

MEDIKAMENTELL BEHANDLING OG LIVSSTILSRÅD ETTER HJERTEINFARKT

Erik Øie, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

Dødsfall som skyldes hjerte- og karsykdom i Norge har i mange år vist en klar nedgang, både for hjerteinfarkt og annen iskemisk hjertesykdom og for hjerneslag. Tall fra Dødsårsaksregisteret for 2016 viser at dødeligheten i Norge pga. hjerte- og karsykdommer fortsatt er synkende. Siden år 2000 har denne dødeligheten blitt halvert fra 515 til 245 per 100 000 nordmenn. Levealderen i Norge øker parallelt med fallet i dødelighet for hjerte- og karsykdommer og er nå rekordhøye 84,2 år for kvinner og 80,6 år for menn. Det antas at den gunstige utviklingen med nedgang i dødeligheten for hjerte- og karsykdommer i Norge som i andre vestlige land, skyldes bedret behandling av hjerte- og karsykdommer og ikke minst et sunnere levesett med reduksjon av kjente kardiovaskulære risikofaktorer. Over 13 000 personer i Norge får årlig hjerteinfarkt, og vi har i dag effektiv akuttbehandling og veldokumenterte medikamenter til bruk etter et hjerteinfarkt. Videre vet vi en del, men fortsatt ikke nok om hva som er gunstig når det gjelder optimalt levesett etter et hjerteinfarkt. Fortsatt får imidlertid mange koronarpasienter nye hjerteinfarkter, og mange får dette i løpet av det første året. En hovedutfordring er å få alle hjerteinfarktpasienter på riktig medikamentell behandling og å få dem til å følge anbefalte livsstilsråd.

Tall fra Norsk hjerteinfarktregister viser at i 2016 var 23,7 % av hjerteinfarktene ST-elevasjons myokardinfarkter (STEMI-er), mens 72,8 % var myokardinfarkter uten ST-elevasjon (NSTEMI-er). 3,5 % av hjerteinfarktene var ikke nærmere klassifisert. Med utgangspunkt i de siste retningslinjene fra European Society of Cardiology (ESC) for non-ST-elevasjons akutt koronarsyndrom fra 2015 (1) og ikke minst de ferskere retningslinjene for STEMI (2) og for dobbel antitrombotisk behandling ved

koronarsykdom (3) fra 2017 presenteres her en oversikt over oppdatert anbefaling for behandling og oppfølging etter akuttbehandling ved hjerteinfarkt. Alle anbefalingene er, hvis det ikke står noe annet, hentet fra de siste retningslinjene til ESC for STEMI, NSTEMI og dobbel antitrombotisk behandling ved koronarsykdom, og referanser til de forskjellige anbefalingene finnes i disse retningslinjene.

Liggetid på sykehus, sykemelding, flyreise og førerkort

Liggetid på sykehus

Tidlig revaskularisering og medikamentell behandling har redusert hyppigheten av livstruende arytmier i akuttfasen etter et hjerteinfarkt til 3 %, og de fleste arytmier oppstår innen 12 timer etter symptomdebut (4,5). Pasienter som får livstruende arytmier, har ofte kjent hjertesvikt, ejectivesfraksjon (EF) < 30 % eller trekarsykdom. Pasienter med NSTEMI med lav risiko for arytmier trenger rytmeovervåking i under 24 timer. Ved koronar revaskularisering før 24 timer hos disse pasientene kan rytmeovervåkingen opphøre etter prosedyren. Derimot bør pasienter med intermedieær eller høy risiko for arytmier rytmeovervåkes i mer enn 24 timer på en overvåkningsavdeling eller på en hjerteavdeling eller -post med god erfaring med rytmeovervåking, avhengig av klinisk tilstand, grad av revaskularisering og forløpet etter revaskulariseringen. Ut ifra denne viten er det nå anbefalt at pasienter med NSTEMI som innlegges kort tid etter symptomdebut, har lett eller moderat stigning i troponin, har normal venstre ventrikkelfunksjon og som har énkarsykdom som er vellykket behandlet med PCI, kan utskrives allerede dagen etter

innleggelsen. Pasienter med flerårsykdom uten komplett revaskularisering, et komplisert forløp, arytmier, stor myokardskade, høy alder eller annen kompliserende hjertesykdom bør derimot være innlagt i flere dager. Men selv pasienter med STEMI kan ofte utskrives etter 48-72 timer hvis det har vært et ukomplisert forløp med vellykket revaskularisering hos lavrisikopasienter (alder < 70 år, EF > 45 %, én- eller tokarsykdom, vellykket PCI, fravær av persisterende arytmier). Siden pasienter bør utredes med ekkokardiografi og bør få god informasjon vedrørende videre medisinerings, mobilisering og oppfølging samt samtale og vurdering av fysioterapeut før utskrivning, har vi på Diakonhjemmet Sykehus god erfaring med at pasienter utskrives 2-3 dager etter symptomdebut ved de fleste tilfeller av både NSTEMI og STEMI.

Sykemelding

Lengde på sykemelding avhenger av flere faktorer som bl.a. størrelse på hjerteinfarkt, hjertefunksjonen og ikke minst type arbeid. Lang sykemelding bør om mulig unngås. De fleste pasienter uten fysisk belastende arbeid bør kunne klare seg med sykemelding på maksimalt 2 uker, mens pasienter med vanlig kroppslig arbeid som regel kan returnere på jobb i løpet av 3 uker og personer med hardt kroppsarbeid innen 4-6 uker avhengig av graden av myokardskade.

Flyreiser

Mange anbefaler at pasienter etter et hjerteinfarkt ikke bør fly på i alle fall 2-4 uker og at man ved et mer komplisert forløp etter et hjerteinfarkt bør vente i 6 uker. Grunnlaget for slik anbefaling, i alle fall når det gjelder pasienter som har hatt et ukomplisert hjerteinfarkt, er tynt. Retningslinjene til ESC vedrørende flyreiser er kun at pasienter med fortsatt iskemiske plager eller venstre ventrikkeldysfunksjon bør vente med å fly i 4-6 uker. Hvis man har hatt et ukomplisert hjerteinfarkt som er fullstendig revaskularisert med EF > 40 %, er det neppe grunnlag for å fraråde flyreise etter utskrivning, dvs. fra dag 3. Hvis man derimot har hatt et komplisert forløp etter et STEMI med hjertesviktutvikling, EF < 40 %, fortsatt

iskemiske symptomer eller arytmier, bør flyreise avventes til tilstanden er stabil.

