

# Opinioni

## “Note” alla recente “Nota 13” della Commissione Unica del Farmaco

Alessandro Menotti, Mariapaola Lanti, Paolo Emilio Puddu

Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma

**Key words:**  
Cholesterol;  
Guidelines;  
National Health Service;  
Risk factors.

The Italian Committee for Drugs has recently modified “Appendix 13” to a recent Italian regulation related to reimbursement of hypolipidemic agents for primary or secondary prevention of heart diseases. There is some confusion in concepts, terminology and phrasing, also dealing with disease definition, which need comment. Moreover, “Appendix 13” suggests to estimate risk based on charts derived from the Framingham experience, which are inappropriate when applied to Italy. Finally, “Appendix 13” is not clear as to how categorize high risk individuals. There has been a growing interest in estimating coronary risk since 1994, probably as the result of primary and secondary intervention trials with statins used to lower blood cholesterol levels. On the other hand, European guidelines have been published, accompanied by risk charts (derived from the Framingham study) helping to index individuals who may benefit from treatment of coronary risk factors. At least thirteen such or similar instruments have been produced worldwide (and three of these in Italy) to estimate coronary risk. In Italy, there are other instruments in preparation. Data are reviewed wherefrom it is possible to conclude that it is inadequate, since substantially erroneous, to use risk functions to estimate absolute coronary risk when these are derived from largely different populations as to those in which practical applications are looked for.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (4): 402-407)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 6 febbraio 2001; accettato il 19 febbraio 2001.

Per la corrispondenza:  
Prof. Alessandro Menotti  
Associazione per  
la Ricerca Cardiologica  
Via Adda, 87  
00198 Roma  
E-mail: menottia@tin.it

### Introduzione

La recente introduzione da parte della Commissione Unica del Farmaco (CUF) di importanti modifiche alla “Nota 13”, date alle stampe sul *Bollettino di Informazione sui Farmaci* il 26 gennaio 2001<sup>1</sup> e che riguardano la rimborsabilità (dopo 1 mese dalla pubblicazione, come nota il Ministro della Sanità) di farmaci ipolipemizzanti in ambito di prevenzione primaria e secondaria, ingenera in quanti si occupano di “rischio cardiovascolare” serie perplessità. Da un lato, nel capitolo dedicato all’“Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta” esiste una confusione e vaghezza di parole, termini e concetti che non consentono di comprendere a che cosa ci si riferisca. Dall’altro è suggerito, al fine di stimare il rischio, di impiegare uno strumento improprio. Infine non vi è coerenza nell’identificazione dei soggetti che vanno etichettati come ad alto rischio.

### La terminologia impiegata nella “Nota 13”

Il testo relativo al capitolo dedicato all’“Ipercolesterolemia non corretta dalla

sola dieta” recita: “Vengono considerati a rischio elevato i soggetti senza un pregresso episodio di cardiopatia ischemica che, in base alla combinazione di 6 fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia) abbiano un rischio maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni (vedi carta del rischio cardiovascolare alle pagg. 31-2). Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata da alcune società scientifiche europee ... pubblicata sul *Bollettino di Informazione sui Farmaci*”<sup>1</sup>.

Vorremmo rilevare quanto segue:

- i soggetti devono essere esenti da un pregresso episodio di cardiopatia ischemica, ma non esiste alcuna definizione di tale episodio; si tratta di infarto miocardico pregresso, oppure anche di angina da sforzo stabile? O cos’altro?
- il rischio da stimare è riferito ad un evento cardiovascolare: cosa vuol dire cardiovascolare? Una qualsiasi manifestazione di una malattia cardiovascolare? O cos’altro?
- tale stima va eseguita con la carta del rischio cardiovascolare: perché è stata modificata la denominazione originaria della

carta europea<sup>2,3</sup> che riguarda il rischio coronarico e non quello cardiovascolare? È noto ai redattori della Nota che il rischio della carta europea (che origina dai dati di Framingham)<sup>2,3</sup> si riferisce ad un qualsiasi evento coronarico, maggiore o minore, ma non ad altri eventi cardiovascolari?

