

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210028

# Kronisk koronart syndrom

Tine Glavind Bülow Pedersen<sup>1</sup>, Jens Sundbøll<sup>2, 3</sup>, Søren Warberg Becker<sup>2</sup>, Erik Lerkevang Grove<sup>1, 3</sup>, Christian Juhl Terkelsen<sup>1, 3</sup> & Kasper Pryds<sup>2, 3</sup>

1) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 2) Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg, 3) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V01210028

### HOVEDBUDSKABER

- Kronisk koronart syndrom (KKS) er ny betegnelse for stabil koronarsygdom.
- Behov for udredning beror på den kliniske sandsynlighed for KKS.
- Hos hovedparten af patienter med mistænkt KKS anbefales hjerte-CT eller noninvasiv funktionel billedmodalitet som indledende test i udredningen.

Myokardieiskæmi opstår ved ubalance mellem myokardiets ilttilførsel og -behov og kan medføre symptomer, irreversibel myokardieskade og tab af funktion. Iskæmisk hjertesygdom (IHS) er ofte forårsaget af obstruerende aterosklerose i koronararterierne [1] og mindre hyppigt af mikrovaskulær sygdom eller koronarspasme. Myokardieiskæmi kan endvidere opstå sekundært til anden kardiovaskulær sygdom.

I 2019 blev den europæiske behandlingsvejledning fra 2013 opdateret. Her blev kronisk koronart syndrom (KKS) introduceret som ny betegnelse for stabil koronarsygdom [2]. Opdateringerne blev i 2020 indarbejdet i den danske nationale behandlingsvejledning med enkelte forbehold [3]. Den nationale behandlingsvejledning opdateres årligt [4].

Vi ønsker med denne artikel at belyse udredning, behandling og sekundær forebyggelse af patienter med KKS.

### FOREKOMST

Forekomsten af KKS er ikke sikkert kendt, idet KKS er en ny klinisk sygdomsentitet med fokus på symptomer snarere end på dokumenteret aterosklerose i koronararterierne [2]. IHS er den tilgrundliggende sygdom, som giver anledning til KKS. De seneste ti år er den årlige incidens af IHS for hhv. mænd og kvinder faldet med 17% og 36% til ca. 11.000 og 6.000 [5]. I samme periode er dødeligheden faldet markant med 43% og 58% til hhv. ca. 2.100 for mænd og 1.400 for kvinder. Prævalensen er steget med ca. 24% for både mænd og kvinder til hhv. 103.000 og 63.000 [5].

### SYMPTOMER

Symptomer på KKS varierer, men kardinalsymptomet er angina pectoris (Tabel 1). Tærsklen for angina pectoris er typisk lavere om morgenen, efter måltider og i kulde. Canadian Cardiovascular Society klasse I-IV benyttes til at beskrive, ved hvilket aktivitetsniveau angina pectoris forekommer og dermed sværhedsgraden af typisk

angina pectoris. Dyspnø kan optræde samtidig med angina pectoris, men kan også være eneste symptom på KKS (anginaækvivalent). Epigastrielt ubehag, træthed og kvalme kan også være tegn på KKS [2, 4]. KKS kan også primært manifestere sig som kronisk hjertesvigt. Et stort antal personer har asymptomatisk IHS.