Førerkort

Etter de nyeste førerkortforskriftene gjeldene fra 1. oktober 2016 er mer overlatt til spesialistene og mindre skal meldes fra til Helseavdelingen hos fylkesmannen/fylkeslegen. Etter de nye reglene er helsekravet til førerkortgruppe 1 (mopeder, motorsykler, personbiler, beltekjøretøy og traktorer) oppfylt først etter 4 uker dersom det ikke er angina pectoris i hvile eller ved emosjonell belastning, fravær av malign arytmi og man ikke har hjertesvikt i funksjonsklasse IV. For førerkortgruppe 2 (tyngre kjøretøy) og 3 (tyngre kjøretøy beregnet for personbefordring som buss og taxi samt utrykningskjøretøy og andre kjøretøy som krever kjøreseddel eller kompetansebevis) er helsekravet for førerkort oppfylt først etter 6 uker, men kun dersom det ikke er angina pectoris i hvile eller ved emosjonell belastning, fravær av malign arytmi, arbeids-EKG er normalt ved 75 % belastning, EF er > 35 % og man har funksjonsklasse I eller II. Det kreves også for førerkortgruppe 2 og 3 bruk av legemidler som reduserer risiko for videreutvikling av sykdommen, og helseattest kan gis for inntil ett år før den kan gis med vanlig varighet.

Epikrise

Epikrisen etter sykehusoppholdet bør etter min mening inneholde anbefalinger til fastlege når det gjelder videre oppfølging inkludert medisineringsplan og dose mål samt behandlingens lengde for de forskjellige medikamentene i tillegg til anbefalinger for reduksjon av koronare risikofaktorer.

Medikamentell behandling

Blodplatehemmere

Acetylsalisylsyre

Den mye refererte metaanalysen til Antithrombotic Trialists' Collaboration publisert i *British Medical Journal* i 2002 viste at behandling med acetylsalisylsyre (ASA) med gjennomsnittlig behandlingens lengde 2 år hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt

reduserte hyppigheten av non-fatal hjerteinfarkt og hjerneslag med hhv. 28 og 36 %, mens hyppigheten av vaskulær død og total dødelighet var redusert med hhv. 15 og 11 % (6). Metaanalyse fra samme publisasjon viste ingen fordel med høyere dagsdoser med ASA enn 75-150 mg, mens den store CURRENT-OASIS 7-studien med 25 086 inkluderte pasienter publisert i 2010 viste at hos pasienter med akutt koronarsyndrom som gjennomgikk invasiv utredning, var det ingen fordel med høyere dose ASA enn 75-100 mg daglig slik at dette nå er anbefalt dosering (7). Nyttene av langtidsbehandling med ASA er imidlertid dårligere dokumentert (8).

P2Y₁₂-reseptorhemmere

CURE-studien publisert i 2001 viste at dobbel blodplatehemmende behandling med ASA og klopidogrel i opptil 12 måneder hos pasienter med non-ST-elevasjons akutt koronarsyndrom reduserte hyppigheten av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og hjerneslag med 20 % sammenlignet med ASA alene på bekostning av at hyppigheten av større blødninger, men ikke livstruende, økte med 38 % (9). Likevel er det vist at opptil 10 % av pasientene som får dobbel blodplatehemmende behandling med ASA og klopidogrel, får nye iskemiske hendelser det første året etter et akutt koronarsyndrom (10). Dette er delvis forklart med at en del ikke har optimal blodplatehemming av klopidogrel pga. stor variabilitet i den blodplatehemmende responsen til klopidogrel (11), noe som i stor grad skyldes genpolymorfismer som er involvert i dannelsen av aktiv metabolitt og klinisk effekt av klopidogrel (12, 13). Begge de nyere P2Y₁₂-reseptorhemmerne prasugrel og tikagrelor har vist bedre effekt enn klopidogrel på iskemiske hendelser etter hjerteinfarkt, men ikke overraskende med en økning i blødningshyppigheten (14, 15). TRITON-TIMI 38-studien viste en relativ risiko på 0,82 for det primære endepunktet (reduksjon fra 11,2 til 9,3 %) drevet av en reduksjon av nye hjerteinfarkter (9,2 % til 7,1 %) etter behandling med prasugrel i 15 måneder vs. klopidogrel på bekostning av økt risiko for alvorlig ikke-aortokoronar bypass (ACB)-relatert blødning med en hasardratio på 1,4 (2,4 % vs 1,8 %) (14). For

pasienter som ble operert med ACB kort tid etter det akutte koronarsyndromet, var det en fire ganger økt risiko for blødning etter behandling med prasugrel sammenlignet med klopidogrel..

Pga. studiedesignet til TRITON-TIMI 38 skal prasugrel bare brukes hos pasienter som behandles med PCI. Videre er medikamentet kontraindisert hos pasienter som har hatt hjerneslag eller TIA pga. funn fra TRITON-TIMI 38 som viste at det gikk dårligere med disse pasientene som ble behandlet med prasugrel. Videre viste studien ingen sikker gunstig effekt av behandling med prasugrel sammenlignet med klopidogrel hos pasienter ≥ 75 år eller med vekt < 60 kg. Hvis pasienter ≥ 75 år eller med vekt < 60 kg skal behandles med prasugrel, bør dosen halveres til 5 mg daglig.

