

Statusartikel

Epidemiologisk forskning og forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme

Torben Jørgensen^{1, 2}, Charlotta Pisinger^{1, 3}, Mette Aadahl^{1, 4}, Ulla Toft^{2, 5}, Line Lund Kårhus¹ & Allan Linneberg^{1, 4}

1) Center for Klinisk Forskning og Forebyggelse, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, 3) Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 5) Steno Diabetes Center Copenhagen, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2025;187:V09240611. doi: 10.61409/V09240611

HOVEDBUDSKABER

- For 61 år siden trådte Danmark ind i det internationale epidemiologiske samarbejde om årsagerne til hjerte-kar-sygdom.
- Hovedparten af hjerte-kar-sygdom kan i dag forklares ved få forebyggelige risikofaktorer.
- Effektiv forebyggelse involverer samfundets struktur og indsatser målrettet personer i risiko.

Den stigende dødelighed af hjerte-kar-sygdomme (HKS) i USA og Europa i 1930'erne og 1940'erne initierede prospektive kohortestudier for at forstå årsagerne til sygdommene. Disse studier repræsenterede dengang en nytænkning, idet man, i stedet for at undersøge hjertesygge patienter, tog udgangspunkt i en gruppe raske mennesker og fulgte dem over tid. De første studier kom fra USA og UK som f.eks. Minnesota Business and Professional Men Study (1947), Framingham Heart Study (1948), London Transport and Postal Workers Studies (Morris 1949) samt British Doctors Study (1951) [1]. Framinghamstudiet [2] adskilte sig ved at tage udgangspunkt i et repræsentativt udsnit af en befolkning i et geografisk område og ved at medtage både kvinder og mænd, i modsætning til de øvrige tidlige studier, som kun undersøgte mænd ansat i udvalgte virksomheder.

Framinghamstudiet blev initieret på baggrund af præsident *Franklin D. Roosevelts* død i 1945, hvor der blev målt et blodtryk på 300/190 mmHg. I perioden 1958-1964 initierede Ancel Keys Seven Country Study (SCS), som omfattede 16 kohorter i syv lande (USA, Finland, Grækenland, Jugoslavien, Italien, Holland, og Japan) [3], hvor fokus var på kost og kolesterol og forskelle i dødeligheden af HKS mellem forskellige lande. Sverige fulgte efter med en befolkningsundersøgelse i 1963 (50-årsundersøgelsen i Göteborg), og i Danmark startede Befolkningsundersøgelserne i Glostrup i 1964 [4], begge inspireret af SCS. Befolkningsundersøgelserne i Glostrup omfattede i modsætning til det finske og svenske studie både mænd og kvinder. I 1976 startede Østerbroundersøgelsen [5]. Begge danske undersøgelser har siden gennemført befolkningsundersøgelser med fokus på epidemiologien af HKS.

Voksende internationalt samarbejde

Med udgangspunkt i de tidlige studier tog det internationale samarbejde form. WHO publicerede i 1968 en manual om standardiserede metoder til at gennemføre befolkningsundersøgelser og analysere data [6], og samtidig initierede de internationale Ten-Day International Teaching Seminars on Cardiovascular Epidemiology and Prevention, som fortsat gennemføres årligt. Ved en konference i USA i 1978 blev man enige om at sikre en

standardiseret, langvarig monitorering af mortalitet, morbiditet og risikofaktorer i forskellige lande, hvilket førte til Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA)-studiet [7]. Det blev gennemført som tiårige projekter i 38 populationer i 21 lande på fire kontinenter. Fra Danmark deltog Befolkningsundersøgelserne i Glostrup. I et veldefineret geografisk område indsamlede hvert center data om incidensen af blodprop i hjertet og apopleksi samt risikofaktorer for HKS. Dataindsamling og – bearbejdning foregik ved brug af standardiserede metoder, og centrene blev overvåget med kvalitetskontroller. MONICA-studiet bekræftede store forskelle mellem landene, mens de forventede sammenhænge mellem ændringer i risikofaktorer og udvikling af HKS ikke var helt entydige. Kohorterne i MONICA-studiet fortsatte derefter i Monica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM)-samarbejdet [8] med henblik på fortsat udforskning af risikofaktorerne – inkl. de genetiske. Disse aktiviteter var med til at forme det efterfølgende internationale samarbejde om hjerte-kar-sygdomme, og i dag findes der en række større samlinger af nationale kohorter – nogle med basis i de oprindelige MONICA-kohorter (Tabel 1) [8-14].

