

## Statusartikel

# Kronisk koronart syndrom hos patienter uden synlige forsnævninger i kranspulsårerne

Ann Rantzau Kjær Pedersen<sup>1</sup>, Salma Karim<sup>1, 2</sup>, Ashkan Eftekhari<sup>3</sup>, Lisette Okkels Jensen<sup>4</sup>, Thomas Engstrøm<sup>5</sup>, Evald Høj Christiansen<sup>2</sup> & Emil Nielsen Holck<sup>2</sup>

1) Hjertesygdomme, Regionshospitalet Viborg, 2) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Hjertemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 4) Hjertemedicinsk afdeling B, Odense Universitetshospital, 5) Afdeling for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

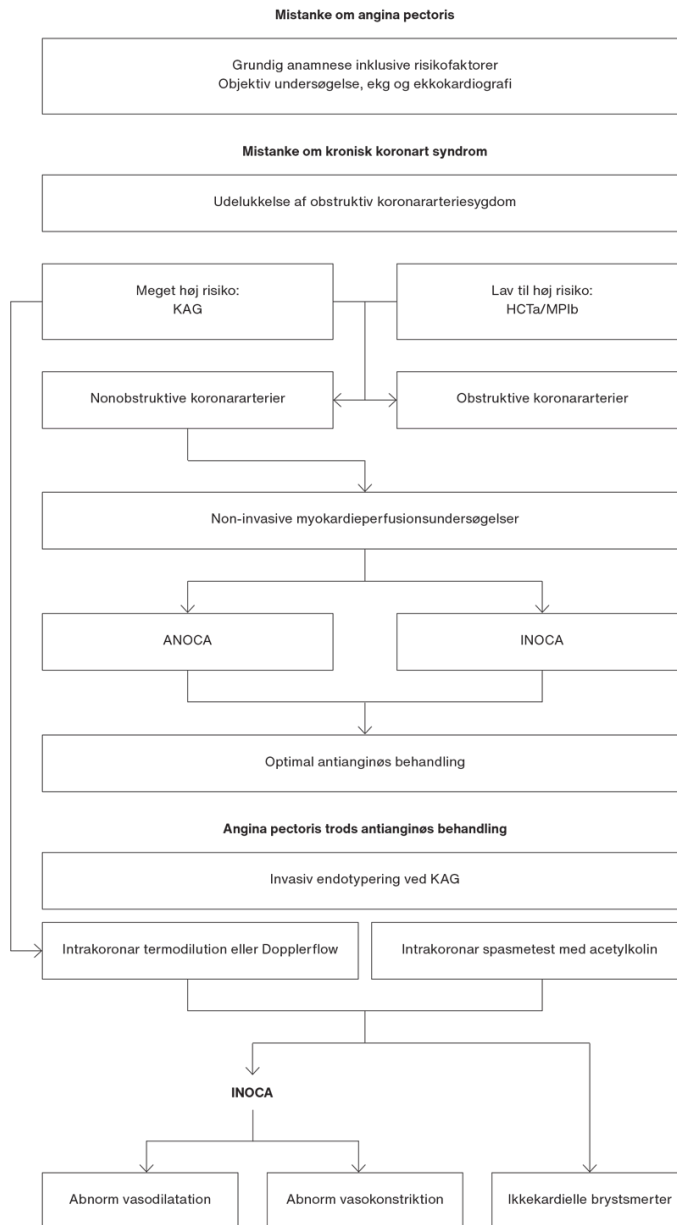
Ugeskr Læger 2026;188:V09250724. doi: 10.61409/V09250724

### HOVEDBUDSKABER

- Iskæmi med nonobstruktive koronararterier er en udbredt, men underdiagnosticeret tilstand hos patienter med brystmerter.
- Behandlingen afhænger af endotypen, men evidensen er sparsom.
- Invasiv diagnostik er nødvendig for at sikre korrekt diagnose og undgå under- eller overbehandling af patienter.

