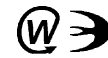


## Auswirkung der potentiell beeinflussbaren Risikofaktoren des Myokardinfarkts in 52 Ländern (die INTERHEART-Studie): eine Fall-Kontroll-Studie



Salim Yusuf, Steven Hawken, Stephanie Ôunpuu, Tony Dans, Alvaro Avezum, Fernando Lanas, Matthew McQueen, Andrzej Budaj, Prem Pais, John Varigos, Liu Lisheng. Für die INTERHEART-Prüfleiter\*

Lancet 2004; 364: 937–52  
Online-Veröffentlichung am  
3. September 2004  
<http://image.thelancet.com/extras/04art8001web.pdf>

### Zusammenfassung

**Hintergrund** Obwohl mehr als 80 % der weltweiten Belastung durch kardiovaskuläre Erkrankung Länder mit geringem bis mittlerem Einkommen betreffen, stammen die Daten zur Bedeutung von Risikofaktoren weitestgehend aus Industrienationen. Damit ist der Einfluss derartiger Faktoren auf das Risiko für die koronare Herzkrankheit in den meisten Regionen der Welt unbekannt.

Siehe Kommentar auf Seite 912

\*Auflistung am Ende des Beitrags.

**Methode** Wir entwickelten eine standardisierte Fall-Kontroll-Studie zum akuten Myokardinfarkt in 52 Länder, die alle bewohnten Kontinente repräsentieren. Die Studie schloss 15.152 Fallpatienten und 14.820 Kontrollen ein. Der vorliegende Beitrag berichtet über die Beziehungen von Raucherstatus, anamnestischem Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, Waist-to-Hip-Ratio, Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Aktivität, Alkoholkonsum, Apolipoprotein-(Apo-)Blutspiegeln und psychosozialen Faktoren mit dem Auftreten von Myokardinfarkten. Zu diesem Zweck wurden die Odds-Ratios und die entsprechenden 99%-KI für den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Myokardinfarkten sowie die bevölkerungsbezogenen Risiken berechnet.

Population Health Research Institute, Hamilton General Hospital, 237 Barton Street East, Hamilton, Ontario, Kanada L8L 2X2  
(Prof. S. Yusuf, DPhil; S. Ôunpuu, PhD; S. Hawken, MSc; T. Dans, MD; A. Avezum, MD; F. Lanas, MD; M. McQueen, FRCP; A. Budaj, MD; P. Pais, MD; J. Varigos, BSc; L. Lisheng, MD).

**Ergebnisse** Die folgenden Faktoren zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von akuten Myokardinfarkten ( $p < 0,0001$  für alle Risikofaktoren und  $p = 0,03$  für Alkohol): Rauchen (Odds-Ratio: 2,87 für aktuelle vs. Nie-Raucher; bevölkerungsbezogenes Risiko: 35,7 % für aktuelle und Ex-Raucher vs. Nie-Raucher), erhöhter ApoB/ApoA1-Quotient (3,25 für oberstes vs. unterstes Quintil; bevölkerungsbezogenes Risiko: 49,2 % für die obersten vier Quintile vs. unterstes Quintil), anamnestischer Bluthochdruck (1,91; bevölkerungsbezogenes Risiko: 17,9 %), Diabetes mellitus (2,37; bevölkerungsbezogenes Risiko: 9,9 %), abdominelle Adipositas (1,62 für oberstes vs. unterstes Tertil und 1,12 für mittleres vs. unterstes Tertil; bevölkerungsbezogenes Risiko: 20,1 % für die oberen beiden Tertile vs. unterstes Tertil), psychosoziale Faktoren (2,67; bevölkerungsbezogenes Risiko: 32,5 %), täglicher Verzehr von Obst und Gemüse (0,70; bevölkerungsbezogenes Risiko: 13,7 % gegenüber fehlendem täglichem Verzehr), regelmäßiger Alkoholkonsum (0,91; bevölkerungsbezogenes Risiko: 6,7 %) und regelmäßige körperliche Aktivität (0,86; bevölkerungsbezogenes Risiko: 12,2 %). Diese Zusammenhänge wurden bei Männern und Frauen, alten und jungen Menschen sowie in allen Regionen der Welt beobachtet. Zusammen machten diese neun Risikofaktoren 90 % des bevölkerungsbezogenen Risikos bei Männern und 94 % dieses Risikos bei Frauen aus.

Korrespondenz an:  
Prof. Salim Yusuf  
[yusufs@mcmaster.ca](mailto:yusufs@mcmaster.ca)

**Schlussfolgerungen** Abweichungen der Lipidspiegel, Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, abdominelle Adipositas, psychosoziale Faktoren, Obst- und Gemüseverzehr, Alkoholkonsum und regelmäßige körperliche Aktivität machen weltweit bei beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen und allen Regionen den größten Teil des Myokardinfarkt-Risikos aus. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass präventive Ansätze weltweit an vergleichbaren Prinzipien orientiert werden können und potentiell in der Lage sind, die meisten vorzeitig auftretenden Myokardinfarkte zu verhindern.

### Einführung

Schätzungen zufolge ist die kardiovaskuläre Erkrankung weltweit die führende Ursache für Todesfälle und einen Verlust an Disability-adjusted Life Years (DALYs, behinderungsfreie Lebensjahre).<sup>1</sup> Während die altersadaptierte kardiovaskuläre Mortalitätsrate in mehreren Industrienationen in den letzten Jahrzehnten zurückgegangen ist, hat die Häufigkeit der kardiovaskulären Erkrankung in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen deutlich zugenommen.<sup>1,2</sup> Heute entfallen mehr als 80 % der Belastung durch die Erkrankung auf diese Länder. Eine effektive Prävention ist nur durch eine globale Strategie zu erzielen, die auf dem Wissen über wichtige Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Er-

krankung in unterschiedlichen geographischen Regionen und verschiedenen ethnischen Gruppen basiert.

Unser derzeitiger Kenntnisstand zur Prävention der koronaren Herzkrankheit und der kardiovaskulären Erkrankung stammt im Wesentlichen aus Studien, die an Populationen europäischer Abstammung durchgeführt wurden.<sup>2</sup> Die Wissenschaftler sind unschlüssig, inwieweit diese Befunde weltweit anwendbar sind. Einige Daten weisen darauf hin, dass Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit in unterschiedlichen Populationen variieren: So besteht zum Beispiel bei Südasiaten kein Zusammenhang zwischen Lipiden und der Erkrankung,<sup>3</sup> während bei Chinesen ein Blutdruckanstieg wichtiger sein könnte.<sup>4</sup> Aber auch wenn der Zusam-

menhang zwischen einem Risikofaktor und der koronaren Herzkrankheit in den unterschiedlichen Populationen vergleichbar ist, kann die Prävalenz dieses Faktors unterschiedlich ausfallen, sodass sich verschiedene bevölkerungsbezogene Risiken ergeben. Ein Beispiel sind die Cholesterin-Serumspiegel, die in chinesischen Populationen möglicherweise niedriger sind.<sup>4</sup> Auf der anderen Seite könnten diese scheinbaren Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Populationen auch auf Unterschiede in Design und Auswertung der betreffenden Studien und in den erhobenen Daten sowie auf kleine Stichprobengrößen zurückzuführen sein.

Um herauszufinden, ob sich der Einfluss von Risikofaktoren in unterschiedlichen Ländern oder ethnischen Gruppen unterscheidet, ist eine Studie erforderlich, die speziell den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und der koronaren Herzkrankheit untersucht und die eine große Zahl von Ländern, unterschiedliche Regionen und unterschiedliche ethnische Gruppen einschließt und mit Hilfe standardisierter Methoden durchgeführt wird. Durch eine derartige Studie ließe sich auch die Bedeutung bekannter Risikofaktoren auf das bevölkerungsbezogene Risiko eines akuten Myokardinfarkts abschätzen. Dieses Ziel ist jedoch nur durch sehr große Kohorten-Studien oder Fall-Kontroll-Studien mit einer hohen Zahl von Ereignissen erreichbar, z. B. mit mehreren Tausend Fällen von Myokardinfarkten und Erhebung von Daten zu allen (oder den meisten) der derzeit bekannten Risikofaktoren. Wir schätzten die zweite Alternative als besser praktikabel ein.

Die INTERHEART-Studie ist eine große, internationale, standardisierte Fall-Kontroll-Studie, die als ein erster Schritt zur Beurteilung der Bedeutung von Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit weltweit geplant war (Dias verfügbar unter <http://www.phri.ca/interheart>).<sup>5</sup> Unser Ziel war es, etwa 15.000 Fallpatienten und eine vergleichbare Anzahl von Kontrollen aus 52 Ländern einzuschließen, die alle bewohnten Kontinente repräsentieren. Die Studie sollte insbesondere den Grad des Zusammenhangs zwischen unterschiedlichen Risikofaktoren und dem akuten Myokardinfarkt in der allgemeinen Studienpopulation bestimmen und feststellen, ob dieser Zusammenhang nach geographischer Region, ethnischer Abstammung, Geschlecht oder Alter variiert. Ein wichtiges sekundäres Studienziel war die Abschätzung des bevölkerungsbezogenen Risikos für Risikofaktoren und deren Kombinationen in der Gesamtpopulation und mehreren Subpopulationen. Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf den Zusammenhang zwischen neun einfach zu bestimmenden protektiven Faktoren und Risikofaktoren (Rauchen, Lipide, selbst angegebener Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, Adipositas, Ernährung, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum und psychosoziale Faktoren) und einem ersten Myokardinfarkt.

## Methode

### Probanden

Die Rekrutierung von Studienteilnehmern erfolgte in 262 Zentren in 52 Ländern Asiens, Europas, des Nahen Ostens, Afrikas, Australiens, Nordamerikas und Südamerikas (Web-Tabelle 1; <http://image.thelancet.com/extras/04art8001webtable1.pdf>). In jedem Land erfolgte die Auswahl der Zentren durch den nationalen Koordinator auf der Basis der Machbarkeit. Um erste Fälle eines akuten Myokardinfarkts zu identifizieren, wurden alle Patienten (unabhängig von ihrem Alter), die auf die kardiologische Wachstation oder eine vergleichbare kardiologische Station aufgenommen wurden und innerhalb von 24 h nach Symptombeginn im Krankenhaus vorstellig wurden, einem Screening unterzogen. Als Fallpatienten für die Studie kamen Patienten in Frage, die charakteristische Symptome plus auf einen neuen Myokardinfarkt hinweisende Veränderungen im Elektrokardiogramm aufwiesen (webappendix 1; <http://image.thelancet.com/extras/04art8001webappendix1.pdf>).

Für jeden Fallpatienten wurde auf der Basis spezifischer Kriterien mindestens ein alters- (bis zu 5 Jahre älter oder jünger) und geschlechtsangepasster Kontrollproband eingeschlossen. Die Ausschlusskriterien für Kontrollen waren mit denen für Fälle beschriebenen Kriterien identisch, wobei die Kontrollen das zusätzliche Kriterium erfüllen mussten, dass sie keine frühere Diagnose einer Herzerkrankung bzw. eine Anamnese belastungsabhängiger Brustschmerzen aufweisen durften. Der Zeitraum zwischen Rekrutierung der Fallpatienten und Einschluss der Kontrollpatienten betrug insgesamt im Mittel 1,5 Monate. Krankenhausbasierte Kontrollen (58 %) waren Patienten mit einem breiten Spektrum von Erkrankungen ohne Zusammenhang mit bekannten oder potentiellen Risikofaktoren für den akuten Myokardinfarkt, die in das gleiche Krankenhaus eingewiesen worden waren wie der entsprechende Fallpatient. Gemeindebasierte Kontrollen (36 %) waren Besucher oder Verwandte eines Patienten einer nicht kardiologischen Station oder ein nicht verwandter (keine Verwandtschaft ersten Grades) Besucher eines kardialen Patienten. Von den übrigen Kontrollen stammten 3 % aus einer nicht dokumentierten Quelle, und weitere 3 % wurden über die MONICA-Studie der WHO rekrutiert.<sup>6</sup>

### Maßnahmen

Fallpatienten und Kontrollen erhielten die gleichen strukturierten Fragebögen und wurden in gleicher Weise körperlich untersucht. Darüber hinaus wurden Informationen zu demographischen Faktoren, sozioökonomischem Status (Ausbildung Einkommen), Lebensgewohnheiten (Rauchen, Freizeit, körperliche Aktivität und Ernährungsgewohnheiten), zur persönlichen und Familienanamnese einer kardiovaskulären Erkrankung sowie zu Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus) erhoben. Psychosoziale Faktoren (Depression, Kontrollüberzeugungen [Locus of control], wahrgenommener

Stress und Lebensereignisse) wurden systematisch dokumentiert und in einen Score integriert: Einzelheiten hierzu werden in der beiliegenden Arbeit genannt.<sup>7</sup> Körpergröße, Körpergewicht, Umfang von Taille und Hüfte und die Herzfrequenz wurden nach einem standardisierten Protokoll bestimmt. Taillen- und Hüftumfang wurden mit Hilfe eines nichtdehnbaren Standardbandmaßes gemessen. Die Bestimmung des Taillenumfanges erfolgte am unbedeckten Abdomen in Höhe der engsten Stelle zwischen Rippenbogen und Beckenkamm und die Bestimmung des Hüftumfangs am leicht bekleideten Patienten in Höhe des größten Umfangs um die Gesäßbacken. Zwar wurde sowohl bei den Fallpatienten als auch bei den Kontrollen bei der Untersuchung der Blutdruck bestimmt, in den Auswertungen wurden jedoch nur eigene Angaben der Patienten zu einem Bluthochdruck in der Vorgeschichte berücksichtigt, da die entsprechenden Werte bei den Fallpatienten jedoch systematisch durch den Myokardinfarkt und dessen Behandlung (z. B. Betablocker, Nitrate und Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, die alle potentielle Wirkungen auf den Blutdruck haben) beeinflusst sein konnten.

Jedem Studienteilnehmer wurde im Nüchternzustand Blut abgenommen (20 ml), das innerhalb von 2 h nach Einweisung zentrifugiert, in sechs gleiche Volumina aufgeteilt und unverzüglich nach der Aufbereitung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  oder  $-70^{\circ}\text{C}$  eingefroren wurde. Die Zentren erhielten die Instruktion, den Fallpatienten innerhalb von 24 h nach Symptombeginn Blut abzunehmen. Aufgrund eines verzögerten Eintreffens der Patienten im Krankenhaus insbesondere in Ländern mit niedrigem Einkommen, konnten nur bei zwei Drittel der Fallpatienten innerhalb von 24 h Blutproben gewonnen werden. Die entsprechenden Proben wurden in Stickstoffdampf-Containern von den einzelnen Zentren durch Kurier zu einer Blutlagerungsstelle transportiert, wo sie bei  $-160^{\circ}\text{C}$  in flüssigem Stickstoff (Hamilton, Kanada) oder bei  $-70^{\circ}\text{C}$  (Indien und China) aufbewahrt wurden. Die Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Apolipoprotein B (ApoB) und A1 (ApoA1) erfolgte für alle Länder mit Ausnahme von China in Hamilton, Kanada.

Die Apolipoprotein-Konzentrationen wurden mit Hilfe immunturbidimetrischer Assays bestimmt (Roche/Hitachi 917 Analyser mit Tinaquant-ApoB-Version-2- und ApoA1-Version-2-Kits; Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Die ApoB-Methode wurde mit Hilfe des IFCC-SP3-07-Referenz-Standards<sup>8</sup> standardisiert und die ApoA1-Methode mit der IFCC-SP1-01-Referenz.<sup>9</sup> Die gleichen Bestimmungs-Kits und ein Roche/Hitachi-911-Analyser wurden auch in Peking, China, eingesetzt. Beide Laboratorien bestimmten bei jedem Durchlauf die gleichen Chargennummern von Preci-norm- und Precipath-Kontrollen (Roche Diagnostics) und bei jeder in China durchgeführten Analyse von Patientenproben wurden zwei Patientenproben und zwei Stichproben aus einem Serum-Referenzpool (Pool A und

B) gemessen, die zuvor auch durch das zentrale Labor in Kanada untersucht worden waren. Da die Apolipoprotein-Konzentrationen nicht durch den Nüchternstatus des Studienteilnehmers beeinflusst werden (im Gegensatz zum berechneten LDL), wurde in der hier vorgestellten Analyse der ApoB/ApoA1-Quotient als Index von Lipid-Abweichungen verwendet.<sup>10</sup> Darüber hinaus besaß dieser Quotient bei Untergruppen von Patienten ( $< 12$  h,  $12-24$  h und  $> 24$  h nach Symptomen) in der vorliegenden Studie einen prädiktiven Wert für Myokardinfarkte (Daten nicht gezeigt). Detaillierte Daten zu den Lipoprotein-Fractionen werden separat veröffentlicht.