Tikagrelor derimot er en reversibel hemmer av P2Y₁₂-reseptoren og har vist positiv effekt sammenlignet med klopidogrel ved akutt koronarsyndrom uavhengig om pasienten behandles med PCI eller ikke (16). Som prasugrel har tikagrelor en kraftigere blodplatehemmende effekt enn klopidogrel. PLATO-studien viste at behandling av pasienter med akutt koronarsyndrom med middels eller høy risiko med tikagrelor i opp til 12 måneder (gjennomsnitt 9 måneder) reduserte hyppigheten av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og hjerneslag fra 12,3 % til 10 % (hasardratio 0,83) sammenlignet med klopidogrel, med signifikant reduksjon i kardiovaskulær og total død (15). Også for tikagrelor var det en økning i ikke-ACB-relatert alvorlig blødning, fra 3,8 % til 4,8 % (hasardratio 1,28). Det var også økt hyppighet av tungpustenhet uten bronkospasme, noe som er vist å ramme over 10 %. Årsaken til dette er usikker. Det har vært spekulert i om dette skyldes økte nivåer av adenosin, men dipyridamol som har en kraftigere effekt mtp. økning av adenosin, gir vanligvis ikke tungpust. En mulig forklaring er at P2Y₁₂-reseptoren også er uttrykt i sentralnervesystemet med mulig påvirkning av bl.a. kjemoreflekssystemet (17). Det er rapportert at kaffe kan motvirke tungpustenhet utløst av tikagrelor. Videre er det viktig å huske at tikagrelor øker serumkonsentrasjonen til medikamenter som metaboliseres via CYP3A som simvastatin, mens mode-

rate CYP3A-hemmere som diltiazem øker plasmanivåene til tikagrelor.

Når det gjelder valget mellom prasugrel og tikagrelor ved hhv. STEMI og NSTEMI, er disse medikamentene likestilt i retningslinjene fra ESC. Som nevnt over skal prasugrel bare gis til pasienter som behandles med PCI. Tall fra Norsk hjerteinfarktregister for 2016 viser at 94,1 % av STEMI-pasientene ble revaskularisert, og de fleste blir dette med PCI. Derimot ble kun 76 % av pasientene med NSTEMI utredet invasivt, og det jo langt fra alle disse pasientene som blir behandlet med PCI. Dette gjør at prasugrel er et aktuelt behandlingsalternativ ved STEMI, men ikke sjeldent uaktuelt ved NSTEMI. De fleste sykehus i Helse Sør-Øst har prasugrel som førstevalg før tikagrelor ved STEMI og tikagrelor som førstevalg ved NSTEMI bl.a. basert på en anbefaling fra Bjørn Bendz og Jan Eritsland ved Oslo universitetssykehus fra 2012. Bendz og Eritsland konkluderte med at det ikke var kliniske studier der tikagrelor og prasugrel var blitt sammenlignet, men baserte sin anbefaling på klinisk skjønn og tolkning av data fra de foreliggende kliniske studiene (18). Ser man på subgruppen med STEMI i TRITON-TIMI 38- og PLATO-studiene er resultatene litt bedre for prasugrel hvis man ser på prosentmessig reduksjon i hendelser sammenlignet med placebo selv om man skal være veldig forsiktig med å sammenligne to medikamenter som er undersøkt i to forskjellige studier. Ved NSTEMI derimot var det større fordeler ved å bruke tikagrelor.

Det er forøvrig i de siste STEMI-retningslinjene anbefalt å behandle pasienter på dobbel blodplatehemmede behandling som tidligere har hatt gastrointestinal blødning eller som også behandles med antikoagulasjon, med en protonpumpehemmer og å vurdere slik behandling hos pasienter med flere risikofaktorer for blødning som høy alder, behandling med steroider eller NSAID og med kjent *Helicobacter pylori*-infeksjon. I de siste retningslinjene for dobbel antitrombotisk behandling er det derimot en enda sterkere anbefaling for bruk av protonpumpehemmer. Der anbefales alle slik behandling (I, B-anbefaling).

Trippel antitrombotisk behandling

Omlag 6–8 % av pasientene som behandles med PCI, har indikasjon for antikoagulasjon pga. mekanisk hjerteclaff, venøs tromboembolisme og ikke minst atrieflimmer siden blodplatehemmere er lite effektive ved disse tilstandene. Ulempen er selvfølgelig at blødningsrisikoen øker betydelig ved trippel antitrombotisk behandling. En kohortestudie som inkluderte 82 854 pasienter med atrieflimmer som ble behandlet med PCI, viste at kombinasjonen ASA, klopidoogrel og oral antikoagulasjon var assosiert med mer enn doblet risiko for alvorlig blødning i løpet av 1 år (14,3 % vs. 6,9 %, hasardratio (HR) 2,08), mens risikøkningen for fatale blødninger var enda større (0,9 % vs. 0,3 %, HR 4,8) sammenlignet med dobbel blodplatehemming (19).

Et aktuelt spørsmål er om det er mer gunstig å droppe én blodplatehemmer hos pasienter med behov for antikoagulasjon som behandles med PCI og bare behandle med én blodplatehemmer og antikoagulasjon for å redusere blødningsrisikoen. WOEST-studien, som riktignok ikke var noen stor studie med kun 573 inkluderte pasienter, sammenlignet dobbel antitrombotisk behandling med oral antikoagulasjon og klopidoogrel med trippelbehandling med oral antikoagulasjon, klopidoogrel og ASA (20). Ikke overraskende var det reduksjon i blødningshendelser i gruppen på dobbel antitrombotisk behandling, men den relative reduksjonen var på hele 64 % uten at det var økt antall iskemiske hendelser. I tillegg var totaldød redusert fra 6,4 til 2,5 %. I ISAR-TRIPLE-studien som inkluderte 614 pasienter som ble behandlet med PCI og som hadde behov for antikoagulasjon, var det 1/3 av pasientene som hadde et akutt koronarsyndrom (21). Pasientene ble randomisert til kortvarig (6 uker) eller standard (6 måneder) trippelbehandling med klopidoogrel som tillegg til ASA og oral antikoagulasjon. Det primære endepunktet som besto av død, hjerteinfarkt, stenttrombose, hjerneinfarkt eller alvorlig blødning i løpet av 9 måneder, var ikke forskjellig mellom gruppene. Det var heller ingen forskjell når død og de iskemiske endepunktene ble sammenlignet eller når kun alvorlige blødninger ble sammenlignet. Etter WOEST- og

