

Hjerteinfarkt før og nå – et 50 års perspektiv

Forståelsen av patofysiologi og behandlingsprinsippene for hjerteinfarkt har gjennomgått en dramatisk utvikling. Tilsvarende utvikling har funnet sted i andre deler av medisinen, og det må gi føringer så vel for legers grunnutdanning som for spesialist-, videre- og etterutdanning. Historien maner til ydmykhet overfor holdbarheten av dagens etablerte sannheter.

Knut Gjesdal
knut.gjesdal@medisin.uio.no

En av de neppe sanne anekdoter om Albert Einstein forteller at hans sekretær bekymret sa fra om at årets eksamensoppgaver var identiske med fjorårets. Da mumlet den distré professoren at det ikke gjorde noe, for «svarene er annerledes i år».

Slik er det i medisinen også, og det kan illustreres ved en gjennomgang av hva jeg lærte om hjerteinfarkt som student ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo (1963–69), sett i lys av hva jeg som professor i indremedisin/hjertesykdommer underviste studentene i nesten 50 år senere. Erindringer og *Medicinsk Kompendium* fra 1965 (1) er hovedkildene til hva som var datidens kunnskap, mens retningslinjene for infarktbehandling brukes som hovedbasis for dagens oppfatning (2–4).

Endringer i livsstil og forventet levealder

I løpet av årene 1966–2012 har forventet levealder økt hos menn fra 71,1 til 79,4 år og hos kvinner fra 76,8 til 83,4 år (5). Mye av årsaken til dette er at langt færre dør av hjerteinfarkt nå. Reduksjonen av dødelighet på grunn av iskemisk hjertesykdom i perioden etter 1987, for menn og kvinner i alder opp til 74 år, var dramatisk (fig 1) (5). Dette skyldes nok en samlet effekt av bedre livsstil, forebyggende medikamenter (blodtrykksmedisiner, statiner), bedre akuttbehandling av hjerteinfarkt og bedre sekundærprofylakse.

I *Medicinsk Kompendium* skrev man i 1965 (1) at «Koronarokklusjonen er liksom koronarisklerosen relativt hyppigere hos åndsarbeidere enn hos kroppsarbeidere». I dag finner vi derimot at høyere inntekt og utdanning er assosiert med lavere dødelighet av hjerte- og karsykdommer (5). Det er fristende å sitere Øivind Larsen: «velfødde, sigarrøykende industriherrer og muskuløse tømmerhoggere erstattes av toptrimmede høyesterettsadvokater og maskinførere med sneip og vom» (6). Dette henger trolig sammen med at de ressurssterke i dag i større grad enn andre følger rådene om sunn livs-

stil, forebygging ved opphopning av risikofaktorer og behandling ved manifest sykdom.

Kolesterolkonsentrasjonen i blodet var i likhet med høyt blodtrykk etablerte risikofaktorer for koronarsykdom. I 1965 het det at hjerteinfarkt «skyldes nesten alltid koronar trombose» (på et aterosklerotisk plakk) (1). Det var fortsatt noe usikkerhet fordi postmortal trombolyse ofte løste opp tromben før obduksjon. Den nærmest obligatoriske tromben ble først alminnelig anerkjent etter akutte angiografistudier rundt 1980 (7). I dag vet vi at erosjon og ruptur av lipidrike aterosklerotiske plakk fører til ustabil koronarsykdom og eventuelt infarkt, og at inflammasjon og blodplater er sentrale i dette bildet (8).

Akuttbehandling

Den gang het det at «Legemlig og åndelig avlastning er et hovedpunkt i behandlingen» (1). Det betydde langvarig sengeleie. Professor Ole Storstein ved Rikshospitalet beskrev mobiliseringsprogrammet slik: «1.–2. dag fleksjon og ekstensjon av tær, knær og hofter. Observere og instruere pasienten om riktig respirasjon. Lette øvelser i skuldre og albuer. 3.–4. dag får pasienten sitte i sengen, 5 min til å begynne med. I 3. uke får pasienten begynne å gå, 15. dag én gang rundt sengen 2 ganger daglig» (9).

I dag er blålyskjeden til angiografilaboratoriet på et stort sykehus det etablerte konsept ved infarktsuspekterte brystmerter. Min erfaring er at pasienter ikke blir skremt av slik dramatik og høyt teknologi, men snarere føler seg trygge i møtet med akuttmedisinens tempo og effektivitet. Nå mobiliseres pasientene så snart de er smertefrie og frakoblet intravenøse drypp.