Alle Daten wurden an das Population Health Research Institute, McMaster University, und an Hamilton Health Sciences, Kanada, weiter geleitet, wo eine Qualitätskontrolle und die statistische Auswertung erfolgten. Bei 1,1 % der Studienteilnehmer fehlten Daten zum Raucherstatus, bei 0,6 % der Patienten zum Bluthochdruck, bei 0,7 % zum Diabetes mellitus, bei 11 % zu psychosozialen Variablen, bei 1,1 % zu körperlicher Aktivität, bei 2,1 % zur Ernährung und bei 3,5 % zu den Taillen- und Hüftumfängen. Für 21.508 (79 %) von 27.098 Fallpatienten und Kontrollen waren Blutproben verfügbar.

Die INTERHEART-Studie wurde durch die zuständigen Aufsichtsbehörden und Ethikkommissionen aller teilnehmenden Länder und Zentren genehmigt. Alle Studienteilnehmer unterzeichneten vor ihrer Teilnahme an der Studie eine Einwilligungserklärung.

Aktuelle Raucher waren als Personen definiert, die in den vorangegangenen 12 Monaten irgendeine Form von Tabak geraucht hatten, und schlossen auch solche ein, die im letzten Jahr mit dem Rauchen aufgehört hatten. Ex-Raucher waren als Personen definiert, die mehr als ein Jahr zuvor mit dem Rauchen aufgehört hatten. Die Tertile der Waist-to-Hip-Ratio wurden auf der Basis der Daten für die gesamte Kontroll-Population für Männer und Frauen getrennt berechnet. Als Grenzwerte wurden bei Männern 0,90 und 0,95 und bei Frauen 0,83 und 0,90 verwendet. Durch diese Werte wurde die Studienpopulation in Drittel eingeteilt. Die Grenzwerte für den ApoB/ApoA1-Quotienten (Dezile und Quintile) wurden auf der Basis der gesamten Kontroll-Population abgeleitet (Männer und Frauen). Regionsspezifische Grenzwerte hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis. Eine Person galt als körperlich aktiv, wenn sie regelmäßig mindestens 4 h pro Woche einer moderaten (Gehen, Radfahren oder Gartenarbeit) oder anstrengenden Betätigung (Jogging, Fußball und schnelles Schwimmen) nachging. Regelmäßiger Alkoholkonsum war als dreimaliger oder häufigerer Alkoholkonsum pro Woche definiert. Der kombinierte psychosoziale Index wurde mit Hilfe der gesamten geschätzten Parameter des vollständig bereinigten multivariaten logistischen Regressionsmodells ermittelt. Der erzielte Punktwert setzte sich zusammen aus der Kombination Depression versus keine Depression, Stress bei der Arbeit oder zu Hause versus kein Stress bei der Arbeit oder zu Hause (allgemeine Stressva-

riable), mäßige oder große finanzielle Probleme versus minimale oder keine finanziellen Probleme oder eines oder mehrere Lebensereignisse versus kein derartiges Lebensereignis und Kontrollüberzeugungs-(Locus-of-Control)Score in den unteren drei Quartilen im Vergleich zum obersten Quartil der Verteilung.

**Statistische Auswertung**

Einfache Zusammenhänge wurden mittels Häufigkeitstabellen und dem Pearson-Chi-Quadrat-Test für zwei unabhängige Anteile untersucht. Beim Vergleich von Prävalenzen zwischen einzelnen Untergruppen – z. B. nach Region, Land oder ethnischer Gruppe – wurden potentielle Unterschiede in der Altersstruktur der Populationen durch direkte Standardisierung der Häufigkeiten der Altersverteilung nach der gesamten INTERHEART-Population mit Hilfe einer 5-Stufen-Altersstratifikation (< 45, 46–55, 56–65, 66–70, > 70) berücksichtigt.<sup>11</sup> Stetige Effekte wurden über Mittelwerte und Mediane zusammengefasst und mit Hilfe des t-Tests bzw. bei fraglichen Verteilungsannahmen mit Hilfe des adäquaten nichtparametrischen Tests verglichen. Diejenigen Daten, die nach Tertilen, Quintilen oder Dezilen eingeteilt wurden, basieren auf den Daten der Gesamtpopulation der Kontrollen. Die Auswertung der Waist-to-Hip-Ratio beruht auf geschlechtsspezifischen Grenzwerten. Bei protektiven Faktoren (körperliche Aktivität, Ernährung und Alkohol) wurde das bevölkerungsbezogene Risiko für die Gruppe ohne Exposition berechnet.

Die angegebenen Ergebnisse gelten für Modelle, die mittels unbedingter logistischer Regression angepasst und für die Matching-Kriterien bereinigt wurden. Das hat zwei Gründe: Wir entschieden uns für „Unmatched“-Analysen, da bei 14 % (1.763/12.461) der Fallpatienten mit Myokardinfarkt und bei 5 % (738/14.637) der Kontrollen kein perfektes Matching möglich war. Die Durchführung einer strikten „Matched“-Analyse hätte einen relevanten Informationsverlust bedeutet, da man diese Studienteilnehmer hätte ausschließen müssen. Darüber hinaus hätte das Fehlen von Daten zu einem Risikofaktor bei einem Fallpatienten oder einer Kontrolle dazu geführt, dass die Daten für das gesamte Paar aus allen Analysen ausgeschlossen gewesen wären. Aus diesem Grund wurden die Kriterien für das Alters-Matching erweitert und ein Häufigkeits-Matching von Fallpatienten und Kontrollen vorgenommen, bei dem Alters- und Geschlechts-Strata eingesetzt wurden. Zweitens bestand bei den vielen verglichenen Methoden (bedingte logistische Regression, gemischte Modelle, unbedingte logistische Regression, mit Bereinigung für Matching-Kriterien) allgemeine Übereinstimmung in Bezug auf die wichtigsten Ergebnisse. Die mit den unterschiedlichen Methoden erhaltenen geschätzten Odds-Ratios und die berechneten Konfidenzintervalle lagen in einem Bereich von 5 %, wobei es bei den unbedingten im Vergleich zu den bedingten Modellen zu einer geringen Abschwächung der

geschätzten Auswirkungen kam (Webtabelle 2; <http://image.thelancet.com/extras/04art8001webtable2.pdf>).<sup>11</sup> Damit sind die aufgeführten Ergebnisse für Alter, Geschlecht, geographische Region und potentielle verzerrende Faktoren bereinigt und sollten bei den meisten Vergleichen als das Ausmaß der Auswirkungen leicht unterschätzend bewertet werden.

Bereinigte Odds-Ratios für Kombinationen von Risikofaktoren lassen sich aus deren entsprechenden Modellkoeffizienten im multivariaten logistischen Modell ableiten. Durch Summation der Modellkoeffizienten und Antilogarithmierung (siehe Kasten) lässt sich die kombinierte Wirkung von Expositions-Kombinationen abschätzen. Für jeden Risikofaktor und alle Kombinationen von Risikofaktoren werden Odds-Ratio-Schätzungen und begleitende 99%-Konfidenzintervalle angegeben. Die statistischen Analysen und die Erstellung der Diagramme erfolgten mit Hilfe der SAS-Software Version 8.2 (SAS, Cary, NC, USA) und der S-Plus-Software Version 6 (Insightful, Seattle, WA, USA). Alle statistischen Tests von Hypothesen sind zweiseitig. Für unterschiedliche Risikofaktoren der Studie wurden mittels einer auf einer unbedingten logistischen Regression basierenden Methode die bevölkerungsbezogenen Risiken berechnet.<sup>12</sup> Die genannten bevölkerungsbezogenen Risiken sind in vergleichbarer Weise wie die entsprechenden logistischen Regressions-Modelle für Odds-Ratio-Schätzungen für verzerrende Faktoren bereinigt und wo angegeben nach relevanten Subgruppen stratifiziert. Die Schätzungen für das bevölkerungsbezogene Risiko wurden mit Hilfe der „Interactive risk attributable program software“ (US National Cancer Institute, 2002) berechnet.<sup>13</sup>

*Kasten: Formeln*

Antilogarithmus	$e^{(sb)}$
bevölkerungsbezogenes Risiko	$\frac{\text{Pr}(E)(R-1)}{\text{Pr}(E)(R-1)+1}$

Wobei Pr(E) die Wahrscheinlichkeit einer Exposition mit dem Risikofaktor und R das relative Risiko für die Erkrankung bei exponierten versus nicht exponierten Individuen ist.

Bevölkerungsbezogenes Risiko mit Bereinigung für Confounding (Störgrößen)

wobei

$$1 - \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J r_{ij} R_{ij}^{-1}$$

$$R_{ij} = \frac{\text{Pr}(D=1|X=x_i, C=c_j)}{\text{Pr}(D=1|X=x_i, C=c_j)}$$

und

$$r_{ij} = \text{Pr}(X=x_i, C=c_j|D=1)$$

X dem Grad der Exposition, C dem Confounder-Niveau und D dem Krankheitsstatus entspricht (D=0, Krankheit liegt nicht vor; D=1, Krankheit liegt vor).

Für die einfache dichotome Exposition und Erkrankung ohne Bereinigung für verzerrende Faktoren wurde die übliche Formel für das bevölkerungsbezogene Risiko angewandt (siehe Kasten).<sup>12</sup> Die Berechnung bevölkerungsbezogener Risiken mit Bereinigung für verzerrende Faktoren ist ebenfalls im Kasten gezeigt. Bezüglich der Varianzschätzungen wird der Leser auf Benichou und Gail<sup>15</sup> verwiesen, da es sich hier um komplexe Ableitungen und Formeln handelt. Die KI-Berechnungen basierten auf dieser Methode, wobei ein Logit-Transformations-Ansatz gewählt wurde. Eine Ausnahme bildeten negative Schätzungen des bevölkerungsbezogenen Risikos, bei denen herkömmliche Konfidenzintervalle nach Wald eingesetzt wurden.

### Rolle des Sponsors

Der Sponsor der Studie hatte keinen Einfluss auf Studiendesign, Datenerhebung, Datenauswertung, Dateninterpretation und Verfassen des Berichts. Der Korrespondenzautor hatte vollen Zugriff auf alle Studiendaten und trug die abschließende Verantwortung für die Entscheidung, die Studie zur Veröffentlichung einzureichen.

### Ergebnisse

Zwischen Februar 1999 und März 2003 wurden 15.152 Fallpatienten und 14.820 Kontrollen eingeschlossen. Bei 1.531 Fallpatienten wurde die Diagnose instabile Angina pectoris gestellt, bei 260 waren die Daten nicht ausreichend, 205 litten nicht an einer koronaren Herzkrankheit und 695 Fallpatienten hatten bereits früher einen Myokardinfarkt erlitten. Bei 74 Kontrollen fehlten Daten und 109 wiesen eine koronare Herzkrankheit in der Anamnese auf. Damit wurden 12.461 Fallpatienten und 14.637 Kontrollen in die Auswertung aufgenommen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Studienteilnehmer nach Region und ethnischer Abstammung. Bei 9.459 Fallpatienten (76 %) und bei 10.851 Kontrollen (75 %) handelte es sich um Männer.

Tabelle 2 zeigt das mediane Alter bei der Vorstellung der Fallpatienten. Das allgemeine mediane Alter von Fallpatienten mit erstem akutem Myokardinfarkt liegt in allen Regionen der Welt bei Männern etwa 9 Jahre niedriger als bei Frauen. Dabei war der Anteil der männlichen Fälle in Ländern mit jüngerem Alter bei Auftreten des akuten Myokardinfarkts am höchsten: 85 % der Fallpatienten in Südasiens und 86 % der Fallpatienten im Nahen Osten waren Männer gegenüber 74 % in Westeuropa, 68 % in Zentral- und Osteuropa und 70 % in China. Regional wurden bemerkenswerte Unterschiede im Alter beim ersten Auftreten eines akuten Myokardinfarkts beobachtet, wobei die jüngsten Patienten in Südasiens (medianes Alter: 53 Jahre) und dem Nahen Osten (medianes Alter: 51 Jahre) und die ältesten Patienten in Westeuropa, China und Hongkong (63 Jahre) zu verzeichnen waren.

Der höchste Anteil von Fällen mit erstem akutem Myokardinfarkt im Alter von 40 Jahren oder darunter wurde bei Männern aus dem Nahen Osten (12,6 %), Afrika (10,9 %) und Südasiens (9,7 %), und der geringste Anteil bei Frauen aus China und Hongkong (1,2 %), Südamerika (1,0 %) und Zentral- und Ost-Europa (0,9 %) beobachtet.

	Fallpatienten (n=12.461)	Kontrollen (n=14.637)
<b>Geographische Region</b>		
Westeuropa	664	767
Mittel- und Osteuropa	1.727	1.927
Naher Osten	1.639	1.786
Afrika	578	789
Südasiens	1.732	2.204
China und Hongkong	3.030	3.056
Südostasiens und Japan	969	1.199
Australien und Neuseeland	589	681
Südamerika und Mexiko	1.237	1.888
Nordamerika	296	340
<b>Ethnische Abstammung</b>		
Europäer	3.314	3.710
Chinesen	3.130	3.167
Südasiens	2.171	2.573
Andere Asiaten	871	1.073
Araber	1.306	1.479
Lateinamerikaner	1.141	1.834
Schwarzafrikaner	157	369
Farbige Afrikaner	311	339
Andere	60	93

Tabelle 1: Verteilung der Studienpopulation

### Allgemeiner Einfluss der Risikofaktoren

Tabelle 3 liefert die allgemeinen Odds-Ratios für einzelne Risikofaktoren bereinigt nach Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Region sowie nach multivariater Bereinigung für alle Risikofaktoren. Alle Risikofaktoren zeigten eine signifikante ( $p < 0,0001$ ) Beziehung zum akuten Myokardinfarkt, mit Ausnahme von Alkohol, der eine schwächere Beziehung aufwies ( $p = 0,03$ ). Der multivariaten Analyse zufolge erwiesen sich der Status aktueller Raucher und ein erhöhter ApoB/ApoA1-Quotient (oberstes vs. unterstes Quintil) als die beiden stärksten Risikofaktoren, gefolgt von einem Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, Bluthochdruck und psychosozialen Faktoren (Tabelle 3). Der Body-Mass-Index zeigte zwar eine Beziehung zum Myokardinfarkt, aber eine schwächere als die abdominelle Adipositas (Waist-to-Hip-Ratio), und bei Einschluss der Waist-to-Hip-Ratio in das multivariate Modell verlor der Body-Mass-Index seine Signifikanz (Daten nicht gezeigt). Vor der multivariaten Bereinigung führte die abdominelle Adipositas (oberstes vs. unterstes Tertil) zu einer Verdoppelung des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt, dieser Effekt wurde jedoch nach Bereinigung für andere Risikofaktoren, insbesondere die Apolipoproteine, wesentlich abgeschwächt. Ein täglicher Verzehr von Obst und Gemüse, moderate oder anstrengende körperliche Aktivität und dreimaliger oder häufigerer Alkoholkonsum erwiesen sich als protektiv wirksam (Tabelle 3).

