
Invasiv versus konservativ behandling av kronisk kranskärlssjukdom

MIKKO SYVÄNNE

Vilken roll spelar invasiva ingrepp (angioplastik (PCI) och bypassoperation) vid modern behandling av kronisk kranskärlssjukdom? Det råder enighet om att livsstilsinterventioner och prognosförbättrande läkemedelsbehandling (statiner och andra lipidsänkande läkemedel, antitrombotisk behandling, ofta ACE-hämmare) alltid är en del av behandlingen av kranskärlssjukdom. Fram till nyligen har det också ansetts nödvändigt att behandla alla betydande förträngningar som orsakar utbredd ischemi invasivt, oavsett symtom. Nya forskningsrön utmanar tanken att "enbart" läkemedelsbehandling på något sätt skulle vara bristfällig. Nyligen bekräftade studien ISCHEMIA att god konservativ behandling ger ett lika gynnsamt resultat som en kombination av läkemedelsbehandling och invasiv behandling, när de irreversibla händelserna död och hjärtinfarkt används som kriterier. Symtomen fås också väl under kontroll – särskilt om de initialt är milda – när initial läkemedelsbehandling senare kompletteras med invasiv behandling hos de 20–40 procent av patienterna som behöver det. Vid de allvarligaste formerna av kranskärlssjukdom (förträngning av huvudgrenen i vänster kransartär och flerkärlssjukdom med skadad vänster kammare) förbättrar invasiv behandling dock prognosen. Så dessa fall måste upptäckas vid diagnostiken. Det har också framförts att nyttan av PCI skulle basera sig på enbart placeboeffekt. Naturligtvis behöver och bör inte pendeln svänga så kraftigt. När symtomen är typiska och avsevärt försämrar livskvaliteten kan läkemedelsbehandling och en invasiv approach tillämpas parallellt. I lindrigare fall är det säkert att inleda med läkemedelsbehandling och reservera invasiva undersökningar och behandlingar för patienter som utgående från symtomen behöver dem.

Den första bypassoperationen i Finland gjordes för drygt 50 år sedan. Världens första koronarangioplastik på människa utfördes 1977, och metoden infördes snart därefter också i Finland. Teknikerna för de båda invasiva behandlingarna har sedan dess utvecklats avsevärt med avseende på både hur väl de lyckas och hur säkra de är. Invasiv behandling kan erbjudas alla som behöver den, nästan oavsett ålder och övriga sjukdomar.

Också den konservativa behandlingen av kranskärlssjukdom har utvecklats. Betablock-

erare, nitrater och kalciumkanalblockerare kan effektivt lindra symtomen. Hälsosam livsstil, acetylsalicylsyra, statiner och andra lipidläkemedel, ACE-hämmare och andra behandlingar för högt blodtryck samt nyare diabetesläkemedel förbättrar prognosen för patienter med kranskärlssjukdom med upp till 80 procent (1).

Invasiv behandling lindrar utan tvekan angina pectorissymtom, ofta så mycket att de försvinner helt. Men om symtomen är måttligt kontrollerade: Bör man gå vidare med invasiv bedömning och behandling för att förbättra prognosen? Denna artikel begränsar sig till den kroniska – tidigare kallad stabila – formen av kranskärlssjukdom. Den akuta formen av sjukdomen (akut koronart syndrom) behandlas på annan plats i detta nummer (Lindroos). Jag tar inte heller upp valet av invasiv behandling, bypassoperation eller ballongvidgning.

SKRIBENTEN

Mikko Syväanne, MKD, Specialist i inre medicin och kardiologi, docent i inre medicin, professor h.c. Suomen Terveystalo, Eira läkarstation

Rekommendationen från 2018

De europeiska hjärtorganisationernas rekommendation för revaskularisering vid kronisk kranskärlssjukdom (2) presenteras i tabell 1. Redan ovan konstateras det att signifikanta symtom och lämplig anatomi för ett ingrepp är klara indikationer. Men vad förutsäger prognosen oavsett symtom?