Pasienter med anginaanfall ble, da som nå, anbefalt å legge nitroglyserin under tungen. Men ved akutt infarkt var 1960 og -70-årenes lære at nitroglyserin var kontraindisert: Den lukkede eller sterkt forsnævrede kransåren kunne umulig utvides, og da ville dilatasjonen av de friske koronarkarene stjele blodet fra de truede områdene. Senere studier har imidlertid vist at nitroglyserin både dilaterer venene (preload) og dilaterer arterier og senker blodtrykket (afterload), slik at oksygenforbruket reduseres, og

i tillegg reduseres karspasmene, og blodplateklumpingen hemmes. Nitroglyserin hører nå med til infarktbehandlingen når det er vedvarende iskemi, høyt blodtrykk eller hjertesvikt med bevart systolisk trykk (2).

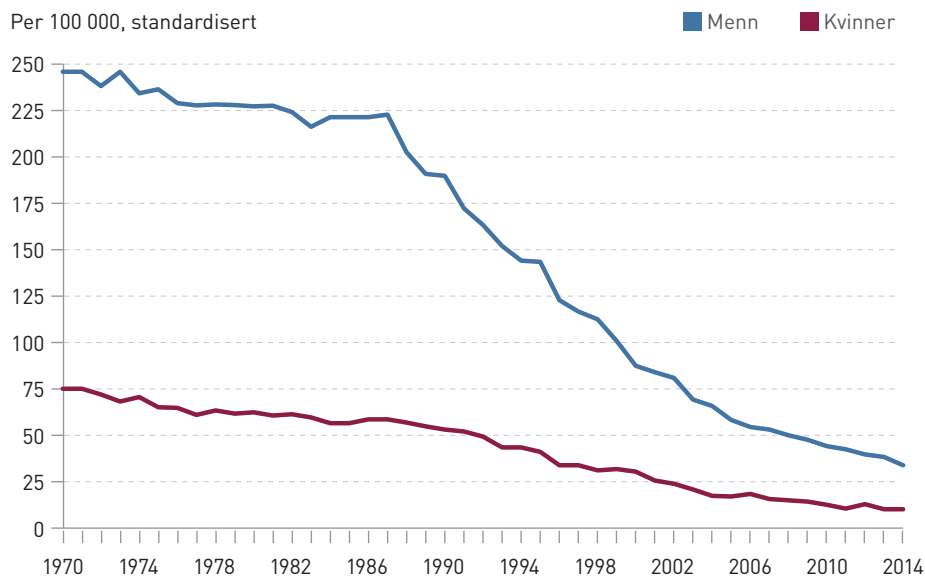
Oksygen – ofte mer til skade enn gevinn

I 1965 anbefalte man i læreboken at «oksygen gis ved dyspnoe og cyanose, især hvis det er smerter tross morfin» (1). Helt frem til nylig har dette vært rutine – en praksis så selvsagt at man lenge vegret seg for å gjøre de nødvendige kliniske studiene. Men problemet for pasientene er sjelden dårlig oksygenering av arterieblodet, og overskudd av oppløst oksygen synes i dyreforsøk å øke vevsskaden ved reperfusjon gjennom økt danning av peroksid og frie radikaler. Endelig har den etterlengtede prospektive, randomiserte kontrollerte kliniske studien kommet: De O₂-behandlede pasientene med STEMI (infarkt med ST-elevasjon i EKG) fikk mer arytmier og hadde større påvist infarktskade enn kontrollgruppen et halvt år senere (10). Praksis i dag er å måle O₂-metningen ikke-invasivt i fingertuppen og bare gi oksygentilførsel ved påvist hypoksi.

Timolol-studien endret praksis

Den uselektive betablokkeren propranolol kom i 1960-årene og ble brukt mot hypertensjon og ved angina pectoris. Vi lærte at den var absolutt kontraindisert ved akutt infarkt fordi medisinen hadde en negativ inotrop effekt, og hjertet trengte i denne situasjonen all den pumpekraften det hadde. I 1984 kom imidlertid den norske Timolol-studien. Den var stor nok til å fjerne tvil, og designen har dannet mønster for senere randomiserte kontrollerte kliniske studier ved infarkt (11). Nå inngår betablokker i rutinen så sant det ikke er kontraindikasjoner som bradykardi eller hypotensjon.

