

Neue, unabhängige Empfehlungen zur kardiovaskulären Primärprävention mit Statinen aus den USA [CME]

Zusammenfassung

Die unabhängige „US Preventive Services Task Force“ (USPSTF) hat für die USA neue Empfehlungen zur Verordnung von Statinen zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erstellt. Die Empfehlungen basieren auf einem aktuellen systematischen Review der publizierten Evidenz. Sie gelten nur für Personen über 40 und unter 76 Jahren, die ein LDL-Cholesterin zwischen 130-190 mg/dl haben oder einen HDL-Cholesterin-Spiegel < 40 mg/dl. Wegen unzureichender Evidenz gibt die USPSTF keine Empfehlungen bei höheren LDL-Cholesterin-Spiegeln und für jüngere oder ältere Personen.

Basierend auf der 10-Jahres-Projektion für kardiovaskuläre Ereignisse anhand eines Risikorechners werden nur zwei Empfehlungen gegeben: ^[1] Erwachsene ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung und mit mindestens einem Risikofaktor sollten ein Statin in mittlerer Dosierung erhalten, wenn das berechnete 10-Jahres-Risiko $\geq 10\%$ beträgt. ^[2] Wenn das berechnete 10-Jahres-Risiko zwischen 7,5% und 10% liegt, soll ausgewählten Personen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz ein Statin in mittlerer Dosierung angeboten werden. Diese Empfehlungen sind pragmatisch und begrenzen den Kreis der Personen, denen ein Statin empfohlen werden sollte.

Leider handelt es sich nur um eine von vielen, sehr heterogenen Empfehlungen anderer Gremien und Fachgesellschaften. Diese Uneinigkeit verunsichert Ärzte und Patienten und hat negative Auswirkungen auf die Umsetzung der Empfehlungen in die tägliche Praxis. Die langjährige Diskussion über die klinische Validität von Risikoberechnungen, den Stellenwert „evidenzbasierter“ Interventionsschwellen und das Verhältnis von Nutzen und Risiken einer Langzeitbehandlung mit Statinen geht somit leider weiter.

Die „US Preventive Services Task Force“ (USPSTF) ist ein unabhängiges Gremium nationaler Expertinnen und Experten für die Primärprävention ^[1]. Die Mitglieder rekrutieren sich u.a. aus den Bereichen Innere Medizin, Familienmedizin, Pädiatrie, Krankenpflege, Epidemiologie, Medizinstatistik und Ökonomie. Die USPSTF untersteht dem Gesundheitsministerium und soll für die US-amerikanische Bevölkerung evidenzbasierte Empfehlungen zu Vorsorgeuntersuchungen, medizinischen Beratungen und präventiv eingesetzten Medikamenten erstellen.

Kürzlich hat die USPSTF ihre Empfehlungen zur Verwendung von Statinen zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen aktualisiert ^[2]. Die neuen Empfehlungen basieren auf einem

Systematischen Review (SR) aus dem „Pacific Northwest Evidence-based Practice Center“ der Universität Portland^[3]. Dieses SR berücksichtigte die Ergebnisse aus 22 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Primärprävention aus den Jahren 1994-2019 mit > 90.000 Teilnehmern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Die Teilnehmer wurden in den Studien mit einem Statin oder mit Placebo behandelt oder erhielten kein Statin.

