

Was ist präventive Effizienz?

Johannes G. Schmidt

Die Frage nach der klinischen präventiven Effizienz einer Intervention läßt sich etwa folgendermaßen stellen: Wie viele behandelte Individuen stehen einem verhüteten Krankheitsfall gegenüber? Oder man könnte auch fragen: Eine präventive Wirkung um welchen Preis? Konkret muß dann auch beantwortet werden, wieviele Menschen man einer Behandlung aussetzen will, um einem Patienten zu nutzen. (Dafür hat sich neuerdings auch der englische Begriff „number needed to treat“ eingebürgert.) Dies sind entscheidende Fragen für die Beurteilung einer individualmedizinischen Prävention. Vorsorgeuntersuchungen oder Screening und präventive Behandlungen sind medizinische Maßnahmen, die sich von der klassischen Prävention grundsätzlich unterscheiden.

Klassische Prävention versus präventive Behandlung von Individuen

Epidemiologen und Präventivmediziner führen häufig bevölkerungsweite Hochrechnungen vor, die zeigen, daß tausend, ja Millionen Menschen (wenn man als Nenner die ganze Weltbevölkerung nimmt) z. B. vor dem Infarkt gerettet werden könnten. Diese „Schreibtisch“-Epidemiologen übersehen dabei aber die fragliche klinische Relevanz solcher Hochrechnungen. Im medizinischen Alltag hat die theoretische Konstruktion des Risikofaktors Verwirrung gestiftet. Sie beinhaltet eine Wahrscheinlichkeits-Bezeichnung und ist nicht einem materiellen Krankheitsfaktor gleichzusetzen. Es ist ein Trugschluß, z. B. individuelle Cholesterinwerte in pathologische und normale Werte einzuteilen, so wie dies bei Laborparametern in der Krankenbehandlung geschieht.

Der klassische Präventionstyp leitet sich z. B. von den Beobachtungen John Snow's ab. Dieser konnte auf Grund des beobachteten Zusammenhangs zwischen einer Cholera-Epidemie und dem Trinkwasser aus bestimmten Brunnen in London eine wirksame Präventionsmaßnahme ableiten. Dieses klassische Modell der Hygiene unterscheidet sich vom Screening als Präventionsmaßnahme in zwei Punkten ganz entscheidend:

1. Es wurde nicht die gesamte von der Epidemie betroffene Bevölkerung individuellen Untersuchungen bzw. medizinischen Maßnahmen zugeführt, sondern es wurden lediglich einige Brunnen „behandelt“.
2. Beim Cholera-Erreger handelt es sich um einen notwendigen und weitgehend hinreichenden ursächlichen Faktor für die Entstehung der Krankheit.

Beim Screening als Prävention hingegen werden alle Personen individuell untersucht und gegebenenfalls einer Maßnahme zugeführt. Diese schützt aber nicht absolut vor der Erkrankung, es wird lediglich das Risiko reduziert. Ein Cholesterin-Screening ist so weder notwendig noch hinreichend für die individuelle Verhinderung eines Herzinfarktes.

Die Irrationalität individueller Grenzwerte

Was zeigt sich, wenn wir die Aussagekraft eines Risikofaktors aus der Perspektive der Praxis untersuchen? Wir betrachten z. B. zweihundert Männer im Alter von 50 Jahren, Nichtraucher, mit normalem Blutdruck. Hundert haben einen hohen, die anderen hundert einen normalen Cholesterinspiegel. Hundert haben somit diesen Risikofaktor, und etwa sechs von ihnen werden voraussichtlich in den folgenden sechs Jahren einen Infarkt erleiden. Hundert sind hingegen „risikofrei“, aber dennoch werden etwa vier von diesen innerhalb von sechs Jahren einen Infarkt erleiden. Wieso wir in der Praxis hundert etwa Gleichkranke (mit 4 % statt 6 % Erkrankungs-Wahrscheinlichkeit) als risikolos Gesunde betrachten sollen, hundert etwa Gleichgesunde (mit 94 % statt 96 % Gesundbleibungs-Wahrscheinlichkeit) jedoch als Risikopatienten, ist schwer einsehbar (und muß auch gar nicht eingesehen werden). Als Folge der Konfusion, welche die Einführung von Risikofaktoren als probabilistische Krankheitsfaktoren in den klinischen Alltag gebracht haben, besteht ein Grenzwert-Mißverständnis. Dies hat seinen Grund auch darin, daß wir gewohnt sind, qualitativ zu denken – Noxe da, Noxe nicht da.