	Gesamt			Männer			Frauen		
	Anzahl	Medianes Alter (IQR)	% < 40 Jahre (n)	Anzahl	Medianes Alter (IQR)	% < 40 Jahre (n)	Anzahl	Medianes Alter (IQR)	% < 40 Jahre (n)
<b>Geographische Region</b>									
Westeuropa	664	63 (54-72)	2,7 (18)	493	61 (53-70)	2,8 (14)	171	68 (59-76)	2,3 (4)
Mittel- und Osteuropa	1.727	62 (52-70)	2,9 (51)	1.173	59 (50-68)	3,9 (46)	554	68 (59-74)	0,9 (5)
Nordamerika	296	59 (50-71)	4,0 (12)	210	58 (49-68)	3,3 (7)	86	64 (52-75)	5,8 (5)
Südamerika und Mexiko	1.237	60 (51-70)	3,4 (42)	926	59 (50-68)	4,2 (39)	311	65 (56-73)	1,0 (3)
Australien und Neuseeland	589	60 (51-69)	5,3 (31)	464	58 (50-67)	5,6 (26)	125	66 (59-74)	4,0 (5)
Naher Osten	1.639	51 (45-59)	11,2 (184)	1.410	50 (44-57)	12,6 (177)	229	57 (50-65)	3,1 (7)
Afrika	578	54 (47-62)	9,7 (56)	385	52 (46-61)	10,9 (42)	193	56 (49-65)	7,3 (14)
Südasien	1.732	53 (46-61)	8,9 (54)	1.480	52 (45-60)	9,7 (143)	252	60 (50-66)	4,4 (11)
China und Hongkong	3.030	63 (53-70)	4,5 (135)	2.131	60 (50-68)	5,8 (124)	899	67 (62-72)	1,2 (11)
Südostasien und Japan	969	57 (49-65)	7,0 (68)	787	55 (47-64)	8,3 (65)	182	63 (56-68)	1,7 (3)
<b>Ethnische Abstammung</b>									
Europäer	3.314	62 (52-71)	3,2 (107)	2.371	59 (51-69)	3,8 (89)	943	68 (58-75)	1,9 (18)
Chinesen	3.130	63 (53-70)	4,4 (139)	2.217	60 (50-68)	5,8 (128)	913	67 (61-72)	1,2 (11)
Südasiaten	2.171	52 (45-60)	10,6 (231)	1.889	50 (45-60)	11,7 (220)	282	60 (51-66)	3,9 (11)
Anderer Asiaten	871	57 (48-65)	7,0 (61)	705	55 (47-64)	8,2 (58)	166	63 (56-68)	1,8 (3)
Araber	1.306	53 (46-60)	9,0 (118)	1.083	52 (45-59)	10,3 (111)	223	57 (50-65)	3,1 (7)
Lateinamerikaner	1.141	60 (51-69)	3,7 (42)	854	58 (50-67)	4,5 (38)	287	64 (55-72)	1,4 (4)
Schwarzafrikaner	157	52 (46-61)	14,0 (22)	98	52 (46-59)	17,4 (17)	59	54 (48-67)	8,5 (5)
Farbige Afrikaner	311	54 (47-63)	8,7 (27)	196	52 (46-62)	9,7 (19)	115	58 (49-65)	7,0 (8)
Anderer	60	57 (48-64)	6,7 (4)	46	53 (48-62)	6,5 (3)	14	63 (59-73)	7,1 (1)
<b>Gesamt</b>	<b>12.461</b>	<b>58 (49-67)</b>	<b>6,0 (751)</b>	<b>9.459</b>	<b>56 (48-65)</b>	<b>7,2 (683)</b>	<b>3.002</b>	<b>65 (56-72)</b>	<b>2,3 (68)</b>

Tabelle 2: Medianes Alter (Jahre) zum Zeitpunkt des zum Einschluss in die Studie führenden Ereignisses bei den Fallpatienten

Zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten und dem Infarkttrisiko wurde eine starke und abgestufte Beziehung beobachtet, wobei das Risiko mit jeder Stufe anstieg, sodass Personen, die mehr als 40 Zigaretten pro Tag rauchen, schließlich eine Odds-Ratio von 9,16 (99 % KI: 6,18–13,58; Abbildung 1) aufwiesen. Der ApoB/ApoA1-Quotient zeigte ebenfalls eine abgestufte Beziehung zum Infarkttrisiko. Dabei gab es keine Hinweis auf einen Grenzwert, und die Odds-Ratio des obersten im Vergleich zum untersten Dezil des ApoB/ApoA1-Quotienten betrug 4,73 (99 % KI: 3,93–5,69; Abbildung 1).

**Kumulativer Einfluss der Risikofaktoren**

Abbildung 2 zeigt den Einfluss von mehreren Risikofaktoren auf ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt. Der Status aktueller Raucher, Bluthochdruck und Diabetes mellitus hobten die Odds-Ratio für einen akuten Myokardinfarkt gemeinsam gegenüber Personen ohne diese Risikofaktoren auf 13,01 (99 % KI: 10,69–15,83) an und waren für 53 % des bevölkerungsbezogenen Risikos für einen akuten Myokardinfarkt verantwortlich.

Risikofaktor	Prävalenz		Odds-Ratio (99 % KI) bereinigt nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus (OR 1)	bevölkerungsbezogenes Risiko (99 % KI)	Odds-Ratio (99 % KI) zusätzlich bereinigt nach allen anderen Risikofaktoren (OR 2)	bevölkerungsbezogenes Risiko 2 (99 % KI)
	Kontrollen (%)	Fallpatienten (%)				
Aktuelle Raucher*	26,76	45,17	2,95 (2,72–3,20)	–	2,87 (2,58–3,19)	–
Aktuelle und Ex-Raucher*	48,12	65,19	2,27 (2,11–2,44)	36,4 % (33,9–39,0)	2,04 (1,86–2,25)	35,7 % (32,5–39,1)
Diabetes mellitus	7,52	18,45	3,08 (2,77–3,42)	12,3 % (11,2–13,5)	2,37 (2,07–2,71)	9,9 % (8,5–11,5)
Bluthochdruck	21,91	39,02	2,48 (2,30–2,68)	23,4 % (21,7–25,1)	1,91 (1,74–2,10)	17,9 % (15,7–20,4)
Abdominelle Adipositas (2 vs. 1)†	33,40	30,21	1,36 (1,24–1,48)	–	1,12 (1,01–1,25)	–
Abdominelle Adipositas (3 vs. 1)†	33,32	46,31	2,24 (2,06–2,45)	33,7 % (30,2–37,4)	1,62 (1,45–1,80)	20,1 % (15,3–26,0)
Alle psychosozialen‡	–	–	2,51 (2,15–2,93)	28,8 % (22,6–35,8)	2,67 (2,21–3,22)	32,5 % (25,1–40,8)
Täglich Obst und Gemüse*	42,36	35,79	0,70 (0,64–0,77)	12,9 % (10,0–16,6)	0,70 (0,62–0,79)	13,7 % (9,9–18,6)
Körperliche Aktivität*	19,28	14,27	0,72 (0,65–0,79)	25,5 % (20,1–31,8)	0,86 (0,76–0,97)	12,2 % (5,5–25,1)
Alkoholkonsum*	24,45	24,01	0,79 (0,73–0,86)	13,9 % (9,3–20,2)	0,91 (0,82–1,02)	6,7 % (2,0–20,2)
ApoB/ApoA1-Quotient (2 vs. 1)§	19,99	14,26	1,47 (1,28–1,68)	–	1,42 (1,22–1,65)	–
ApoB/ApoA1-Quotient (3 vs. 1)§	20,02	18,05	2,00 (1,74–2,29)	–	1,84 (1,58–2,13)	–
ApoB/ApoA1-Quotient (4 vs. 1)§	19,99	24,22	2,72 (2,38–3,10)	–	2,41 (2,09–2,79)	–
ApoB/ApoA1-Quotient (5 vs. 1)§	20,00	33,49	3,87 (3,39–4,42)	54,1 % (49,6–58,6)	3,25 (2,81–3,76)	49,2 % (43,8–54,5)
Kombination aller genannten Risikofaktoren	–	–	129,20 (90,24–184,99)	90,4 % (88,1–92,4)	129,20 (90,24–184,99)	90,4 % (88,1–92,4)

Die mediane Waist-to-hip-Ratio betrug bei den Fallpatienten 0,93 und bei den Kontrollen 0,91 (p<0,0001) und der mediane ApoB/ApoA1-Quotient bei den Fallpatienten 0,85 und bei den Kontrollen 0,80 (p<0,0001). Der prozentuale Anteil der Kontrollen mit vier oder fünf positiven Risikofaktoren beträgt 22,2 % gegenüber 29,2 % bei den Fallpatienten. \*Die bevölkerungsbezogenen Risiken für Raucherstatus, abdominelle Adipositas und ApoB/ApoA1-Quotient basieren auf einem Vergleich alle Raucher vs. Nie-Raucher, oberste zwei Tertile vs. unterstes Tertil und oberste vier Quintile vs. unterstes Quintil.  
 †Bei den protektiven Faktoren (Ernährung, körperliche Aktivität und Alkohol) werden die bevölkerungsbezogenen Risiken für die Gruppe genannt, die diese Faktoren nicht aufweist. ‡Oberste zwei Tertile vs. unterstes Tertil. §Modellabhängiger Index mit einer Kombination aus positiver Exposition gegenüber Depression, wahrgenommenem Stress zu Hause oder bei der Arbeit (allgemeiner Stress), geringe Kontrollüberzeugungen (Locus of Control) und größere Lebensereignisse, die alle zu einer Nicht-Exposition mit allen fünf Faktoren in Bezug gesetzt werden.  
 ¶Zweites, drittes, viertes oder fünftes Quintil vs. unterstes Quintil.  
 Das Modell ist gesättigt, sodass bereinigte und nicht bereinigte Schätzungen für alle Risikofaktoren identisch sind. Die Odds-Ratio von 129,20 wurde aus der Kombination aller Risikofaktoren abgeleitet, darunter aktuelle und Ex-Raucher vs. Nie-Raucher, oberste zwei Tertile vs. unterstes Tertil der abdominalen Adipositas und oberste vier Quintile vs. unterstes Quintil des ApoB/ApoA1-Quotienten. Würden in dem Modell dagegen ausschließlich aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher, oberste vs. unterste Tertile der abdominalen Adipositas und oberste vs. unterstes Quintil des ApoB/ApoA1-Quotienten berücksichtigt, steigt die Odds-Ratio für die Kombination der Risikofaktoren auf 333,7 (99 % KI: 230,2–483,9).

Tabelle 3: Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit Risikofaktoren in der Gesamtpopulation

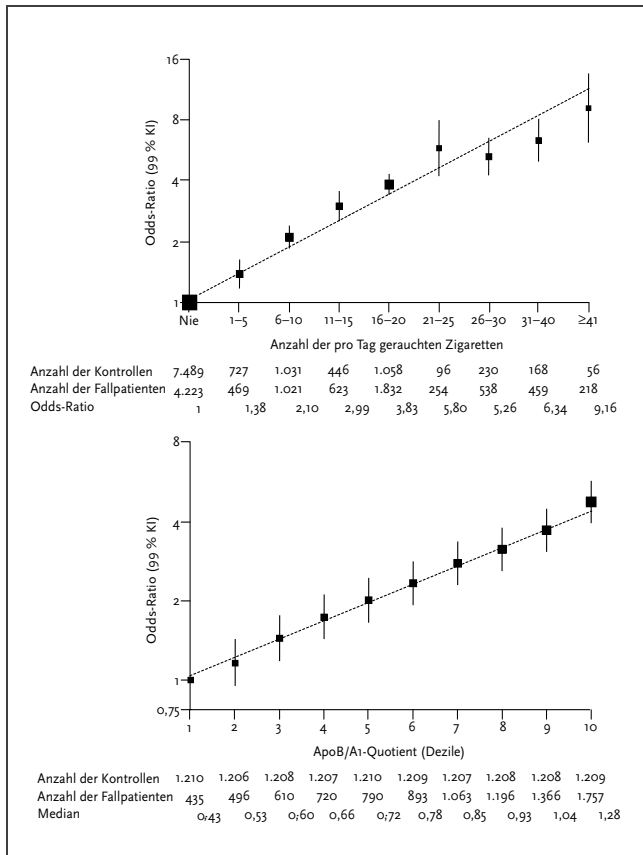


Abbildung 1: Odds für einen Myokardinfarkt nach Anzahl der gerauchten Zigaretten und ApoB/ApoA1-Quotient  
Beachten Sie die Verdoppelungsskala der y-Achse in beiden Diagrammen.

Die zusätzliche Berücksichtigung des ApoB/ApoA1-Quotienten (oberstes vs. unterstes Quintil) steigerte die Odds-Ratio auf 42,3 (33,2–54,0) und das bevölkerungsbezogene Risiko für diese vier Risikofaktoren zusammen (oberste vier Quintile des ApoB/ApoA1-Quotienten vs. unterstes Quintil) betrug 75,8 % (99 % KI: 72,7–78,6). Durch Hinzunahme der abdominalen Adipositas (oberste beide Tertile vs. unterstes Tertil) stieg das bevölkerungsbezogene Risiko weiter auf 80,2 % an (77,5–82,7).

Abbildung 3 zeigt die Auswirkungen von mehreren Risikofaktoren auf ein vermindertes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit gesunder Lebensführung. Der tägliche Verzehr von Obst und Gemüse und regelmäßige körperliche Aktivität ergaben eine Odds-Ratio von 0,60 (99 % KI: 0,51–0,71). Darüber hinaus sank die Odds-Ratio bei Personen, die nicht rauchten, auf 0,21 (0,17–0,25; Abbildung 3), was darauf hinweist, dass eine Änderung dieser Aspekte des Lebensstils das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt gegenüber einem Raucher mit schädlichen Lebensgewohnheiten potentiell um mehr als drei Viertel senken könnte.

Die Berücksichtigung aller neun unabhängigen Risikofaktoren (aktueller oder Ex-Raucher, Diabetes mellitus oder Bluthochdruck in der Vorgeschichte, abdominale Adipositas, kombinierte psychosoziale Stressoren, unregelmäßiger Verzehr von Obst und Gemüse, kein Alkoholkonsum, keine regelmäßige körperliche Aktivität und erhöhte Lipid-Plasmaspiegel) ergibt im Vergleich zu Personen, die keinen dieser Risikofaktoren aufweisen, eine Odds-Ratio von 129,20 (99 %

KI: 90,24–184,99; Tabelle 3). Die alternative Berücksichtigung der Odds-Ratio für den Status aktueller Raucher und die Extrem-Ausprägungen der abdominalen Adipositas (oberstes vs. unterstes Tertil) und des ApoB/ApoA1-Quotienten (oberstes vs. unterstes Quintil) steigert den kombinierten Effekt aller neun Risikofaktoren auf 333,7 (99 % KI: 230,2–483,9; Abbildung 2). Das entspricht einem bevölkerungsbezogenen Risiko von 90,4 % (99 % KI: 88,1–92,4), was darauf hinweist, dass diese Risikofaktoren in unserer Studienpopulation für den größten Teil des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt verantwortlich waren. Bezüglich einer Überlappung in der Wirkung der neun Risikofaktoren ist zu sagen, dass der größte Teil des bevölkerungsbezogenen Risikos durch eine Kombination unterschiedlicher Risikofaktoren abgedeckt wird, solange diese Rauchen und den ApoB/ApoA1-Quotient einschließen (das bevölkerungsbezogene Risiko für diese Kombination beträgt 66,8 % [99 % KI: 62,8–70,6]). Die Schätzung des kombinierten Effekts aller neun Risikofaktoren wurde aus einem Modell abgeleitet, da nur sehr wenige Personen absolut keine oder alle neun Risikofaktoren aufwiesen. Allerdings wird die Ansicht, dass diese Risikofaktoren tatsächlich den größten Teil des Risikos ausmachen, durch die Tatsache unterstützt, dass von den 18.708 Personen mit vollständigen Daten zu allen Risikofaktoren 43 Kontrollen und 24 Fallpatienten keine Risikofaktoren und 49 Fallpatienten und 11 Kontrollen acht oder mehr Risikofaktoren aufwiesen. Außerdem machten nur fünf Risikofaktoren (Rauchen, Lipide, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Adipositas), die bei einem großen Teil von Individuen vorlagen, etwa 80 % des bevölkerungsbezogenen Risikos aus.

### Risiko bei Männern und Frauen

Abbildung 4 bietet einen Überblick über die Odds-Ratios und bevölkerungsbezogenen Risiken bezüglich des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt bei Männern und Frauen. Für den Zusammenhang zwischen akuten Myokardinfarkten und Rauchen, erhöhten Lipiden, abdominalen Adipositas, der Kombination der psychosozialen Variablen und dem Verzehr von Obst und Gemüse wurden für Frauen und Männer vergleichbare Odds-Ratios erzielt. Dagegen schienen das erhöhte Risiko im Zusammenhang mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus und die protektiven Wirkungen von körperlicher Aktivität und Alkohol bei Frauen ausgeprägter zu sein als bei Männern (Abbildung 4).

Tabelle 4 zeigt die bevölkerungsabhängigen Risiken für die unterschiedlichen Risikofaktoren nach Geschlecht mit Bereinigung nur nach Alter und Region sowie für das vollständig bereinigte Modell. Bei Männern war Rauchen im vollständig bereinigten Modell mit 42,7 % des bevölkerungsbezogenen Risikos für einen akuten Myokardinfarkt und bei Frauen mit 14,8 % dieses Risikos verbunden. Lipid-Abweichungen gingen sowohl bei Männern (49,5 %) als auch bei Frauen (47,1 %) mit dem höchsten bevölkerungsbezogenen Risiko einher und auch psychosoziale Risikofaktoren (28,8 % vs. 45,2 %) und eine abdominale Adipositas hatten großen Anteil (19,7 % vs. 18,7 %). Ein Bluthochdruck trug bei Frauen in höherem Maße zum bevölkerungsbezogenen Risiko bei (29,0 %) als bei Männern (14,9 %), was zum Teil auf die höhere Prävalenz eines Bluthochdrucks bei Frauen zurückzuführen war, die etwa zehn Jahre älter waren. Zusammen machten alle neun Risikofaktoren bei Männern 90 % und bei Frauen 94 % des bevölkerungsbezogenen Risikos aus (Tabelle 4).