**TABEL 1** Klassifikation af angina pectoris.

### *Kriterier*

Trykkende ubehag i brystet med udstråling til hals, kæbe, skulder eller arm

Provokeres af fysisk aktivitet, emotionel påvirkning eller kulde

Svinder ved hvile eller brug af nitroglycerin

### *Type*

Typisk angina pectoris: opfylder alle 3 kriterier

Atypisk angina pectoris: opfylder 2 af kriterierne

Uspecifikke bryst smerter: opfylder 0-1 af kriterierne

## UDREDNING OG DIAGNOSTIK

Grundprincippet i udredningen af KKS er en detaljeret anamnese med vægt på symptomer, risikofaktorer (alder, køn, familiær disposition, dyslipidæmi, diabetes, hypertension, rygning mv.) og komorbiditet. Anamnesen suppleres med objektiv undersøgelse og paraklinik. Der undersøges bl.a. for diabetes, renal dysfunktion, dyslipidæmi og anæmi, da disse sygdomme er risikofaktorer for KKS og/eller har betydning for prognose og behandlingsstrategi [2]. Hvile-ekg er obligat i udredningen. Her fokuseres på tegn på myokardieiskæmi: ST-segment eller T-taksdeviationer, patologisk Q-tak eller rytmeforstyrrelser. Ekkokardiografi bør indgå tidligt i udredningsforløbet mhp. vurdering af hjertets struktur og funktion. Påvisning af fokal systolisk dysfunktion taler for myokardieiskæmi [6]. Derudover kan der påvises konkurrerende årsager og strukturelle forhold af betydning for den videre behandling (hjertesvigt, hjerteklapsygdom, pulmonal hypertension mv.). Lungefunktionsundersøgelse og røntgenoptagelse af thorax kan være relevant i differentialdiagnostisk øjemed, især blandt patienter hvor det overvejende symptom er dyspnø. Supplerende måling af D-dimerniveau kan anvendes til vurdering af mulig lungeemboli. Normalt D-dimerniveau udelukker dog ikke kronisk tromboembolisk sygdom.

Den kliniske sandsynlighed (KS) for KKS kan bestemmes ud fra alder, køn, symptomer og risikofaktorer (Figur 1). Den samlede KS for KKS beror endvidere på tilstedeværelse af forandringer på hvile-ekg, fokal systolisk dysfunktion ved ekkokardiografi og eventuelt vurdering af omfanget af kalk i koronararterierne (koronar calciumscore) bedømt ved hjerte-CT. Dog udelukker en calciumscore på 0 ikke betydende koronararteriesygdom, som kan være forårsaget af ikkekalcificerede aterosklerotiske læsioner [7].

**FIGUR 1** Klinisk sandsynlighed for kronisk koronar syndrom (værdierne er procentsatser).

Risikofaktorer <sup>a</sup>	Typisk angina						Atypisk angina/dyspnø						Uspecifikke brystmerter					
	Kvinde			Mand			Kvinde			Mand			Kvinde			Mand		
	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5
30-39 år	2	5	10	9	14	22	0	1	3	2	4	8	0	1	2	1	2	5
40-49 år	4	7	12	14	20	27	1	2	5	3	6	12	1	1	3	2	4	8
50-59 år	6	10	15	21	27	33	2	3	7	6	11	17	1	2	5	4	7	12
60-69 år	10	14	19	32	35	39	3	6	11	12	17	25	2	4	7	8	12	17
70-80 år	16	19	23	44	44	45	6	10	16	22	27	34	4	7	11	15	19	24

a) Familær disposition, dyslipidæmi, diabetes, hypertension og rygning.