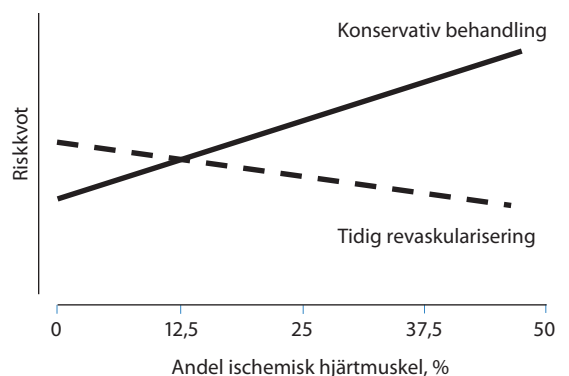
Förträngningar i huvudstammen av vänstra kransartären och i basen av den främre nedåttigande grenen (LAD) är väletablerade indikationer för invasiv behandling. Evidensen från randomiserade studier är visserligen från 1970- och 1980-talen (3) och inga prognostiska jämförelser med modern konservativ behandling har gjorts.

Kranskärslssjukdom med förträngningar i flera kärl i kombination med minskad kontraktil kraft i vänster kammare är ett tillstånd, där invasiv behandling med avseende på prognosen överträffar också modern läkemedelsbehandling (4).

Varför ska man behandla ischemi?

Den europeiska behandlingsrekommendationen (2) ger starkt stöd (klass I), men utgående från mindre stark evidens (evidensgrad B), för invasiv behandling oavsett symtom om utbredd myokardischemi kan påvisas objektivt. I data från nästan 14 000 patienter uppskattades andelen ischemisk hjärtmuskel i vänster kammare med en isotopmetod. Om denna andel

var större än 15 procent, hade de som behandlades med bypassoperation eller ballongvidgning lägre dödsrisk än de som behandlades med konservativ behandling. En ischemiandel på mindre än tio procent förutsäger däremot att konservativ behandling är det bästa alternativet (5) (figur 1). Studien var dock en icke-randomiserad observationsstudie, vilket oundvikligen gör att eventuella felkällor kan ha påverkat resultatet. Enligt behandlingsrekommendationer och behandlingspraxis har en ischemiandel på över tio procent hittills varit en etablerad indikation för ingrepp.



Figur 1. Risk för dödsfall som funktion av andelen ischemisk hjärtmuskel. När andelen ischemi överstiger cirka tio procent verkar prognosen förbättras mer av revaskularisering än av konservativ behandling. Vid lindrigare ischemi eller om ischemi inte kan påvisas är risken lägre med konservativ behandling. Bearbetad efter referens 5. Resultatets praktiska betydelse kommenteras i texten.

Tabell 1. Europeisk behandlingsrekommendation 2018 för revaskularisering av hjärtmuskeln (2). Se texten angående forskningsevidens som har framkommit sedan rekommendationen publicerades, särskilt gällande indikationen ischemi. LAD, vänstra kransartären främre nedåttigande gren; LVEF, vänstra kammarens ejektionsfraktion; FFR, fractional flow reserve, invasiv bedömning av förträngningens signifikans.

Målet med behandlingen	Kranskärslssjukdomens svårighetsgrad	Rekommendationsgrad	Evidensgrad
För att förbättra prognosen	Basal förträngning i vänster kransartär > 50 %	I	A
	Basal förträngning i LAD > 50 %	I	A
	2–3 kärslssjukdom och försämrad vänsterkammarfunktion (LVEF ≤ 35 %)	I	A
	Omfattande ischemi (> 10 % av vänster kammare) eller avvikande invasiv FFR	I	B
	Förträngning i den enda fungerande kransartären > 50 %	I	C
För att lindra symtomen	Signifikant kransartärsförträngning och aktivitetsförhindrande angina pectoris eller liknande symtom, när svaret på optimerad läkemedelsbehandling är otillräckligt	I	A

Objektivt belägg för ischemi kan också erhållas invasivt genom undersökning med tryckledare i samband med angiografi. En trycksensor appliceras på den distala sidan av förträngningen, och en annan sensor mäter trycket i aorta. Maximal vasodilatation åstadkoms med adenosin, och utgående från tryckskillnaden beräknas flödesreserven (fractional flow reserve, FFR) eller motsvarande storhet som återspeglar ischemi.