Streptokinase, rensert fra hemolytiske streptokokker, ble i 1960-årene forsøkt infundert ved akutt infarkt. Studiene var små, resultatene usikre, og systemisk trombolyse ble lenge sett på som uaktuelt. Hvis dagens kumulative metaanalyser hadde vært brukt, ville man ikke vært så negativ



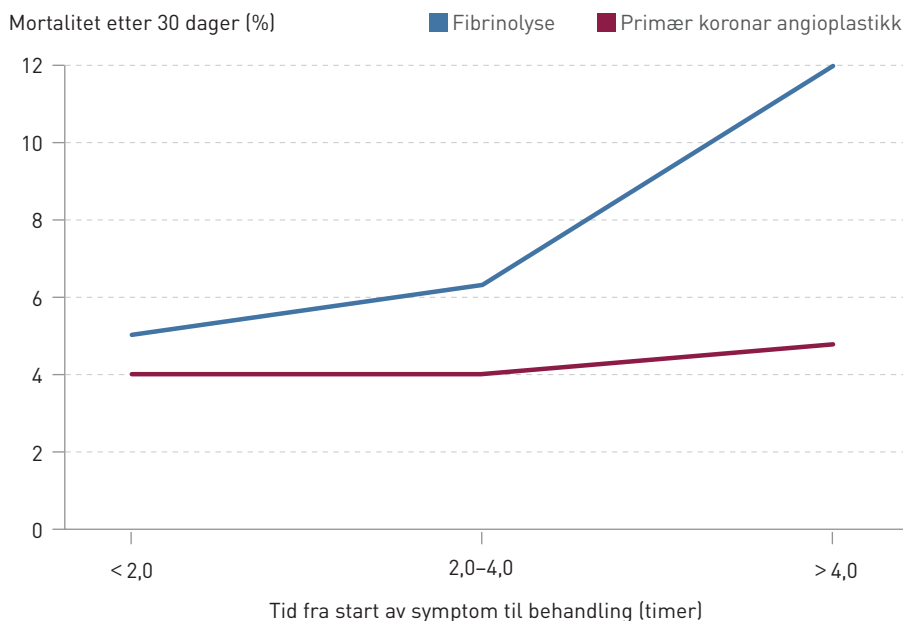
Figur 1 Dødelighet av hjerte- og karsykdom for kvinner og menn per 100 000, standardisert, hele landet, 0–74 år (5)

(12). Intrakoronar trombolyse ble brukt en del fra 1980-årene, men det ble enklere fra 1987 da man i GISSI-studien påviste effekten av intravenøs behandling hos over 11 000 pasienter fra 176 sentre (13). Senere ble streptokinase erstattet med rekombinant vevsplasminogenaktivator, som ga mindre immunologiske problemer.

Blålyskjeden ble etablert i Troms i 2000 med prehospital trombolyse og brukes stadig når transporttiden til intervensjons-senteret er lang.

I 1960-årene ble acetylsalisylsyre (ASA)

kun brukt for å redusere takykardien som fulgte med infarktfeberen (14). Senere, i 1970-årene, pågikk det bortimot en krig mellom kolesterolforskere og trombosemiljøet om hva som var viktigst for infarktpatogenesen. Erttiden har, ikke overraskende, vist at begge mekanismene er viktige. Da jeg begynte på 8. avdeling (Hjerteavdelingen ved Ullevål sykehus) i 1980, med en doktorgrad om blodplater på CVen, foreslo en av overlegene at jeg heller burde begynne med ordentlig kardiologisk forskning, det burde være om nitroglyserin. Jeg mumlet



Figur 2 Gevinst av primær koronar intervensjon (PCI) sammenlignet med intravenøs trombolyse, fra en samleanalyse omtalt i Tidsskriftet (16)

noe om at hvis plateforskning ennå ikke ble regnet som kardiologi, så kom det nok til å bli det. Den store ISIS-2-studien påviste at lavkostnads acetylsalisylsyre var like gunstig som streptokinase ved akutt infarkt, og at effektene var additive (15). I dag gis acetylsalisylsyre allerede ved mistanke om hjerteinfarkt av det første helsepersonellet som kommer til. Kombinasjon av flere platehemmere er dessuten livsviktig i den første tiden for pasienter som er behandlet med koronararteriestenter.