## NONINVASIVE ISKÆMIUNDERSØGELSER

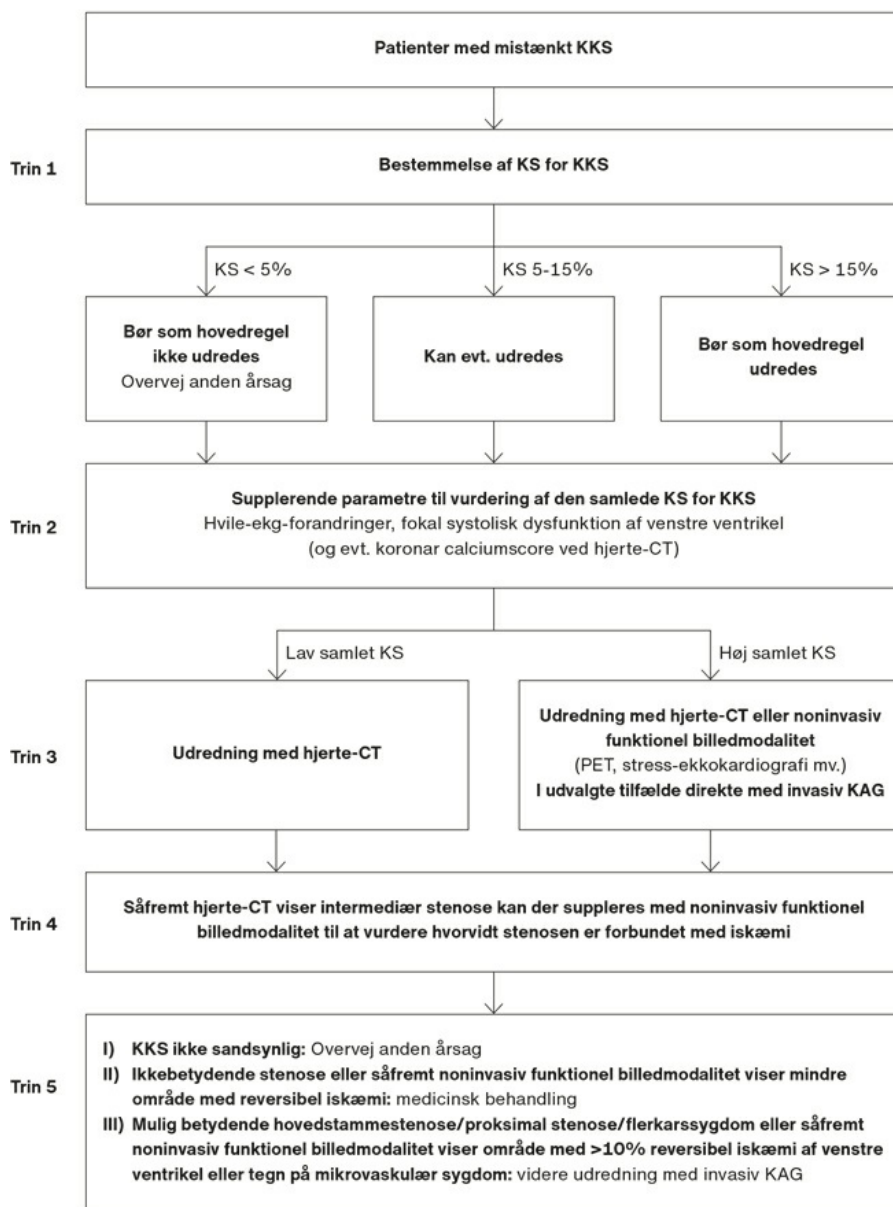
Udredning med noninvasiv billedmodalitet afhænger af KS (Figur 2). Man bør tidligt i forløbet forholde sig til, hvorvidt revaskularisering er mulig og ønsket. Hos patienter, hvor revaskularisering ikke er indiceret, bør udredningsprogrammet begrænses.

De nye behandlingsvejledninger bevæger sig mod større brug af noninvasive billedmodaliteter til diagnosticeringen af KKS [2, 4, 8]. Valg af undersøgelsesmodalitet beror på KS, patientkarakteristika (vægt, arytmi, nyre-lunge-forhold) samt lokal tilgængelighed og erfaring med noninvasiv billedmodalitet. Førstevalg for patienter med lav KS er hjerte-CT, hvorimod patienter med høj KS kan undersøges med hjerte-CT eller noninvasiv funktionel billedmodalitet f.eks. myokardiescintigrafi, PET-skanning, perfusions-MR-skanning, stress-ekkokardiografi eller fraktionel flowreserve-CT [8, 9]. Et nyligt publiceret dansk studie har vist, at implementeringen af hjerte-CT som førstevalgs diagnostisk strategi er forbundet med mere hensigtsmæssig brug af koronarangiografi (KAG) og koronar revaskularisende behandling [10]. Såfremt nonkontrast-hjerte-CT viser udtalt calcifikation med meget høj calciumscore, kan efterfølgende kontrastundersøgelse eventuelt undlades, og næste udredningsmodalitet vil være en noninvasiv funktionstest eller eventuelt KAG. Patienter med kendt IHS undersøges med enten noninvasiv funktionstest eller KAG, mens udvalgte patienter med meget høj KS kan henvises direkte til KAG.