Ett litet FFR-värde som visar på djupare ischemi förutsäger nytta av invasiva ingrepp på samma sätt som isotopmetoden: vid lindrig eller ingen ischemi alls är konservativ behandling gynnsammare (6). Också detta resultat har erhållits med icke-randomiserat material. Dessutom användes ett sammansatt resultatmått (major adverse cardiac events, MACE) som mått på prognostisk nytta, där mer än hälften av komponenterna var revaskulariseringsprocedurer som visade sig vara nödvändiga under uppföljningen. Revaskularisering motverkade alltså behovet av revaskularisering. Till denna fråga återkommer vi senare.

Eller ska man?

Studien COURAGE (7) omfattade fler än 2 000 patienter med stabil symtomatisk angina pectoris, övertygande belägg på myokardischemi och signifikant kranskärslssjukdom på basis av angiografi. Alla patienter fick optimal livsstils- och läkemedelsbehandling (optimal medical therapy, OMT). Försökspersonerna randomiserades till fortsatt läkemedelsbehandling utan invasiv procedur eller till perkutan koronarangioplastik (percutaneous coronary intervention, PCI).

Vid en genomsnittlig uppföljning på 4,6 år var andelen patienter som avled eller hade hjärtinfarkt 19 procent i PCI-gruppen och 18,5 procent i gruppen med läkemedelsbehandling. Den uppenbara slutsatsen var att PCI-ingrepp som gjordes utöver god läkemedelsbehandling inte förlängde livet eller förhindrade hjärtinfarkter.

Resultatet överensstämmer med det man vet om att kranskärslssjukdom är en generaliserad sjukdom i hela kranskärssystemet och att den samlade utvecklingen av sjukdomen inte påverkas av ett ingrepp i ett högst några centimeter långt kärlsegment. Både fatala och icke-fatala hjärtinfarkter är i själva verket oftast resultatet av att en dittills asymtomatisk aterosklerotisk plack rupturerar och det bildas ett koagel vid bristningsstället.

Bristen på prognostisk nytta av PCI bekräftades av uppföljningen av data från COURAGE som sträckte sig som längst till 15 år (8).

En begränsning i COURAGE är att läkemedelsstenter ännu inte var i allmän användning vid tiden för studien. Alla kandidater för studien genomgick kranskärslsröntgen före randomiseringen, vilket kan ha eliminerat de patienter från studien som hade haft mest nytta av PCI.

Studien FAME 2 (9) omfattade knappt 900 patienter med kranskärslssjukdom i 1–3 kärl som lämpade sig för PCI och stabila symtom. Symtomen var mestadels milda eller måttliga. Försökspersonerna randomiserades till enbart OMT-behandling eller dessutom PCI, där alla förträngningar som utgående från FFR krävde behandling behandlades med andra generations läkemedelsstenter. En tredje grupp var de som inte krävde FFR-baserad invasiv terapi (registergrupp, OMT-behandling).

Studiens primära resultatmått var dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt eller oplanerad sjukhusbehandling och akut revaskularisering inom två år. Studien avslutades i förtid när en statistiskt signifikant skillnad uppnåddes för den primära slutpunkten, nämligen åtta procent i PCI-gruppen och tjugo procent i den konservativa gruppen. Denna skillnad förklarades dock helt och hållet av behovet av akuta revaskulariseringar (4 mot 16 procent). Det fanns inga skillnader mellan grupperna beträffande dödsfall (1,3 mot 1,8 procent) eller hjärtinfarkt (5,8 mot 6,8 procent).

Även om det primära resultatet av FAME 2 har ansetts stödja FFR-baserad PCI-behandling, kan man – som redan nämnts ovan – fråga sig hur relevant det är att motverka behovet av PCI med PCI när majoriteten ändå inte behöver ingreppet.

PCI – placebo?