Revaskularisering

I 1981 ble det på Rikshospitalet for første gang utført perkutan koronar intervensjon (PCI) mot angina i Norge, og fra slutten av 1990-årene ble det vanlig å utføre PCI-behandling ved akutt infarkt. Behandlingen ble snart sentralisert. Rask oppstopping, utblokkning og armering av den tilstoppede koronararterien gir enda bedre resultater enn medikamentell trombolyse ved ST-elevasjonsinfarkt (STEMI) (fig 2) (16). Før var akutt hjerteinfarkt et viktig argument for å beholde de små, spredte sykehusene, men i dag er det søkelys på rask varsling fra pasienten og blålyskjeden til nærmeste høyvolumsenter. 113-sentralen, ambulansetjenesten og sykehusenes mottaksavdelinger har på imponerende vis omstilt seg til den nye situasjonen hvor minuttene er livsviktige.

Hjerteovervåking

Nå som før, er den farligste perioden ved hjerteinfarkt tiden frem til innleggelsen, men hjertestans skjer også under sykehusoppholdet. Det ble publisert en kasuistikk fra Trondheim i 1964 som konkluderte med at «vi mener at et slikt tilfelle er en sterk oppfordring til at – i det minste alt sykehuspersonell – går inn for å lære seg resusciteringsteknikken» (17).

I 1967 var en 4-sengs stue på 8. avdeling ved Ullevål sykehus avsatt til infarktovervåking, inspirert av praksis i Newcastle og Boston. Den viktigste ressursen her var defibrillatoren, som kunne gjenopplive en pasient som hadde et hjerte som var «for friskt til å skulle dø». Pasientene lå langs veggene med skjermbrett mellom seg, med hver sin lille EKG-skjerm vendt mot «skopvaktene», som ofte var en medisinstudent som satt midt i rommet med den kommodestore defibrillatoren ved siden av seg. Når én pasient fikk ventrikelflimmer og ble sjokket ut av den, visste vi at det ville bli en dårlig vakt, for medpasientene fikk da snart salver av ventrikulære slag, så flimmere kom sjelden alene. I dag vil vi vel kalle en slik enhet Coronary Scare Unit – i motsetning til Coronary Care Unit. Fra Gjøvik kom det en rapport om nytten av hjerteovervåking: De hadde nå «bare» 25 % dødsfall

på sykehuset ved sine infarkter (18). Sykehusdødeligheten ved hjerteinfarkt i Norge rapporteres nå til å være 10 % (19).

Fra 1960-årene var det velkjent at ventrikkeltakykardi og -flimmer ofte ble forutgått av et økende antall ventrikulære ekstrasystoler. Det var naturlig å gi antiarytmisk behandling ved slike «varselarytmier», og først kinidin. Senere ble lidokain brukt i stort omfang. Dette viste seg senere i beste fall å være uten effekt: Skjæggestad og Arnesen fant samme forekomst av ventrikkelflimmer i 1978–79, da avdelingen ga profylakse med lidokain ved mange ventrikulære ekstrasystoler, som i 1980–81 da praksis var endret (20). Profylaktisk bruk av antiarytmika i den tidlige infarktbehandlingen ble forlatt.

Kavring mot hjertesvikt

Temporær pacemakerbehandling ved livstruende bradykardi fantes bare på de store sykehusene, og ellers brukte man atropin og adrenergika. Jeg satt en hel vakt natt under turnustjenesten og dunket i brystkassen på en gammel dame som hadde nedreveggsinfarkt med totalt AV-blokk og manglende spontan erstatningsrytme. Hun overlevde. Ved hjertesvikt ble det brukt digitalis og morfin. Ved digitalisering ble eventuelt kinidin gitt profylaktisk mot arytmi, og aramin (metaraminol) ble brukt mot hypotensjon (14). Jeg har også opplevd at en modifisert Karellkur, basert på oppbløtet kavring i melk og sengeleie, ble gitt som hovedbehandling ved infarktutløst hjertesvikt. Kontrasten er sterk til dagens bruk av aortaballongpumpe ved forbigående hjertesvikt.

Sekundærprevensjon etter hjerteinfarkt

Anbefalingene i 1960-årene var enkle og gjaldt tobakk, kosthold og begrensning av fysisk aktivitet, til forskjell fra dagens omfattende regime med revaskularisering, medikamenter og fysisk trening (21). Mine lærere i studietiden var klare i sine advarsler mot røyk. I *Medicinsk Compendium*, derimot, var man mer «tolerant» ved angina pectoris: «Tobakksrøyking innskrenkes eller forbys kan hende helt hvis den gir smerter» (1). I dag er det ingen diskusjon om at røykestopp reduserer dødeligheten etter hjerteinfarkt.