ISAR-TRIPLE-studiene har det kommet to studier der trippel antitrombotisk behandling som inkluderer vitamin K-antagonist er sammenlignet med trippel eller dobbelt antitrombotisk behandling der non-vitamin K-antagonist oral antikoagulantia (NOAK) er brukt som antikoagulasjon. I PIONEER AF-PCI-studien ble det vist at redusert dose rivaroksaban (15 mg × 1) + P2Y₁₂-hemmer eller veldig lav dose rivaroksaban (2,5 mg × 2) + ASA og P2Y₁₂-hemmer førte til mindre blødningshendelse enn standard trippel antitrombotisk behandling med vitamin K-antagonist (22). De tre behandlingsgruppene var like effektive når det gjaldt iskemiske hendelser, men det var brede konfidensintervall som gjør at man ikke kan trekke noen sikker konklusjon. I RE-DUAL-PCI-studien var det dabigatran i vanlig (150 mg × 2) eller lav dose (110 mg × 2) + P2Y₁₂-hemmer som ble sammenlignet med standard trippel antitrombotisk behandling med warfarin, ASA og P2Y₁₂-hemmer (23). Også i denne studien fant man at dobbel antitrombotisk behandling med dabigatran hadde mindre blødningshendelser enn trippelbehandling med warfarin, uten at det ble sett en økning av tromboemboliske hendelser, men igjen hadde denne studien lav styrke når det gjaldt å se på effekt på iskemiske hendelser. Foreløpig er anbefalingene fra ESC at pasienter som har en blødningsrisiko som overgår den iskemiske risikoen, bør vurderes for kun dobbel antitrombotisk behandling med klopidoogrel og oral anti-koagulasjon og ikke trippel antitrombotisk behandling.

Foreløpig foreligger det ikke tilstrekkelig sikkerhets- og effektdata vedrørende bruk av prasugrel og tikagrelor som del av trippel antitrombotisk behandling slik at disse medikamentene anbefales ikke brukt som del av dette behandlingsregimet siden de har en mer ugunstig blødningsprofil enn klopidoogrel. Men et aktuelt spørsmål er om kombinasjonen NOAK + enten prasugrel eller tikagrelor er mer gunstig enn NOAK + klopidoogrel ved behov for antikoagulasjon etter PCI for bedre å beskytte mot iskemiske hendelser. Videre anbefales det, med unntak for pasienter med mekanisk mitralventil, at pasienter som behandles med warfarin som del av det trippel antitrombotiske regime, bør ha INR mellom 2 og 2,5, mens ved

bruk av NOAK anbefales det å bruke lavest dokumenterte dose, som ved normal nyrefunksjon er redusert dose for *kun* dabigatran (110 mg × 2), mens rivaroksaban, apiksaban og edoksaban ikke har samme dokumentasjon for dosereduksjon. Imidlertid vil nok mange etter PIONEER AF-PCI-studien også bruke redusert dose med rivaroksaban (15 mg × 1), og dette åpnes det også for i retningslinjene til ESC (*kan vurderes*).

Behandlingslengde for antitrombotiske medikamenter

Behandling med ASA anbefales livslangt etter et hjerteinfarkt selv om det er dårlig dokumentasjon for langtidsbehandling. Unntaket er pasienter som også behandles med antikoagulasjon, der det i utgangspunktet anbefales kun antikoagulasjon i monoterapi 12 måneder etter hjerteinfarkt. Her legger retningslinjene imidlertid opp til en individuell vurdering av pasienten mtp. om det likevel bør fortsettes med dobbel antitrombotisk behandling der det tas hensyn til kompleksitet av lesjonen, mengde ubehandlet karsykdom, tekniske forhold ved stenting og blødningsfare. Prosedyre-relaterte faktorer som kan indikere betydelig iskemisk risiko og som bør tas med i vurderingen, er tidligere stenttrombose på adekvat blodplatehemmende behandling, stenting av den siste patente koronararterie, diffus flerkarsykdom, ikke minst hos diabetikere, kronisk nyresykdom, implantasjon av minst 3 stenter, minst 3 lesjoner behandlet, bifurkasjonsbehandling med to stenter, total stentlengde > 6 cm og behandling av kronisk totalokkludert kar.

Dobbelt blodplatehemmende behandling med ASA og P2Y₁₂-reseptorhemmer anbefales i 12 måneder såfremt det ikke er stor blødningsrisiko. I de siste ESC-retningslinjene åpnes det for videre behandling med lavdose tikagrelor (60 mg × 2) ut over 12 måneder, i inntil 3 år for høyrisikopasienter som har tolerert dobbel blodplatehemmende behandling i 12 måneder uten blødningskomplikasjoner. Anbefalingen er imidlertid relativ svak (klasse IIb, B). Med høyrisikopasienter menes pasienter ≥ 50 år med minst én av følgende høyrisikotilstander: alder ≥ 65 år, medikamentelt behandlet diabetes mellitus, tidligere hjerteinfarkt, flerkarsykdom eller kronisk nyresvikt. Anbe-

falingen er et resultat av funnene i PEGASUS-TIMI 54-studien der 21 162 pasienter som hadde hatt et hjerteinfarkt 1-3 år tidligere, ble randomisert til tikagrelor 90 mg \times 2, tikagrelor 60 mg \times 2 eller placebo i tillegg til ASA (24). Etter en median oppfølgingstid på 33 måneder var primært endepunkt som besto av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag, redusert med hhv. 15 % og 16 % i tikagrelorgruppen på vanlig dose og tikagrelorgruppen på lavdosebehandling sammenlignet med placebo på bekostning av en økning i alvorlige blødningstilfeller på hhv. 2,6 og 2,3 %. Imidlertid var det ingen effekt på totalmortalitet.