**Risiko nach dem Alter**

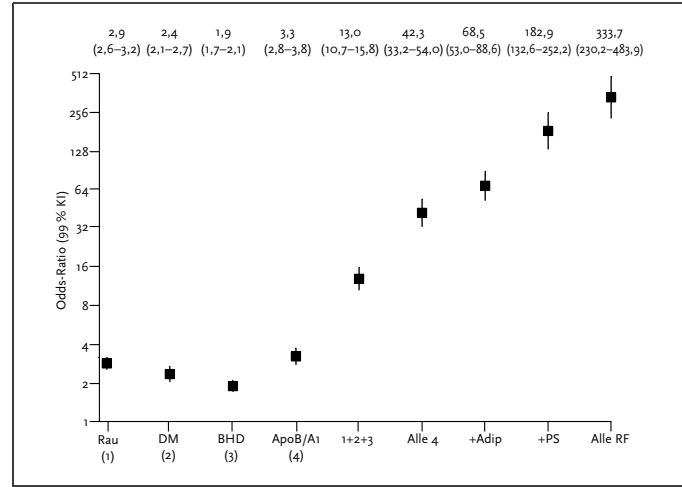
Rauchen, ein ungünstiges Lipidprofil, Bluthochdruck und der Diabetes mellitus hatten bei jüngeren Personen eine ausgeprägtere relative Wirkung auf das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt als bei älteren Personen (Tabelle 5). Insgesamt waren Abweichungen der Lipide sowohl bei jungen als auch bei alten Menschen bezüglich des bevölkerungsbezogenen Risikos der wichtigste Risikofaktor (Tabelle 5). In ihrer Gesamtheit waren die neun Risikofaktoren bei jüngeren Patienten für ein signifikant höheres ( $p < 0,0001$ ) bevölkerungsbezogenes Risiko verantwortlich als bei älteren Patienten. Dieses Muster war bei Männern und Frauen einheitlich.

**Regionale und ethnische Unterschiede in der Bedeutung der Risikofaktoren**

Liegen die Odds-Ratios (nach Bereinigung für Alter, Geschlecht, Rauchen und geographische Region) für den Zusammenhang zwischen einem akuten Myokardinfarkt und einem Risikofaktor bei etwa 2 oder darüber (wie z. B. bei Raucherstatus, Lipiden, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, abdomineller Adipositas und beim kombinierten psychosozialen Index der Fall), ist es wahrscheinlich, dass Subgruppenanalysen ziemlich robust sind. Wir beobachteten in den meisten Regionen der Welt und in allen ethnischen Gruppen ein deutliches, signifikantes und einheitliches erhöhtes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren (Abbildung 5–10). Im Gegensatz dazu wurden bei schwächeren Odds-Ratios (0,70–1,50; Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und Ernährung) größere Unterschiede zwischen verschiedenen Regionen beobachtet (Daten nicht gezeigt). Diese scheinbare Variabilität könnte Zufall sein, da Subgruppenanalysen häufig weniger zuverlässig sind, wenn kleinere Gesamtdifferenzen über mehrere Subpopulationen aufgeteilt werden. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich im Rahmen von Subgruppenanalysen nach der ethnischen Abstammung, wobei für Tabakgenuss, Lipid-Abweichungen, anamnestischen Hypertonus, Diabetes mellitus und abdominelle Adipositas einheitliche und eindeutig erhöhte Risiken beobachtet wurden (Daten nicht gezeigt).

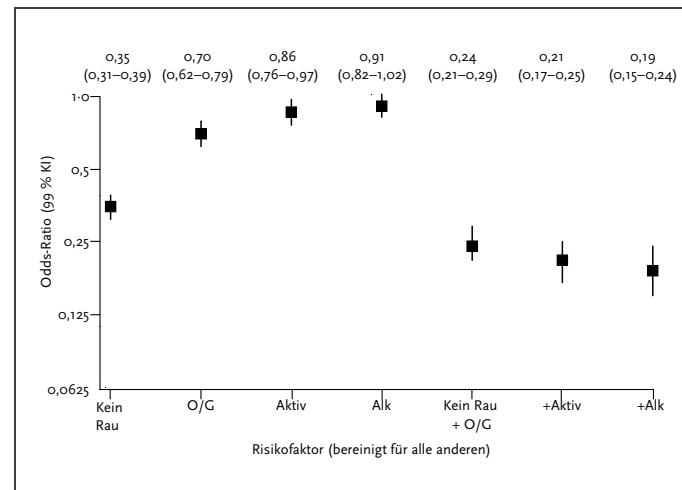
**Bevölkerungsbezogenes Risiko nach geographischer Region**

Tabelle 4 zeigt ebenfalls die allgemeinen bevölkerungsbezogenen Risiken und Werte nach Geschlecht und unterschiedlichen geographischen Regionen. In allen Regionen sind die neun Risikofaktoren für drei Viertel bis praktisch das gesamte bevölkerungsbezogene Risiko für einen akuten Myokardinfarkt verantwortlich. Die relative Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren war unterschiedlich und hing im Wesentlichen von der Prävalenz des Faktors ab. Dabei waren jedoch erhöhte Lipid-Konzentrationen, Rauchen und psychosoziale Faktoren in allen Regionen weltweit die wichtigsten Risikofaktoren. Bemerkenswert ist, dass die abdominelle Adipositas in Westeuropa, Nordamerika, Australien und Neuseeland (den Ländern mit hohem Einkommen) sowie Südost-Asien (im Wesentlichen Länder mit mittlerem Einkommen) mit einem höheren bevölkerungsbezogenen Risiko verbunden war als das Rauchen. Ein vergleichbares Muster wurde für Afrika beobachtet, allerdings stammen die meisten unserer Daten aus Südafrika, einem Land mit mittlerem Einkommen. Dagegen war die Adipositas in anderen Teilen der Welt, in denen sie eine geringere Prävalenz hat, weniger wichtig. So machte sie zum Beispiel in China nur 5,5 % des bevölkerungsbezogenen Risikos aus, Rauchen dagegen 35,8 % (wobei in China 41 % der männlichen und 4 % der weiblichen Kontrollen rauchten). Nach Unterteilung der Po-



**Abbildung 2: Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit dem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren**  
 Rau=Rauchen. DM=Diabetes mellitus. BHD=Bluthochdruck. Adip=abdominelle Adipositas. PS=psychosoziale Faktoren. RF=Risikofaktoren. Beachten Sie die Verdopplungsskala der y-Achse. Die Odds-Ratios basieren auf den Vergleichen aktuelle vs. Nie-Raucher, oberstes vs. unterstes Tertile der abdominellen Adipositas und oberstes vs. unterstes Quintil des ApoB/ApoA1-Quotienten. Nach Austausch dieser drei durch aktuelle und Ex-Raucher, oberste zwei Tertile der abdominellen Adipositas und oberste vier Quintile des ApoB/ApoA1-Quotienten beträgt die Odds-Ratio für die Kombination der Risikofaktoren 129,20 (99 % KI: 90,24–184,99).

pulation nach der ethnischen Abstammung machten die neun Risikofaktoren in allen ethnischen Gruppen einen sehr hohen Anteil des bevölkerungsbezogenen Risikos aus (Europäer: 86 %, Chinesen: 90 %; Südasien: 92 %; Schwarzafrikaner: 92 %; Araber: 93 % und Lateinamerikaner: 90 %).



**Abbildung 3: Reduziertes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit unterschiedlichen Risikofaktoren/protectiven Faktoren**  
 Rau=Rauchen. O/G=Obst und Gemüse. Aktiv=körperliche Aktivität. Alk=Alkohol. Bitte beachten Sie die Verdopplungsskala der y-Achse. Die Odds-Ratios sind für alle Risikofaktoren bereinigt.



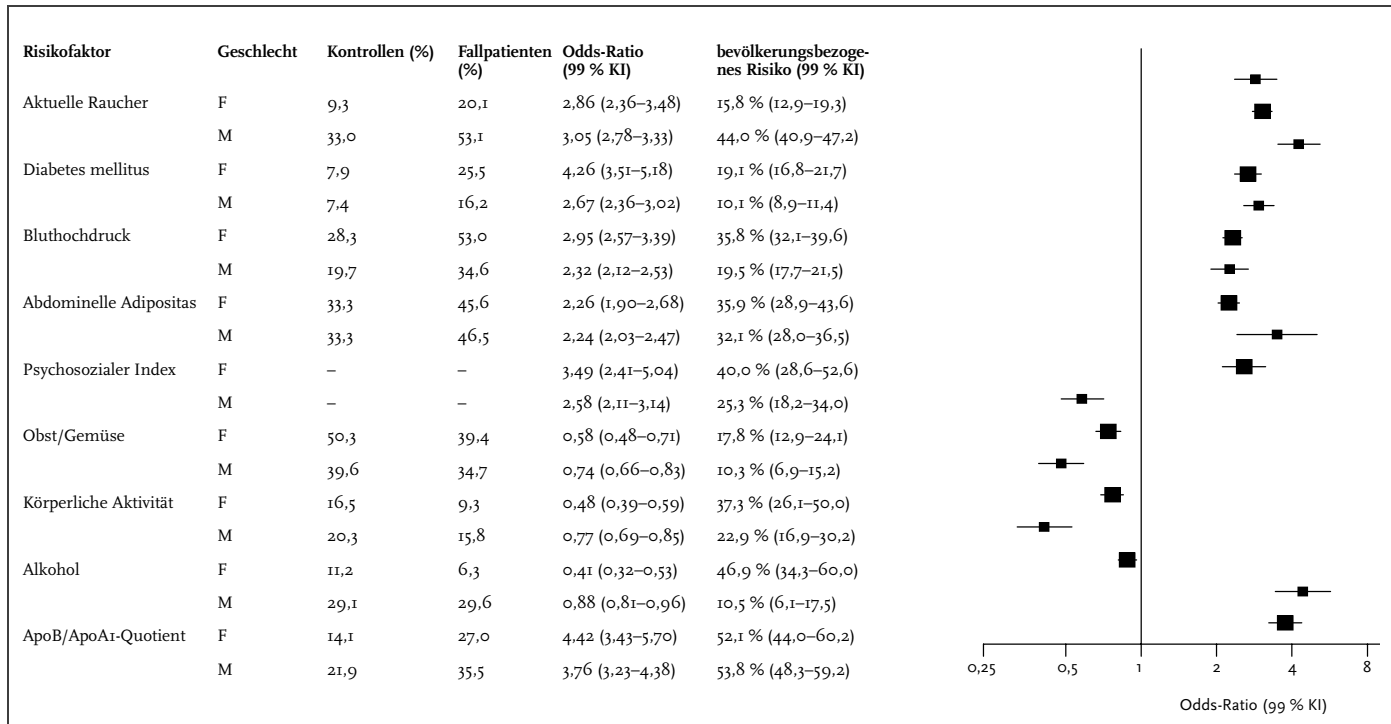


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und akuten Myokardinfarkten bei Männern und Frauen nach Bereinigung nach Alter, Geschlecht und geographischer Region. Bei dieser und den folgenden Abbildungen wurden die Odds-Ratios auf einer Verdoppelungsskala aufgetragen. Für die psychosozialen Faktoren lässt sich keine Prävalenz berechnen, da sie aus einem Modell abgeleitet wird.

### Konsistenz der Ergebnisse

Subgruppen-Analysen an beiden Arten von Kontrollen (krankenhausbasierte und gemeindebasierte Kontrollen) ergaben für die folgenden Faktoren einheitliche Odds-Ratios: Status aktueller Raucher (krankenhausbasiert: 3,1 vs. gemeindebasiert 2,8), Vergleich oberstes versus unterstes Lipid-Quintil (4,2 vs. 3,9), Diabetes mellitus (2,7 vs. 3,4), Bluthochdruck (2,1 vs. 3,0), abdominelle Adipositas (1,7 vs. 1,9), psychosoziale Faktoren (1,6 vs. 1,5), Verzehr von Obst (0,78 vs. 0,93) und Gemüse (0,78 vs. 0,83), regelmäßige körperliche Aktivität (0,79 vs. 0,79) und für Alkoholkonsum (0,79 vs. 0,86).

Von den Fallpatienten verstarben 583 mit akutem Myokardinfarkt später im Krankenhaus. Die Odds-Ratios für den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Risikofaktoren und einem tödlich verlaufenden Myokardinfarkt waren den allgemeinen Odds-Ratios vergleichbar: Rauchen (2,1 für tödlich verlaufende Myokardinfarkte vs. 3,0 allgemein), Diabetes mellitus (4,0 vs. 3,1), Bluthochdruck (2,4 vs. 2,5), abdominelle Adipositas (1,5 vs. 2,2) und Lipide (2,6 vs. 3,9).

### Familienanamnese

Eine Familienanamnese einer koronaren Herzkrankheit ging nach Bereinigung für Alter, Geschlecht, Raucher-Status und geographische Region mit einer Odds-Ratio von 1,55 (99 % KI: 1,44–1,67) einher. Eine Bereinigung für die neun beschriebenen Risikofaktoren verminderte die Odds-Ratio geringfügig auf 1,45 (1,31–1,60). Das bevölkerungsbezogene Risiko betrug 12,0 % (99 % KI: 9,2 %–15,1 %) und fiel nach vollständiger Bereinigung auf 9,8 % (7,6–12,5) ab. Im Vergleich dazu stieg das allgemeine bevölkerungsbezogene Risiko

nach Hinzufügen der Familienanamnese zu den Daten der anderen neun Risikofaktoren lediglich von 90,4 % auf 91,4 % an, was darauf hinweist, dass die Familienanamnese zwar ein unabhängiger Risikofaktor des Myokardinfarkts ist, dass aber der größte Teil des damit verbundenen Risikos durch die anderen untersuchten Risikofaktoren erklärbar ist. Die Familienanamnese schien bei jungen (bevölkerungsbezogenes Risiko: 14,8 % [11,7–18,5]) Menschen etwas wichtiger zu sein als bei älteren Menschen (10,4 % [8,3–13,0]).

### Erneute Bestimmung einiger Parameter

Bei 279 der Kontrollen erfolgte nach durchschnittlich 409 Tagen eine erneute Bestimmung der Risikofaktoren. Die Übereinstimmungsraten für Rauchen (Cohens-Kappa<sup>16</sup>  $\kappa = 0,94$ ), anamnestischen Diabetes mellitus ( $\kappa = 0,90$ ), ApoB/ApoA1 (Intraklassen-Korrelation = 0,74), Bluthochdruck ( $\kappa = 0,82$ ), Depression ( $\kappa = 0,44$ ), abdominelle Adipositas (Intraklassen-Korrelation = 0,68), regelmäßige körperliche Aktivität ( $\kappa = 0,56$ ) sowie den Verzehr von Obst ( $\kappa = 0,66$ ) und Gemüse ( $\kappa = 0,52$ ) und dem Alkoholkonsum ( $\kappa = 0,52$ ) fielen hoch bis mittelhoch aus. Die Werte zeigen, dass der Zusammenhang zwischen Myokardinfarkten auf der einen und Rauchen und Diabetes mellitus auf der anderen Seite näher am tatsächlichen, realen Effekt liegt, während der Zusammenhang mit anderen untersuchten Risikofaktoren, die größere Schwankungen aufweisen, vermutlich aufgrund eines Regression-Dilution-Bias zu niedrig geschätzt wurde.<sup>17</sup>