### Lo strumento per stimare il rischio

La stima del rischio coronarico è senza dubbio l'argomento che, in questi ultimi tempi, ha maggiormente appassionato quanti si interessano di prevenzione in ambito cardiovascolare. Tale interesse è probabilmente cresciuto in relazione ai risultati positivi registrati, dal 1994, in trial di prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia coronarica eseguiti con l'uso delle statine per ridurre la colesterolemia<sup>4</sup> e alla pubblicazione di mappe o carte del rischio nell'ambito di linee guida europee sulla prevenzione e sul trattamento dei fattori di rischio coronarico<sup>2,3</sup>.

La stima del rischio cardiovascolare, o di qualsiasi altra patologia, si basa su processi, quali l'analisi multivariata, la cui filosofia è legata alla possibilità di predire un evento in modo probabilistico, in funzione di più variabili misurate prima che l'evento si verifichi con il proposito di valutarne il ruolo ed il peso e di rendere la predizione più precisa possibile<sup>5</sup>. L'impiego dell'analisi multivariata, a sua volta, deve basarsi sulla disponibilità di studi di popolazione, di tipo longitudinale, nei quali alla linea base siano state misurate alcune caratteristiche individuali (fattori di rischio) possibilmente associate allo sviluppo degli eventi morbosi, mentre durante periodi variabili di follow-up sia stata misurata sistematicamente la comparsa di eventuali eventi morbosi e fatali.

Una delle procedure che ha grande rilevanza ai fini dell'applicazione pratica nella stima del rischio è il "cross-over". Con tale termine si intende l'applicazione dei coefficienti (e della costante o altro parametro analogo) stimati da un modello derivato da una popolazione, ai dati appartenenti ad una popolazione diversa. L'ipotesi, e la speranza, è che la stima del rischio sia corretta e discriminante anche in questo caso. In effetti, operazioni di questo tipo sono state eseguite solo in rare circostanze, anche perché sarebbe necessario poter operare su due (o più) popolazioni in cui il range di età, la proporzione tra i sessi, le tecniche di misura dei fattori di rischio, la durata del follow-up, le procedure ed i criteri diagnostici degli eventi in studio, siano identici (o quasi). L'esito di tale operazione, quando possibile, di solito comporta:

- una sovrastima oppure una sottostima del rischio assoluto osservato (cioè dei valori assoluti di rischio espresso in termini probabilistici);
- una stima ragionevole del rischio relativo (cioè dei rapporti di rischio tra categorie diverse, caratterizzate da diversi livelli del rischio stimato od anche di livelli di singoli fattori di rischio).

Il più importante esempio storico di tale procedura è costituito dalla sovrastima del rischio assoluto, che si è verificata quando sono stati applicati modelli creati da popolazioni del nord Europa o del nord America ai dati di popolazioni del sud Europa (che sono caratterizzate da incidenza e mortalità inferiori rispetto alle altre), e dalla sottostima del rischio assoluto che si è ottenuta quando è stata eseguita l'operazione contraria. L'ordine di grandezza di tale errore è di circa di 2/1 nel primo caso e di 1/2 nel secondo caso<sup>6,7</sup>. Tale problema è riemerso con ulteriore chiarezza in una recente rianalisi, dedicata allo scopo, dei dati del Seven Countries Study<sup>8</sup>.

Nonostante l'ordine di grandezza dei coefficienti multivariati dei vari fattori sia in genere molto simile indipendentemente dalla popolazione di provenienza<sup>9</sup>, il rischio assoluto, invece, è spesso molto diverso perché esistono fattori non misurati o non noti i cui valori, indistinti, confluiscono nella parte aspecifica del modello (costante o parametro similare) e determinano la differenza residua. È altresì vero che riapplicazioni crociate dei coefficienti possono produrre stime molto simili del rischio assoluto quando esistono somiglianze più generali tra le due popolazioni in questione. Per esempio i dati del follow-up di 15 anni del Seven Countries Study hanno prodotto predizioni incrociate molto simili utilizzando i coefficienti delle popolazioni del nord Europa e di quelle del nord America<sup>7</sup>.