Brystmerter er en hyppig kontaktårsag i almen praksis. Ved mistanke om stabil angina udredes for kronisk koronart syndrom (KKS) for at identificere obstruktiv årsag (**Figur 1**) [2]. Hjerte-CT (HCT) er ofte førstevalg ved lav til moderat risiko, mens koronararteriografi (KAG) og myokardieperfusion (MPI) anvendes ved moderat-høj risiko, eller hvor HCT ikke kan udføres [2]. Op mod 60%, der får foretaget KAG efter HCT, har ikke betydende stenoser i kranspulsårerne [3]. De kan have angina med nonobstruktive koronararterier (ANOCA). En undergruppe af patienter med ANOCA har påviselig iskæmi under belastning trods fravær af betydende forsnævninger. Dette kaldes iskæmi med nonobstruktive koronararterier (INOCA) [4], tidligere benævnt »syndroma X« [5], og er først for nylig integreret i europæiske guidelines i 2024. Formålet med denne artikel er at belyse tilstanden og nyeste guidelines for diagnostik og behandling ud fra European Society of Cardiology (ESC)'s guidelines fra 2024 og den danske nationale behandlingsvejledning [6, 1].

**FIGUR 1** Udredningsalgoritme for angina pectoris, med fokus på ANOCA/INOCA. Hos patienter i meget høj risiko, hvor første undersøgelse er KAG, og der ikke påvises obstruktiv sygdom, anbefales supplerende fysiologiske undersøgelser under samme KAG-procedure. Modificeret fra [1].



ANOCA = angina med nonobstruktive koronararterier; HCT = hjerte-CT; INOCA = iskæmi med nonobstruktive koronararterier; KAG = koronararteriografi; MPI = myokardieperfusion.

a) Lav-intermediær risiko.

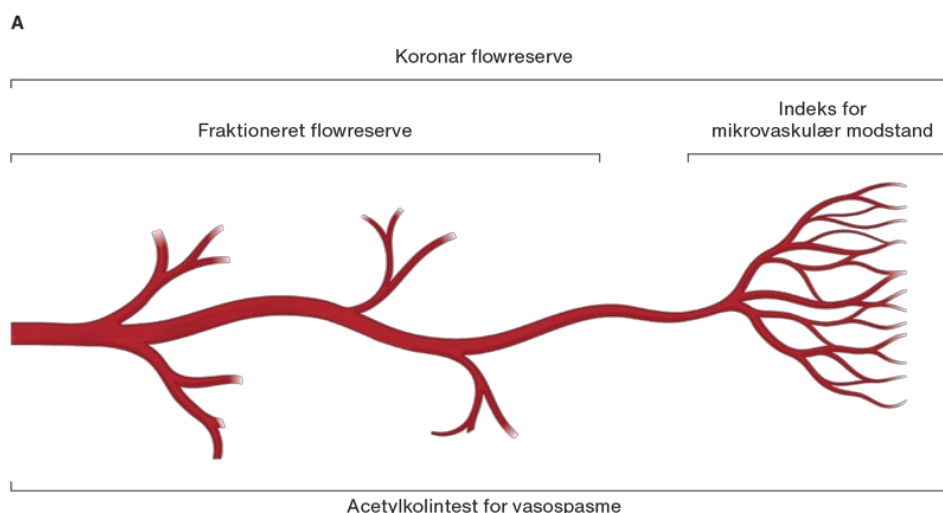
b) Intermediær-høj risiko.

## Årsager til angina pectoris

Brystmerter ved KKS skyldes misforhold mellem myokardiets iltbehov og ilttilførsel under belastning. Ved obstruktiv koronararteriesygdom findes flowbegrænsende stenoser, påvist ved trykmåling, fraktioneret flowreserve (FFR) under KAG [7]. Behandlingsgrænsen er  $\leq 0,80$ , som betyder et trykfald over stenosen på min. 20% under hyperæmi (Figur 2). Ved INOCA er årsagen ofte mikrovaskulær sygdom, epikardiel vasospasme eller en kombination. Mikrovaskulær sygdom skyldes koronar mikrovaskulær dysfunktion med endotel dysfunktion, vaskulær remodelering eller glat muskelcelledysfunktion i små koronararterier [8]. Dette kan medføre nedsat

koronar flowreserve (CFR), hvilket begrænser blodgennemstrømningen til myokardiet under anstrengelse [4, 9] (Figur 2).