Region	Lebensstil-Faktoren					Andere Risikofaktoren					
	Rauchen (%)	Obst und Gemüse (%)	körperliche Aktivität (%)	Alkoholkonsum (%)	Alle Lebensstilfaktoren (%)	Bluthochdruck (%)	Diabetes mellitus (%)	Abdominelle Adipositas (%)	Alle psychosozialen Faktoren (%)	Lipide (%)	Alle neun Risikofaktoren (%)
<b>Männer</b>											
Westeuropa	39,0	13,3	37,7	14,1	69,6	20,5	12,8	68,6	23,7	36,7	92,0
Mittel- und Osteuropa	40,4	7,6	-0,4	10,4	48,9	15,9	5,8	31,7	-0,9	38,7	71,9
Naher Osten	51,4	5,8	1,9	-2,7	50,7	5,8	13,1	23,9	37,2	72,7	94,8
Afrika	45,2	-4,4	15,9	24,1	63,7	26,8	11,6	60,4	33,8	73,7	97,9
Südasiens	42,0	16,0	25,5	-5,7	58,1	17,8	10,5	36,0	13,9	60,2	88,4
China	45,3	15,1	16,6	4,2	63,7	19,9	7,9	4,9	32,0	41,3	88,8
Südostasien und Japan	39,2	8,5	31,4	24,6	69,6	34,3	19,1	57,9	26,9	68,7	93,7
Australien und Neuseeland	46,1	8,0	20,6	11,2	61,0	18,3	5,6	49,5	31,6	48,7	87,5
Südamerika	42,4	7,1	27,6	-7,4	57,7	28,1	9,7	35,2	36,1	41,6	86,1
Nordamerika	30,9	22,4	24,7	6,6	53,9	13,9	6,1	64,7	63,7	60,0	100
Gesamt 1	44,0	10,3	22,9	10,5	63,8	19,5	10,1	32,1	25,3	53,8	89,8*
Gesamt 2	42,7	11,7	9,3	5,1	56,5	14,9	8,0	19,7	28,8	49,5	89,8*
<b>Frauen</b>											
Westeuropa	11,1	8,4	38,3	34,2	65,2	25,9	21,0	50,6	67,1	47,9	97,1
Mittel- und Osteuropa	13,1	12,8	42,7	29,9	65,4	42,7	15,7	20,0	15,0	26,8	86,1
Naher Osten	8,1	15,9	39,1	59,0	80,3	30,1	30,3	38,9	77,4	63,3	99,4
Afrika	27,6	21,0	-37,9	28,8	61,2	35,1	27,5	54,6	54,9	74,6	93,3
Südasiens	7,1	30,6	45,0	26,0	59,8	28,9	20,5	48,7	29,2	52,1	99,3
China	12,5	23,6	33,5	35,8	78,6	27,6	6,3	6,3	43,2	48,3	93,6
Südostasien und Japan	14,8	19,9	32,8	69,5	84,5	56,3	29,2	58,0	27,0	64,5	96,5
Australien und Neuseeland	40,7	15,8	33,6	47,4	80,0	37,0	11,7	67,2	17,2	14,9	†
Südamerika	25,8	5,9	27,4	44,1	71,8	47,9	22,2	63,0	37,8	59,3	96,1
Nordamerika	25,3	12,8	27,2	73,3	86,9	30,2	12,4	44,5	32,7	32,2	†
Gesamt 1	15,8	17,8	37,3	46,9	75,0	35,8	19,1	35,9	40,0	52,1	94,1*
Gesamt 2	14,8	19,1	27,1	22,1	60,6	29,0	16,1	18,7	45,2	47,1	94,1*
<b>Männer und Frauen</b>											
Westeuropa	29,3	12,4	38,4	18,7	67,6	21,9	15,0	63,4	38,9	44,6	93,9
Mittel- und Osteuropa	30,2	10,2	11,3	12,9	49,6	24,5	9,1	28,0	4,9	35,0	72,5
Naher Osten	45,5	7,3	4,2	-1,0	47,6	9,2	15,5	25,9	41,6	70,5	95,0
Afrika	38,9	4,8	10,1	26,6	63,4	29,6	16,7	58,4	40,0	74,1	97,4
Südasiens	37,4	18,3	27,1	-5,5	56,6	19,3	11,8	37,7	15,9	58,7	89,4
China	35,9	18,0	20,3	5,7	62,3	22,1	10,0	5,5	35,4	43,8	89,9
Südostasien und Japan	36,2	11,2	31,4	27,9	69,9	38,4	21,0	58,0	26,7	67,7	93,7
Australien und Neuseeland	44,8	11,1	23,8	18,6	66,0	22,6	7,2	61,3	28,9	43,4	89,5
Südamerika	38,3	6,6	27,6	-3,7	56,6	32,7	12,7	45,5	35,6	47,6	89,4
Nordamerika	26,1	19,8	25,6	25,5	59,9	19,0	8,0	59,5	51,4	50,5	98,7
Gesamt 1	36,4	12,9	25,5	13,9	62,9	23,4	12,3	33,7	28,8	54,1	90,4*
Gesamt 2	35,7	13,7	12,2	6,7	54,6	17,9	9,9	20,1	32,5	49,2	90,4*

Die Schätzungen für das bevölkerungsbezogene Risiko bei Frauen basieren in einigen Ländern auf kleinen Anzahlen und sind daher weniger zuverlässig. Gesamt 1= bereinigt nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus, Gesamt 2=für alle Risikofaktoren bereinigt. Eine erweiterte Version dieser Tabelle mit 99 % KI ist unter Webtabelle 3 einsehbar (<http://image.thelancet.com/extras/04art8001webtabelle3.pdf>). \*Gesättigtes Modell, kein Unterschied zwischen bereinigten und nicht bereinigten Modellen. †Nicht-schätzbar.

**Tabelle 4: Bevölkerungsbezogene Risiken für neun Risikofaktoren bei Männern und Frauen nach geographischer Region**

**Diskussion**

Die vorliegende Studie zeigt, dass neun einfach zu bestimmende und potentiell beeinflussbare Risikofaktoren einen überwältigend großen Anteil (mehr als 90 %) am Risiko für einen ersten akuten Myokardinfarkt haben. Die Bedeutung dieser Risikofaktoren ist bei Männern und Frauen und in unterschiedlichen geographischen Regionen und ethnischen Gruppen einheitlich, sodass die Ergebnisse der Studie weltweit anwendbar sind. Besonders auffällig ist der Einfluss der Risikofaktoren bei jüngeren Männern (bevölkerungsbezogenes Risiko: etwa 93 %) und Frauen (etwa 96 %), was darauf hinweist, dass die meisten früh auftretenden Myokardinfarkte vermeidbar sind. Die beiden weltweit wichtigsten Risikofaktoren sind Rauchen und Lipid-Abweichungen, die gemeinsam etwa zwei Drittel des bevölkerungsbezogenen Risikos für einen akuten Myokardinfarkt ausmachen. Als nächstwichtigste Risikofaktoren folgen bei Männern und Frauen psychosoziale Faktoren, abdominelle Adipositas, Diabetes mellitus und Bluthochdruck, allerdings sind die relativen Auswirkungen dieser Faktoren in verschiedenen Regionen der Welt unterschiedlich. Das

übliche Beurteilungskriterium für die Adipositas (der Body-Mass-Index) zeigte eine mäßige Beziehung zum Myokardinfarkt, die nach Einschluss der abdominellen Adipositas in die Analyse nicht mehr signifikant ausfiel.

Sowohl Rauchen als auch die Apolipoproteine wiesen eine abgestufte Beziehung zum Risiko für einen Myokardinfarkt auf, und es gab keinen Schwellenwert und kein Plateau der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Insbesondere erhöhte bereits das Rauchen von fünf Zigaretten pro Tag das Risiko. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass es beim Rauchen keine „sichere Menge“ gibt und dass, falls ein komplettes Aufhören nicht möglich ist, das Risiko, einen Myokardinfarkt zu bekommen, signifikant reduziert werden kann, indem die Anzahl der gerauchten Zigaretten reduziert wird. Die abgestufte Beziehung des ApoB/ApoA1-Quotienten über die einzelnen Dezile steht im Einklang mit den Ergebnissen einer schwedischen Studie<sup>10</sup> und zeigt, dass die meisten Populationen weltweit (zumindest die städtischen) Lipid-Anomalien aufweisen, die das Infarktrisiko erhöhen. Da der ApoB/ApoA1-Quotient in allen geographischen Regionen unserer

	Beide Geschlechter		Männer		Frauen	
	Jung	Alt	≤ 55 Jahre	> 55 Jahre	≤ 65 Jahre	> 65 Jahre
<b>Odds-Ratios für den relativen Effekt der Risikofaktoren (99 % KI)</b>						
Lebensstilfaktoren						
Rauchen	3,33 (2,86–3,87)	2,44* (2,10–2,84)	3,33 (2,80–3,95)	2,52 (2,15–2,96)	4,49 (3,11–6,47)	2,14 (1,35–3,39)
Obst und Gemüse	0,69 (0,58–0,81)	0,72 (0,61–0,85)	0,72 (0,59–0,88)	0,77 (0,64–0,93)	0,62 (0,44–0,87)	0,55 (0,38–0,80)
Körperliche Aktivität	0,95 (0,79–1,14)	0,79 (0,66–0,94)	1,02 (0,83–1,25)	0,79 (0,66–0,96)	0,74 (0,49–1,10)	0,75 (0,46–1,22)
Alkoholkonsum	1,00 (0,85–1,17)	0,85 (0,73–1,00)	1,03 (0,87–1,23)	0,86 (0,73–1,01)	0,74 (0,41–1,31)	0,83 (0,49–1,42)
Alle vier Lebensstilfaktoren	0,20 (0,14–0,27)	0,20† (0,15–0,27)	0,23 (0,16–0,33)	0,21 (0,15–0,29)	0,07 (0,03–0,18)	0,16 (0,06–0,41)
Bluthochdruck	2,24 (1,93–2,60)	1,72 (1,52–1,95)	1,99 (1,66–2,39)	1,72 (1,49–1,98)	2,94 (2,25–3,85)	1,82 (1,39–2,38)
Diabetes mellitus	2,96 (2,40–3,64)	2,05* (1,71–2,45)	2,66 (2,04–3,46)	1,93 (1,58–2,37)	3,53 (2,49–5,01)	2,59 (1,78–3,78)
Abdominelle Adipositas	1,79 (1,52–2,09)	1,50 (1,29–1,74)	1,83 (1,52–2,20)	1,54 (1,30–1,83)	1,58 (1,14–2,20)	1,22 (0,88–1,70)
Psychosozial	2,87 (2,19–3,77)	2,43 (1,86–3,18)	2,62 (1,91–3,60)	2,45 (1,82–3,29)	3,92 (2,26–6,79)	2,31 (1,22–4,39)
Hoher ApoB/ApoA1-Quotient	4,35 (3,49–5,42)	2,50* (2,05–3,05)	4,16 (3,19–5,42)	2,51 (2,00–3,15)	4,83 (3,19–7,32)	2,48 (1,60–3,83)
Alle Risikofaktoren außer Rauchen	101,86 (61,22–169,46)	43,24* (26,96–69,37)	59,06 (32,25–108,14)	38,88 (22,95–65,86)	473,43 (158,34–1.415,5)	67,49 (21,39–212,90)
Alle neun Risikofaktoren einschließlich des Rauchens‡	216,47 (126,67–369,94)	81,99* (50,02–134,40)	129,19 (68,60–243,28)	76,25 (44,07–131,93)	1.100,6§ (342,72–3.534,2)	111,45 (32,59–381,12)
<b>Bevölkerungsbezogenes Risiko (99 % KI)</b>						
Lebensstilfaktoren						
Rauchen	40,7 % (35,9 bis 45,7)	33,1 % (28,9 bis 37,6)	52,0 % (44,9 bis 59,0)	39,0 % (34,0 bis 44,1)	20,8 % (15,7 bis 26,9)	8,2 % (4,1 bis 15,7)
Obst und Gemüse	16,9 % (10,8 bis 25,3)	11,9 % (7,4 bis 18,4)	15,7 % (8,3 bis 27,8)	10,1 % (5,3 bis 18,2)	18,4 % (10,0 bis 31,5)	18,7 % (10,0 bis 32,1)
Körperliche Aktivität	7,5 % (0,7 bis 46,9)	13,4 % (5,4 bis 29,7)	0,1 % (0,0 bis 100,0)	12,5 % (4,4 bis 30,6)	24,6 % (6,8 bis 59,2)	23,6 % (4,3 bis 67,8)
Alkoholkonsum	-4,1 % (-19,8 bis 11,6)	11,1 % (4,7 bis 23,9)	-9,1 % (-25,1 bis 6,9)	10,5 % (4,3 bis 23,6)	24,9 % (3,3 bis 76,3)	14,6 % (0,5 bis 84,6)
Alle vier Lebensstilfaktoren	52,1 % (39,5 bis 64,4)	54,8 % (46,2 bis 63,1)	55,8 % (42,1 bis 68,7)	57,1 % (48,4 bis 65,4)	63,3 % (36,8 bis 83,6)	51,5 % (21,7 bis 80,3)
Bluthochdruck	19,2 % (16,0 bis 22,8)	17,0 % (14,0 bis 20,5)	12,8 % (9,4 bis 17,1)	15,7 % (12,7 bis 19,4)	31,9 % (25,7 bis 38,6)	25,4 % (17,1 bis 35,8)
Diabetes mellitus	12,4 % (10,3 bis 14,9)	8,6 % (6,9 bis 10,7)	8,7 % (6,6 bis 11,5)	7,8 % (6,0 bis 10,1)	19,3 % (15,1 bis 24,5)	13,0 % (8,9 bis 18,5)
Abdominelle Adipositas	24,8 % (17,2 bis 34,5)	18,1 % (12,2 bis 26,0)	23,4 % (14,4 bis 35,7)	18,3 % (11,9 bis 27,0)	24,9 % (12,4 bis 43,7)	11,8 % (2,1 bis 46,1)
Psychosozial	43,5 % (32,2 bis 55,6)	25,2 % (16,0 bis 37,2)	39,7 % (25,4 bis 56,0)	23,7 % (13,9 bis 37,4)	53,0 % (35,4 bis 69,9)	30,6 % (10,6 bis 62,1)
Hoher ApoB/ApoA1-Quotient	58,9 % (50,9 bis 66,5)	43,6 % (36,6 bis 50,8)	59,7 % (48,6 bis 70,0)	45,3 % (37,5 bis 53,3)	56,1 % (43,7 bis 67,7)	36,3 % (21,8 bis 53,8)
Alle Risikofaktoren außer Rauchen	89,4 % (84,7 bis 92,7)	81,7 % (76,4 bis 86,1)	85,6 % (77,7 bis 91,0)	80,8 % (74,8 bis 85,7)	95,5 % (90,0 bis 98,0)	86,4 % (70,8 bis 94,3)
Alle neun Risikofaktoren einschließlich des Rauchens	93,8 % (90,9 bis 95,8)	87,9 % (84,1 bis 90,8)	93,1 % (88,9 bis 95,8)	88,3 % (84,4 bis 91,4)	96,5 % (92,0 bis 98,5)	87,7 % (73,1 bis 94,9)

\*p<0,001 werden nur für den Gesamtvergleich angegeben. †Diese Werte unterscheiden sich geringfügig, erscheinen aber aufgrund des Rundens ähnlich. ‡Basiert auf der Kombination aktueller und Ex-Raucher vs. Nie-Raucher, oberste beiden Tertile vs. unterstes Tertil der abdominalen Adipositas sowie oberste vier Quintile vs. unterstes Quintil des ApoB/ApoA1-Quotienten. Wurden dagegen die Extremausprägungen der Expositionen (aktuelle vs. Nie-Raucher, oberstes vs. unterstes Tertil der abdominalen Adipositas und oberstes vs. unterstes Quintil des ApoB/ApoA1-Quotienten) eingeschlossen, steigen die Odds-Ratios für alle Risikofaktoren in der jüngeren Gruppe auf 756,0 und in der älteren Gruppe auf 160,8. § Instabile Schätzung, die vorsichtig interpretiert werden sollte.

Tabelle 5: Bedeutung von Risikofaktoren bei jüngeren und älteren Menschen

Studie der wichtigste Risikofaktor war, ist eine wesentliche Modifikation seiner Bevölkerungsverteilung für die weltweite Reduktion von Myokardinfarkten wichtig. Dabei wird wahrscheinlich eine gemeinsame Anstrengung erforderlich sein, die sowohl populationsbasierte

Strategien zur Verlagerung der Verteilung als auch die gezielte Behandlung von Individuen mit den stärksten Abweichungen vorsieht.

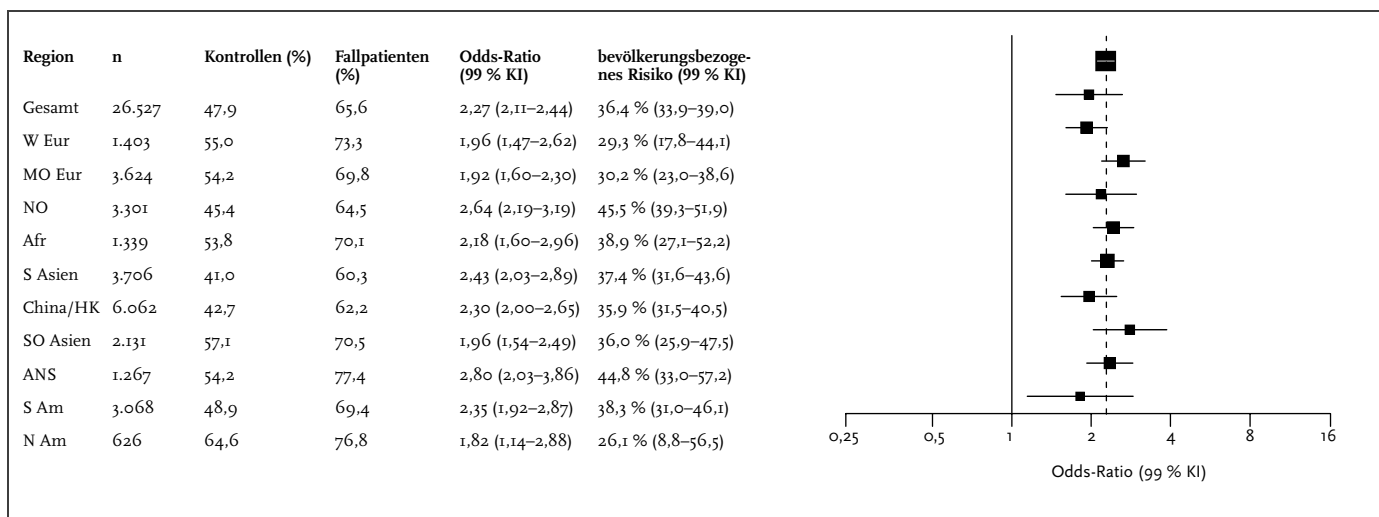


Abbildung 5: Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit dem Status aktueller oder Ex-Raucher, Gesamt und nach Region nach Bereinigung für Alter und Geschlecht

W Eur=Westeuropa. MO Eur=Mittel- und Osteuropa. NO=Naher Osten. Afr=Afrika. S=Süd. HK=Hongkong. SO=Südost. ANZ=Australien und Neuseeland. Am=Amerika. N=Nord.