Lo strumento consigliato dalla "Nota 13" è costituito dalla chart della Task Force europea, che è ampiamente nota<sup>2,3</sup>. Sono già stati rilevati altrove seri problemi tecnici nella funzione di rischio originaria derivata dallo studio di Framingham e nella struttura stessa della chart<sup>10</sup>.

Tra questi, per brevità, viene solo ricordato il fatto che la carta europea considera come endpoint un qualsiasi evento coronarico maggiore o minore (dall'angina pectoris fino alla morte improvvisa), mentre probabilmente i medici sono stati sensibilizzati a pensare agli eventi coronarici maggiori che sono quelli in parte prevenuti nel corso dei recenti trial controllati con le statine.

Il problema più serio e sostanziale è costituito peraltro dal fatto che l'uso di tale chart in Italia determina una sostanziale sovrastima del rischio. Ciò è stato ampiamente documentato in un recente articolo<sup>11</sup> pubblicato al fine di rappresentare l'irrazionalità dell'uso in Italia della carta europea (e di qualsiasi altro strumento derivato dall'esperienza di altri paesi). L'analisi consisteva in un confronto sistematico tra la carta europea creata con dati dello studio di Framingham<sup>2,3,12</sup> e un subset di dati delle aree italiane del Seven Countries Study. In sintesi, utilizzando dati italiani è stato creato un modello coerente in termini di scelta dei fattori, scelta degli endpoint, scelta della procedura statistica ed analitica con quelli di Framingham adottato dalla carta europea. La soluzione del modello italiano ha prodotto coefficienti molto significativi e quindi è stata creata una carta del rischio strutturalmente identica a quella

“europea” dedicata a uomini con tre livelli di età (40, 50 e 60 anni), due classi di abitudini al fumo (non fumatori e fumatori), quattro classi di pressione arteriosa sistolica (120, 140, 160 e 180 mmHg), e cinque classi di colesterolemia totale e cioè 4, 5, 6, 7 e 8 mmol/l (corrispondenti a circa 160, 200, 240, 280 e 320 mg/dl). La carta del rischio era basata complessivamente su 120 caselle. Si è osservato che, a parità di livelli dei fattori di rischio, le probabilità stimate con la funzione italiana sono sistematicamente più basse anche se i valori puntuali (per ogni cella) della chart europea non sono noti. Confrontando le celle con valori espressi in classi di probabilità, è stato osservato che, su 120 celle, quelle con valori cosiddetti elevati e cioè pari a un rischio del 20% in 10 anni o più sono 44 nella carta europea e 4 in quella italiana; quelle invece con valori inferiori a 20% in 10 anni, sono 76 secondo la carta europea e 116 secondo quella italiana; le celle con valori inferiori a 10% in 10 anni sono 24 nella prima e 51 nella seconda.

Sulla base dei dati sopra descritti è evidente che non devono essere impiegate funzioni di rischio derivate da popolazioni molto diverse o comunque tali che, incrociate con quelle della popolazione in osservazione, producano valori di rischio assoluto tanto diversi a parità di altre condizioni.

### Conseguenze di carattere teorico e pratico

Dal 1970 a tutt'oggi sono stati prodotti nel mondo almeno tredici diversi strumenti per la stima del rischio<sup>13-26</sup>, tre dei quali in Italia<sup>15,25,26</sup>. In passato, non si era mai reso necessario eseguire confronti crociati fra i vari sistemi soprattutto perché il loro uso era rimasto confinato ai paesi di origine. Con la pubblicazione e l'invito ad applicare in Europa la chart derivata dallo studio di Framingham, diffusa nelle linee guida europee, è emerso invece in maniera drammatica il problema dell'impossibilità di utilizzare questo specifico strumento nel nostro e in molti altri paesi, specie dell'area sud-europea e mediterranea. I motivi di tale impossibilità sono così riassumibili:

- popolazioni diverse, specie se appartenenti a paesi e culture diverse, possono essere caratterizzate da quote di mortalità e incidenza coronarica assai diverse;
- i coefficienti multivariati dei fattori di rischio per la predizione degli eventi coronarici per durate simili di follow-up e per gli stessi endpoint risultano abbastanza simili pur confrontando popolazioni diverse, nonostante le differenze di incidenza, mortalità e distribuzione dei fattori di rischio;
- i quozienti di incidenza e mortalità, e quindi la stima del rischio assoluto, rimangono tuttavia, a parità di livelli dei fattori di rischio, assai differenti;
- utilizzando una funzione di rischio di una popolazione e applicandola ai dati di un'altra, possono derivare grossolane sovra o sottostime del rischio assoluto anche se i coefficienti erano originariamente simili;

- le differenze di incidenza e mortalità dipendono in parte dai diversi livelli dei fattori di rischio noti, in parte da fattori ignoti o non misurati, il cui contributo (che va a confluire in componenti indistinguibili delle funzioni matematiche) va a ridurre o aumentare il rischio assoluto, a parità di ogni altra condizione;

- i valori dei coefficienti multivariati non forniscono quasi nessun contributo nello spiegare le differenze di incidenza e mortalità tra popolazioni diverse, in quanto sono semplicemente gli indicatori delle relazioni tra fattori ed eventi e hanno valori quasi universali.

Il corollario che automaticamente deriva da questa situazione è costituito dal fatto che non è consigliabile, perché sostanzialmente errato, usare funzioni di rischio per la stima del rischio assoluto se esse derivano da popolazioni molto diverse da quelle in osservazione.

### Ulteriori elementi di confusione

Un ulteriore elemento di confusione è costituito dalla scelta del livello di rischio assoluto al di sopra del quale i soggetti vanno dichiarati ad alto rischio. La soglia del 20% in 10 anni di rischio assoluto è comunque artificiale, ma il suo significato, anche utilizzando uno strumento appropriato, varia molto a seconda degli endpoint che si considerano.

Infatti se in una popolazione maschile di età media il rischio di un primo evento coronarico maggiore (infarto miocardico non fatale sicuro o morte coronarica improvvisa o non improvvisa) è posto pari a 100, il rischio medio per un qualsiasi primo evento coronarico (maggiore o minore) è quasi 200, e quello per un qualsiasi primo evento cardiovascolare maggiore o minore (coronarico o cerebrovascolare o arterioso periferico) è di quasi 300<sup>27</sup>.

Ciò significa che la scelta dell'endpoint può identificare per definiti livelli di rischio, quote sproporzionatamente diverse di soggetti targati “ad alto rischio”. La domanda quindi è la seguente: a che cosa ci si vuole riferire? Ci ha pensato qualcuno?

### Strumenti italiani per la stima del rischio globale

In Italia sono comparsi finora tre strumenti per la stima del rischio coronarico derivati da dati italiani. Si tratta del Manuale del Rischio Coronarico pubblicato nel 1980<sup>15</sup>, del software Riscor-98, pubblicato nel 1998<sup>25</sup> e di una mappa del rischio da esso derivata e pubblicata con l'accompagnamento di alcune linee guida<sup>26</sup>. Si tratta di strumenti largamente imperfetti ma sicuramente più adatti di quelli provenienti dal nord Europa o dal nord America ai fini della stima del rischio coronarico nel nostro Paese.

Attualmente è in preparazione un nuovo programma interattivo per personal computer che dispone di una più larga base di studi di popolazione, che impie-

gherà più endpoint ed endpoint compositi oltre agli eventi coronarici maggiori. Questa operazione potrà quindi contribuire, meglio di altre precedenti, a definire un quadro più comprensivo e preciso.