In der Klinik sind diagnostische Methoden spezifischer. Cystitis-Patienten weisen z. B. eine Keimzahl-Verteilung auf, die deutlich „neben“ derjenigen von Gesunden liegt (die Keimzahl-Verteilungskurve ist bimodal). Dadurch läßt sich ein sinnvoller Grenzwert (10.000 Keime) zwischen den beiden Häufigkeits-Verteilungen problemlos festlegen.

Bei Risikofaktoren ist die Situation anders. Die Verteilungskurve z. B. befindet sich bei später Herzkranken zum größten Teil im Bereich der Werte, die wir auch bei Herzgesunden vorfinden (Abb. 2). Es besteht nicht einmal ein enger Raum zwischen den beiden Verteilungskurven Gesunder und Kranker, sondern gar kein Raum: Die Kurven überlappen sich fast vollständig. Die Werte sind folglich äußerst unspezifisch in der Infarkt-Prädiktion. Die Problematik von

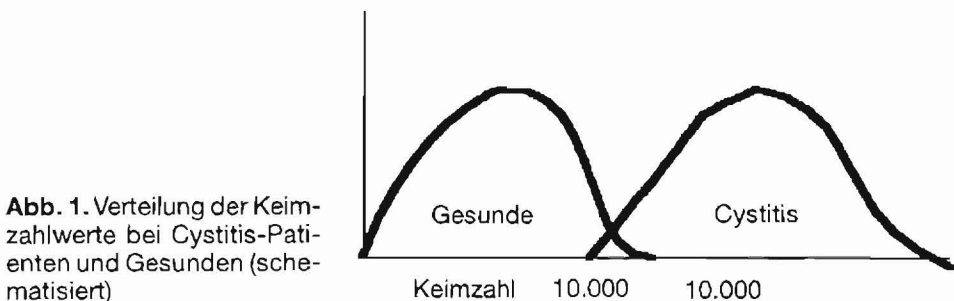


Abb. 1. Verteilung der Keimzahlwerte bei Cystitis-Patienten und Gesunden (schematisiert)

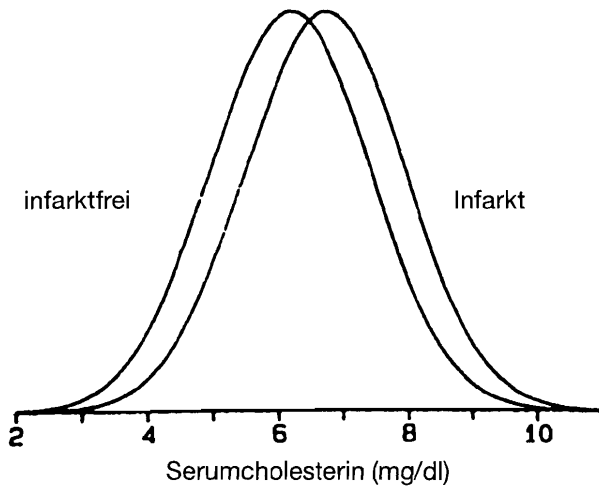


Abb. 2. Verteilung der Cholesterinwerte bei 30-49jährigen herzgesunden Männern mit und ohne Infarkt in 16 Jahren

Quelle: Wald N, Law M, Watt HC, Wu T, Bailey A, Johnson AM et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. LANCET 1994 Jan; 343: 77.