**FIGUR 2** Invasive fysiologiske målinger under koronararteriografi [4]. **A.** Anvendelse af invasive fysiologiske undersøgelser i koronararterierne, fra proksimale epikardielle segmenter til perifere mikrovaskulære segmenter. **B.** Invasive målinger til karakteristik af epikardiel og mikrovaskulær funktion. **C.** Endotyper inden for iskæmi med nonobstruktive koronararterier.



**B**

<i>Fractional flow reserve</i> Betegner tryktabet over de epikardielle stenoser < 0,8 = betydende stenose
<i>Coronary flow reserve</i> Forholdet mellem flow i hvile og ved hyperæmi < 2,0-2,5 = patologisk nedsat flow ved hyperæmi
<i>Index of microcirculatory resistance</i> Udtryk for mikrovaskulær modstand > 25 = patologisk mikrovaskulær modstand
<i>Acetylkolintest</i> Intrakoronar injektion med acetylkolin Vasokonstriktion > 90% + symptomer + ekg-forandringer = patologisk vasokonstriktion

**C**

	Makro- vaskulær	Mikro- vaskulær	Vaso- spastisk	Blandet	Non- kardielt
Fractional flow reserve < 0,80	+	-	-	+/-	-
Coronary flow reserve < 2,0	+/-	+	-	+	-
Index of microcirculatory resistance > 25	+/-	+	-	+	-
Positiv adreno-kortikotopt hormon-test	-	-	+	+	-

+ = til stede; - = fraværende.

Vasospastisk angina, tidligere benævnt Prinzmetal angina, skyldes abnorm vasokonstriktion i epikardielle koronararterier [4]. Endoteldysfunktion kan øge følsomheden for vasokonstriktoriske stimuli og reducerer vasodilatation, hvilket kan udløse forbigående iskæmi. Symptomerne kommer typisk i hvile, og der kan ses forbigående ST-segmentforandringer på ekg [4, 1, 9].

Op mod 30-70% af patienter henvist til KAG grundet bryst smerter har ANOCA [4]. Spændet i prævalens skyldes ofte forskelle i den population, man undersøger, især på hvilken metode der er brugt som gatekeeper til KAG. I en stor dansk undersøgelse af alle patienter i Østdanmark henvist til KAG 1998-2009 fandt man, at 48% af kvinder og 19% af mænd ikke havde signifikant åreforkalkning (> 50% stenose på KAG) [10]. Årsagen til KKS er oftere INOCA hos kvinder; i AID-ANGIO-studiet fandt man INOCA hos 53% af kvinderne i studiet mod 38% af mændene [11, 12]. I et tværnsnitstudie var gennemsnitsalderen for kvinder med INOCA 56 år mod 57 år for kvinder med obstruktiv koronararteriesygdom, og kvinder med INOCA havde signifikant flere symptomer [13]. Hos patienter med mikrovaskulær dysfunktion ses høj forekomst af kardielle risikofaktorer; 75% hypertension, 66% dyslipidæmi og 33% diabetes mellitus [14]. De klassiske risikofaktorer er mindre udtalte ved vasospastisk angina, fraset rygning, der er den stærkeste risikofaktor. Prævalensen er højst hos mænd i alderen 40-70 år og falder derefter [4]. Brug af rusmidler med vasokonstriktorisk effekt (f.eks. kokain) er også associeret med vasospastisk angina [15].

## Prognose

INOCA blev tidligere opfattet som en benign tilstand, men nyere studier viser øget risiko for større kardiovaskulære events, hjertesvigt med bevaret ejection fraction, stroke og koronar mikrovaskulær dysfunktion [16]. Diagnosen er forbundet med væsentlig forringelse af livskvalitet og nedsat fysisk formåen [4]. Der er desuden øgede sundhedsudgifter, da en vedvarende og recidiverende anginaproblematik fører til gentagne hospitalskontakter [16]. Patienter med vasospastisk angina har en bedre prognose end patienter med mikrovaskulær angina [17].