TABEL 1 Eksempler på større internationale samlinger af nationale kohorter med fokus på hjerte-kar-sygdomme og deres risikofaktorer, og hvor danske epidemiologiske data er inddraget.

Akronym Navn	Studiedesign	Reference
MONICA Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease	-	
MORGAM Monica Risk, Genetics, Archiving and Monograph	-	[8]
BiomarCaRE Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe	-	[9]
Prospective Studies Collaboration	61 kohorter omfattende 1 mio. personer	[10]
Emerging Risk Factor Collaboration	104 kohorter omfattende 1,1 mio. personer	[11]
The Global Cardiovascular Risk Consortium	112 kohorter i 34 lande omfattende 1,5 mio. personer	[12]
NCD-RisC NCD Risk Factor Collaboration	3.300 populationsbaserede kohorter i 200 lande omfattende ca. 200 mio. personer	[13]
GIANT Genetic Investigation of Anthropometric Traits consortium	Genome-wide association omfattende 5,4 mio. personer	[14]

NCD = non-communicable diseases.

Disse mange studier har gjort det muligt at sammenligne udviklingen i forskellige dele af verdenen over tid samt etablere evidens for risikofaktorer på individniveau som f.eks. uhensigtsmæssig livsstil i form af rygning, usunde madvaner, fysisk inaktivitet, stort alkoholforbrug og utilstrækkelig søvn samt biologiske risikofaktorer som højt blodtryk, højt non-HDL-kolesterol, fedme og stor livvidde. Det er blevet estimeret, at disse individuelle risikofaktorer kan forklare 75% af alle HKS-tilfælde [15].

Risikomodeller

Der blev tidligt sat fokus på risikomodeller, som, baseret på kombinationen af risikofaktorer hos den enkelte, i teorien ville kunne forudsige risikoen for en HKS-hændelse i en specifik tidsperiode. Disse vil potentielt kunne bruges til at målrette indsatser til personer, som med størst sandsynlighed vil få gavn af en intervention. Derved minimeres bivirkninger og omkostninger i form af unødvendig behandling blandt dem, som er i lav risiko. Flere forslag til risikomodeller blev udviklet fra Framinghamdata, men modifikationen i 1991 (Anderson et al.) vandt størst indpas [16]. Framinghammodellen blev i Danmark bl.a. brugt i HjerteRask-programmet. Ved Befolkningsundersøgelserne i Glostrup blev der udviklet en risikomodel i 1981, baseret på data fra 1914-kohorten [16], og i 2001 blev The Copenhagen Risk Score udviklet i et samarbejde mellem Befolkningsundersøgelserne i Glostrup og Østerbroundersøgelsen [17]. I 2008 var der beskrevet 70 risikomodeller med fokus på HKS. Kun i fire tilfælde blev modellerne testet i kliniske forsøg, uden man kunne påvise en effekt på ændring i risikofaktorer [16].

Det viste sig, at risikomodeller udviklet i et højrisikoland overestimerede risikoen i lavrisikolande, mens risikomodeller udviklet i et lavrisikoland underestimerede risikoen i højrisikolande [16, 18]. Der opstod således et stort behov for at kalibrere risikoestimererne til de enkelte lande. I Europa blev arbejdet med risikomodeller samlet under European Society of Cardiology (ESC), som udviklede Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE)-programmet, som i starten estimerede risiko for mortalitet af HKS (SCORE 1) og senere risikoen for den samlede incidens af HKS (morbiditet og mortalitet) (SCORE2). Da de oprindelige SCORE-modeller kun gik op til 70 år, blev der udviklet en model for 70+ årige (SCORE 2 OP) [19] (Tabel 2).

TABEL 2 Udvalgte risikoscoremodeller for hjerte-kar-sygdomme.