Grenzwertfestlegungen läßt sich weiter dokumentieren anhand der Parameter Spezifität, Sensitivität und Vorhersagewert eines Risikofaktors.

Tabelle 1 zeigt am Beispiel von Männern mittleren Alters aus dem Pooling-Project, daß bei jeder Grenzwertziehung zwischen niedrigen 4.5 mmol/l und hohen 7,7 mmol/l eine sehr ähnliche prädiktive Wertigkeit eines pathologischen Cholesterinspiegels in Bezug auf das Infarktrisiko und auf die Chance, gesund zu bleiben, besteht. Setzen wir als Grenzwert z. B. 6,5 mmol/l fest, so erzielen wir eine Spezifität von 70 % in der Voraussage eines künftigen Infarktes. Dies bedeutet, daß 70 % der Infarktfreien richtig als risikofrei klassifiziert worden sind, 30 % aller Infarktfreien werden fälschlich zu Risikopatienten.

Tabelle 1. Cholesterin als Infarktprädictor. Pooling Project, 10 Jahre Follow-up

Grenzwert mmol/l	mg/dl	Spezifität in %	PPV in %	Sensivität in %	NPV in %
7,7	300	92,1	13,6	14,8	92,8
7,1	275	83,5	12,5	28,2	93,3
6,5	250	69,2	11,7	48,5	94,1
5,8	225	55,8	11,4	68,0	95,4
5,2	200	25,3	8,6	83,5	94,8
4,5	175	9,5	8,1	94,6	95,5

PPV: „positive predictive value“: Infarktrisiko der mit dem entsprechenden Grenzwert definierten Hypercholesterinämiker.

NPV: „negative predictive value“: Chance der Infarktfreiheit bei mit dem entsprechenden Grenzwert definierten Normcholesterinämikern.

Quelle: Stamler J. Lifestyle, major risk factors, proof and public policy. Circulation 1987; 58: 3-19

Würden wir den Grenzwert auf 5,2 mmol/l festlegen, so betrüge die Spezifität 25 %, d. h., nur noch 25 % der Infarktfreien würden richtig als risikofrei klassifiziert; 75 % der Infarktfreien würden fälschlich zu Risikopatienten. Man sieht: Je tiefer der Grenzwert, um so größer wird der Anteil der Bevölkerung, welcher fälschlich und unnötig zu Risikopatienten gemacht wird.

Zudem ist für das Individuum der positive Vorhersagewert entscheidend (Tabelle 2). Mit einem Grenzwert von 6,5 mmol/l wird bei 12 % der so definierten Hypercholesterinämiker ein Infarkt in den nächsten zehn Jahren korrekt vorausgesagt, mit einem Grenzwert von 5,2 mmol/l ist dies nur noch bei 8 % der Fall. Bei einem Grenzwert von 6,5 mmol/l wird somit bei 88 % der gescreenten Hypercholesterinämiker fälschlich ein Infarktrisiko unterstellt; bei einem Grenzwert von 5,2 werden sogar 92 % falsch positiv klassifiziert. Bei diesen Zahlen handelt es sich um amerikanische Männer. Frauen hingegen, vor allem im jüngeren Alter, haben bei gleicher Ausprägung der Risikofaktoren nur ein halb so großes Infarktrisiko wie Männer. Ebenso haben Mittel-Europäer nur ein halb so großes Infarktrisiko wie US-Amerikaner mit gleichem Cholesterinspiegel. Dadurch reduzieren sich die Unterschiede im Vorhersagewert bei verschiedenen Grenzwertfestlegungen noch weiter.