Da sensitiviteten og specificiteten er lavere end ved billeddiagnostiske modaliteter, understreges det i den nye danske behandlingsvejledning, at arbejdstest ikke længere bør anvendes til iskæmiudredning ved mistanke om KKS [11]. Arbejdstest kan overvejes som supplerende undersøgelse hos udvalgte patienter, da den kan bidrage med vigtig information ift. symptomatologi, arbejdssevne, anstrengelsesudløst arytmi, blodtryksfald og prognose [2, 4].

Såfremt hjerte-CT viser tegn på betydende hovedstammestenoze, proksimal svær stenose ( $\geq 90\%$ ) eller betydende flerkarssygdom, bør patienten henvises direkte til KAG. Hvis hjerte-CT viser intermediær stenose, kan patienten potentielt have gavn af revaskularisering. Til vurdering heraf kan foretages noninvasiv funktionstest.

**FIGUR 2** Vejledende flow chart, der kan benyttes som redskab i den diagnostiske udredning af patienter med mistænkt kronisk koronar syndrom. Den for patienten mentale betydning af diagnostisk afklaring bør også indgå i overvejelserne om til- eller fravalg af udredning hos patienter med lav klinisk sandsynlighed for kronisk koronar syndrom. Der henvises til teksten for mere dybdegående forklaring.



KAG = koronarangiografi; KKS = kronisk koronar syndrom; KS = klinisk sandsynlighed.

## INVASIV ISKÆMIUNDERSØGELSE

KAG er effektiv til vurdering af behandlingskrævende stenoser, men bør ikke anvendes som screening grundet risiko for komplikationer. Stenoser  $\geq 90\%$  medfører oftest iskæmi, dvs. at de er signifikante, mens der ved stenoser 50-90% bør foretages intrakoronar trykmåling for at vurdere, hvorvidt stenosen er forbundet med iskæmi [12, 13].

## BEHANDLING

Behandlingen af patienter med KKS omfatter behandling af modificerbare risikofaktorer, antianginøse og antitrombotiske farmaka samt koronar revaskularisering. For at opnå behandlingsmålene bør der sættes realistiske forventninger, hvor der tages hensyn til patientens psykiske og fysiske formåen. For at lykkes med at implementere livsstilsændringerne, er det vigtigt at inddrage patienten i vigtigheden af nye tiltag.

## LIVSSTIL OG KARDIOVASKULÆRE RISIKOFAKTORER

Patienter med KKS opfordres til hjertesund livsstil i form af rygestop, vægttab, sund diæt og motion for at reducere risikoen for progression af IHS. Den relative risikoreduktion af statinbehandling på mortaliteten hos patienter med KKS er op til 50% med størst effekt hos ældre patienter [14]. Den prognostiske effekt af statinbehandling er proportional med graden af lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterolreduktion [15]. Det anbefales, at alle patienter initierer behandling med statiner tilstræbende LDL-kolesterolkoncentration  $< 1,4$  mmol/l dog mindst 50% reduktion af udgangsværdien ved LDL i intervallet 1,8-3,6 mmol/l. Ved utilstrækkelig effekt suppleres statinbehandling med ezetimib, hvorefter en anionbytter eller proprotein-konvertase-subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)-hæmmer kan overvejes. Det anbefales, at der initieres behandling med angiotensinkonvertende enzym (ACE)-hæmmer hos patienter med samtidig hypertension, diabetes, apopleksi, perifer arteriesygdom eller hjertesvigt. Hos patienter med type 2-diabetes bør behandling med en natrium-glukose-kotransporter-2 (SGLT-2)-hæmmer eller glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist overvejes som tillæg til konventionel metforminbehandling, da disse har vist at reducere den kardiovaskulære risiko samt mortalitet. Såfremt patienten samtidig har hjertesvigt bør der vælges en SGLT-2-hæmmer [16, 17]. Behandling med en betablokker anbefales initieret ved tidligere akut myokardieinfarkt eller hjertesvigt og bør overvejes efter koronar bypassoperation (CABG). Personer  $> 65$  år med KKS bør tilbydes influenzavaccination.