Studien ORBITA (10), som jämförde PCI med ”placebo-PCI”, lyfte fram en intressant aspekt i diskussionen. Studien omfattade 200 patienter med kranskärslssjukdom med rätt milda symtom och förträngning i ett kärl konstaterad med angiografi. Vid ingreppet sederades patienterna och hörselintryck från ingreppet blockerades med hörlurar. I den aktiva gruppen utfördes PCI på sedvanligt sätt. I kontrollgruppen hölls patienterna sederade under placeboingreppet, som pågick minst 15 minuter tills katetern avlägsnades. Patienterna och den uppföljande personalen var blindade med avseende på procedurens riktiga natur.

Efter sex veckors uppföljning gjordes ett arbetsprov som utgjorde studiens huvudresultat och där inga skillnader sågs mellan grupperna. Det fanns inte heller någon statistiskt signifikant skillnad i symtom, även om det fanns fler numeriskt asymtomatiska eller nästan asymtomatiska i PCI-gruppen. I PCI-gruppen observerades objektivt sett mindre ischemi med isotopmetoden.

För en kliniker är det varken nytt eller förvånande att ett PCI-ingrepp har en placeboeffekt som kan vara betydande. Innan läkemedelsstent fanns, när restenos eller ärrbildning var vanlig i ett område som behandlats med ballong eller metallstent utan läkemedel, fick vissa patienter bra hjälp av ingreppet, men symtomen återkom efter några månader. Vid angiografi hände det dock att kärlen var öppna. Författarens minnesbild är att i synnerhet mindre typiska symtom tenderade att återkomma. Det inträffade något tidigare än sex månader efter ingreppet, som var den typiska tiden när restenos uppkom.

Men visade studien ORBITA att PCI-behandling av stabil kranskärslssjukdomen inte är något annat än en placeboeffekt? Nej, så var det ändå inte. För det första var studien liten, så den statistiska styrkan var kanske inte tillräcklig för att påvisa symtomatisk nytta. För det andra utfördes PCI-ingreppet utifrån en visuell bedömning, och enligt en undersökning med FFR var mer än en fjärdedel av ingreppen obefogade att döma av en efterhandsutvärdering, vilket ytterligare minskade studiens statistiska styrka. För det tredje hade en fjärdedel av patienterna under god läkemedelsbehandling initialt inga eller lindriga symtom före det randomiserade ingreppet. För det fjärde var uppföljningsperioden bara sex veckor, och efter det kan den första placeboeffekten ha försvunnit.

En betydande begränsning kan det också anses vara att förutom läkemedel som påverkar prognosen, fortsatte också effektiv symtomlindrande läkemedelsbehandling i båda grupperna med minst två, i genomsnitt tre sådana läkemedel. Således förblev en kliniskt signifikant fråga obesvarad: Klarar sig patienten med enbart prognospåverkande läkemedel efter PCI?

Studien ISCHEMIA

Forskarna bakom studien ISCHEMIA sökte svar på frågan om revaskularisering utförd på grund av myokardischemi, oavsett symtom, förbättrar prognosen, när prognosen avser de

irreversibla händelserna dödsfall och hjärtinfarkt (11).

ISCHEMIA var en huvudsakligen offentligt finansierad internationell multicenterstudie som omfattade fler än 5 000 försökspersoner. De hade kronisk kranskärslssjukdom med stabila symtom. En tredjedel hade varit symtomfria i minst fyra veckor när de togs in i studien, och en femtedel hade angina pectorisymtom dagligen eller varje vecka. Försökspersonerna hade objektivt påvisad myokardischemi, största delen baserat på bilddiagnostik såsom isotopperfusionsundersökning, och hos en minoritet baserat på typiska symtom och ett övertygande EKG-fynd vid arbetsprov. Vid de bilddiagnostiska undersökningarna krävdes det att ischemin omfattade minst tio procent av det vänstra kammarens myokard. Ischemin klassificerades som svår hos hälften av försökspersonerna och som måttlig hos 35 procent.

Alla försökspersoner fick adekvat livsstils- och läkemedelsbehandling (OMT) för kranskärslssjukdomen. Efter randomisering genomgick hälften av patienterna ett invasivt revaskulariseringsingrepp, enligt individuell bedömning PCI (74 procent) eller bypassoperation (26 procent), med siktet inställt på så fullständig revaskularisering som möjligt. Den andra hälften fortsatte med konservativ behandling.