Paul Lerens doktorgradsarbeid fra Ullevål sykehus i 1966 var verdens første intervensjonsstudie på kolesterolsenkende diett. Han viste at en streng fettfattig diett kunne bedre prognosen etter hjerteinfarkt. Kardiologer ble deretter i mange år regnet for å være kolesterolfanatikere. Den norsk-ledede 4S-studien betydde et vitenskapelig gjennombrudd for statinbehandling etter hjerteinfarkt, noe som i dag er selvsagt.

Det ble en reduksjon i relativ dødelighet på 30 % (22).

Infarktoverlevende ble i min studietid anbefalt rolige spaserturer, mens de i dag ofte tilbys hard kondisjonstrening. Det gir økt livskvalitet og reduksjon i sykehusinnleggelser, men ikke redusert dødelighet, ifølge en fersk Cochrane-rapport (23). Derimot er det sikker gevinst, også på overlevelsen, av rehabiliteringsopplegg der fysisk trening kombineres med «full pakke» med livsstilsendring og medikamentell sekundærprofylakse (3).

Acetylsalisylsyre og statin er basis for den medikamentelle sekundærprofylaksen, mens langtidsbehandling med betablokker og ACE-hemmer/A2-blokker har sterkest indikasjon ved svekket pumpefunksjon (21). I *Medicinsk Compendium* skrev man i 1965 at «om indikasjonene for antikoagulasjonsbehandling hersker det nå stor uenighet» (1). Det var sprikende resultater fra små studier, og verdien av warfarin som sekundærprofylakse ble først fastslått gjennom den norske WARIS-studien (24). I dag kombineres acetylsalisylsyre og warfarin fortrinnsvis ved påvist akinesi i fremre vegg eller atrieflimmer i tillegg til hjerteinfarkt.

Fra 1975 ble antiarytmika mye brukt for å forebygge plutselig hjertedød etter infarkt, heldigvis i mindre omfang i Norge. Kinidinet evne til å utløse proarytmier (nye, alvorlige arytmi som pasienten ikke hadde før) ble avdekket på Rikshospitalet (25), og da man endelig gjorde den store kontrollerte randomiserte CAST-studien, viste det seg at antiarytmika etter hjerteinfarkt økte dødeligheten til tross for at de fjernet ventrikulære ekstrasystoler (26). I dag behandles pasientene med innoperert hjertestarter (ICD) ved stor fare for ventrikkelflimmer.

Angiografi, utblokkning og koronar bypasskirurgi

Den første selektive koronarangiografien i Norge ble gjort ved Ullevål sykehus i 1966, og den første bypassoperasjonen på Rikshospitalet i 1969, begge i min studietid. Indikasjonen da var intraktabel angina. Nå er koronar angiografi rutine etter infarkt, og revaskularisering gjøres med perkutan koronar intervensjon, eventuelt aortokoronar bypasskirurgi. Vi har ikke sikre anslag for overlevelsen etter hjerteinfarkt i 1960-årene, men prognosen ble regnet som dårlig. Den er vesentlig bedret gjennom de senere årene (27).

På to områder kan man snakke om virkelige paradigmeskifter: Det ene er erkjennelsen av betydningen av plakkruptur og trombedannning ved akutt koronarsyndrom, det andre er den primærforebyggende gevinsten av økt fysisk aktivitet og annen risikofaktor-reduksjon. Noe av utviklingen er basert på

dyrestudier, men de store fremskrittene har oftest kommet fra klinisk arbeid, særlig gjennom de store randomiserte, kontrollerte kliniske forsøkene som oftest har engasjert et stort antall forsøkssentre på tvers av landegrensene. Gamle sannheter har gang på gang måttet vike. Men selv om de var feilaktige sett med dagens øyne, var de sjelden uten rasjonale. De falt først når man begynte å sette spørsmålsteget og teste dem med bedre vitenskapelige metoder.

Livslang oppdatering

Et janusansikt har blikket vendt bakover, som i denne gjennomgangen, men Janus har også et fremadrettet blikk. Vi har ingen grunn til å tro at utviklingen vil stanse opp nå. Snarere vil den både akselerere og by på nye paradigmeskifter.

Av spesialitetene er det i dag bare allmennmedisin som har formelle krav om livslang oppdatering, men Legeforeningen etterlyser hvert år i sykehusrapportene til spesialitetskomiteene, videreutdanningsplanene for den enkelte spesialist ved utdanningsstedene. Dette synes jeg er for svakt. Det må snart komme et generelt krav til videreutdanning for alle leger.