## Diagnostisk tilgang

### Initial vurdering og noninvasive målinger

Udredning for KKS starter, når patienten med bryst smerter henvender sig i primærsektoren. Ud fra symptomer, risikofaktorer og ekg henvises til videre udredning suppleret med ekkokardiografi [2]. Ved mistanke om KKS med lav-intermediær klinisk sandsynlighed laves HCT, der ofte er første linje i Danmark [2]. Hos patienter med moderat til høj risiko kan en funktionel noninvasiv test som MPI overvejes ifølge ESC-guidelines [1], mens mistanke om trekarssygdom eller proksimale stenoser kan henvises direkte til KAG [6]. Påvises nonobstruktiv koronararteriesygdom hos en patient med angina pectoris, kan der påbegyndes antianginøs behandling på mistanke om INOCA. Ved vedvarende angina trods optimal medicinsk behandling anbefales yderligere udredning. Invasiv funktionel diagnostik er guldstandard, men man kan også udføre MPI med  $^{15}\text{O}$ -H $_2$ O-PET eller  $^{82}\text{Rb}$ -PET [1], der kvantificerer blodgennemstrømningen i myokardiet under hhv. hvile og stress før invasiv diagnostik. En ratio < 2,0 tyder på mikrovaskulær sygdom og dermed INOCA [6]. Udfordringen ved MPI er, at en stor dansk undersøgelse påviste ringe korrelation med invasivt målt CFR, gældende for både  $^{15}\text{O}$ -H $_2$ O-PET og  $^{82}\text{Rb}$ -PET [18]. Dog har andre mindre undersøgelser fundet bedre korrelation med invasive Dopplerundersøgelser og kontinuert termomodulation [19]. Noninvasiv ANOCA-diagnostik bør derfor tolkes med forsigtighed, da patienter med en negativ MPI-undersøgelse kan have INOCA på trods af dette. Derfor bør man fortsætte med invasiv udredning ved disse patienter samt ved dem, som har påvist iskæmi (INOCA), men som ikke responderer på farmakologisk behandling.

### Invasiv funktionel diagnostik

Guldstandarden til præcis endotypering af ANOCA er KAG med fysiologiske tryk- og flowmålinger og anbefales med klasse IB i ESC-guidelines fra 2024 [1]. Hvis KAG er første undersøgelse for KKS, kan de invasive målinger

laves i samme seance, hvis ikke der er betydende forsnævninger. Diagnosen stilles efter COVADIS-kriterierne for mikrovaskulær og vasospastisk angina [4] (Tabel 1). Centrale invasive mål er FFR, CFR og den mikrovaskulære modstand (Figur 2). CFR angiver forholdet mellem maksimalt koronart flow under hyperæmi ved adenosinbelastning og flow i hvile. Den måles enten ved kontinuerlig/bolustermodilution eller Doppler-flow-velocity-målinger. De fleste invasive målinger er dog sparsomt undersøgt, og der foreligger ikke nogen randomiserede undersøgelser mellem dem. Bolustermodilution er den hyppigst anvendte, da metoden er teknisk enklere og kræver mindre oplæring [20].  $CFR < 2,0-2,5$  er et tegn på koronar mikrovaskulær dysfunktion [11]. Man har i et studie dog vist, at bolustermodilution hyppigere overestimerer CFR sammenlignet med Dopplermåling [20], mens man i et andet studie fandt CFR-målene ved kontinuerlig termodilution mere reproducerbare, men lavere end ved bolustermodilution [21]. Ligeledes har Dopplermåling og kontinuerlig termodilution en bedre korrelation til  $^{15}O-H_2O$ -PET end bolustermodilution [19]. Den mikrovaskulære modstand måles med Index of Microcirculatory Resistance, med kontinuerlig termodilution eller intrakoronare Doppler-flow-velocity-målinger [22]. Målingerne udføres under stress, induceret af i.v. adenosin (Figur 2). Vasospastisk angina diagnosticeres med intrakoronar acetylkolintest for at fremprovokere vasokonstriktion. Testen er diagnostisk ved  $\geq 90\%$  reversibel vasokonstriktion og relevante symptomer eller ekg-forandringer [1]. Der er dog risiko for falsk positive, særligt ved høje doser acetylkolin [23].