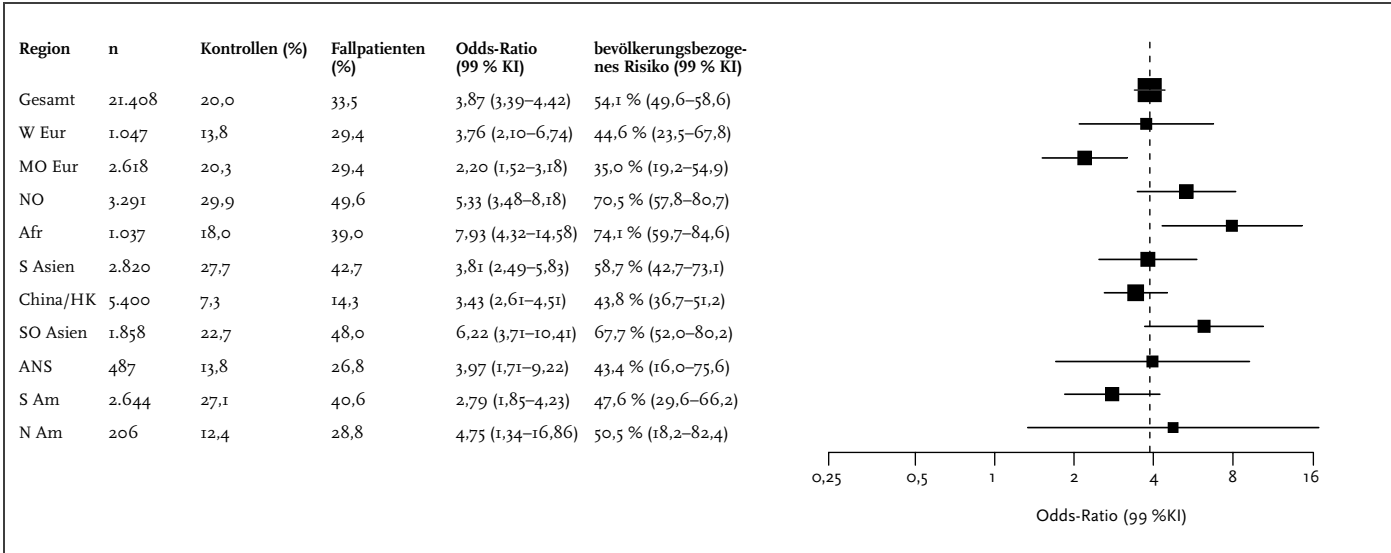


Abbildung 6: Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit dem ApoB/ApoA1-Quotienten (oberstes vs. unterstes Quintil), Gesamt und nach Region (nach Bereinigung nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus)

Das bevölkerungsbezogene Risiko bezieht sich auf die Gegenüberstellung oberste vier Quintile versus unterstes Quintil.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die mit den wichtigsten Risikofaktoren (Odds-Ratios von etwa 2 oder darüber in univariaten Analysen, wie sie für Raucherstatus, Lipid-Anomalien, psychosoziale Faktoren, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und abdominelle Adipositas zu beobachten waren) verbundenen Risiken in allen Regionen der Welt und allen ethnischen Gruppen einheitlich ungünstig ausfallen. Insbesondere waren die Odds-Ratios für die genannten Risikofaktoren trotz unterschiedlicher Prävalenzen der einzelnen Faktoren bei aus verschiedenen Subpopulationen stammenden Kontrollen qualitativ vergleichbar (wenn auch einige quantitative Unterschiede zu verzeichnen waren). Wie zu erwarten, wird das bevölkerungsbezogene Risiko aber sowohl durch die Prävalenz des Risikofaktors als auch durch die Odds-Ratio beeinflusst. Uns ist nicht bekannt, ob eine andere große Studie an einer großen Zahl von ethnischen Gruppen

untersucht hat, ob Risikofaktoren vergleichbare oder unterschiedliche Auswirkungen haben.

Unsere Befunde, wonach die meisten Risikofaktoren in verschiedenen ethnischen Gruppen und Ländern vergleichbar gerichtete Odds-Ratios aufweisen, unterscheidet sich von den Schlussfolgerungen, die sich aus dem Vergleich von Ergebnissen mehrerer Studien ergaben, die sich anderer Methoden bedienen.<sup>3,4</sup> Einige der Autoren brachten vor, dass die Bedeutung der wichtigsten Risikofaktoren in unterschiedlichen Regionen und ethnischen Gruppen qualitativ unterschiedlich ausfallen könnte, was möglicherweise auf uneinheitliche Methoden, Unterschiede bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmer und den erhobenen Daten sowie eine nur mäßige Zahl von Ereignissen in jeder Studie zurückzuführen sein könnte. Auf diese Weise könnten sich zufallsbedingt überhöhte oder

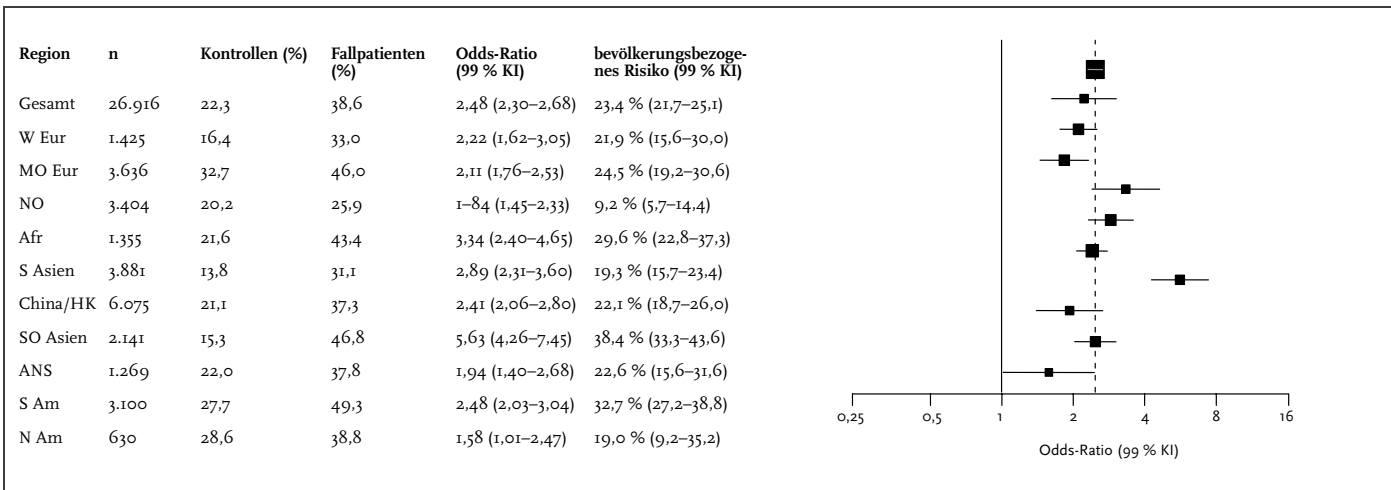


Abbildung 7: Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit dem selbst angegebenen Bluthochdruck-Status, Gesamt und nach Region (nach Bereinigung nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus)

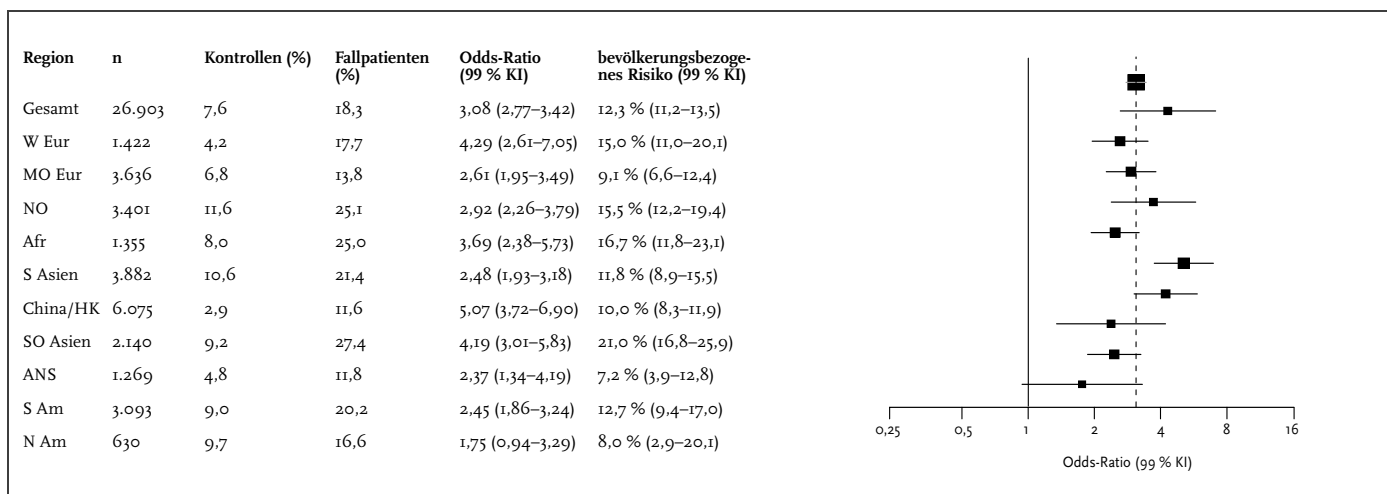


Abbildung 8: Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit dem selbst angegebenen Diabetes-mellitus-Status, Gesamt und nach Region (nach Bereinigung nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus)

erniedrigte („verdünnte“) ungenaue Risikoschätzungen ergeben haben. Da unsere Studie in jeder größeren ethnischen Gruppe (mit Ausnahme von schwarzen oder farbigen Afrikanern) mehr als 800 Fälle von Myokardinfarkten aufwies, sind unsere Ergebnisse in den meisten ethnischen Gruppen statistisch robust. Die in dieser Studie in allen Regionen und ethnischen Gruppen zu verzeichnende Myokardinfarkt-Fallzahl ist höher als in den meisten früheren Studien, insbesondere höher als in solchen, die außerhalb Europas durchgeführt wurden.

Die Prävalenzen mehrerer Risikofaktoren zeigten starke Variationen, insbesondere nach Trennung nach Geschlechtern. So wies zum Beispiel das Rauchen bei weiblichen Kontrollen weltweit eine Prävalenz von nur 9,25 % gegenüber 33 % bei männlichen Kontrollen auf. Aus diesem Grund fiel das auf das Rauchen zurückzuführende bevölkerungsbezogene Risiko trotz vergleichbarer Odds-Ratios bei Frauen und Männern sehr unterschiedlich aus (16 % bei Frauen und 44 %

bei Männern). Diese Daten weisen darauf hin, dass der allgemeine Präventionsansatz für die koronare Herzkrankheit weltweit zwar vergleichbar aussehen, dabei aber in unterschiedlichen Subgruppen (z. B. nach Geschlecht und geographischer Region) auf der Basis der Prävalenzen einzelner Risikofaktoren sowie ökonomischer und kultureller Faktoren verschiedene Schwerpunkte aufweisen könnte. Die in diesem Beitrag vorgestellten Daten weisen außerdem darauf hin, dass in den meisten männlichen Populationen weltweit sowie bei Frauen aus Nord- und Südamerika, Westeuropa sowie Australien und Neuseeland das Aufgeben des Rauchens sehr wichtig ist. Dagegen hat das Aufgeben des Rauchens derzeit in den meisten anderen geographischen Regionen bei Frauen eine weniger große Bedeutung für eine Reduktion der Fälle von akuten Myokardinfarkten. Sollten jedoch in diesen Ländern die Frauen mit dem Rauchen beginnen, ist ein wesentlicher Anstieg in der Häufigkeit von auf das Rauchen zurückzuführenden Myokardinfarkten wahrscheinlich.

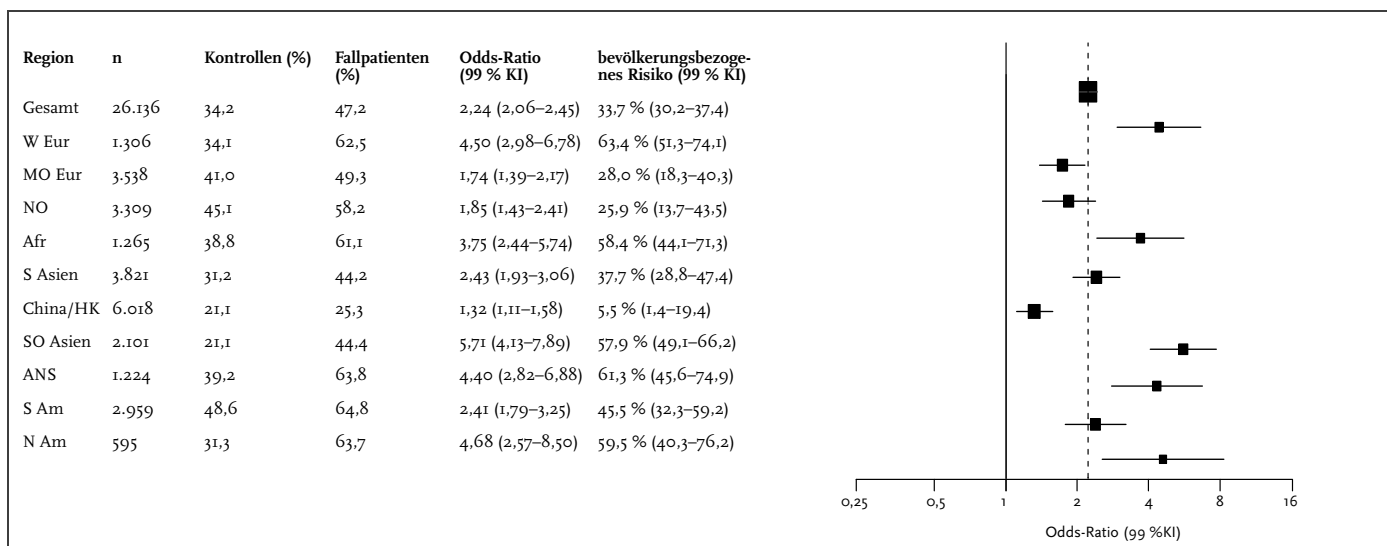


Abbildung 9: Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer abdominellen Adipositas, bestimmt über die Waist-to-Hip-Ratio (oberes Tertil vs. unterstes Tertil), Gesamt sowie nach Region (nach Bereinigung nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus) Die bevölkerungsbezogenen Risiken beziehen sich auf den Vergleich oberste zwei Tertile vs. unterstes Tertil.

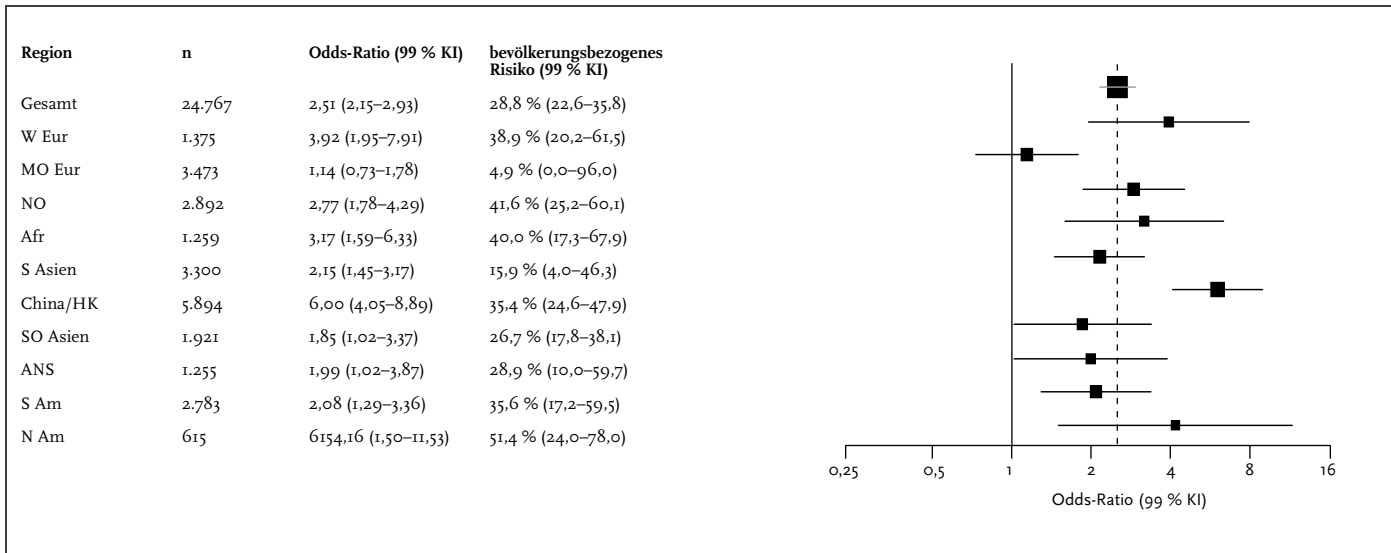


Abbildung 10: Risiko für einen akuten Myokardinfarkt im Zusammenhang mit dem zusammengesetzten psychosozialen Index, Gesamt und nach Region

Bluthochdruck und Diabetes mellitus wiesen bei Frauen eine höhere Odds-Ratio und ein höheres bevölkerungsbezogenes Risiko auf als bei Männern. Dabei waren die Frauen mit diesen Risikofaktoren allerdings etwa zehn Jahre älter als die Männer. Des Weiteren schienen die protektiven Wirkungen von körperlicher Aktivität und Alkoholkonsum bei Frauen ausgeprägter zu sein als bei Männern. Während die größere Bedeutung des Diabetes mellitus bei Frauen bereits an anderer Stelle beschrieben wurde,<sup>18</sup> sind uns keine vergleichbaren Daten zu den anderen drei Faktoren bekannt. Aus diesem Grund sollten diese Daten, auch wenn sie eine signifikante Interaktion zwischen den Risikofaktoren und dem Faktor Geschlecht bezüglich der Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt zeigten, unabhängig bestätigt werden.