I medisinerutdanning avslører eksamensoppgavene at undervisningen i stor grad fokuserer på dagens praksis. I noen grad omfatter studieplanen kildekritikk og fokus på det vi tviler på eller ikke vet, men «matnyttig», praktisk orientert undervisning dominerer. I de internasjonale kliniske retningslinjene er man blitt mer bevisst på usikkerhetene i medisinen, med inndeling av rådene i «du bør» (klasse I-anbefaling), «det er rimelig» (IIa), «det kan overveies» (IIb) og «du bør ikke» (III), med evidensgrunnlaget spesifisert fra A til C etter styrken. Denne tilnærmingen har ennå ikke fått fullt innpass i undervisningen.

Som lærere, «mestere» og i noen grad forbilder for studenter og unge kolleger, må vi vise ydmykhet overfor våre etablerte sannheter og erkjenne at mange av dem står for snarlige fall.

Jeg takker overlege dr.med. Arild Mangschau, Oslo universitetssykehus, Ullevål, for gjennomlesning av manus og gode kommentarer.

Knut Gjesdal (f. 1944)

er professor emeritus ved Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål, og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han er sjefredaktør i *Scandinavian Cardiovascular Journal*.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

>>>

Litteratur

1. Astrup P, Iversen M, Kjerulf K, red. Medicinsk kompendium. 9. utg. København: Nyt nordisk forlag Arnold Busck, 1965.
2. Mangschau A, Andersen GØ, Eritslund J. STEMI retningslinjer 2012. I: Sandstad O, Ånonsen KV, Jacobsen D, red. Metodebok for indremedisinere. 2012. www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/metodebok/hjerte-kaer-sykdommer/metodebok/hjerte-kaer-sykdommer/akutt-koronarsyndrom [29.3. 2016].
3. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
4. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: 529–55.
5. Folkehelseinstituttet. Hjerte- og karsykdommer – faktaark med helsestatistikk 2015. www.fhi.no/artikler/?id=70806 [29.3. 2016].
6. Forfang K, Rasmussen K. red. Det norske hjerte. Oslo: Universitetsforlaget, 2007.
7. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632–46.
8. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366: 54–63.
9. Storstein O. Fysioterapi ved hjertesykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1969; 89: 34–5.
10. Stub D, Smith K, Bernard S et al. Air versus oxygen in ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015; 131: 2143–50.
11. The International Collaboratory Study group. Reduction of infarct size with the early use of timplol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310: 9–15.
12. Antman EM, Lau J, Kupelnick B et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 240–8.
13. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2: 871–4.
14. Bjerkelund C. Behandling av akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1962; 82: 1448–54.
15. ISIS-2 (Second international study of infarct survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
16. Vik-Mo H. Angioplastikk eller fibrinolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 648–51.
17. Jørgensen G, Kvittingen TD. Resuscitering ved ventrikkelflimmer i tilslutning til hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1964; 84: 1110–1.
18. Forfang K, Schartum S, Slaastad R. Overvåking av pasienter med akutt hjerteinfarkt. Erfaringer fra overvåkingsenheten ved Gjøvik fylkessykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1968; 88: 943–7.
19. Jortveit J, Govatsmark RE, Digre TA et al. Hjerteinfarkt i Norge i 2013. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2014; 134: 1841–6.
20. Skjæggestad O, Arnesen H. Opptreden av ventrikkelflimmer ved akutt hjerteinfarkt med og uten bruk av lidokain. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1983; 103: 671–2.
21. MI – Secondary Prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction: partial update of NICE CG48. National Clinical Guideline Centre (UK). 2013. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068966/ [29.3. 2016].
22. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
23. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD011273.
24. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147–52.
25. Bjerkelund C, Skåland K. Kinidin som årsak til paroxysmal ventrikkelflimmer. *Nord Med* 1967; 77: 76–81.
26. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Mortality and morbidity in patients receiving encaïnide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781–8.
27. Nielsen S, Björck L, Berg J et al. Sex-specific trends in 4-year survival in 37 276 men and women with acute myocardial infarction before the age of 55 years in Sweden, 1987–2006: a register-based cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e004598.

Mottatt 17.8. 2015, første revisjon innsendt 7.12. 2015, godkjent 29.3. 2016. Redaktør: Martine Rostadmo.