**TABEL 1** Modificerede COVADIS-kriterier for mikrovaskulær angina. Modificeret fra [4].

Kriterium	Specifikationer
Symptomer på myokardiel iskæmi	Brystsmerter ved anstrengelse eller hvile Anginaækvivalenter, f.eks. dyspnø
Fravær af obstruktiv koronarsygdom	FFR $> 0,9$ ved: Hjerte-CT Invasiv koronarangiografi
Beviser for myokardiel iskæmi	Iskæmiske ekg-forandringer under brystsmerter Stressinducerede brystsmerter og/eller ekg-forandringer $\pm$ reversibel perfusionsdefekt ved myokardieskintigrafi
Tegn på nedsat mikrovaskulær funktion	Nedsat CFR ( $\leq 2,0-2,5$ ) Forhøjet mikrovaskulær modstand (IMR $> 25$ ) Mikrovaskulær spasme: Reproducerbare symptomer og iskæmiske ekg-forandringer uden epikardiel spasme ved acetylkolinprovokation Koronart slow flow-fænomen (TIMI-flow 0-3)

CFR = koronar flowreserve; FFR = fraktioneret flowreserve; IMR = Index of Microcirculatory Resistance; TIMI = thrombolysis in myocardial infarction.

Overordnet er udredningen af ANOCA sparsomt undersøgt, og størstedelen af evidensen baseres på invasive undersøgelser, hvorfor det også er den aktuelle anbefaling for at sikre korrekt endotypering [5, 24, 25]. Som nævnt er invasive referencestandarder for CFR ikke er fuldt konsoliderede, idet det er den varierende korrelation mellem invasive og noninvasive mål for CFR, og derfor er behovet primært validering af referencestandard, prognostisk betydning og betydning for korrelation til symptomforbedring efter invasiv endotypering.

## Behandling

Effekten af behandling målrettet endotypen blev undersøgt i CorMiCa-studiet, som viste forbedring af

symptomer og livskvalitet vurderet ved Seattle Angina Questionnaire [24, 26]. Nyeste ESC-guidelines inkluderer nu endotypebaseret medicinsk behandling som klasse IIB. Oversigt over anbefalet behandling er angivet i **Tabel 2**.

**TABEL 2** Behandling af iskæmi med nonobstruktive koronararterier. Modificeret fra [26].

Mikrovaskulær angina	Vasospastisk angina
<i>Farmakologisk behandling</i>	
<p>Betablokkere: Nedsætter myokardiets iltbehov</p> <p>Kalciumkanalblokkere: Nedsætter myokardiets iltbehov, afslapning af glatte muskelceller</p> <p>ACE-hæmmere: Muligt forbedre CFR og muligt sygdomsmodulerende effekt</p> <p>Nicorandil: Dilaterer mikrovaskulærer koronararterier</p> <p>Ivabradin: Sinusknudehæmmer, nedsætter myokardiets iltbehov</p>	<p>Kalciumkanalblokkere: Forebyggelse af anfald af vasospasme, nedsat iltforbrug gennem afslapning af glatte muskelceller</p> <p>Nitrater: Forebyggelse af anfald af vasospasme gennem dilatation af epikardielle koronararterier</p>
<i>Nonfarmakologiske tiltag</i>	
<p>Rygeophør, vægttab: Forbedret VO<sub>2</sub>-maks., mindre reversibel iskæmi på myokardieperfusion, øget CFR</p> <p>Optimering af risikofaktorer: Velreguleret blodtryk forebygger forværring af CMD</p>	<p>Rygeophør Ophør af evt. rusmiddelforbrug</p>

CFR = koronar flowreserve; CMD = koronar mikrovaskulær dysfunktion.

Betablokkere eller kalciumkanalblokkere er førstevalg ved koronar mikrovaskulær dysfunktion, eventuelt i kombination hvis nødvendigt [24, 26]. ACE-hæmmer menes at have sygdomsmodificerende effekt [27], og et mindre randomiseret studie undersøgte effekten ved kvinder med mikrovaskulær dysfunktion, og man fandt signifikant øgning i Doppler-vurderet CFR efter 16 ugers behandling sammenlignet med placebogruppen [28]. Livsstilsintervention med hjerterehabilitering med fokus på rygeophør og vægttab har vist forbedring af VO<sub>2</sub>-maks., reversibel iskæmi og stigning i CFR-værdi [29]. Mindfulness er i et lille ikkeblindet studie associeret med bedring i stressparametre og ledsagende bedring i global longitudinal strain [29], hvorfor resultatet bør tolkes med forsigtighed, særligt med tanke på, at global longitudinal strain ikke indgår i den diagnostiske algoritme for ANOCA.