Navn	Baseret på	Bemærkninger	Reference
Framingham-Anderson	Oplysninger om køn, alder, systolisk blodtryk, total-kolesterol, HDL-kolesterol, rygning, venstre ventrikel-hypertrofi (ekg) og diabetes	-	[16]
Copenhagen Risk Score	Oplysninger om køn, alder, systolisk blodtryk, total-kolesterol, HDL-kolesterol, rygning, diabetes, BMI, tidligere hjertesygdom og familiær forekomst af hjertesygdom	Risikoscoren blev benyttet i det interaktive computerprogram PRECARD, som blev videreført som det europæiske HeartScore	[16]
SCORE 1	Oplysninger om køn, alder, rygning, systolisk blodtryk og total-kolesterol	-	[18]
SCORE 2 og SCORE 2 OP	Oplysninger om køn, alder, rygning, systolisk blodtryk, non-HDL-kolesterol	Risikomodellerne er kalibreret til lande i hhv. lav, middel og høj risiko for HKS	[18]

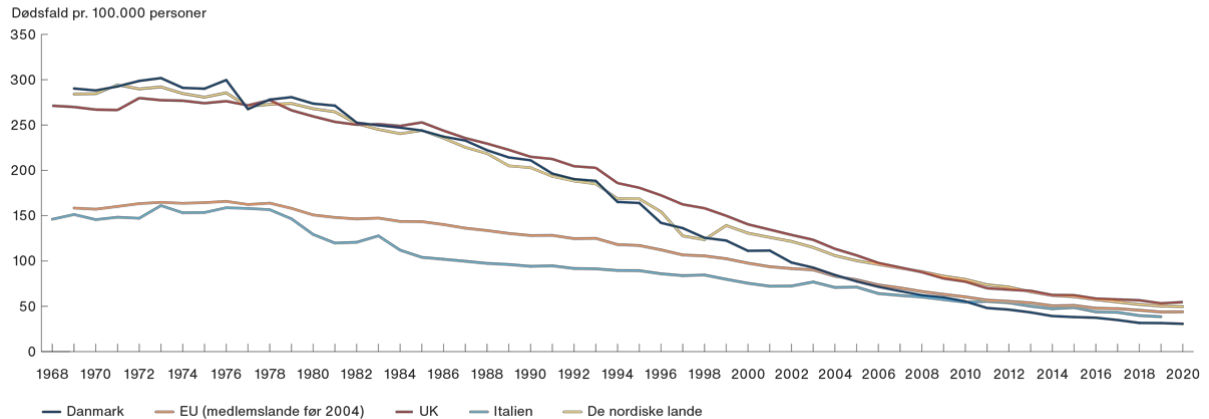
HKS = hjerte-kar-sygdomme; PRECARD = Prediction and Prevention of Cardiovascular Diseases.

Som det fremgår af Tabel 2, rummer de forskellige risikomodeller få mål, som er tilgængelige i konsultationen med en patient. Flere studier har forsøgt at øge præcisionen i prædiktionen – bl.a. i BiomarCaRE-projektet, hvor man med en række nye biomarkører (f.eks. NT-proBNP, CRP) forsøger at nærme sig en »personalised prevention« [9]. Det er dog ikke lykkedes at forbedre prædiktionen væsentligt i forhold til de mål, som er anført i Tabel 2.

Forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme

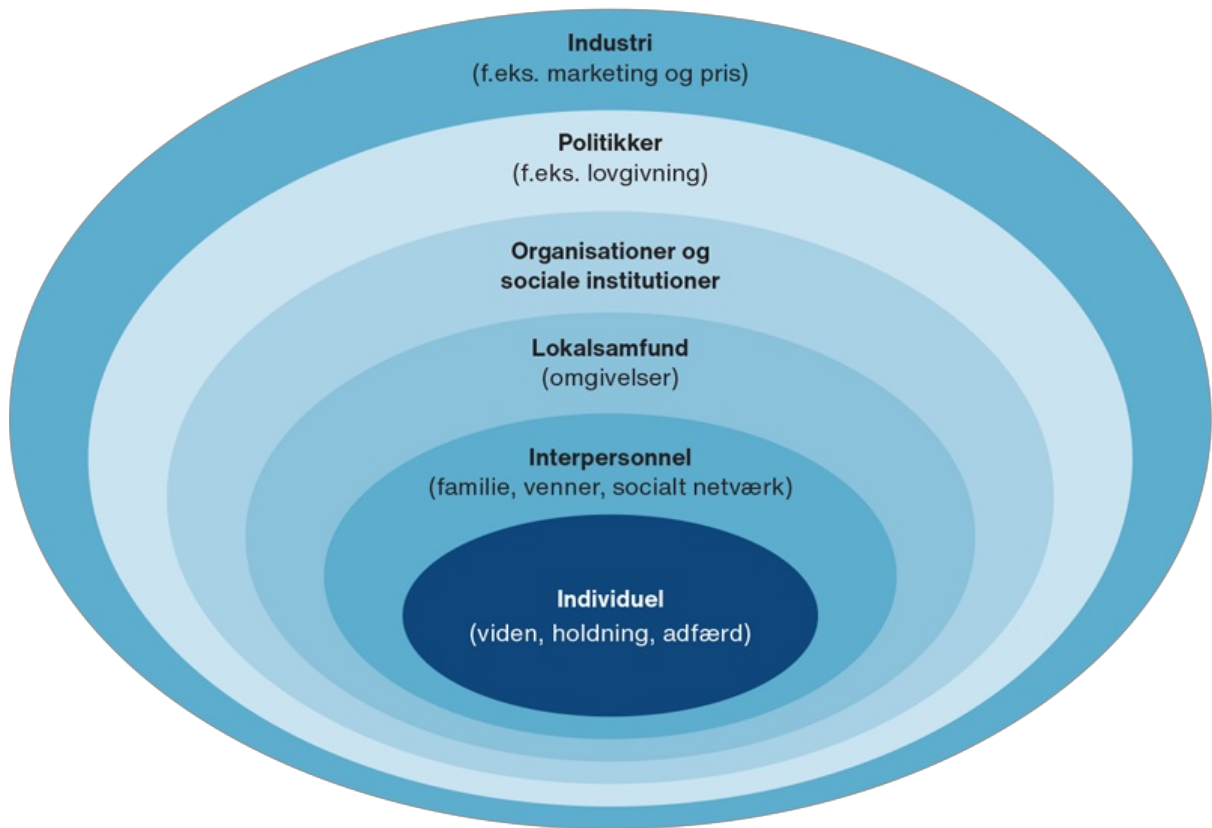
Dødeligheden af HKS begyndte at falde i Vesteuropa i 1970'erne. På det tidspunkt blev Danmark betragtet som et højrisikoland, men siden har faldet i dødeligheden af HKS i Danmark været større end i sammenlignelige lande, og nu er dødeligheden den laveste i de nordiske lande og lavere end i f.eks. Italien (Figur 1) [19]. Faldet i dødeligheden tilskrives en kombination af reduktion i forekomsten af risikofaktorerne og en række forbedrede behandlingsmetoder. Med anvendelse af modelberegninger (IMPACT-modellen) har det været muligt at kvantificere disse forhold og bekræfte betydningen af både bedre behandling og reduktion i risikofaktorer. I Danmark kunne IMPACT-modellen forklare 73% af faldet i dødeligheden, hvoraf 24% kunne tilskrives ændrede behandlinger (inkl. behandling med lipid og blodtrykssænkende medicin), mens det resterende fald kunne tilskrives ændringer i risikofaktorer [20, 21]. Specielt udfasningen af transfedtsyre i kosten i Danmark, med et totalt forbud i 2004, var med til ikke blot at sænke dødeligheden, men også til at reducere den sociale ulighed i død af HKS [21]. Danmark var det første land til at forbyde transfedtsyre i kosten, og flere lande følger nu trop.

FIGUR 1 SMR, iskæmisk hjertesygdom, alle aldre (dødsfald pr. 100.000) fra 1968 til 2020. Data er hentet fra European Health for All database (HFA-DB). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe [19]



