstre ventrikel) eller venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) \leq 35% og samtidigt større område med reversibel iskæmi for at være markører for prognostisk gevinst ved revaskularisering [1, 2]. Flere nyere studier har forsøgt at afdække de potentielle gevinster af PCI-behandling af patienter med KKS (Tabel 2).

Table 2. Summary of clinical trials comparing PCI and medical therapy in patients with multivessel disease.

Study	Population	Intervention	Control	Primary Endpoint	Results
PRODIGY	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
COMPELL	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-2	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-3	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-4	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-5	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-6	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-7	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-8	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-9	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-10	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-11	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-12	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-13	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-14	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-15	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-16	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-17	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-18	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-19	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior
PRODIGY-20	Stable angina, multivessel disease	PCI	Medical therapy	Death, MI, or revascularization	PCI superior

Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2

I Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME-2)-studiet inkluderedes patienter med stabil angina og mindst én PCI-egnet stenose i en større koronararterie med positiv FFR-værdi (\leq 0,80) [17]. Revaskulariseringskrævende venstre hovedstammestenose og LVEF < 30% var eksklusionskriterier. I alt blev 447 patienter randomiseret til FFR-vejledt PCI og 441 til medicinsk behandling alene. Det primære endepunkt var død, myokardieinfarkt eller subakut revaskularisering. Man havde oprindeligt planlagt inklusion af 1.632 patienter, men rekrutteringen blev stoppet tidligt grundet en signifikant forskel i forekomsten af det primære endepunkt mellem de to grupper. Ved en maksimal opfølgningstid på ét år var andelen af patienter med det primære endepunkt lavere i PCI-gruppen (4,3% vs. 12,7%, $p < 0,001$). Resultatet var drevet af en mindskning i behovet for subakut revaskularisering (1,6% vs. 11,1%, $p < 0,001$), mens der ikke var forskel i risikoen for død og myokardieinfarkt. Ved femårsopfølgningen var andelen af spontane myokardieinfarkter, som i modsætning til procedurerelaterede myokardieinfarkter er associeret til en større risiko for død [22], lavere i PCI-gruppen [23]. Ligeledes var livskvaliteten og andelen af patienter uden angina højere i PCI-gruppen.

Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina og Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina 2

I Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina (ORBITA)-studiet blev patienter med stabil angina og mindst én PCI-egnet stenose i en enkelt koronararterie randomiseret til enten PCI ($n = 105$) eller placeboprocedure ($n = 95$) efter seks ugers medicinsk optimering [18]. Patienter med venstre hovedstammestenose, betydende angiografisk stenose i flere kar eller svært nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel blev ekskluderet. Stigningen i arbejdskapacitet efter seks ugers opfølgning var ikke signifikant forskellig mellem de to grupper (28,4 s i PCI-gruppen vs. 11,8 s i placeboproceduregruppen, $p = 0,20$). Der var heller ikke signifikant forskel i anginafrekvensen ($p = 0,26$). Efter afblinding valgte 85% af patienterne i placebogruppen dog at få foretaget PCI. I ORBITA-2-studiet undersøgte man effekten af PCI ($n = 151$) mod en placeboprocedure ($n = 150$) hos patienter med stabil angina, mindst én PCI-egnet stenose og evidens for iskæmi ved enten noninvasiv eller invasiv undersøgelse [19]. I forbindelse med proceduren blev den medicinske antianginøse behandling seponeret. Ved 12-ugersopfølgningen var anginasymptomscoren signifikant lavere i PCI-gruppen (2,9 s i PCI-gruppen vs. 5,6 s i placeboproceduregruppen, $p < 0,001$).

International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches

International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA)-gruppen inkluderede patienter med stabil CAD og moderat til svær iskæmi ved funktionel stresstest [20]. Hovedparten af patienterne (76%) fik foretaget koronar CT forud for randomisering til enten PCI plus optimal medicinsk behandling (OMT) (n = 2.588) eller OMT alene (n = 2.591). Væsentlige eksklusionskriterier omfattede ubeskyttet venstre hovedstammestenoze, LVEF < 35% og uacceptabel angina. Ved mediant 3,2 år var der ikke signifikant forskel i risikoen for det primære endepunkt defineret som kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, indlæggelse for ustabil angina, indlæggelse for hjertesvigt eller genoplivet hjertestop (12,3% i PCI-gruppen vs. 13,6% i medicingruppen, p = 0,34). Omvendt var risikoen for spontant myokardieinfarkt reduceret i PCI-gruppen, og den anginarelaterede sundhedsstatus var signifikant forbedret i PCI-gruppen, med en mere udtalt symptomlindring hos patienter med sværere grad af angina ved baseline [7].

Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction – British Cardiovascular Intervention Society 2

FAME-2, ORBITA, ORBITA-2 og ISCHEMIA ekskluderede patienter med moderat til svært reduceret LVEF. I Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction – British Cardiovascular Intervention Society 2 (REVIVED-BCIS2)-studiet var fokus i stedet på patienter med LVEF ≤ 35%, ekstensiv CAD med en BCIS-jeopardyscore ≥ 6 (score 0-12) og viabilitet i ≥ 4 dysfunktionelle myokardiale segmenter (ud af 17 segmenter), som var tilgængelige for revaskularisering med PCI [21]. Patienter med et nyligt myokardieinfarkt, indlæggelse for akut hjertesvigt eller vedvarende ventrikulær arythmi blev ekskluderet. I alt blev 700 personer randomiseret til PCI plus OMT (n = 347) eller OMT alene (n = 353). Kun 33% af patienterne havde angina ved baseline. Ved en gennemsnitlig opfølgningstid på 41 mdr. fandt man ikke signifikant forskel i forekomsten af det primære endepunkt (død eller indlæggelse for hjertesvigt, 37,2% i PCI-gruppen vs. 38,0% i medicingruppen, p = 0,96). LVEF var ens i de to grupper ved både 6 og 12 mdr. Livskvaliteten var signifikant bedre i PCI-gruppen ved 6 og 12 mdr., men ikke ved 24 mdr. Endelig observerede man færre spontane myokardieinfarkter og ikkeplanlagte tilfælde af revaskularisering i PCI-gruppen.

Diskussion og konklusion

Patienter med KKS har nedsat livskvalitet, øget risiko for kardiovaskulære hændelser, inklusive død, og udgør en stor sundhedsøkonomisk belastning. Håndteringen af disse patienter har udviklet sig over de seneste årtier, hvor noninvasive anatomiske og funktionelle undersøgelser nu er helt centrale i den primære diagnostik. Medicinsk behandling udgør fortsat hjørnestenen i forebyggelsen og symptomlindringen [1, 2]. Revaskularisering komplementerer den medicinske behandling, men erstatter ikke denne. Studier udført før indførelsen af effektiv medicinsk behandling viste en betragtelig overlevelsesegevinst ved CABG [24]. I Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH)-studiet, udført på patienter med CAD og LVEF ≤ 35%, observeredes en overlevelsesegevinst ved CABG i forhold til medicinsk behandling efter ti år [25], men til gengæld har den medicinske hjertesvigtsbehandling gennemgået klar forbedring siden da [26]. I efterfølgende studier med OMT med eller uden PCI er der ikke set sikker prognostisk gevinst af PCI [27]. Grundet strenge selektionskriterier kan resultaterne dog ikke ekstrapoleres til alle patienter med KKS. Desuden er kvaliteten af PCI-behandling forbedret betragteligt over tid, og særligt introduktionen af intravaskulær billeddannelse til at vejlede denne behandling ser ud til at forbedre prognosen [28, 29]. Der er evidens for, at PCI er en meget effektiv antianginøs behandling, kan mindske antallet af spontane myokardieinfarkter og nedsætte forekomsten af senere revaskulariseringsbehov.

Korrespondance *Jacob Thomsen Lønborg*. E-mail: jacob.thomsen.loenborg.01@regionh.dk

Antaget 14. maj 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. oktober 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02240084

doi [10.61409/V02240084](https://doi.org/10.61409/V02240084)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Diagnosis and management of patients with chronic coronary syndromes

Chronic coronary syndromes (CCS) are associated with reduced quality of life, an increased risk of cardiovascular events and mortality, and substantial healthcare costs. Diagnostic testing algorithms and treatment strategies for this condition have evolved significantly. Importantly, the results of several randomised controlled trials assessing invasive versus medical management of patients with CCS have recently been reported. In this review, we examine the latest evidence on the diagnosis and treatment of patients with CCS, with a particular focus on the use of invasive strategies in these individuals.

REFERENCER

1. Fuchs A, Özbek BT, Kühl JT et al. Kronisk koronar syndrom, 2024 <https://nbv.cardio.dk/ihs> (14. maj 2024).
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
3. Virani SS, Newby LK, Arnold SV et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
4. Ohman EM. Clinical practice. Chronic Stable Angina. *N Engl J Med*. 2016;374(12):1167-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1502240>
5. Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and management of stable angina: a review. *JAMA*. 2021;325(17):1765-1778. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1527>
6. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1322>
7. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1408-1419. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>
8. Walker S, Asaria M, Manca A et al. Long-term healthcare use and costs in patients with stable coronary artery disease: a population-based cohort using linked health records (CALIBER). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(2):125-140. <https://doi.org/10.1056/10.1093/ehjqcco/qcw003>
9. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198-207. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez054>
10. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2418-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1913968>
11. DISCHARGE Trial Group; Maurovich-Horvat P, Bossert M et al. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1591-1602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200963>

12. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>
13. Nissen L, Winther S, Westra J et al. Diagnosing coronary artery disease after a positive coronary computed tomography angiography: the Dan-NICAD open label, parallel, head to head, randomized controlled diagnostic accuracy trial of cardiovascular magnetic resonance and myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):369-377. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex34>
14. Antithrombotic Trialists' (ATT) C; Baigent C, Blackwell L et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
16. Piccolo R, Giustino G, Mehran R, Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet*. 2015;386(9994):702-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61220-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61220-X)
17. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
18. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9)
19. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F et al. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina. *N Engl J Med*. 2023;389(25):2319-2330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310610>
20. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
21. Perera D, Clayton T, O'Kane PD et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1351-1360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
22. Damman P, Wallentin L, Fox KAA et al. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation*. 2012;125(4):568-76. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.061663>
23. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803538>
24. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91963-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91963-1)
25. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>
26. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121-128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
27. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3859>
28. Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A et al. Comparison of intravascular imaging, functional or angiographically guided coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(23):2167-2176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.823>
29. Stone GW, Christiansen EH, Ali ZA et al. Intravascular imaging-guided coronary drug-eluting stent implantation: an updated network meta-analysis. *Lancet*. 2024;403(10429):824-837. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02454-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02454-6)