### Implicazioni di farmaco-economia

Non vi è dubbio comunque che indipendentemente dal tipo di strumento impiegato, purché adeguato alla popolazione nell'ambito della quale si intenda calcolare il rischio ed anche indipendentemente dal tipo di rischio prescelto (assoluto o relativo), il che rappresenta una selezione operata su basi "filosofiche", il vero cardine di tali operazioni è rappresentato dalla soglia che si decide di adottare come "significativa". Non va sottaciuto che tale soglia può subire innalzamenti *ad libitum* perché essa dipende non solo dalla tipologia di eventi prescelti ma anche dal gruppo di fattori di rischio adottati. Infatti è stato in alto illustrato come il considerare una tipologia più estesa di eventi comporti un incremento del numero di caselle classificabili ad alto rischio. D'altra parte l'introduzione di altre misure semplici, come il gerontoxon<sup>28</sup>, determina una moltiplicazione del rischio assoluto di circa 1.7, a parità dei fattori più comuni, comportando, analogamente, un aumento del numero di caselle con livelli di rischio al di sopra di una data soglia.

Tuttavia non è possibile comprendere perché queste operazioni siano comunque artificiose se non richiamando la circostanza che ogni dato livello soglia è da considerare "significativo" in termini relativi, in quanto funzione di ciò che in quel dato momento storico è ritenuto ottimale. Valga come citazione il caso dell'ipertensione arteriosa che tra il 1950 ed il 2000 ha visto il livello soglia per il trattamento, costantemente e progressivamente abbassarsi. Inoltre *optimum* non è solo ciò che si deve ma anche ciò che si può fare. Sotto questo aspetto la cosiddetta "compatibilità economica" dell'intervento, specie in un Paese come il nostro ove esiste una Sanità protetta e sostanzialmente a carico dello Stato, fa ben intendere perché si tenda ad ammantare di sfumature il presente tema e lascia il grave sospetto che si preferisca, come nella vigente "Nota 13", non affrontare il cuore del problema per non ingenerare un picco di spesa sanitaria nel settore specifico. Recenti studi potrebbero dimostrare la fondamentale irrazionalità di tali timori di spesa, se esistenti, in quanto un ampio impiego di statine, fornendo un dimostrato mezzo di efficace prevenzione primaria della cardiopatia coronarica, diviene, nel lungo periodo, anche un valido strumento di efficienza economica (costo/efficacia) nei più diversi paesi, pur se prevalentemente di tipo nordico (Belgio, Gran Bretagna, Canada e Svezia)<sup>29</sup>. Sulla scorta di questo tipo di analisi il costo/efficacia per anno di vita guadagnato resta al di sotto di 50 milioni di lire, indipendentemente dal paese analizzato.

Una recente campagna per la sollecitazione della raccolta di fondi presso il pubblico da parte di un'Associazione di interesse nazionale che auspica impiego degli stessi per la ricerca sul cancro, ricorda in modo molto efficace che per sconfiggere il male servono soldi ma che la vita non ha prezzo. Sebbene queste considerazioni non spostino la proporzione allocata dallo Stato per la ricerca in generale (ai livelli minimi tra i paesi industrializzati) né per quella attorno al cancro in particolare e nonostante le malattie cardiovascolari rappresentino la prima causa di morte nel nostro Paese, non deve essere dimenticato che il rischio cardiovascolare, avvalendosi non solo di farmaci considerati nella "Nota 13", ma anche di altri interventi farmacologici e non, può, diversamente da quello per neoplasie, essere oggi sostanzialmente ridotto, senza necessariamente attendere i risultati di pur lodevoli e necessarie future ricerche.

Il focus allora può spostarsi dall'epidemiologia (che ha giocato il suo ruolo) alla medicina in generale che anche in omaggio alle prescrizioni della Legge di riforma sanitaria dovrebbe svolgere in Italia sempre più un compito preventivo, senza ignorare che non è tanto farmaco-economico<sup>29</sup> quanto politico il vero nodo gordiano della soglia significativa in presenza della quale "poter" prescrivere. Certamente su questa lunghezza d'onda i produttori potrebbero (e con ritorno presumibilmente) fornire l'importante contributo consistente in una sostanziale riduzione del prezzo. In definitiva una popolazione maggiormente consapevole potrebbe operare scelte di intelligente economia esistenziale indirizzando parte della propria spesa verso presenti o futuri medicinali dotati di reali potenzialità preventive. Gli anni di vita guadagnati, almeno sul piano personale, potrebbero allora esserlo ad un costo ragionevole.