Etter at de siste ESC-retningslinjene ble laget, er COMPASS-studien publisert (25). Som i PEGASUS-TIMI 54-studien ble det i denne studien testet ut om mer intensivert antitrombotisk behandling enn bare ASA er gunstig hos pasienter med kjent koronar eller perifer karsykdom, dvs. et behandlingsprinsipp som er aktuelt etter endt periode med dobbel blodplatehemmende behandling etter et hjerteinfarkt. I stedet for forlenget periode med dobbel blodplatehemmende behandling ble det i COMPASS-studien undersøkt om tillegg av antikoagulasjon med lavdose rivaroksaban i tillegg til behandling med ASA er gunstig. To doser med rivaroksaban gitt sammen med ASA ble sammenlignet med ASA 75 mg \times 1 alene: lavdose på 5 mg \times 2 eller veldig lav dose på 2,5 mg \times 2. Behandlingsregimet som kom best ut, var ASA + rivaroksaban 2,5 mg \times 2 med 20-25 % relativ risikoreduksjon for alvorlige kardiovaskulære hendelser (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og ekstremitetsrelaterte hendelser). Men som i dobbelbehandlingsgruppene i PEGASUS-TIMI 54-studien, var det en økning i blødningstilfeller (ca. 70 % relativ økning). Det er vel vanskelig å unngå at blødningshyppigheten øker når den antitrombotiske behandlingen intensiveres. Utfordringer fremover blir å velge ut pasienter med særlig høy risiko for iskemiske hendelser og lav risiko for blødninger som kan være aktuelle for enten forlenget behandling med lavdose tikagrelor eller rivaroksaban i tillegg til ASA. Andre igjen med høy blødningsrisiko bør vurderes for å forkorte behandlingsperioden med to blodplatehemmere i forhold til de anbefalte

12 månedene. Ideelt sett burde det finnes en skår tilsvarende CHA₂DS₂-VASc-skår for atrieflimmerpasienter som på en enkel og rask måte gjør oss i stand til å selektere hjerteinfarktpasienter til optimal antitrombotisk behandling. Vi har riktignok to skåringsverktøy: PRECISE-DAPT-skår for å selektere pasienter med økt blødningsrisiko som kan profitere på forkortet og DAPT-skår for å selektere pasienter som kan profitere på forlenget dobbel blodplatehemmende behandling utover 12 måneder etter et hjerteinfarkt. Imidlertid er datagrunnlaget for å bruke disse skåringsverktøyene relativt begrenset slik at anbefalingsstyrken fra ESC er kun IIb, A (kan vurderes).

Lipidsenkende behandling

Høyintensitets-statinbehandling (atorvastatin 40-80 mg eller rosuvastatin 20-40 mg daglig) er anbefalt så tidlig som mulig etter et hjerteinfarkt. Målet er å redusere LDL-kolesterol $<$ 1,8 mmol/l. For pasienter som i utgangspunktet har et relativt lavt LDL-kolesterolnivå, 1,8-3,5 mmol/l, er anbefalingen å senke LDL-kolesterol med minst 50 %. En metaanalyse publisert i *The Lancet* i 2010 viste at totaldød var signifikant redusert med 10 % per 1,0 mmol/l reduksjon i LDL-kolesterol hovedsakelig pga. reduksjon i død som skyldes koronar hjertesykdom eller andre kardiale årsaker. Statinbehandling anbefales nå for de fleste uavhengig av LDL-kolesterolnivå. Det er ingen nedre grense for når statinbehandling skal kunne gis, og det er nå godt dokumentert at reduksjon i LDL-kolesterol fra i utgangspunktet lave verdier er gunstig (26). Imidlertid bør man vurdere mindre intens statinbehandling hos pasienter med økt risiko for bivirkninger som eldre pasienter, pasienter med lever- og nyresvikt, pasienter med tidligere sannsynlig statinbivirkninger og pasienter som behandles med medikamenter som har interaksjoner med statiner. Særlig gruppen av eldre pasienter er ganske stor. I de nyeste europeiske retningslinjene fra 2017 er det ikke satt en aldersgrense, mens i de siste amerikanske retningslinjene er det anbefalt høyintensitets-statinbehandling opp til 75 års alder.

Hvis statinbehandling ikke fører til at LDL-kolesterol blir $<$ 1,8 mmol/l, er det anbefalt å vurdere ytterligere lipidsenkende

behandling. Det mest aktuelle medikamentet er ezetimib. IMPROVE-IT-studien med 18 144 inkluderte pasienter med akutt koronarsyndrom viste at tillegg av ezetimib til simvastatinbehandling førte til en signifikant reduksjon i det primære endepunktet kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hospitalisering pga. ustabil angina pectoris, koronar revaskularisering og hjerneslag (27). Effekten var imidlertid beskjeden (6 % relativ risikoreduksjon), og ingen pasienter sto på høyintensitetsbehandling med statin. Nylig har enda et lipidsenkende behandlingsalternativ blitt tilgjengelig med PCSK9-hemmerne. Disse medikamentene har kraftig kolesterolsenkende effekt med opptil 60 % reduksjon av LDL-kolesterol, også når det gis som tilleggshandling til statiner, samtidig som det er gunstige effekter på HDL-kolesterol og triglyserider. I den store FOURIER-studien på over 27 000 pasienter førte behandling med PCSK9-hemmeren evolokumab til reduksjon i det primære endepunktet kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hospitalisering pga. ustabil angina pectoris, koronar revaskularisering og hjerneslag på 15 % (1,5 % absolutt risikoreduksjon) (26). Imidlertid er det ikke vist effekt på mortalitet for verken ezetimib eller evolokumab. I IMPROVE-IT- og FOURIER-studiene var det ikke engang en trend for reduksjon i dødelighet. Imidlertid ble det rapportert resultater fra ODYSSEY Outcomes-studien på American College of Cardiology (ACC)-kongressen nå i mars som viste at PCSK9-hemmeren alirocumab reduserte kardiovaskulære hendelser med 15 % i tillegg til at totaldødelighet også hadde en 15 % relativ risikoreduksjon ($p = 0,026$) hos nesten 19 000 pasienter etter et akutt koronarsyndrom på maksimalintensitets statinbehandling. Oppfølgingstid var i gjennomsnitt 2,8 år. For kardiovaskulær død var det kun en ikke-signifikant trend på 12 % risikoreduksjon ($p = 0,15$). Imidlertid viste en post-hoc-analyse at for pasienter med LDL-kolesterol ved studiestart på $> 2,59$ mmol/l var effekten størst med en 24 % relativ risikoreduksjon for kardiale hendelser og hele 29 % relativ risikoreduksjon for totaldødelighet. Imidlertid er prisen på PCSK9-hemmerne høy slik at muligheten for individuell refusjon for disse medikamentene som sekundærprofylakse er

begrenset til pasienter som har LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/l under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib.