Es wurde gelegentlich vorgebracht, dass bekannte Risikofaktoren (im Allgemeinen Rauchen, Bluthochdruck, erhöhte Lipide und Diabetes mellitus) nur etwa die Hälfte des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt ausmachen. Woher diese Behauptung stammt, ist nicht bekannt.<sup>19</sup> Unsere Analyse, die auf herkömmlichen und einigen in neuerer Zeit beschriebenen Risikofaktoren basierte, weist darauf hin, dass mehr als 90 % des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt in einer Population durch die in unserer Studie berücksichtigten Risikofaktoren vorhersagbar sind. Die Ergebnisse mehrerer früherer Studien – in denen weniger Risikofaktoren bestimmt wurden (die meisten großen Studien schlossen weder Apolipoproteine noch psychosoziale Faktoren bzw. die abdominale Adipositas ein) – unterstützen unsere Beobachtungen. Stamler und Mitarbeiter<sup>20</sup> untersuchten fünf Kohorten aus den USA und teilten die Individuen auf der Basis von fünf Risikofaktoren ein (Normabweichungen im Elektrokardiogramm, Diabetes mellitus, Rauchen, Cholesterin und Blutdruck). Personen, die keinen dieser Risikofaktoren aufwiesen, wurden der Kategorie mit niedrigem Risiko zugeteilt und wiesen in allen Kohorten ein um 80–90 % niedrigeres Risiko für die koronare Herzkrankheit auf als die übrige Population. Vergleichbare Beobachtungen wurden auch in einer Analyse von Daten zur Bevölkerung der Stadt Göteborg beschrieben, in der Personen mit niedrigem Blutdruck und niedrigem Cholesterin-Spiegeln, die zudem Nichtraucher waren, ein

altersbereinigtes relatives Risiko von 0,09 aufwiesen, das damit deutlich unter dem Risiko der Durchschnittspopulation der Studie lag (relatives Risiko: 1,0).<sup>21</sup>

Die Bedeutung von Änderungen in Bezug auf Risikofaktoren – z.B. Blutdrucksenkung,<sup>22</sup> Lipidsenkung,<sup>23</sup> Änderung der Ernährungsgewohnheiten<sup>24</sup> – wird durch Daten randomisierter Studien und überzeugende Belege für Kausalzusammenhänge aus Beobachtungsstudien<sup>25</sup> (z. B. Aufgabe des Rauchens) unterstützt.<sup>26</sup> Einige Autoren brachten vor, dass eine Tablette, die eine Kombination aus einem Statin und Antihypertensiva sowie Aspirin enthält, zusammen mit dem Status Nichtraucher das Risiko für einen Myokardinfarkt potentiell um mehr als 80 % bis 90 % senken könnte.<sup>27</sup> Diese Studien und die INTERHEART-Studie zeigen, dass sich die Wissenschaft jetzt verstärkt um eine Beantwortung der Frage, warum die derzeit bekannten Risikofaktoren bei einigen Individuen und Populationen auftreten, sowie um die Entwicklung präventiver Ansätze für deren Auftreten oder deren Reduktion bemühen sollte. So könnte zum Beispiel ein Verständnis der Mechanismen, mittels derer gesellschaftliche Faktoren das Auftreten von Risikofaktoren beeinflussen (Urbanisation, Ernährung und Umgang mit Tabak, Änderung der Berufsangebote von energieverbrauchenden Arbeiten zu sitzenden Tätigkeiten, sowie Stadtstrukturen etc.), zu neuen Ansätzen bei der Prävention des Auftretens von Risikofaktoren (Primärprävention) führen,<sup>4</sup> was wiederum das Auftreten der koronaren Herzkrankheit wesentlich reduzieren könnte.

Obwohl die Odds-Ratio für einen akuten Myokardinfarkt bei Personen mit Familienanamnese etwa 1,5 betrug, stieg das bevölkerungsbezogene Risiko von auf die neun potentiell beeinflussbaren Risikofaktoren zurückzuführenden 90 % nach Hinzufügen der Familienanamnese auf 91 % an. Dieser Befund weist darauf hin, dass ein großer Teil der Auswirkungen der Familienanamnese durch bekannte Risikofaktoren vermittelt sein könnte, die möglicherweise eher durch gleiche Lebensgewohnheiten und genetische Faktoren als über unabhängige Pfade beeinflusst sind. Damit besteht die große Herausforderung für die kommenden Jahrzehnte darin, über ein besseres Verständnis der gesellschaftlichen, umweltbedingten und

biologischen Ursachen für bekannte Risikofaktoren, effektivere Strategien für eine wesentliche Modifikation oder Prävention des Auftretens dieser Faktoren zu entwickeln.

In unserer Studie erwies sich das Rauchen als einer der wichtigsten Risikofaktoren für akute Myokardinfarkte und machte weltweit etwa 36 % des bevölkerungsbezogenen Risikos für akute Myokardinfarkte aus (und bei Männern etwa 44 %). Der regelmäßige Verzehr von Obst und Gemüse ging mit einer Reduktion des relativen Risikos um 30 % einher. Damit könnte der Verzehr von Obst und Gemüse gemeinsam mit körperlicher Aktivität und einem Verzicht auf das Rauchen ein um etwa 80 % niedrigeres relatives Infarktisiko mit sich bringen. Unsere Ergebnisse ähneln denen der in den USA durchgeführten Nurses Health Study,<sup>28</sup> die ebenfalls darauf hinwies, dass eine Veränderung der Lebensgewohnheiten bei Frauen potentiell mehr als drei Viertel des Risikos für die koronare Herzkrankheit und Schlaganfälle vermeiden könnte. Die Schlussfolgerungen werden außerdem durch die Ergebnisse der Lyon Heart Study<sup>24</sup> unterstützt, der zufolge bereits Änderungen der Ernährungsgewohnheiten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit das Risiko für die koronare Herzkrankheit um etwa die Hälfte senkten. Die Daten unserer Studie weisen darauf hin, dass Änderungen der Lebensgewohnheiten für Männer und Frauen aller Altersgruppen, aus allen geographischen Regionen der Welt und aus den größten ethnischen Gruppen von hoher Bedeutung sind. Damit sollten der Verzicht auf das Rauchen, ein vermehrter Verzehr von Obst und Gemüse sowie moderate körperliche Aktivität (zusammen mit einer Senkung der Lipid-Spiegel) in allen Populationen weltweit die Eckpfeiler der Prävention der koronaren Herzkrankheit bilden.

Wir dokumentierten außerdem eine zusätzliche protektive Wirkung durch einen mäßigen Alkoholkonsum (bevölkerungsbezogenes Risiko: 7 %). Der Effekt schien bei Frauen überraschend groß, bei denen das Fehlen eines regelmäßigen Alkoholkonsums etwa 22 % des bevölkerungsbezogenen Risikos ausmachte, wobei die Grenzen des Konfidenzintervalls allerdings sehr breit waren (–4,9 bis 60,8). Diese Befunde weisen darauf hin, dass die beste Schätzung für das auf einen Alkoholkonsum zurückzuführende bevölkerungsbezogene Risiko bei Frauen wahrscheinlich näher am Gesamtschätzer von 7 % liegt. In vielen Populationen ist die Anregung zu mäßigem Alkoholkonsum als präventive Maßnahme gegen akute Myokardinfarkte möglicherweise aus kulturellen oder religiösen Gründen nicht akzeptabel oder könnte den Anteil starker Trinker erhöhen, was wiederum das Risiko für andere Erkrankungen wie Schlaganfälle, einige Krebsarten, Leberzirrhose oder Verletzungen anheben würde. Das allgemeine bevölkerungsbezogene Risiko ohne Berücksichtigung von Alkohol im Modell beträgt 89,7 %. Das Hinzufügen von Alkohol bewirkt aufgrund einer wesentlichen Überlappung mit dem Beitrag anderer Risikofaktoren eine Reduktion um weniger als 1 %. Damit sollte die Beratung zum Alkoholkonsum individuell erfolgen und den sozialen, kulturellen und religiösen Hintergrund sowie die Gesamtwirkung auf die Gesundheit des Betroffenen berücksichtigen.

Die vorliegende Studie weist mehrere mögliche Begrenzungen auf. Erstens ist das Fall-Kontroll-Design potentiell anfällig für verzerrende Faktoren, wenn die Bestimmung der Risikofaktoren bei Fallpatienten und Kontrollen auf unterschiedliche Weise erfolgt. In unserer Studie wurde dieser Faktor dadurch minimiert, dass die Datenerhebung bei Fallpatienten und Kontrollen standardisiert vorgenommen wurde. Der Einschluss von ersten akuten Myokardinfarkten vermin-

dert die Wahrscheinlichkeit, dass Personen mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung ihre Lebensgewohnheiten oder Risikofaktor-Ausprägungen vor diesem Ereignis bereits wesentlich verändert hatten. Darüber hinaus sind die in der INTERHEART-Studie für alle wichtigen Risikofaktoren – z. B. Rauchen, Lipide, Diabetes mellitus und Bluthochdruck – erhaltenen Odds-Ratios den in anderen an westlichen Populationen durchgeführten Kohorten-Studien berechneten Odds-Ratios vergleichbar. Wir versuchten Verzerrungen bei der Auswahl der Kontrollen zu minimieren, indem wir Personen ausschlossen, bei denen die für uns interessanten Risikofaktoren als protektiv oder schädlich impliziert waren. Eine erneute Auswertung unserer Daten getrennt nach den zwei Arten von Kontrollen – krankenhausbasierte und gemeindebasierte Kontrollen – hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis. Unsere Ergebnisse sind bei den meisten Risikofaktoren in allen Regionen weltweit qualitativ vergleichbar, wodurch sich eine interne Kontrolle ergibt. Es ist unwahrscheinlich, dass es über eine große Zahl von Zentren in 52 Ländern zu irgendeiner Form von Selektions-Bias gekommen ist. Aus diesem Grund sind wir der Ansicht, dass unsere Ergebnisse durch das Design als Fall-Kontroll-Studie nur wenig bedeutenden Bias aufweisen.

Zweitens wurden zwar einige der Risikofaktoren mit hoher Genauigkeit geprüft und bestimmt (z. B. der Raucherstatus), bei anderen basierte die Erhebung dagegen auf der Anamnese (z. B. anamnestischer Diabetes mellitus und Bluthochdruck) und könnte damit einen gewissen Fehlergrad aufweisen. Der nach dem Myokardinfarkt gemessene Blutdruck könnte sich verzerrend auswirken, da er bei einigen Patienten aufgrund des Infarkts selbst oder aufgrund der in der akuten Phase eingesetzten Medikation abgefallen sein könnte. In vergleichbarer Weise kommt es beim akuten Myokardinfarkt zu einem Anstieg der Glukosekonzentration (Stress-Hyperglykämie), sodass die gemessenen Werte kein Indikator für die Werte sind, die zu einem früheren Zeitpunkt vorgelegen haben. Es wurde auch Blut zur Bestimmung des HbA1c abgenommen, allerdings stehen die Analysen noch aus. Aus diesem Grund könnte unser Vorgehen bezüglich der Diagnosen Bluthochdruck und Diabetes mellitus bei einigen Personen zu einer Fehleinstufung bezüglich ihres Risikofaktor-Status geführt haben. Diese fehlerhafte Einteilung hat eine tendenzielle Unterschätzung des tatsächlichen Zusammenhangs zwischen diesen Risikofaktoren und dem Verlauf zur Folge. Allerdings weist die Tatsache, dass die Analyse der Daten der Kontrollgruppe unserer Studie eine Beziehung zwischen der Prävalenz eines berichteten Bluthochdrucks in allen Zentren und den gemessenen Blutdrücken bei den Kontrollen zeigte (Daten nicht angegeben) auf eine gewisse Validität der Selbstangabe eines Bluthochdrucks anstelle einer Blutdruckmessung hin. Das Fehlen von verfügbaren Blutdruck- und Glukose-Werten könnte jedoch zu einer Unterschätzung der Bedeutung dieser Faktoren geführt haben.

Drittens fiel die Korrelation bei der erneuten Bestimmung mehrerer Variablen (z. B. Ernährung und körperliche Aktivität) nach einigen Monaten nur mäßig aus. Es wurden Methoden zur Korrektur von Bestimmungsfehlern und eines Regression-Dilution-Bias für einen Risikofaktor beschrieben,<sup>17</sup> uns ist aber keine Methode bekannt, die für mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bereinigt. Allerdings könnte eine Korrektur für einen Regression-Dilution-Bias, wenn sie möglich wäre, die Odds-Ratio für die meisten Risikofaktoren weiter anheben, wodurch wiederum das durch die neun untersuchten Risikofaktoren bedingte bevölkerungsbezogene Risiko weiter ansteigen

würde. Das bedeutet, dass die in dieser Studie bestimmten neun Risikofaktoren wahrscheinlich für praktisch das gesamte bevölkerungsbezogene Risiko für Myokardinfarkte in der Studienpopulation verantwortlich sind.

Viertens basieren unsere Daten auf krankenhausbasierten Patienten mit akutem Myokardinfarkt und „Matched“-Kontrollen (überwiegend aus dem städtischen Bereich), sodass sie wahrscheinlich nicht die Prävalenz von Risikofaktoren in der Population eines ganzen Landes oder einer ganzen Region widerspiegeln. Diese Tatsache könnte potentiell Einfluss auf unsere Schätzungen für das bevölkerungsbezogene Risiko haben. Allerdings liegt der Schlüssel zur Sicherstellung einer internen Validität in der Rekrutierung von Fallpatienten und Kontrollen aus der gleichen Population, worauf wir Wert gelegt haben. Aus diesem Grund sollten unsere Schätzungen für das bevölkerungsbezogene Risiko als zuverlässige Informationen zu den in unsere Studie eingeschlossenen spezifischen Populationen betrachtet werden. Trotzdem sind bei Verfügbarkeit von Daten aus mehreren Ländern (z. B. zum Rauchen) die bei den Kontrollen der INTERHEART-Studie beobachteten Raten denen veröffentlichter Berichte zu ähnlichen Altersgruppen und Geschlechtsverteilungen sehr nah. Damit ist unsere Schlussfolgerung, dass die in dieser Studie bestimmten Risikofaktoren für den größten Teil des Risikos für akute Myokardinfarkte verantwortlich sind, vermutlich weitgehend zutreffend. Angesichts der Konsistenz der Daten könnten die aus dieser Studie gewonnenen Odds-Ratios auf andere Populationen angewandt werden und mit Hilfe von populationspezifischen Prävalenzraten für spezielle Risikofaktoren dann deren bevölkerungsbezogene Risiken abgeleitet werden.

Fünftens sind die Auswirkungen einzelner Risikofaktoren sowie von Kombinationen aus vier oder fünf Risikofaktoren zwar angemessen belegbar, andererseits beruht unsere Schätzung zu den Auswirkungen aller neun Faktoren jedoch auf einem Modell, da nur sehr wenige Individuen acht oder neun Risikofaktoren bzw. keinen aufwiesen. Eine grobe Abschätzung der Extreme der Verteilung der Risikofaktoren und die Tatsache, dass nur fünf von diesen (Rauchen, Lipide, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Adipositas), die bei einer großen Zahl von Patienten unserer Studie vorlagen, etwa 80 % des bevölkerungsbezogenen Risikos vorhersagen, weisen aber darauf hin, dass unsere modellbasierten Schätzungen angemessen valide sind.