### Conclusioni

Le molte discussioni in corso sulle mappe del rischio permettono di comprendere un certo scollamento esistente tra esperti di materie settoriali cardiologiche, epidemiologi, farmacologi e clinici da una parte e Agenzie regolatrici, preoccupate in buona sostanza, queste ultime, di controllare la spesa, più che di fornire il miglior trattamento possibile. D'altra parte queste discussioni rappresentano solo un'apparente novità, sulla scia di un interesse eminentemente pratico-applicativo, proponibile solo oggi, mentre la teoria e la pratica di questo argomento sono consolidate da tempo. D'altra parte quasi nessuno, in ambito clinico e farmacologico, aveva colto il problema quando, almeno 20 anni or sono, il problema era stato proposto concretamente per la prima volta da parte degli epidemiologi. Inoltre, la mancanza di dimestichezza da parte dei clinici nell'affrontare tematiche squisitamente epidemiologiche come questa, induce in grossolani errori che inevitabilmente conducono a conclusioni non corrette e non applicabili.

## Nota dopo l'accettazione del manoscritto

Successivamente all'invio di questo manoscritto è stato identificato, a firma di un autorevole membro della CUF, sull'*Italian Heart Journal Supplement* del mese di gennaio 2001 (ma accettato il 19 dicembre 2000), un commento alle nuove "Note" della CUF per l'intero settore cardiologico (Note 8, 9 e 13)<sup>30</sup>. In detto commento, relativamente alla "Nota 13", viene menzionata l'esistenza di un "Progetto nazionale per le linee guida" (verosimilmente per la prevenzione cardiovascolare) nell'ambito del quale sarebbe in fase avanzata di elaborazione una carta del rischio primario di malattia coronarica specifico per la popolazione italiana. Si può forse ipotizzare che tale Progetto corrisponda a quello ventilato dalla Federazione Italiana di Cardiologia<sup>31</sup> in accompagnamento alla traduzione in italiano, sempre sul Giornale<sup>32</sup>, delle linee guida della Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease<sup>2,3</sup>.

In effetti una carta del rischio coronarico, derivata dalla popolazione italiana, è già in circolazione<sup>26</sup>. Non si comprende perché una nuova carta del rischio coronarico dovrebbe andare a sostituire (con successiva pubblicazione sul *Bollettino di Informazione sui Farmaci*)<sup>30</sup> una carta del rischio che è stato chiamato "cardiovascolare" (forse per sbaglio?).

In ogni caso gli autori, oltre alla produzione di un nuovo software più avanzato (come sopra evidenziato), hanno recentemente completato la produzione di una vera carta del rischio cardiovascolare (coronarico e cerebrovascolare combinati) in distribuzione a partire dal mese di marzo 2001 in modo indipendente dalle Pubbliche Istituzioni.

## Riassunto

La recente introduzione da parte della Commissione Unica del Farmaco di importanti modifiche alla "Nota 13" che riguarda la rimborsabilità di farmaci ipolipemizzanti in ambito di prevenzione primaria e secondaria, ingenera serie perplessità. Da un lato esiste una confusione e vaghezza di parole, termini e concetti che non consentono di comprendere a che cosa ci si riferisca. Dall'altro è suggerito, al fine di stimare il rischio, di impiegare uno strumento improprio. Infine non vi è coerenza nell'identificazione dei soggetti che vanno etichettati come ad alto rischio. L'interesse nella stima del rischio coronarico è probabilmente cresciuto in relazione ai risultati positivi registrati, dal 1994, in trial di prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia coronarica eseguiti con l'uso delle statine per ridurre la colesterolemia e alla pubblicazione di mappe o carte del rischio nell'ambito di linee guida europee sulla prevenzione e sul trattamento dei fattori di rischio coronarico. Dal 1970 a tutt'oggi sono stati prodotti nel mondo almeno tredici diversi strumenti per la stima del rischio, tre dei quali in Italia. In Italia, ulteriori e più af-

fidabili strumenti sono in preparazione. Sono esposti sinteticamente i dati attraverso i quali si può concludere che non è consigliabile, perché sostanzialmente errato, usare funzioni di rischio per la stima del rischio assoluto se esse derivano da popolazioni molto diverse da quelle in osservazione.