Tabelle 2. Der Vorhersagewert von Cholesterin-Grenzwerten

Grenzwert mmol/l	US-Männer*	CH/BRD-Männer**	CH/BRD-Frauen***	Positiver Vorhersagewert*)			
7,7	13,6	7,1	3,5				
7,1	12,5	6,5	3,2				
6,5	11,7	6,0	3,0				
5,8	11,4	5,9	2,9				
5,2	8,6	4,3	2,1				
4,5	8,1	4,1	2,0				
				Negativer Vorhersagewert**)			
7,7	92,8	96,4	98,2				
7,1	93,6	96,6	98,4				
6,5	94,1	97,1	98,6				
5,8	95,4	97,7	98,9				
5,2	94,8	97,4	98,8				
4,5	95,5	97,7	98,9				

* Quelle: Pooling Project, 10 Jahre Follow-up;

** ½ Risiko; *** ¼ Risiko

**) Positiver Vorhersagewert; Infarktrisiko der mit dem entsprechenden Grenzwert definierten Hypercholesterinämiker

***) Negativer Vorhersagewert: Chance der Infarkt-Freiheit der mit dem entsprechenden Grenzwert definierten Normcholesterinämiker

CH/BRD = Schweizer und Deutsche

Quelle: Schmidt JG. Cholesterin lowering treatment and mortality. Br Med J 1992; 305: 1226-7.

Man erkennt, daß sich positive und negative Vorhersagewerte verschiedener Werte bei europäischen Frauen kaum mehr unterscheiden, ob wir nun einen sehr hohen Cholesterinspiegel als Grenzwert oder einen niedrigen Spiegel als Cholesteringrenzwert festlegen wollen. Es ist auf Grund dieser Parameter sofort einleuchtend, daß es eigentlich unmöglich ist, einem Patienten auf Grund eines Cholesteringrenzwertes mitteilen zu wollen, er sei Infarkt-gefährdet und deshalb behandlungsbedürftig bzw. es sei „alles in Ordnung“. Aus diesem Grund sind generelle Cholesteringrenzwerte und deren Einteilung in „Ideal“ (bis 5,2 mmol/l), „Grenzwertig“ (5,2 – 6,5 mmol/l) oder „Erhöhtes Risiko“ (über 6,5 mmol/l) in der Praxis irrational.

Präventive Effizienz und Gesamtrisiko

Gemäß der Lipidtheorie beinhaltet jeder Cholesterin-Anstieg - und zwar unabhängig vom Ausgangswert - einen Anstieg des Infarkttrisikos. Somit ist beim „Normcholesterinämiker“ mit gehäuften weiteren Risikofaktoren und einem entsprechend hohen Infarktisiko durch eine Cholesterinsenkung eine größere absolute Risikosenkung zu erwarten als bei einem „Hypercholesterinämiker“ ohne weitere Risikofaktoren, welcher insgesamt ein kleineres Infarktisiko aufweist (vgl. [2]). Nach der Theorie des Risikofaktoren-Konzeptes ist im ersten Fall die durch eine lipidsenkende Therapie erzielbare absolute Risikodifferenz größer als im zweiten Fall des „pathologischen“ Cholesterins. Eine größere Risikodifferenz bedeutet eine kleinere Anzahl zu Behandelnder pro verhütetem Fall (die „number needed to treat“ ist mathematisch ja einfach der reziproke Wert der Risikodifferenz).