## ANTIANGINØS BEHANDLING

Ved antianginøs behandling tilstræbes symptomlindring ved at mindske hjertets iltforbrug og/eller øge ilttilførslen. Betablokkere og calciumantagonister er førstevalg, og den bedst dokumenterede effekt opnås ved kombination af disse. Ved utilstrækkelig effekt kan behandling med langtidsvirkende nitrater, ivabradin eller nicorandil forsøges. Patienter med hjertesvigt bør ikke behandles med calciumantagonister med negativ inotrop effekt. Konkurrerende tilstande som anæmi, hypoksæmi, arytmier eller thyroideasygdom behandles.

## ANTITROMBOTISK BEHANDLING

I **Tabel 2** opsummeres de nationale behandlingsvejledninger for antitrombotisk behandling ved KKS. Valget af antitrombotisk behandling bør altid baseres på en afvejning af risiko for trombose ift. blødning. Alle patienter uden indikation for antikoagulationsbehandling behandles med acetylsalicylsyre livslangt, medmindre der er kontraindikationer. Den relative risikoreduktion af mortalitet ved behandling med acetylsalicylsyre hos patienter med KKS er ca. 13% [18]. Den antitrombotiske behandling efter perkutan koronarintervention (PCI) individualiseres og fastsættes som udgangspunkt af PCI-operatøren. Ved tvivl eller behov for pausering/afvigelser bør der drøftes med specialist. For alle patienter skal risikoen for gastrointestinal blødning vurderes, og ved forhøjet risiko bør en protonpump hæmmer tillægges.

**TABEL 2** Tabellen angiver den vejledende antitrombotiske behandling for patienter med kronisk koronar syndrom. Den antitrombotiske behandling bør fastlægges for den enkelte patient baseret på afvejning af risiko for trombose ift. blødning. Ved tvivl eller behov for afvigelser bør der drøftes med specialist. Behandlingsvejledningen opdateres årligt på [www.nbv.cardio.dk/ihs](http://www.nbv.cardio.dk/ihs) [4].

Patientkarakteristika	Medicin	Dosis	Behandlingsvarighed
Patienter i sinusrytme	ASA <sup>a</sup>	75 mg × 1	Livslang
Patienter i sinusrytme med særligt høj iskæmisk risiko <sup>b</sup> og normal/lav blødningsrisiko	ASA	75 mg × 1	Livslang
	Rivaroxaban <sup>c</sup>	2,5 mg × 2	
Patienter i sinusrytme behandlet med PCI	ASA <sup>a</sup>	75 mg × 1	Livslang
	Clopidogrel <sup>d</sup>	75 mg × 1	6 mdr.
Patienter med AFLI/AFLA, mekanisk hjerteklap, VTE eller anden indikation for AK-behandling	NOAK/VKA <sup>e</sup>	-/- <sup>f</sup>	Oftest livslang <sup>g</sup>
	ASA <sup>h</sup>	75 mg × 1	7 dage/1 md. <sup>j</sup>
	Clopidogrel	75 mg × 1	6 mdr.
Patienter med AFLI/AFLA, mekanisk hjerteklap, VTE eller anden indikation for AK-behandling behandlet med PCI	NOAK/VKA <sup>e</sup>	-/- <sup>f,i</sup>	Oftest livslang <sup>g</sup>
	ASA/clopidogrel	75 mg × 1	6 mdr.
Patienter med AFLI/AFLA, mekanisk hjerteklap, VTE eller anden indikation for AK-behandling behandlet med CABG	NOAK/VKA <sup>e</sup>	-/- <sup>f,i</sup>	Oftest livslang <sup>g</sup>