Före randomiseringen gjordes kranskärslstomografi (DT) för att utesluta personer med signifikant basal förträngning i vänstra kransartären och personer som inte alls hade någon strukturell kranskärslssjukdom. I övrigt påverkades inte behandlingen av resultatet från DT-undersökningen. Svår systolisk dysfunktion i vänster kammare (ejektionsfraktion mindre än 35 procent), signifikant klinisk hjärtsvikt (NYHA III–IV) och svår njursvikt (eGFR mindre än 30 ml/min/1,73 m²) var också uteslutningskriterier.

Det som var nytt och signifikant med studieupplägget var att randomiseringen utfördes före den invasiva kontrastavbildningen. Man sökte således svar på en viktig fråga för klinikern: Är det motiverat att göra angiografi med efterföljande behandlingsåtgärder efter att man fått belägg för ischemi eller kan man först utan risk följa upp svaret på läkemedelsbehandling?

Medianuppföljningen var 3,2 år. Det primära resultatmåttet var en kombination av dödsfall på grund av hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt eller sjukhusvistelse på grund av instabil angina pectoris, hjärtsvikt eller hjärt-lungräddning.

Av de invasivt behandlade patienterna fick 12 procent någon av resultatmåttshändelserna, medan andelen var 14 procent i den konservativa gruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Komponenterna i resultatmättet skilde sig inte heller signifikant från varandra. Tidsfördelningen för hjärtinfarkt och relaterade dödsfall var tvådelad: fram till två och ett halvt år fanns det fler i den invasiva gruppen och efter det fler i den konservativa gruppen. Den totala dödligheten under uppföljningen var 5,6 procent i båda grupperna och kurvorna följde varandra.

I undergruppsanalyser var huvudresultatet giltigt också i de grupper som man vanligen anser bör behandlas invasivt: svår ischemi, diabetes, trekärslsjukdom och signifikant förträngning i basen av LAD.

Byte av behandlingsgrupp

Förvrängs prognostiska studier av att invasiv behandling av etiska skäl inte kan nekas dem som ursprungligen ingick i den konservativa gruppen och som under uppföljningen utvecklar symtom som kräver invasiv behandling (gruppbyte, cross-over)?

I COURAGE (7) sökte var tredje patient i den konservativa gruppen invasiv behandling, med en mediantid på 11 månader från studiens början. I FAME 2 (9) utfördes revaskularisering på 41 procent av deltagarna i gruppen med läkemedelsbehandling och på 8 procent av deltagarna i PCI-gruppen. I den konservativa gruppen i ISCHEMIA (11) gjordes koronarangiografi på 26 procent av deltagarna och 21 procent genomgick revaskularisering.

Antalet gruppbyten är viktig information, men det varken ogiltigförklarar eller förringar studiens budskap. Frågeställningen är ju inte om patienter med kranskärslsjukdom klarar sig utan invasiv behandling under hela uppföljningsperioden eller inte, än mindre under resten av livet. Frågan är **om man utan risk kan avstå från invasiv behandling i den inledande fasen** – och enligt resultaten från ISCHEMIA även **från invasiv angiografi – och åtminstone först testa vilken effekt konservativ behandling har**. I ett senare skede är det möjligt – och önskvärt – att vid behov övergå till den invasiva linjen. Svaret är: **ja, det kan man**.

Hur hanteras symtomen?

I studien COURAGE (7) var drygt en tiondel i båda grupperna fria från angina pectoris-

symtom i början av studien. Symtomfriheten ökade snabbt oavsett behandlingsgrupp, efter ett år hos 66 procent i PCI-gruppen och hos 58 procent i den konservativa gruppen. Också längre fram fanns det fler symtomfria patienter i PCI-gruppen. Men efter fem år hade situationen planat ut, 74 procent i PCI-gruppen och 72 procent i den konservativa gruppen. Detta gällde alltså efter all randomiserad och på kliniska grunder insatt behandling med läkemedels och ingrepp.