Wenn wir einen „Grenzwert“ als Handlungsanleitung Patienten gegenüber festlegen wollen, müßten wir ein bestimmtes Infarkt-Gesamtrisiko festlegen, ab dem sich eine Cholesterinsenkung lohnt. Die in der Praxis entscheidende Wirkungsgröße der Risikodifferenz ist abhängig vom absoluten Infarktisiko und damit von der Gesamtheit aller im Individualfall vorliegenden Risikofaktoren. Wenn im Beispiel der zweihundert Männer 3 % Risikodifferenz in 10 Jahren besteht, bedeutet dies, daß 100 Männer während 10 Jahren einer Behandlung ausgesetzt werden, bei welcher nur gerade drei von ihnen einen Infarkt weniger erleiden. (In den großen primärpräventiven Studien betrug die Risikoreduktion für tödliche und nicht-tödliche Infarkte zusammen tatsächlich etwa 2 pro 1.000 Behandlungsjahre (vgl. [3]). D. h., einem Nutznießer in zehn Jahren stehen 50 umsonst Behandelte gegenüber.) Besteht jedoch aufgrund weiterer Risikofaktoren ein weit größeres (Re-)Infarktisiko von – sagen wir – 10 % in einem Jahr, dann könnte eine erfolgreiche Cholesterinsenkung immerhin bei etwa 2 % jährlich bzw. 20 % in zehn Jahren einen Infarkt verhüten; wir hätten hier pro Nutznießer nur noch fünf umsonst Behandelte. Die Abhängigkeit der Anzahl zu Behandelnder vom Erkrankungsrisiko (Baseline) ist auch aus Tabelle 3 (vgl. [1]) ersichtlich: Wir können erkennen, daß die präventive Effizienz, d.h. die Anzahl zu Behandelnder, letztlich weitgehend das Nutzen-Risiko-Verhältnis bestimmt. Ist die Effizienz hoch, wird eine vergleichsweise kleine Zahl den potentiellen unerwünschten Wirkungen einer Behandlung ausgesetzt; ist die Effizienz gering, dann bedeutet dies eine große Zahl

Tabelle 3. Auswirkung des basalen Risikos und relativer Risikoreduktion auf die Anzahl zu Behandelnder

Basales Risiko (ohne Behandlung)	Relative Risikoreduktion unter Behandlung						
	50 %	40 %	30 %	25 %	20 %	15 %	10 %
0,9	2	3	4	4	6	7	11
0,6	3	4	6	7	8	11	17
0,3	7	8	11	13	17	22	33
0,2	10	13	17	20	25	33	50
0,1	20	25	33	40	50	67	100
0,05	40	50	67	80	100	133	200
0,01	200	250	333	400	500	667	1000
0,005	400	500	667	800	1000	1333	2000
0,001	2000	2500	3333	4000	5000	6667	10000

Quelle: Sackett, D.L., et al.: Clinical Epidemiology. Little Brown & Company, Boston 1991

möglicher Behandlungsnebenwirkungen pro verhütetem Fall. Mindestens theoretisch ist somit der Gesamtnutzen einer lipidsenkenden Behandlung direkt abhängig von der präventiven Effizienz, d. h. von der Anzahl zu Behandelnder bzw. der erzielbaren Risikodifferenz.

Cholesterinsenkung und Mortalität

Die zum Teil theoretisch hergeleiteten Betrachtungen über die Abhängigkeit der präventiven Effizienz einer Cholesterinsenkung vom Gesamtrisiko können durch Meta-Analysen vorhandener Interventions-Studien überprüft werden. Hierzu sind zwei methodische Anmerkungen notwendig:

1. Die methodische Literatur ist voll von Warnungen vor „post hoc“-Analysen. Der Grund dafür ist die Beobachtung, daß Datenerhebungen, die nicht von vorneherein geplant sind, in der Regel nicht lückenlos genug durchgeführt werden, um eine zuverlässige nachträgliche Analyse solcher Daten zu garantieren. Für den Endpunkt Gesamtmortalität treffen diese Vorbehalte aber nicht zu. Im Gegensatz zur manchmal unscharfen Diagnose eines Herzinfarktes – auch bei prospektiver Festlegung und Anwendung klarer diagnostischer Kriterien innerhalb einer Studie – ist die Gesamtmortalität immer ein zuverlässiger Parameter. (Wenn auch vor nachträglichen Analysen in bereits durchgeführten Studien tatsächlich nicht genug gewarnt werden kann, so bilden Mortalitätsdaten, insbesondere die Gesamtmortalität, die Ausnahme.) Zudem ist in praktisch allen Studien die Gesamtmortalität so wie die Infarkt-mortalität bei genauer Betrachtung prospektiv erhoben worden und in den ursprünglichen Publikationen auch aufgeführt.
2. Die Meta-Analyse-Technik macht nichts anderes, als die statistische Aussagekraft (Power) zu maximieren, was eine zuverlässigere Analyse seltener Ereignisse