AK = antikoagulant; ADP = adenosindifosfat; ASA = acetylsalicylsyre; AFLA = atrieflagren; AFLI = atrieflimren; CABG = koronar bypassoperation; INR = international normaliseret ratio; KKS = kronisk koronar syndrom; NOAK = non-vitamin K-antagonist orale antikoagulantia; PCI = perkutan koronar intervention; VKA = vitamin K-antagonist; VTE = venøs tromboemboli.

a) Ved kontraindikation kan clopidogrel anvendes.

b) Patienter med længerevarende KKS og risikofaktorer som diabetes, perifer arteriesygdom eller tidligere akut myokardieinfarkt.

c) Tillæg af rivaroxaban bør konfereres med speciallæge i kardiologi og tidsperspektiv bør drøftes.

d) I særlige tilfælde kan prasugrel eller ticagrelor anvendes, ligesom behandlingen kan forlænges hos udvalgte patienter med tidligere akut koronar syndrom.

e) Hos patienter med indikation for enten NOAK eller VKA bør NOAK foretrækkes pga. lavere risiko for blødning; ved forhøjet risiko for gastrointestinal blødning bør apixaban vælges; patienter med mekanisk hjerteklap, moderat-svær mitralstenose eller svær nyreinsufficiens behandles med VKA da NOAK er kontraindiceret.

f) Dosering af NOAK afhænger af valgte præparat og de generelle kriterier for dosisreduktion ([nbv.cardio.dk/ak](http://nbv.cardio.dk/ak)) mens dosering af VKA afhænger af INR.

g) Varighed afhænger af indikationen for AK-behandling.

h) Kan undlades ved høj blødningsrisiko.

i) INR bør ligge lavt i niveau (2,0-2,5), så længe VKA-behandling kombineres med ASA eller ADP-receptorblokker undtagen hos patienter med mitralklapprotese eller mitralstenose med AFLI/AFLA (2,5-3,5).

j) Varigheden beror på en afvejning af risiko for blødning og iskæmiske komplikationer.

## REVASKULARISERENDE BEHANDLING

Koronar revaskularisering kan have både symptomatisk og prognostisk effekt. Som hovedregel anbefales revaskularisering af prognostiske årsager ved signifikant hovedstammestenoze eller proksimalt i venstre forreste nedadgående koronararterie, betydende trekarssygdom eller ved > 10% reversibel iskæmi af venstre ventrikel. I øvrige tilfælde, hvor der ved angiografi eller intrakoronar trykmåling findes signifikante, men ikkeprognostiske betydende stenoser, tilbydes PCI-behandling på symptomatisk indikation, såfremt patienten fortsat er symptomatisk trods optimal medicinsk behandling. Hvorvidt patienten bør behandles med CABG eller PCI beror på en individuel vurdering, hvor der tages højde for den enkelte patients koronarpatologi, komorbiditet og præferencer samt risikoen for komplikationer [19].

Hos patienter med svær refraktær angina pectoris, hvor der ikke er yderligere mulighed for revaskularisering, kan forsøg med enhanced external counterpulsation, koronarsinuskonstriktion eller rygmærvsstimulation overvejes som symptomatisk behandling i særligt udvalgte tilfælde [2].