Tidligt blev den individorienterede forebyggelse i form af oplysningskampagner, livsstilssamtaler, rygestopstøtte og medicinsk behandling af højt blodtryk og kolesterol en central del af forebyggelsesindsatsen, og den er i dag en etableret del af vores behandlersystem [19]. Med den øgede viden var det naturligt at afprøve effekten på HKS på befolkningsniveau ved at foretage systematiske screeninger af udvalgte aldersgrupper, identificere personer i høj risiko for HKS og iværksætte livsstilssamtale, rygestoptilbud og medicinsk forebyggende behandling med passende intervaller. Dette blev afprøvet i flere store pragmatiske randomiserede studier (studiedesign, som afspejler den diversitet, klinikerne møder i praksis), men viste ingen effekt på udvikling af HKS [22, 23]. I en WHO-rapport anbefales det kritisk at gennemgå eksisterende befolkningsbaserede screeningprogrammer for HKS og undgå at iværksætte nye [23]. Epidemiologiens belysning af sammenhængen mellem risikofaktorer og HKS har haft stor betydning for forebyggelse og behandling hos den enkelte. Men tiltag, som har vist sig effektive over for enkeltpersoner, bliver øjensynligt udtyndede, når det skaleres op til flere tusinde individer, hvilket er tilfældet med en systematisk screening [22]. En af årsagerne til dette kan være, at langt de fleste tilfælde af HKS opstår i gruppen med lav eller middel risiko. Rose forklarede dette med »the prevention paradox« [24]: En lille ændring i risikofaktorer i en hel befolkning kan føre til større reduktion i sygdomsbyrde end en stor ændring blandt få personer i høj risiko. Systematiske screeninger vil derfor – isoleret set – næppe bidrage til en reduktion i forekomsten af HKS på befolkningsniveau. Derimod kunne en større helbredsmæssig effekt opnås, hvis forebyggelsen rettedes mod hele befolkningen. Sociologiske teorier påpeger, at en persons adfærd er indlagt »nested« i et hierarki med individet (valg, adfærd) i centrum, omgivet af nære omgivelser (familie, socialt netværk), lokalområdet (skole, arbejdsplads, kommunen), nationalt (lovgivning, regulering) samt globalt (international handel og reguleringer) (Figur 2) [25, 26]. Mens den individorienterede strategi fokuserer på personen, vil de populationsbaserede strukturelle strategier fokusere på de øvrige lag, som f.eks. inkluderer tilgængelighed af sundhedsskadelige produkter, økonomiske tiltag (i.e. skatter og subsidier) og lovgivning (f.eks. røgfrie miljøer, markedsregler, fødevareproduktion) [26, 27]. Strategier for at reducere forekomsten af individuelle risikofaktorer bør derfor vurdere interaktionen mellem de forskellige lag, og hvordan ændring i politik på lokalt og nationalt plan kan ændre individets risikoadfærd. Strukturelle ændringer kræver politiske beslutninger i form af forbud, regulering og tilgængelighed. Eksemplet med forbuddet mod transfedtsyre i Danmark [21] samt den tiltagende stramme tobakslovgivning [28] er gode eksempler på, at strukturel forebyggelse har en effekt. WHO var tidligt opmærksom på dette med Ottawa Charter for Health Promotion »at gøre de sunde valg til de lette valg«, hvilket senere er blevet udvidet til »Health in All Policies«, hvor det slås fast, at dagens sundhedsproblemer ikke løses af sundhedsvæsenet alene, og at sundhed altid bør tænkes ind i de politiske beslutninger, også hvor disse ikke er snævert sundhedsrelaterede.

FIGUR 2 Individets valg af livsstil er indlejret i et hierarki af faktorer, som påvirker valget. Inspireret af Kali Aronica, Elizabeth Crawford, Erin Licherdell, and Josh Onoh [26]



I dag fokuseres forebyggelsesforskningen på komplekse og multikomponente interventioner, hvor strukturelle og individorienterede tilgange kombineres ud fra en systemorienteret tilgang [29]. I forståelsen af samfundsstrukturens betydning skal man desuden være opmærksom på de kommercielle interesser, der er knyttet til de usunde varer og målrettede marketingstrategier, der modarbejder effektive folkesundhedstiltag [30].

Konklusion

Stigningen i HKS i vestlige lande i tiden efter anden verdenskrig afstedkom en række store prospektive befolkningsundersøgelser. Det internationale samarbejde omkring disse epidemiologiske undersøgelser førte til et gennembrud i forståelsen af årsagerne til HKS, hvilket muliggjorde en fokuseret forebyggelse. Selv om langt de fleste tilfælde af HKS i dag kan forklares, og effektive indsatser er velbeskrevne, er HKS fortsat en vigtig faktor i relation til tidlig død. Danmark er kommet langt og er nu et lavrisikoland, hvad angår HKS. Mange års forskning viser, at fremskridtene i forebyggelsen af HKS kan forklares af et samspil mellem den daglige kliniske indsats, strukturelle tiltag samt øget viden i befolkningen.

Korrespondance *Allan Linneberg*. E-mail: allan.linneberg@regionh.dk

Antaget 11. februar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. april 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V09240611

doi 10.61409/V09240611

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Epidemiological research and prevention of cardiovascular disease

Sixty one years ago, Denmark joined international epidemiological collaborative efforts to identify and address the causes of the rising mortality from cardiovascular disease. Large prospective population studies led to a breakthrough in our understanding of the causes, enabling prevention and risk stratification of the population. Today, Denmark is considered a low-risk country with respect to cardiovascular disease, which nevertheless remains a common cause of premature death. This case report shows that effective prevention involves both structural changes within society and interventions targeting individuals at risk.