*Parole chiave:* Colesterolo; Fattori di rischio; Linee guida; Servizio Sanitario Nazionale.

## Bibliografia

1. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2000; 7: 1-96.
2. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
3. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
4. Pitt B, Julian D, Pocock S. La sperimentazione clinica in cardiologia. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1999: 1-525.
5. Afifi AA, Clark V. Computer aided multivariate analysis. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1990: 1-505.
6. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, et al. Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation* 1972; 45: 815-28.
7. Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The Seven Countries Study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13: 141-54.
8. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Northern vs Southern European population bases in prediction of coronary incidence. A re-analysis and reappraisal of the Seven Countries Study in view of a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-44.
9. Menotti A, Keys A, Blackburn H, et al. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart disease in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 69-75.
10. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. L'uso delle carte di rischio coronarico. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1004-6.
11. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function based coronary risk with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
12. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
13. American Heart Association. Coronary risk handbook: estimating the risk of coronary heart disease in daily practice. Dallas, TX: American Heart Association, 1973.
14. Medalie JH, Goldbourt U. Estimated probabilities of men aged 40 and over developing a first myocardial infarction in five years. Ministry of Health of Israel and the Hadassah Medical Organization. Tel Aviv, 1973.
15. Manuale del Rischio Coronarico. Per stimare il rischio coronarico nella pratica medica. Udine: Associazione Nazionale Centri per le Malattie Cardiovascolari, 1980.
16. Tunstall-Pedoe H. The Dundee coronary risk-disk for management of change in risk factors. *BMJ* 1991; 303: 744-7.
17. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for ma-

- for coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-84.
18. The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary heart disease: reducing the risk. *High Blood Pressure* 1999; 8: 167-98.
  19. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction chart. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
  20. Haq IU, Jackson RP, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1457-71.
  21. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-6.
  22. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. *Heart* 1998; 80 (Suppl 2): S1-S29.
  23. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. *BMJ* 2000; 320: 705-8.
  24. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1990; 121: 293-8.
  25. Riscor-98 (programma per PC). Roma: Cardioricerca, 1998.
  26. Gruppo di Studio Italiano Prevenzione della Cardiopatia Ischemica. Linee guida nel trattamento delle dislipidemie e degli altri fattori di rischio di cardiopatia ischemica. *Arteriosclerosi News* 1999; n 3.
  27. Menotti A, Lanti M, Puddu PE. Twenty-five-year cardiovascular disease incidence among middle-aged men. Disease burden, time shape, predictors, risk probabilities. *Ital Heart J* 2000; 1: 749-57.
  28. Menotti A, Lanti M. The association of corneal arcus with coronary heart disease incidence: an Italian experience. *Cardiovascular Disease Prevention* 1998; 1: 290-4.
  29. Caro J, Klittich W, McGuire A, et al, for the WOSCOPS Economic Analysis Committee. International economic analysis of primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in WOSCOPS. *Eur Heart J* 1999; 20: 263-8.
  30. Bobbio M. Le nuove "Note" limitative della Commissione Unica del Farmaco. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 35-40.
  31. Mancina G, Mariani M, Paoletti R. Sintesi delle linee guida ESC/EAS/ESH sulla prevenzione della coronaropatia e delle linee guida della Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 690-1.
  32. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K, con i Membri della Task Force. Prevenzione della coronaropatia nella pratica clinica. Raccomandazioni della Second Joint Task Force di Società europee sulla prevenzione della patologia coronarica. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 692-8.