Nitrater har veldokumenteret effekt ved vasospastisk angina, men har ikke vist klinisk effekt ved mikrovaskulær angina og frarådes derfor til denne gruppe [24, 26, 27]. For begge endotyper anbefales modifikation af generelle risikofaktorer (diabetes, hypertension, dyslipidæmi, overvægt, rygning), hvor rygeophør er den vigtigste intervention ved vasospastisk angina, da det reducerer anfaldshyppigheden [15]. Størstedelen af studierne er ikkeblindede, som viser forbedring i patientrapporterede outcome eller surrogatresultater, hvorfor den kliniske anvendelse bør tolkes i dette perspektiv.

## Fremtidsperspektiver

P.t. er vores opfattelse, at anvendelsen af invasiv funktionel diagnostik i Danmark er begrænset. Udredning af ANOCA er dog ikke et kvalitetsmål, hvilket bidrager til begrænset datagrundlag. MPI anbefales som klasse IB i den initiale udredning af KKS, men kan ikke anvendes til definitiv diagnostik af INOCA. Guldstandard er fortsat invasive fysiologiske undersøgelser, og implementering af udredningsprogrammet kræver oplæring samt øget adgang til adenosin- og acetylkolinprovokation. Fremadrettet bør man fokusere på validering af MPI til INOCA-diagnostik, herunder optimale cut-off til yderligere udredning for at mindske invasive undersøgelser. Ved behandlingsresistent angina pectoris trods optimal medicinsk behandling bør man i højere grad henviser til invasivt center. Det er en udfordring, som skal adresseres i fremtidens sundhedsplanlægning.

Evidensen for behandling af ANOCA/INOCA er begrænset, og der er behov for flere randomiserede studier for at vurdere effekten. Med den nuværende viden synes fremtiden at være behandling målrettet endotypen. Der foregår p.t. et større randomiseret studie, iCorMiCa, der søger at validere effekten heraf i en større population.

Viden om ANOCA/INOCA i den almene befolkning er også begrænset, og patientuddannelse bør derfor prioriteres, f.eks. gennem Hjertereforeningen.

## Konklusion

En stor del af patienter med angina pectoris har ANOCA. Udredning og behandlingen af INOCA bør målrettes endotypen, da det har vist bedre livskvalitet samt symptomreduktion. Evidensen er dog fortsat begrænset, og der er brug for flere studier for at afklare behandlingseffekten. Invasiv udredning er guldstandard, men tilbydes endnu ikke til alle relevante patienter, hvilket kan føre til underbehandling af INOCA og overbehandling af patienter uden kardiell årsag til brystmerter. Der er behov for øget opmærksomhed på sygdommen og bedre kendskab til diagnostiske muligheder og behandlingstiltag. Igangværende forskning og bedre implementering af diagnostiske og terapeutiske tiltag er afgørende for at forbedre behandlingen og livskvaliteten for patientgruppen.

**Korrespondance** *Emil Nielsen Holck*. E-mail: [eh@clin.au.dk](mailto:eh@clin.au.dk)

**Antaget** 17. februar 2026

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 25. maj 2026

**Interessekonflikter** ENH oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Phillips Corporation, Orbus Neich, Asahi Intecc Medical. EHC oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Phillips Corporation, Orbus Neich, Asahi Intecc Medical, Abbott, EPS Vascular. LOJ oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Biotronik, Biosensor, OrbusNeich. TE oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Hjertereforeningen, Novo Nordisk, Abbott Vascular, Boston Scientific, Medicinsk Kompendium. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2026;188:V09250724

doi 10.61409/V09250724

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

## SUMMARY

### Chronic coronary syndrome in patients with non-obstructive coronary arteries

Chronic coronary syndrome is a common cause of chest pain. Ischaemia with non-obstructive coronary arteries

(INOCA) is underdiagnosed and more frequent in women. Patients with INOCA have a lower quality of life and a higher risk of major adverse cardiac events. Symptoms arise from endothelial dysfunction, microvascular disease, vasospastic disease or a combination. Invasive functional testing is important to secure the diagnosis and endotype of the patient. This review finds that the treatment is both pharmacological and non-pharmacological and is guided by endotype of INOCA and has shown improved quality of life.