REFERENCER

1. Blackburn H. The origins and early evolution of epidemiologic research in cardiovascular diseases: a tabular record of cohort and case-control studies and preventive trials initiated from 1946 to 1976. *Am J Epidemiol*. 2019;188(1):1-8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy175>
2. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
3. Montani JP. Ancel Keys: the legacy of a giant in physiology, nutrition, and public health. *Obes Rev*. 2021;Suppl 2:e13196. <https://doi.org/10.1111/obr.13196>
4. Mollehave LT, Madsen AL, Kampmann FB et al. Cohort profile update: the Glostrup population studies 1964-2024. *Int J Epidemiol*. 2024;53(3):dyae051. <https://doi.org/10.1093/ije/dyae051>
5. Aguib Y, Suwaidi JA. The Copenhagen city heart study (Østerbroundersøgelsen). *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015;(3):33. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2015.33>
6. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ*. 1968;56:1-188.
7. WHO. MONICA, Monograph and Multimedia Sourcebook. <https://iris.who.int/handle/10665/42597> (4. mar 2025)
8. Evans A, Salomaa V, Kulathinal S et al. MORGAM (an international pooling of cardiovascular cohorts). *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):21-7. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh327>
9. Zeller T, Hughes M, Tuovinen T et al. BiomarCaRE: rationale and design of the European BiomarCaRE project including 300,000 participants from 13 European countries. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(10):777-90. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9952-x>
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
11. Emerging Risk Factors C; Danesh J, Erqou SM, Walker M et al. The emerging risk factors collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):839-69. <https://doi.org/10.1007/s10654-007-9165-7>
12. Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP et al. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1273-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916>
13. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled

- analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2)
14. Yengo L, Vedantam S, Marouli E et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature*. 2022;610(7933):704-12. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05275-y>
 15. Beaglehole R. Global cardiovascular disease prevention: time to get serious. *Lancet*. 2001;358(9282):661-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05784-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05784-1)
 16. Beswick AD, Brindle P, Fahey T, Ebrahim S. A Systematic Review of Risk Scoring Methods and Clinical Decision Aids Used in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease (Supplement). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2008
 17. Thomsen TF, Davidsen M, Ibsen H. A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD and the Copenhagen Risk Score. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8(5):291-7. <https://doi.org/10.1177/174182670100800508>
 18. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jørgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31(4):817-22. <https://doi.org/10.1093/ije/31.4.817>
 19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 20. Joensen AM, Joergensen T, Lundbye-Christensen S et al. Explaining trends in coronary heart disease mortality in different socioeconomic groups in Denmark 1991-2007 using the IMPACTSEC model. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194793>
 21. Bjoernsbo KS, Joensen AM, Joergensen T et al. Quantifying benefits of the Danish transfat ban for coronary heart disease mortality 1991-2007: Socioeconomic analysis using the IMPACTsec model. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272744>
 22. Ebrahim S, Taylor F, Ward K et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD001561. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001561.pub3>
 23. Eriksen CU, Rotar O, Toft U, A Jørgensen T. What is the effectiveness of systematic population-level screening programmes for reducing the burden of cardiovascular diseases? WHO Health Evidence Network Synthesis Reports. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379477/>
 24. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 2001;30(3):427-32; discussion 433-4. <https://doi.org/10.1093/ije/30.3.427>
 25. Glass TA, McAtee MJ. Behavioral science at the crossroads in public health: extending horizons, envisioning the future. *Soc Sci Med*. 2006;62(7):1650-71. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.08.044>
 26. Jørgensen T, Capewell S, Prescott E et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):409-21. <https://doi.org/10.1177/2047487312441726>
 27. Hansen KL, Golubovic S, Eriksen CU et al. Effectiveness of food environment policies in improving population diets: a review of systematic reviews. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(5):637-646. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-01008-y>
 28. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1249-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.022>
 29. Skivington K, Matthews L, Simpson SA et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud*. 2024;154:104705. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2024.104705>
 30. Gilmore AB, Fabbri A, Baum F et al. Defining and conceptualising the commercial determinants of health. *Lancet*. 2023;401(10383):1194-1213. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00013-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00013-2)