Unsere Studie hat demgegenüber auch mehrere Stärken. Zunächst einmal hat eine Fall-Kontroll-Studie gegenüber Studien mit anderem Design, insbesondere gegenüber Kohorten-Studien, mehrere Vorteile: Sie erlaubt einen effektiven Einschluss einer großen Zahl von Fallpatienten und damit eine größere statistische Teststärke, ermöglicht eine schnelle und kosteneffektive Durchführung der Studie und erleichtert den Einschluss einer großen Zahl von Fällen, bei denen die Erkrankung in jungem Alter aufgetreten und der Zusammenhang möglicherweise stärker ausgeprägt ist. Zweitens schloss unsere Studie mehrere Risikofaktoren ein, die zuvor nicht gemeinsam mit herkömmlichen Risikofaktoren untersucht wurden, wie Apolipoproteine (ApoB/ApoA1-Quotient) – die möglicherweise der beste Marker für das Gleichgewicht aus atherogenen und antiatherogenen Partikeln sind<sup>10</sup> – psychosoziale Faktoren sowie Parameter der abdominalen Adipositas. Alle diese Faktoren lieferten wichtige zusätzliche Informationen zu den anderen üblicherweise

untersuchten Risikofaktoren. Drittens verleiht die Größe der Studie eine hohe Teststärke und Präzision in Bezug auf Schätzungen sowohl zur Gesamtpopulation als auch zu Subgruppen. Viertens macht der Einschluss großer Probandenzahlen aus allen Regionen der Welt und mehreren ethnischen Gruppen die Ergebnisse unserer Studie breit anwendbar.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass in dieser großen weltweit durchgeführten Fall-Kontroll-Studie neun leicht zu bestimmende Risikofaktoren mehr als 90 % des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt ausmachen. Diese Ergebnisse fielen über alle geographischen Regionen und ethnischen Gruppen weltweit, bei Männern und Frauen und bei jungen und alten Menschen einheitlich aus. Sie weisen darauf hin, dass sich die präventiven Ansätze für die koronare Herzkrankheit weltweit an vergleichbaren Prinzipien orientieren können, wenn auch die Prioritäten zwischen geographischen Regionen aufgrund von Unterschieden in der Prävalenz von Risikofaktoren und der Erkrankung sowie von wirtschaftlichen Umständen abweichen können. Damit lassen sich durch Veränderungen bei den derzeit bekannten Risikofaktoren potentiell die meisten vorzeitigen Fälle von akutem Myokardinfarkt weltweit verhindern.

#### Beitrag der Autoren

S. Yusuf initiierte die INTERHEART-Studie, überwachte ihre Durchführung und die Datenauswertung und trägt die primäre Verantwortung für das Abfassen dieses Artikels. S. Ounpuu koordinierte die weltweite Studie und rezensierte und kommentierte Entwürfe. S. Hawken führte alle Datenanalysen durch und rezensierte und kommentierte Entwürfe. Alle anderen Autoren koordinierten die Studie in ihren jeweiligen Ländern und lieferten Kommentare zu Entwürfen des Manuskripts.

#### Mitarbeiter des INTERHEART-Projekts (Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences and McMaster University, Hamilton, ON, Kanada)

*Koordinierung und Datenmanagement*—S. Yusuf (Leiter der Prüfung), S. Ounpuu (Projektleiter), P. Montague, J. Keys, S. Rangarajan (Studienkoordinatoren), S. Hawken, A. Negassa (Statistiker), C. Wright, R. Mayhew, L. Westfall, P. Mackie, C. Cuvay, D. Cunningham, K. Picken, S. Anand, H. Gerstein.  
*Zentrale Labor*—M. McQueen, K. Hall, J. Keys.

#### Nationale Koordinatoren und Prüfer der INTERHEART-Studie

*Ägypten*—M. S. Khedr\*, M. G. Abdel-Aziz, S. Abdel-Kader, M. A. Abdel-Moneim, F. El-Demerdash, A. El-Saiid, S. Gharib, M. Hassanin, F. Abdel-Hamid Maklady, I. Sadek;  
*Argentinien*—R. Diaz\*, E. Paolasso\*, M. Ciruzzi\*, R. Nordaby, C. H. Sosa, H. L. Luciard, E. M. Marzetti, J. A. Piasentin, M. Amuchastegui, C. Cuneo, G. Zapata, J. O. Bono, E. M. Marzetti, A. Caccavo, R. A. A. Guerrero, R. Nordaby, C. Dizeo;  
*Australien und Neuseeland*—D. Hunt\*, J. Varigos\*, M. Sallaberger, G. Aroney, P. Hicks, D. Campbell, J. Amerena, W. Walsh, G. Nelson, D. Careless, J. Durech, K. Gunawardane, A. Thomson, D. Owensby, A. Bunce, B. Watson, H. Ikram, M. Audeau, M. Hills, D. Rosen, J. Rankin, A. Tunesi, J. Sampson, K. Roberts, A. Hamer, L. Roberts, B. Singh, C. Singh, R. Hendriks, G. Tulloch, A. Hill, D. Rees, C. Hall;  
*Bahrain*—M. A. Halim\*, M. I. Amin;  
*Bangladesch*—S. Haque\*, G. M. Faruque, M. Hossain;  
*Botswana*—C. Onen\*; *Brasilien*—A. Avezum\*, L. Piegas\*, G. Reis, J. P. Esteves, L. C. Bodanese, A. R. Junior, J. A. M. Neto, R. F. Ramos, E. S. Silva, A. Labrunie, A. C. C. Carvalho, I. P. Filho, D. C. D. Albuquerque, J. A. M. Abrantes, O. C. E. Gebara, P. E. Leaes, S. S. Xavier, R. L. Marino, O. Dutra;  
*Chile*—F. Lanas\*, D. Standen, A. Lanas, C. Santibanez, P. Soto, S. Potthoff, R. Soto, E. Mercadal;  
*China*—L. S. Liu\*, L. X. Jiang\*, Q. Chen, N. Sun, J. Wang, L. Zhang, X. Li, H. Chen, Z. Li, Y. Shi, J. Meng, D. Wang, Z. Liu, J. Yan, W. Zhang, Z. Wan, Y. Xu, X. Li, L. Wang, Q. Fu, K. Zhu, Y. Wang, X. Wang, F. Wang, R. Liu, R. Zhao, K. Sun, S. Yue, Y. Zhang, X. Zhao, L. Zhao, C. Zhou, X. Meng, A. Liu, X. Li, R. Wu, R. Xiao, X. Zhang, G. Wan, X. Chen, Z. Ge, T. Zhou, Y. Li, X. Zhou, F. Zhang;  
*Deutschland*—H. J. Rupprecht\*, T. Wittlinger\*, P. Schuster, A. Schmidt, H. R. Ochs;  
*Griechenland*—N. Karatzas\*, A. Pipilis\*, D. Symeonides, K. Karidis, T. H. Tsaknakis, K. Kyfnidis;  
*Guatemala*—M. Luna\*, A. M. Arroyo, G. Sotomora, M. A. Rodas, L. Velasquez, A. Ovando;  
*Hongkong*—J. Sanderson\*, W. Y. Ma, S. Chan;  
*Indien*—P. Pais\*, K. S. Reddy\*, P. P. Joshi, D. Prabhakaran, D. Xavier, A. Roy, L. Ramakrishnan;  
*Iran*—M. R. M. Hasani\*, S. H. Mirkhani\*; *Israel*—D. Halon\*, B. Lewis\*; *Italien*—M. G. Franzosi\*, G. Tognoni\*, E. Gardinale, M. Vilella, M. Mennuni, F. Saiu, G. Pettinati, S. Ciricugno, S. Antonaci, L. Carrieri, E. Balli, D. Bicego, M. G. DelleDonne, A. Ottaviano, L. Moretti, C. Melloni, G. Melandri, E. Carbonieri, A. Vetrano;  
*Japan*—M. Hori\*, H. Sato, K. Fujii;  
*Kamerun*—W. Muna\*, K. N. Blackett\*; *Kanada*—K. Teo\*, S. Yusuf\*, S. Ounpuu, Y. K. Chan, C. Joyner, A. D. Kitching, A. Morris, A. Panju, H. Lee, I. Bata, B. May, J. G. Hiscok, P. R. Greenwood, W. Tymchak, M. Natarajan; *Katar*—A. A. Gehani\*, H. A. Hajar\*, M. M. Almwola, A. A. Omer; *Kenia*—E. N. Ogola\*, P. Wangai; *Kolumbien*—L. E. Bautista\*, J. P. Casas, C. A. Morillo, E. Ardilla, I. A. Arenas, M. Lindarte, D. Aristizabal; *Kroatien*—Z. Rumboldt\*, M. Rumboldt, V. Carevic; *Kuwait*—M. Zubaid\*, W. Rashed; *Malaysia*—C. C. Lang\*, W. A. W. Ahmad,



A. Kadirvelu, R. Zambahari; *Mexiko*—M. A. Ramos-Corrales\*; *Mosambik*—A. Damasceno\*; *Nepal*—M. R. Pandey\*, G. Baniya, A. Sayami, M. Kirate, B. Rawat, M. Pandey, J. Gurung; *Niederlande*—R. Peters\*, D. C. G. Basart, P. N. A. Bronzwaer, J. A. Heijmeriks, H. R. Michels, G. M. A. Pop; *Nigeria*—K. K. Akinroye\*; *Pakistan*—K. Kazmi\*, N. A. Memon, S. K. Memon, S. Nishtar, A. Badar, M. A. Mattu, M. Yakub, K. Soomra, J. Khatri, A. M. A. Faruqui, S. I. Rasool, A. Samad; *Philippinen*—A. L. Dans\*, F. Q. Punzalan, M. V. C. Villarruz, B. T. Mendoza, C. S. Recto III, B. R. Tamesis, V. Mendoza, D. J. Torres, D. D. Morales, I. Ongtengco; *Polen*—A. Budaj\*, L. Ceremuzynski\*, S. Stec, J. Gorny, K. Prochnewska, T. K. Urbanek, P. Wojewoda, M. Pawlowski, K. Religa, R. Klabisz, H. Latocha, M. Szpajer, K. Cymmerman, M. Laniec, H. Danielewicz, M. Ogorek, D. Kopicik, A. Baranowska, A. Kozlowski, M. Blachowicz, A. Jadrzejewski, T. Waszyrowski, Z. Zielinski, K. Janik, M. Tomzynski, M. Mytnik, A. Maziarz, G. Rembelska, M. Piepiorka, K. Debkowska, T. Krynski, B. S. Szczeklik, W. Krasowski, M. Rozwodowska, P. Miekus, J. Surwilo, S. Malinowski, J. Hybel, M. Michalak, P. Achremczyk, J. Majchrzak, W. S. Korombel, M. Dobrowolski, J. Gessek; *Portugal*—J. Morais\*; *Republik Benin*—H. Agboton\*; *Russland*—E. G. Volkova\*, S. U. Levashov, O. M. Filatova, U. I. Evchenko, G. S. Malkiman, N. N. Karaulovskaya; *Schweden*—A. Rosengren\*; *Seychellen*—J. Panovsky\*; *Simbabwe*—J. Chifamba\*, A. J. G. Hakim; *Singapur*—B. A. Johan\*, A. Cheng, K. S. Ng, Y. L. Lim, K. H. Neoh, K. S. Tan, L. N. Lum, Y. Cheah; *Spanien*—V. Valentin\*, J. Ferriz, A. Rovira, A. Rodriguez-Llorian, E. Cereijo, T. Monzo, N. Alonso, E. Gomez-Martinez, A. Lopez-Perez; *Sri Lanka*—S. Mendis\*, T. Jayalath; *Südafrika*—P. Commerford\*, K. Steyn\*, B. Brown, F. Martiz, P. Raubenheimer, A. Aboo, J. D. Marx, E. Batiste, K. Sliwa, P. Sareli, C. Zambiakides; *Sultanat von Oman*—A. T. A. Hinai\*, M. O. Hassan; *Tschechische Republik*—P. Widimsky\*, M. Branny, P. Gregor; *Thailand*—C. Sitthi-Amorn\*, S. Chaithiraphan, K. Bhuripanyo, S. Srimahachota, M. Anukulwutipong, P. Loothavorn, P. Sritara, S. Tanomsup, J. Tantitham, P. Tatsanavivat, T. Yipinsoi, W. Jintapakorn, W. Puavilai, B. Koanantakul, P. Kasemsuwan, C. Supanantareauk, C. Peamsomboon, B. Saejueng, K. Jeamsomboon, A. Sukontasup; *UK*—K. Fox\*, M. Flather\*; *Ungarn*—M. Keltai\*, F. Szaboki, P. Karpati, K. Toth, S. Timar, E. Kalo, A. Janosi, M. Ruzsna, D. Lehoczy, J. Tarjan, E. Kiss, E. Sitkei, P. Valyi, I. Edes; *USA*—J. Probstfield\*, R. Freeman, J. Mathew, M. Schweiger, W. Johnson, E. Ofili; *Vereinigtes Arabische Emirate*—W. Almahmeed\*, L. O. Abdelwareth, A. Bokhari, N. S. Rao, S. Bakir, A. M. Yusufali, E. Hatou, Q. Zaidi.  
\*Nationaler Koordinator.

**Erklärung zu Interessenskonflikten**

Wir erklären, dass wir keine Interessenskonflikte haben.

**Danksagungen**

Wir danken Gilles Dagenais, Sonia Anand, Hertz Gerstein und Janet Wittes für ihre hilfreichen Kommentare zum Manuskript, Judy Lindeman für ihre Unterstützung im Sekretariat und den Mitarbeitern der zentralen Studienlabore in Hamilton, Kanada, und Peking, China, für ihre ausgezeichnete Arbeit. Des Weiteren danken wir der WHO und der World Heart Federation für ihre Unterstützung und unseren Freunden und Kollegen für ihre Hilfe ganz unterschiedlicher Art, die zum erfolgreichen Abschluss dieser weltweiten Studie führte. S.Y. wird durch einen dotierten Lehrstuhl der Heart and Stroke Foundation of Ontario und einen Senior Scientist Award der Canadian Institutes of Health Research (CIHR) unterstützt. S.Ö. hatte während der Studie eine Heart and Stroke Foundation of Canada Fellowship und eine Canadian Institutes of Health Research Senior Research Fellowship inne. Die INTERHEART-Studie wurde durch die Canadian Institutes of Health Research, die Heart and Stroke Foundation of Ontario, das International Clinical Epidemiology Network (INCLEN) und durch Forschungsgelder ohne Auflagen von mehreren pharmazeutischen Unternehmen (mit größeren Zuschüssen von AstraZeneca, Novartis, Hoechst Marion Roussel [jetzt Aventis], Knoll Pharmaceuticals [jetzt Abbott], Bristol Myers Squibb, King Pharma, and Sanofi-Synthelabo) und unterschiedlichen nationalen Vereinigungen mehrerer Länder finanziert (siehe webappendix2; <http://image.thelancet.com/extras/04art8001webappendix2.pdf>).

**Literatur**

1. Murray CJL, Lopez AD, eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health, 1996.
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; **104**: 2746–53.
3. Pais P, Pogue J, Gerstein H, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Indians: a case-control study. *Lancet* 1996; **348**: 358–63.
4. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; **104**: 2855–64.
5. Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S, for the INTER-HEART investigators. INTER-HEART: a global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; **141**: 711–21.
6. Wilhelmsen L, Rosengren A, Johansson S, Lappas G. Coronary heart disease attack rate, incidence and mortality 1975–1994 in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997; **18**: 572–81.
7. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study *Lancet* 2004; **364**: 953–62.
8. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, et al. International Federation of Clinical Chemistry Standardization Project for Measurements of Apolipoproteins A-I and B: IV comparability of apolipoprotein B values by use of International Reference Material. *Clin Chem* 1994; **40**: 586–92.

9. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry Standardization Project for Measurements of Apolipoprotein A-I and B: III comparability of apolipoprotein A-I values by use of International Reference Material. *Clin Chem* 1993; **39**: 773–81.
10. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; **358**: 2026–33.
11. Breslow N, Day N. Statistical methods in cancer research, vol 1: the analysis of case-control studies. Lyon: IARC Scientific Publications, 1980.
12. Walter SD. The distribution of Levins measure of attributable risk. *Biometrika* 1975; **62**: 371–74.
13. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 1404–13.
14. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, et al. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; **122**: 904–14.
15. Benichou J, Gail MH. Variance calculations and confidence intervals for estimates of the attributable risk based on logistic models. *Biometrics* 1990; **46**: 991–1003.
16. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; **20**: 37–46.
17. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; **335**: 765–74.
18. Barrett-Connor E, Cohn BA, Wingard D, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991; **265**: 627–31.
19. Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the only 50% myth. *JAMA* 2003; **290**: 947–49.
20. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; **282**: 2012–18.
21. Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends. *Eur Heart J* 2001; **22**: 136–44.
22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; **362**: 1527–35.
23. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 2005–16.
24. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; **99**: 779–85.
25. Parish S, Collins R, Peto R, et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14000 cases and 32000 controls in the United Kingdom. *BMJ* 1995; **311**: 471–77.
26. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ* 2004; **328**: 1519–28.
27. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; **326**: 1419–23.
28. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; **343**: 16–22.