## PROGNOSE

Prognosen for patienter med KKS er forbedret betydeligt de seneste årtier [5, 20]. Tilstande som diabetes, nyresygdom, hjertesvigt, involvering af flere koronararterier, tidligere akut myokardieinfarkt eller apopleksi er forbundet med en dårligere prognose. Endvidere har patienter med lavt uddannelsesniveau en ringere prognose med forhøjet mortalitet [5, 20]. Årsagen hertil er sandsynligvis mindre modtagelighed for information om

forebyggelse og behandling [20]. Fokus på at identificere og optimere behandlingen af højrisikopatienter kan formentlig bedre prognosen [21].

## KONKLUSION

KKS er ny betegnelse for stabil koronarsygdom. Behov for udredning beror på KS for KKS. Valg og varighed af antitrombotisk behandling, især efter koronar revaskularisering, individualiseres i højere grad end tidligere.

**Korrespondance** Kasper Pryds. E-mail: [kpryds@clin.au.dk](mailto:kpryds@clin.au.dk)

**Antaget** 2. juni 2021

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 8. november 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V01210028

## SUMMARY

### Chronic coronary syndrome

Tine Glavind Bülow Pedersen, Jens Sundbøll, Søren Warberg Becker, Erik Lerkevang Grove, Christian Juhl Terkelsen & Kasper Pryds

Ugeskr Læger 2021;183:V01210028

In the 2019 European Society of Cardiology guidelines, chronic coronary syndrome (CCS) was introduced as a new term for stable coronary artery disease. Diagnosis, treatment and prevention of CCS have undergone major changes. In the diagnostic management of CCS, there is increased focus on non-invasive imaging modalities, including coronary CT angiography. Based on the risk of thrombosis and bleeding, choice and duration of antithrombotic treatment should be individualised, especially following coronary revascularisation.

## REFERENCER

1. Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. *Heart* 2020;106:387-98.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;41:407-77.
3. Fuchs A, Aagaard C, Grove EL et al. Dansk Cardiologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledning: Kap. 3, Kronisk iskæmisk hjertesygdom. 2020 [www.nbv.cardio.dk/ihs](http://www.nbv.cardio.dk/ihs) (15. apr 2021).
4. Fuchs A, Aagaard C, Grove EL et al. Dansk Cardiologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledning: Kap. 3, Kronisk iskæmisk hjertesygdom. 2021 [www.nbv.cardio.dk/ihs](http://www.nbv.cardio.dk/ihs) (8. jun 2021).
5. Hjerteforeningen. Hjertetal. [www.hjertetal.dk](http://www.hjertetal.dk) (15. apr 2021).
6. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL et al. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-7.
7. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ et al. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2533-40.

8. Fuchs A, Bøttcher M, Kristensen LD et al. Hjerte-CT. *Ugeskr Læger* 2020;182:V12190679.
9. Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, et al. Coronary CT angiographic and flow reserve-guided management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2123-34.
10. Nissen L, Winther S, Schmidt M et al. Implementation of coronary computed tomography angiography as nationally recommended first-line test in patients with suspected chronic coronary syndrome: impact on the use of invasive coronary angiography and revascularization. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging* 2020;21:1353-62.
11. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322-30.
12. van Belle E, Rioufol G, Pouillot C et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014;129:173-85.
13. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM et al. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:824-33.
14. Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1777-85.
15. Baigent C, Blackwell L, Emberson J 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;376:1670-81.
16. Funck KL, Knudsen JS, Hansen TK et al. Real-world use of cardioprotective glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a Danish nationwide cohort study, 2012 to 2019. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:520-9.
17. Bøtker HE, Gustafsson I, Egstrup K et al. Dansk Cardiologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledning: Kap. 26, Diabetes og hjertesygdom. 2020 <https://nbv.cardio.dk/diabetes> (15. apr 2021).
18. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:43-9.
19. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018;40:87-165.
20. Haunsø S, Vad OB, Amtorp O. Dramatisk fald i hjertedødelighed i Danmark fra 1970 til 2015. *Ugeskr Læger* 2020;182:V02200113.
21. Fox KAA, Metra M, Morais J et al. The myth of 'stable' coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:9-21.