ermöglicht. Die Maximierung der statistischen Power ist synonym mit einer Minimierung des statistischen Fehlers II. Ordnung, d.h., daß tatsächlich vorhandene Unterschiede bzw. Wirkungen, die bei zu kleiner Studiengröße als statistisch nicht signifikant und damit fälschlich als zufallsbedingt erscheinen, sich nun in der Meta-Analyse als statistisch signifikante Ergebnisse zeigen und dann richtigerweise als echt und nicht nur zufallsbedingt gedeutet werden. Eine Nebenbemerkung: Meta-Analyse minimiert auch den Fehler I. Ordnung. Dieser Fehler ist synonym mit dem bekannten p-Wert, welcher die Wahrscheinlichkeit wiedergibt, mit der ein beobachteter Unterschied lediglich dem Zufall zuzuschreiben ist. Ein p-Wert von 0,05 bedeutet also, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % eine Wirkung festgestellt wird, die gar nicht vorhanden ist. So läßt sich z. B. feststellen, daß von insgesamt neun Diätstudien zur Cholesterinreduktion vereinzelte eine statistisch signifikante Infarktreaktion aufzeigen, daß diese Ergebnisse in einer Meta-Analyse aber zu einem statistisch nicht signifikanten Gesamtergebnis verschmelzen (vgl. [6]). Die vereinzelten positiven Diätstudien können somit als falsch positives Ergebnis gedeutet werden (als Fehler I. Ordnung), das zufälligerweise einmal auftreten muß, wenn viele gleichartige Studien vorliegen. Eine Meta-Analyse aller Diätstudien läßt diese Erklärungsmöglichkeit zu, wenn dadurch auch nicht bewiesen wird, daß diese Erklärung die einzig richtige ist.

Eine Meta-Analyse aller einschlägigen Studien zur medikamentösen Cholesterinsenkung zusammen ergibt folgende Zahlen (vgl. [3]):

Tabelle 4. Auswirkungen der medikamentösen Cholesterinsenkung auf Mortalität insgesamt (Meta-Analyse aus 13 kontrollierten Studien)

	Koronare Mortalität	Nicht-letale Infarkte	Nicht-kardiale Mortalität	Gesamtmortalität
Alle Studien	-0,7 (p = 0,33)	-1,6 (p = 0,006)	+1,7 (p = 0,001)	+1,3 (p = 0,15)
Primärprävention	-0,4 (p = 0,11)	-1,9 (p < 0,001)	+1,0 (p = 0,003)	+0,5 (p = 0,22)
Sekundärprävention	-0,7 (p > 0,5)	-0,6 (p > 0,5)	+2,1 (p = 0,006)	+1,7 (p = 0,30)

Quelle: Schmidt JG. Cholesterin lowering treatment and mortality. Br Med J 1992; 305: 1226-7

Dabei ist ein hochsignifikanter Anstieg der nicht-kardialen Mortalität unter einer Cholesterinsenkung zu beobachten. Der deutliche Anstieg der nicht-kardialen Mortalität erfolgt vor allem bei medikamentöser Cholesterinsenkung. Auch wenn die einzelnen Studien aufgrund verschiedener Merkmale gesondert gruppiert und analysiert werden, so zeigt sich eine Konsistenz dieser Beobachtung durch alle Untergruppen hindurch. Im übrigen läßt sich an einer der größten Interventionsstudien, der WHO-Clofibrat-Studie beobachten, wie die Verabreichung von Clofibrat während der Studienzeit die Krebs- und Gesamtmortalität erhöht hat, während sich in der Nachbeobachtungsphase die Mortalität in Studien- und Kontrollgruppe wieder angleichen. Wird in einem Experi-

ment ein Faktor hinzugefügt und eine Wirkung beobachtet und verschwindet nach Entfernung dieses Faktors die Wirkung wieder, so wird die Kausalität dieses Faktors auf diese Wirkung geradezu modellhaft belegt.