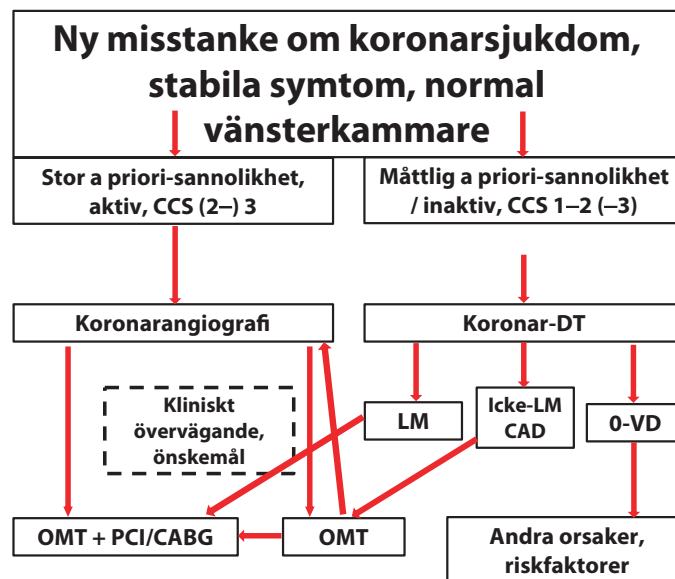
Efter två år i studien FAME 2 var andelen i praktiken symtomfria med avseende på angina pectoris 94 procent i PCI-gruppen, 88 procent i gruppen med läkemedelsbehandling och 85 procent i registergruppen (som alltså initialt inte hade ingreppskrävande sjukdom). Detta resultat återspeglar det faktum att det finns andra orsaker till angina pectorissymtom än förträngande kranskärslsjukdom, såsom mikrovaskulär angina i små kärl.

I ISCHEMIA, precis som i de tidigare studierna, minskade symtomen jämfört med utgångsläget i både den invasiva och den konservativa gruppen (12). Symtompöängen i den invasiva gruppen var en aning, men statistiskt signifikant, bättre än i den konservativa gruppen under hela uppföljningsperioden. Inte överraskande gynnades deltagarna med värre symtom mer av invasiv behandling eftersom symtomfriheten inte förbättrades med någon behandling.

Avslutning

Invasiv behandlingsteknik och relaterade läkemedelsbehandlingar, liksom konservativ behandling av kranskärslsjukdom, går framåt så snabbt att även de bästa randomiserade studierna är föråldrade när de är färdiga. Det är också oundvikligt att en grupp patienter med lindrigare symtombild kommer att selekteras till studierna.

Efter ISCHEMIA råder det bred konsensus (13–17) om att god livsstils- och läkemedelsbehandling baserad på behandlingsrekommendationerna är hörnstenen i behandlingen av kronisk kranskärslsjukdom. Bypasskirurgi eller PCI-ingrepp krävs för att förbättra prognosen vid basal förträngning i vänster kransartär, liksom vid sjukdom som avsevärt förtränger flera kransartärer när vänster kammar är skadad. I övriga fall är den invasiva behandlingen symtomatisk och behöver inte göras för säkerhets skull. Av patienter med lindriga symtom klarar sig 60–80 procent bra med läkemedelsbehandling åtminstone i flera



Figur 2. Huvudlinjer för diagnos av kronisk kranskärlssjukdom. Om sannolikheten för sjukdom är hög och symtomen besvärande är det ofta motiverat att gå vidare enligt bildens vänstra linje, som syftar till invasiv behandling. I mindre typiska situationer rekommenderas den högra linjen. Fler detaljer i texten. CCS, Canadian Cardiovascular Society:s symtomklassificering av bröstsmärta; OMT, optimal medical therapy, god livsstils- och läkemedelsbehandling; PCI, angioplastik av kransartärerna; CABG, bypassoperation av kransartärerna; DT, datortomografi; LM, left main, förträngning i vänstra kransartärens basgren; CAD, coronary artery disease, kranskärlssjukdom; 0-VD, noll-kärlssjukdom, zero-vessel disease, ingen förträngande kranskärlssjukdom.

år, och man kan övergå till invasiv behandling när som helst när symtomen kräver det.