## REFERENCER

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
2. Pareek M, Charlot MG, Rasmussen JG et al. Udredning og behandling af patienter med kronisk koronart syndrom. *Ugeskr Læger*. 2024;186(42):V02240084. <https://doi.org/10.61409/V02240084>
3. 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/jex342>
4. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention*. 2021;16(13):1049-1069. [https://doi.org/10.4244/EIJY20M07\\_01](https://doi.org/10.4244/EIJY20M07_01)
5. Jerónimo A, Travieso A, Paredes-Vázquez JG et al. Comprehensive assessment of myocardial ischemia mechanisms in the catheterization laboratory: design and rationale of the Advanced Invasive Diagnosis Strategy for patients with stable coronary syndromes undergoing coronary angiography—the AID-ANGIO study. *Cardiovasc Revasc Med*. 2023;53:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2023.03.007>
6. Dansk Cardiologisk Selskab. Kronisk koronart syndrom. <https://www.cardio.dk/ihs> (21. apr 2025)
7. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11):3183-93. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.11.3183>
8. Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1101-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf513>
9. Feenstra RGT, Boerhout CKM, Woudstra J et al. Presence of coronary endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(8):e012017. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012017>
10. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>
11. Jerónimo A, Paredes-Vázquez JG, Travieso A et al. Comprehensive diagnosis in chronic coronary syndromes combining angiography and intracoronary testing: the AID-ANGIO study. *EuroIntervention*. 2025;21(1):35-45. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-24-00499>
12. Proulx LAB, Jerónimo A, Vázquez JGP et al. TCT-778 Sex-based differences in the causes of myocardial ischemia in patients with chronic coronary syndromes undergoing angiography: insights from the AID Angio Study. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(18\_Suppl). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.09.929>
13. Konst RE, Elias-Smale SE, Lier A et al. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(6):657-659. <https://doi.org/10.1177/2047487318814298>
14. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39(10):840-849. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721>
15. Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N et al. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2024;18:17539447241230400. <https://doi.org/10.1177/17539447241230400>

16. Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C et al. Ischemia with no obstructive arteries (INOCA): a review of the prevalence, diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(1):101420. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101420>
17. Odanovi& N, Schwann AN, Zhang Z et al. Long-term outcomes of ischaemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2024;11(2):e002852. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2024-002852>
18. Winther S, Rasmussen LD, Karim SR et al. Myocardial perfusion imaging with PET: a head-to-head comparison of 82Rubidium versus 15O-water tracers using invasive coronary measurements as reference. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2025;18(6):e017479. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.124.017479>
19. Everaars H, de Waad GA, Driessen RS et al. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(20):2044-2054. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.011>
20. Demir OM, Boerhout CKM, de Waard GA et al. Comparison of Doppler flow velocity and thermodilution derived indexes of coronary physiology. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(10):1060-1070. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.03.015>
21. Gallinoro E, Bertolone DT, Fernandez-Peregrina E et al. Reproducibility of bolus versus continuous thermodilution for assessment of coronary microvascular function in patients with ANOCA. *EuroIntervention.* 2023;19(2):e155-e166. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00772>
22. Feenstra RGT, Seitz A, Boerhout CKM et al. Reference values for intracoronary Doppler flow velocity-derived hyperaemic microvascular resistance index. *Int J Cardiol.* 2023;371:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.054>
23. Crooijmans C, Jansen TPJ, Meeder JG et al. Angina severity and symptom improvement are associated with diagnostic acetylcholine provocation dose in vasospastic angina. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(2):e037913. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.037913>
24. Ford TJ, Stanley B, Good R et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2841-2855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
25. Sidik NP, Stanley B, Sykes R et al. Invasive endotyping in patients with angina and no obstructive coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2024;149(1):7-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064751>
26. Ford TJ, Berry C. How to diagnose and manage angina without obstructive coronary artery disease: lessons from the British Heart Foundation CorMicA trial. *Interv Cardiol.* 2019;14(2):76-82. <https://doi.org/10.15420/icr.2019.04.R1>
27. Russo G, Di Franco A, Lamendola P et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(3):229-34. <https://doi.org/10.1007/s10557-013-6439-z>
28. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2011;162(4):678-84. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.011>
29. Hammond-Haley M, Chiew K, Ahmed-Jushuf F et al. A systematic review of enrolment criteria and treatment efficacy for microvascular angina. *EuroIntervention.* 2025;21(1):46-57. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-24-00404>