Eine weitere Meta-Analyse hat kürzlich die einzelnen Studien aufgrund der Infarkt-Inzidenz in der Kontrollgruppe gruppiert und konnte so eine klare Abhängigkeit des Behandlungsnutzens von der Höhe des Infarktrisikos aufzeigen (vgl. [7]). Liegt das Infarkt-Risiko unter 10 pro 1.000 Patientenjahren (d. h.: praktisch 100 Personen in 10 Jahren), so läßt sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Gesamtmortalität unter der Cholesterinsenkung feststellen; der Schaden überwiegt den Nutzen. Dies betrifft insbesondere die Primärprävention. Liegt das Infarktodes-Risiko zwischen 10 und 50 pro 1.000 Jahren, halten sich Nutzen und Schaden die Waage, ein Netto-Nutzen besteht nicht. Zu dieser Gruppe gehören in etwa Postinfarkt-Patienten mit wenigen weiteren Risikofaktoren. Nur wenn das Infarktodes-Risiko dramatisch hoch ist, nämlich über 50 pro 1.000 Patientenjahre, scheint eine Cholesterinsenkung mehr Nutzen als Schaden aufzuweisen. Dies ist nur in der Sekundärprävention der Fall bei Patienten, die gehäuft weitere Risikofaktoren (Alter über 50, Diabetes etc.) aufweisen. So zeigt diese neue und umfassende Meta-Analyse, daß das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer cholesterinsenkenden Behandlung entscheidend vom Gesamtrisiko eines Infarktes abhängt. Nur in kleinen Gruppen mit einem hohen Erkrankungsrisiko ist auch eine insgesamt günstige Wirkung zu erwarten. Ist das Gesamtrisiko hingegen gering, müssen viel mehr Patienten behandelt und damit dem Risiko von Nebenwirkungen ausgesetzt werden, um einen Krankheitsfall zu verhüten. Daher stehen hier die beiden Wirkungen einer medikamentösen Cholesterinsenkung – Reduktion des Risikos eines Herzinfarktes und Verursachung eines Risikos von Nebenwirkungen – in einem solch ungünstigen Verhältnis zueinander, daß insgesamt eine negative Wirkung zu verzeichnen ist.

Die hier am Beispiel des Cholesterins gezeigte Problematik besteht in gleicher Weise bei anderen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypertriglyzeridämie, Fibrinogenspiegel und diabetische Stoffwechsellage usw.. Auch hier muß eine präventive Effizienz in der Behandlung gegeben sein und die vorgeführten Überlegungen angestellt werden.

Literatur

1. Bucher H, Gutzwiller F. Checkliste Prävention in der Praxis. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1993.
2. Castelli WP, Gordon T, Kannel WB. Cholesterol in the prediction of arteriosclerotic heart disease: New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Inter Med* 1979; 90: 1985–91.
3. Schmidt JG. Cholesterin lowering treatment and mortality. *Br Med J* 1992; 305: 1226–7.
4. Schmidt JG. Cholesterinscreening: Die Irrationalität von Grenzwerten und die Berücksichtigung des Gesamtrisikos für eine rationale Therapie. In: Kochen MM. *Pharmakotherapie in der Allgemeinpraxis*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1991.
5. Schmidt JG. Früherkennung und Umgang mit Risikofaktoren. In: Kochen MM. *Allgemeinmedizin, Lehrbuch Duale Reihe*. Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1992.
6. Schmidt JG. Streßbewältigung und Medikamente. *Z Allg Med* 1993; 69: 111–12.
7. Davey Smith G, Song F, Sheldon TA. Cholesterol Lowering and mortality: The importance of considering initial level of risk. *Br Med J* 1993; 306: 1648.
8. Stamler J. Lifestyle, major risk factors, proof and public policy. *Circulation* 1987; 58: 3–19.