Författarens uppfattning av huvuddragen för god praxis sammanfattas i figur 2. Utgångspunkten är en noggrann anamnes, där man fastställer typiska eller atypiska symtom och riskfaktorer. I de flesta fall görs ett arbetsprov efter det. Utgående från dessa bedöms sannolikheten för förträngande kranskärlssjukdom och hur besvärande symtomen är.

Om kranskärlssjukdom är sannolik, patienten är fysiskt aktiv och symtomen är besvärande (bildens vänstra kant), är det onödigt med andra undersökningar, och det är ändamålsenligt att gå direkt till kontraströntgen av kranskärlen. Utgående från den kan behandlingsbeslutet vara mycket enkelt. Å andra sidan kan det ibland fortfarande vara på sin plats med en skapande paus i det skedet.

Om den kliniska bilden är mindre entydig (bildens högra kant), är den bästa uppföljande undersökningen, enligt protokollet i ISCHEMIA, DT-undersökning av kranskärlen, som bland annat kompletterar riskbedömningen. Eftersom ischemin inte bestämmer behandlingslinjen är det irrelevant om de förträngningar som ses vid DT-undersökningen är "signifikanta". Om kranskärlssjukdom konstateras fortsätter man med prognosför-

bättrande och symtomlindrande konservativ behandling (OMT), varefter man vid behov kan övergå till invasiv behandling.

Bildundersökningar som kartlägger ischemi, vanligen isotopperfusionsundersökningar, kan också användas i diagnostiken, särskilt om förekomsten av kranskärlssjukdom är känd redan i förväg, eller om DT-undersökning inte är ett bra alternativ på grund av arytmier eller njursvikt. Man kan också stödja sig på enbart klinisk utvärdering om ytterligare studier inte väsentligt påverkar behandlingen.

Objektivt belägg för ischemi är en absolut förutsättning för invasiv behandling av kranskärlssjukdom. Å andra sidan är ischemi i sig inte någon indikation för invasiv behandling. Ingen ischemi – inget ingrepp. Ischemi – OMT eller OMT och ingrepp, förr eller senare.

Mikko Syväne
syvannemikko@gmail.com

Bindningar: Konsultarvoden: Coronaria analytisipalvelut Oy, Orion, Novo Nordisk och Pfizer.

Medlem i författargruppen för rekommendationen God medicinsk praxis för dyslipidemier (sammanställande författare).

Referenser

1. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2–3.
2. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, ym. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, ym. 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;344:563–570.
4. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, ym. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511–20.
5. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, ym. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012–24.
6. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, ym. Prognostic value of fractional flow reserve. Linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;16:1641–54.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, ym. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16.
8. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, ym. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2015;373:1937–46.
9. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, ym. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371:1208–17.
10. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, ym. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31–40.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, ym. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–1407.
12. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, ym. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408–19.
13. Antman EM, Braunwald E. Managing stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2020;382:1468–70.
14. Gersh BJ, Bhatt DL. To stent or not to stent? Treating angina after ISCHEMIA – the impact of the ISCHEMIA trial on the indications for angiography and revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2021;42:1389–93.
15. Boden WE, Stone PH. To stent or not to stent? Treating angina after ISCHEMIA – why a conservative approach with optimal medical therapy is the preferred initial management strategy for chronic coronary syndromes: insights from the ISCHEMIA trial. *Eur Heart J* 2021;42:1394–400.
16. Gibbons RJ. Myocardial ischemia in the management of chronic coronary artery disease: past and present. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e011615.
17. Hachamovitch R, Soman P. ISCHEMIA trial. Are we still fighting the last war? *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e012319.

Summary

Invasive vs. conservative therapy of chronic coronary artery disease

Guidelines have recommended invasive procedures (angioplasty or bypass surgery) for chronic coronary artery disease for prognostic reasons – regardless of symptoms – above a certain threshold of myocardial ischaemia. Recent evidence challenges this view. The ISCHEMIA trial found no advantage regarding hard endpoints (death or myocardial infarction) from invasive testing and therapy, compared with initial optimal medical therapy without invasive procedures. After excluding left main disease and multivessel disease with impaired left ventricular function, it is safe to offer initial conservative therapy, with the option of invasive approach for resistant symptoms.