Betablokkere

Nytten av behandling med betablokker etter et hjerteinfarkt er til en viss grad omdiskutert. Data fra før reperfusjon ble standardbehandling viste signifikant gunstig effekt av behandling med betablokkere, også på dødelighet, og førte til at betablokkerbehandling ble standard etter et hjerteinfarkt (28). Det har imidlertid blitt stilt spørsmål om den gunstige effekten også er tilstede etter moderne hjerteinfarktbehandling med reperfusjon og stentimplantasjon samt aggressiv antitrombotisk behandling og statinbehandling. Pga. moderne behandling samt endret sensitivitet på hjerteinfarktmarkøranalysene og senket troponingrense for definisjon av hjerteinfarkt har mange hjerteinfarktpasienter i dag liten myokardskade og dermed mindre risiko for ventrikulære arytmier og utvikling av hjertesvikt med redusert EF (HFrEF), tilstander der det er dokumentert gunstig effekt av behandling med betablokker. Og for å gjøre det enda vanskeligere: Nyere studier har vist motstridende resultater av betablokkerbehandling etter hjerteinfarkt.

ESC anbefaler at alle hjerteinfarktpasienter med redusert systolisk venstre ventrikkelfunksjon med $EF \leq 40$ % bør behandles med betablokker pga. den omfattende dokumentasjonen ved HFrEF. Videre anbefales det at alle pasienter med STEMI bør vurderes for betablokkerbehandling uavhengig av EF. Siden ingen studier på en god nok måte har sett på optimal behandlingstid, gis det ingen anbefaling for hvor lenge STEMI-pasientene bør stå på betablokkerbehandling. I de amerikanske anbefalingene derimot anbefales 3 års behandling for alle pasienter med akutt koronarsyndrom og normal venstre ventrikkelfunksjon. Her skiller de europeiske retningslinjene seg fra de amerikanske. For pasienter med NSTEMI anbefales ikke betablokkerbehandling hvis ikke EF er ≤ 40 % på bakgrunn av at slik behandling ikke er undersøkt hos pasienter med NSTEMI uten redusert venstre ventrikkelfunksjon eller hjertesvikt. Videre refererer retningslinjene

til ESC til en stor *propensity*-matchet observasjonsstudie med pasienter med tidligere hjerteinfarkt der betablokkerbruk ikke var assosiert med lavere risiko for kardiovaskulære hendelser eller død (29). Men for å gjøre det enda vanskeligere står det på slutten av ESC-retningslinjene for behandling av non-ST-elevasjons akutt koronarsyndrom i en oppsummering av huller i vår nåværende kunnskap at rollen til betablokkere etter en episode med non-ST-elevasjons akutt koronarsyndrom hos pasienter med normal eller lett redusert venstre ventrikkelfunksjon trenger å bli undersøkt! En slik studie er under planlegging bl.a. i Norge. Når det gjelder pasienter med lett nedsatt venstre ventrikkelfunksjon, har en metaanalyse av 11 studier fra 2018 vist at betablokkerbehandling reduserer kardiovaskulær og total dødelighet ikke bare hos pasienter med EF $\leq 40\%$, men også hos pasienter med EF 40-49 % (HFmrEF) (30).

ACE-hemmere/angiotensin II-reseptorblokkere

Behandling med ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker hvis det er intoleranse for ACE-hemmer, er anbefalt hos alle pasienter med nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon med EF $\leq 40\%$, hypertensjon eller diabetes. I de amerikanske retningslinjene anbefales det også at det gis slik behandling hos pasienter med kronisk nyresykdommer som vel er en god anbefaling siden ACE-hemmer og angiotensin II-reseptorblokker er nyreprotektive.

Som for behandling med betablokkere finnes det data som indikerer at pasienter med hjertesviktsymptomer og EF mellom 40 og 50 % har samme nytte av behandling med i alle fall angiotensin II-reseptorblokker. Data presentert av De Boer på ESC-kongressen i 2017 fra CHARM-studien som viste at candesartan reduserte hyppigheten av kardiovaskulær mortalitet og hjertesvikhospitalisering like mye for pasienter med EF 40-49 % som for pasienter med EF $< 40\%$ (hasardratio (HR) hhv. 0,76 og 0,82). Etter mitt syn bør det vurderes å også behandle hjerteinfarktpasienter med transmural skade og EF 40-50 % med både betablokker og ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker.

Mineralkortikoidreseptor-antagonister

Behandling med en mineralkortikoidreseptorantagonist anbefales i ESC sine STEMI-retningslinjer for pasienter med EF $\leq 40\%$ med hjertesviktsymptomer eller diabetes som allerede behandles med en ACE-hemmer og en betablokker ved fravær av nyresvikt (kreatinin > 221 mmol/l for menn og > 177 mmol/l for kvinner) og hyperkalemi.

Omega-3-fettsyrer

Helt siden danskene Bang, Dyerberg og Nielsen publiserte sin artikkel i *The Lancet* i 1971 (31) om plasmalipider og lipoproteinmønster hos eskimoer på vestkysten av Grønland på bakgrunn av at hjerte- og karsykdommer var 10 ganger vanligere blant skandinaver enn eskimoer, at obduserte eskimoer knapt hadde koronarsykdom og at eskimoene hadde 20 ganger mer omega-3-fettsyrer i kosten enn europeere og amerikanere har troen på en gunstig effekt av disse fettsyrene vært stor hos mange. På bakgrunn av ikke minst GISSI Prevenzionestudien fra 1999 som viste at behandling av pasienter etter et hjerteinfarkt med omega-3-fettsyrer førte til en 10 % reduksjon i risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser (32), har mange pasienter i en del land blitt anbefalt slik behandling etter hjerteinfarkt. Flere andre tidligere studier viste også gunstige resultater. Imidlertid har det vært vanskeligere å vise den samme gunstige effekten i nyere studier, muligens pga. bedre medikamentell behandling med ikke minst statiner i risikopopulasjoner og pga. et sunnere levesett med ikke minst fokus på et bedre kosthold med økt inntak av fet fisk. I en helt fersk metaanalyse av 10 studier med totalt 77 917 personer ble det ikke funnet noen signifikant assosiasjon av inntak av tilskudd av omega-3-fettsyrer med redusert risiko for koronar hjertesykdom og vaskulære hendelser (33). Det kan imidlertid innvendes at det var noe blandete pasientpopulasjoner inkludert i metaanalysen og at flere av studiene intervenserte med relativt lave doser med omega-3-fettsyrene EPA og DHA. Det mangler en nyere stor randomisert placebokontrollert studie med høye nok doser med EPA og DHA

blant pasienter med kjent koronarsykdom for endelig å svare på om resultatene fra GISSI-Prevenzione holder seg i dagens hjerteinfarktpopulasjon. I Norge foregår den mellomstore OMEMI-studien med mål om å inkludere 1000 pasienter der effekten av 1,8 g daglig med marine omega-3-fettsyrer gitt til hjerteinfarktpasienter mellom 70-82 år i løpet av to år kartlegges.

Livsstilsintervensjon

Røykeslutt

Røykeslutt er svært effektivt for å redusere sykkelighet og dødelighet hos pasienter etter et akutt koronarsyndrom og er mulig det mest effektive av alle sekundærpreventive tiltak (34). Det bør tilstrebtes at røykeslutt starter under sykehusoppholdet. Siden det ikke er lov å røyke inne på norske sykehus, vil de første dagene etter hjerteinfarkt som regel være røykfrie og således en start på en forhåpentligvis langvarig røykeslutt. Samtidig bør det understrekes sterkt overfor hjerteinfarktpasienter hvor viktig røykeslutt er og at røykeslutt hos koronarsyke pasienter er vist å redusere dødeligheten med hele 36 % (35). Det bør også vurderes røykeavvenningskurs og farmakologisk behandling med nikotinerstatningsprodukter, bupropion eller vareniklin (36-38). En del pasienter hevder at de har klart å slutte med røyking etter at de har begynt med snus eller elektroniske sigaretter. Vitenskapelig støtte for dette er imidlertid sparsom (36).

Alkohol

ESC anbefaler begrenset alkoholinntak som vil si maksimum 20 g alkohol daglig for menn og 10 g for kvinner som er i underkant av to alkoholenheter for menn og én for kvinner. Én alkoholenhet tilsvarer et glass vin (1,5 dl) på 12 volumprosent, 0,33 l med øl med 4,5 volumprosent eller et lite glass (4 cl) med brennevin på 40 volumprosent. Data fra befolkningsstudier kan til og med tyde på at et inntak på to alkoholenheter for menn og én for kvinner er helsefremmende (39,40). Imidlertid er det vanskelig å kontrollere for alle faktorer som virker inn, og det er ikke utenkelig at den friskeste del av befolkningen med det sunneste levesettet forøvrig har et måteholdent alkohol-

inntak. En studie publisert i *British Medical Journal* i 2014 kan tyde på det (41). I denne studien ble to befolkningspopulasjoner sammenlignet som i utgangspunktet bare hadde én forskjell: om populasjonen besto av personer som var bærer av et spesielt gen (*ADH1B rs1229984*) eller ikke. Dette er et gen som gjør at man får mer ubehag av å drikke alkohol. Personer med dette genet drakk derfor 17,2 % mindre alkohol per uke. Disse pasientene hadde overraskende nok 10 % mindre risiko for koronar hjertesykdom, og holdt man avholdsfolk utenom analysen, var reduksjonen 14 %. Det er foreløpig ikke kjent om dette spesielle genet har andre effekter som er gunstige, men siden dette ikke helt kan utelukkes, kan man ennå ikke konkludere med at et begrenset alkoholinntak er usunt.

Kost og vektkontroll

ESC anbefaler et kosthold tilsvarende middelhavsdietten med maksimalt 10 % av energiinntaket fra mettet fett og minst mulig transfett, begrenset saltinntak og inntak av mye fiber, frukt, grønnsaker og nøtter. Riktignok mangler det endepunktsstudier for detaljer i et optimalt kosthold, men to randomiserte, kontrollerte studier har vist reduksjon i hjerte- og karsykdom ved dette kosthold (42, 43). I PREDIMED-studien fant man at middelhavskost beriket med kaldpresset olivenolje eller nøtter reduserte insidensen av hjerte- og karsykdom med ca. 30 % sammenlignet med et mer fettreduert kosthold hos høyrisikopersoner (43). Imidlertid var kostholdsintervensjonene i PREDIMED-studien ikke en ren middelhavsdiett i tillegg til at fettinntaket også i kontrollgruppen var høyt (37 %) (44). I Lyon Heart-studien ble det funnet en 37 % risikoreduksjon for kardiovaskulære hendelser i sekundærprevensjon blant deltakere som ble randomisert til middelhavskost med tillegg av rapsoljebasert margarin (45).

Den såkalte nordiske dietten er blitt foreslått som Nordens «middelhavsdiett». Denne dietten er basert på tradisjonell mat fra de nordiske landene med mindre sukker og fett og mer fiber, fisk og sjømat enn en gjennomsnittlig vestlig diett. Dietten består av mye frukt, bær, grønnsaker, belgfrukter, fullkorn, nøtter, frø, rugbrød, fisk og sjømat, urter, krydder og rapsolje og moderat med

viltkjøtt fra fugl, elg, rådyr, hjort og reinsdyr. Selv om dietten har vist gunstige effekter på vekt, blodtrykk, lipidprofil og inflammasjon (46,47), mangler dokumentasjon på harde endepunkter.

Fedme (kroppsmasseindeks (KMI) \geq 30 kg/m²) bør unngås fordi dette er assosiert med økt dødelighet. Spesielt abdominal fedme ser ut til å være ugunstig. Det anbefales også å unngå overvekt (KMI 25-30 kg/m²) selv om dataene på hvor ugunstig dette er ikke er like overbevisende. Det er mulig at det ikke nødvendigvis er fedmen i seg selv som er mest ugunstig, men heller ugunstige metabolske forandringer og mangel på fysisk aktivitet som ofte sees hos overvektige og ikke mist personer som lider av fedme. Det er i alle fall ikke vist at vektreduksjon *per se* reduserer dødelighet. Sannsynligvis er et sunt kosthold og fysisk trening spesielt viktig hos hjerteinfarktpasienter med fedme, uavhengig av om de går ned i vekt.

Trening og hjerterehabilitering

Fysisk aktivitet er viktig etter et hjerteinfarkt. Trening kan bedre endotelfunksjonen, redusere progresjonen av koronare lesjoner, redusere den trombogene risikoen og bedre dannelse av kollateraler i koronarforsyningen. I tillegg kan trening føre til velvære, reduksjon av angst og mestringsfølelse. Derfor er trening en sentral del av hjerterehabilitering etter innleggelse for et hjerteinfarkt. ESC anbefaler at alle hjerteinfarktpasienter deltar i treningsbasert hjerterehabilitering og at det bør tilstrebes at hjerterehabiliteringen også inneholder arbeid med å redusere byrden av risikofaktorer, stressmestring og psykososial støtte. «Hjertesko» med undervisning har en viktig rolle for å informere, motivere og trygge pasienter som har hatt et hjerteinfarkt. En Cochrane systematisk studie gjennomgang og metaanalyse fra 2016 viste at fysisk aktivitet som del av hjerterehabiliteringsprogram for pasienter med koronarsykdom, var assosiert med en 22 % reduksjon i kardial mortalitet (48).

Hjerterehabilitering med trening kan deles inn i flere faser. Fase 1 omfatter typisk de 2 første ukene etter et hjerteinfarkt og starter gjerne allerede på sykehuset før utskrivning med test av fysisk yteevne f.eks.

ved trappegang og deretter avhengig av yteevnen daglig lett fysisk aktivitet. Etter 2 uker kan man starte med organisert og veiledet opptrening (fase 2) med høyere intensitet. Fase 2a bør tilbys de fleste og varer typisk frem til 4-8 uker etter hjerteinfarkt. Denne treningen foregår som oftest i grupper på sykehus, evt. er på institusjon, foregår ofte 2 ganger per uke og er av lav til moderat intensitet. Denne treningen er en viktig start for å motivere pasientene til videre trening og har som hovedmålsetning å bidra til trygghet og mestringsfølelse. Parallelt bør det motiveres til livsstilsendringer. Mange steder er treningen kombinert med hjertesko på et lærings- og mestringscenter eller tilsvarende. For noen er det aktuelt med videre og mer intensivt trening etter fase 2a (fase 2b), ofte opp til 1/2 år. I denne fasen foregår som oftest treningen utenfor sykehus på et treningscenter med veiledning av fysioterapeut. Den siste fasen, fase 3, er trening som ideelt sett skal vare resten av livet. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom fra Helsedirektoratet anbefaler at voksne og eldre bør være fysisk aktive i minst 150 minutter med moderat intensitet per uke eller minst 75 minutter med høy intensitet per uke. Anbefalingen kan også oppfylles med kombinasjon av moderat og høy intensitet.

Avsluttende kommentar

Det er god evidens for god nytte av både behandling med en rekke medikamenter og ikke-farmakologiske tiltak etter et hjerteinfarkt. En utfordring er å få pasientene til å følge våre sykdomsreduserende og livsforlengende anbefalinger. En metaanalyse fra 2012 med data fra 376 162 pasienter fra 20 studier undersøkte pasientenes etterlevelse av utskrevet behandling på 7 forskjellige typer medikamenter (ASA, ACE-hemmere, angiotensin II- reseptorblokkere, betablokkere, kalsiumblokkere, tiazider og statiner). Det ble funnet en etterlevelse på forskrevet behandling når den var sekundærproflyktisk, på kun 66 % etter 2 år (49). Vi får håpe at tallene er bedre i Norge, og egne data fra Norge tyder på dette (50). Men en enda større utfordring enn å få pasientene til å følge våre råd om å ta medisiner som forskrevet er nok å få pasientene til å

endre livsstilen på en optimal måte med røykeslutt, kostomlegging, fysisk aktivitet og vektnedgang. For å oppnå dette bør nok lokalsykehus og kardiologer ta et større ansvar når det gjelder oppfølging av hjerteinfarktpasientene.

Referanser

1. Roffi M, Patrono C, Collet et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
2. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-177.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213-260.
4. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006; 27: 1706-1711.
5. Piccini JP, White JA, Mehta RH et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2012; 126: 41-49.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
7. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-942.
8. Cleland JG. Long-term aspirin for coronary artery disease: are we being deceived by a biased presentation of the evidence? *Future Cardiol* 2010; 6: 141-6.
9. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
10. Parodi G, Marcucci R, Valenti R et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011; 306: 1215-1223.
11. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-3175.
12. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-375.
13. Collet JP, Hulot JS, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-317.
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
16. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 2083-2093.
17. Giannoni A, Emdin M, Passino C. Cheyne-stokes respiration, chemoreflex, and ticagrelor-related dyspnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 1004-6.
18. Eritsland J, Bendz B. Blodplatehemmende behandling ved akutt koronarsyndrom. Nye retningslinjer ved Oslo universitetssykehus (OUS). *Hjerteforum* 2012; 25: 35-38.
19. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433-1441.
20. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-1115.
21. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1619-1629.

22. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-2434.
23. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-1524.
24. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791-1800.
25. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-1330.
26. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.
27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
28. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.
29. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308: 1340-1349.
30. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 26-35.
31. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast eskimos. *Lancet* 1971; 1:1143-5.
32. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
33. Aung T, Halsey J, Kromhout D et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018 Jan 31. [Epub ahead of print]
34. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750-8.
35. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86-97.
36. Løchen M-L. Hjelp til røykeslutt for hjertepasienter. *Hjerteforum* 2011; 24: 33-40.
37. Rallidis LS, Pavlakis G. The fundamental importance of smoking cessation in those with premature ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2016; 31: 531-536.
38. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD008286.
39. Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL et al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 52-7.
40. Leong DP, Smyth A, Teo KK et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation* 2014; 130: 390-8.
41. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014; 349: g4164.
42. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
43. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.
44. Appel LJ, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *N Engl J Med* 2013; 368: 1353-4.
45. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1103-8.
46. Poulsen SK, Due A, Jordy AB et al. Health effect of the New Nordic Diet in adults with increased waist circumference: a 6-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 35-45.
47. Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ et al. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome - a randomized study (SYSDIET). *J Intern Med* 2013; 274: 52-66.
48. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1-12.
49. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease:

meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med 2012; 125: 882-887 e1.

50. Halvorsen S, Jortveit J, Hasvold P et al. Initiation of and long-term adherence to secondary preventive drugs after acute myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord 2016; 16: 115.