Die Akronyme bzw. Erstautoren der eingeschlossenen RCT sind (geordnet nach Publikationsjahr): ACAPS (1994), KAPS (1995), CAIUS (1996), AFCAPS/Tex CAPS (1998), ALLHAT-LLT (2002), PROSPER (2002), ASCOT-LLA (2003), Beishuizen, E.D., et al. (2004), CARDS (2004), Muldoon, M.F., et al. (2004), PREVEND-IT (2004), HYRIM (2005), ASPEN (2006), MEGA (2006), Bone, H.G., et al. (2007), METEOR (2007), JUPITER (2008), Heljić, B., et al. (2009), ASTRONOMER (2010), HOPE-3 (2016), WOSCOPS (2017), TRACE RA (2019). Die Teilnehmerzahl in diesen RCT lag zwischen 95 und 17.802. Sieben der RCT wurden von den Autoren des SR als qualitativ gut bewertet (ASTRONOMER, CARDS, HOPE-3, JUPITER, KAPS, PROSPER, WOSCOPS) und 15 Studien als mittelmäßig. Zu den häufigsten Kritikpunkten zählten: unklare Methodik bei Randomisierung oder Verblindung sowie offenes Studiendesign. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass nur drei dieser Studien nicht von den Herstellern von Lipidsenkern finanziert wurden (ALLHAT-LLT, TRACE RA, Muldoon, M.F., et al.). Außerdem wurden die Ergebnisse eines japanischen RCT einbezogen, in dem 2 verschiedene Statin-Dosen und 2 LDL-Cholesterin(LDL-C)-Zielwerte bei Patienten mit diabetischer Retinopathie untersucht wurden (EMPATHY 2018; n = 5.144) sowie – zur Bewertung der Statin-Verträglichkeit – die Ergebnisse aus 3 großen Beobachtungsstudien mit insgesamt 417.523 Probanden (Porath, A., et al., 2018; Culver, A.L: Womens Health Initiative, 2012; Jick, S.S., 2004).

Das mittlere Alter der in die RCT eingeschlossenen Personen lag zwischen 52 und 66 Jahren; nur in einer Studie wurden Statine bei älteren Personen getestet (PROSPER). Die mittleren LDL-C-Spiegel lagen bei Studienbeginn zwischen 108 und 191 mg/dl. Die Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall. Die Dauer der Nachbeobachtung lag in den Studien zwischen 6 Monaten und 6 Jahren, im Mittel bei 3 Jahren.

In dem SR wurden mehrere Fragen (**F**) gestellt und beantwortet (**A**).

F: Senken Statine bei asymptomatischen Erwachsenen ohne vorherige kardiovaskuläre Ereignisse die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität oder die Gesamtmortalität?

A: Ja. Eine Primärprävention mit Statinen ist wirksam. Sie führt im Vergleich zu Placebo oder keinem Statin zu einer geringeren Gesamtmortalität (Relatives Risiko = RR: 0,92; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,87-0,98). Die „Number Needed to Treat“ (NNT), um einen Todesfall zu verhindern, ist mit 286 jedoch hoch. Auch das Risiko für einen tödlichen oder nicht tödlichen Myokardinfarkt (RR: 0,67; NNT: 118), einen tödlichen oder nicht tödlichen Schlaganfall (RR: 0,78; NNT: 256), Revaskularisationsbehandlung (RR: 0,71; NNT: 169) und für kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse (RR: 0,72; NNT: 78) wird durch Statine statistisch signifikant gesenkt. Die kardiovaskuläre Mortalität, das Risiko für einen tödlichen Myokardinfarkt oder Schlaganfall werden dagegen nicht beeinflusst.

F: Gibt es Personen, die einen geringeren oder höheren Nutzen von einer Primärprävention mit Statinen haben?

A: Ja. Zwar konnten in 10 RCT, in denen Ergebnisse nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Lipid-Ausgangswerten, dem Vorliegen von Bluthochdruck, einer Nierenfunktionsstörung, eines metabolischen Syndroms, Diabetes mellitus und dem initialen Risiko-Score stratifiziert wurden, keine Subgruppen identifiziert werden, die mehr oder weniger von einer Prävention mit Statinen profitieren. Allerdings gilt dies nur für die relative Risikoreduktion. Wird die absolute Risikoreduktion betrachtet, dann wächst der Nutzen durch Statine mit dem Ausgangsrisiko. So betrug in der JUPITER-Studie die Hazard Ratio (HR) für den primären kombinierten Endpunkt bei Personen mit hohem Ausgangsrisiko (Framingham-Risk-Score > 20%) 0,7 und bei Personen mit moderatem Ausgangsrisiko (Framingham-Risk-Score < 10%) 0,67. Der absolute Nutzen war jedoch bei Personen mit hohem Ausgangsrisiko signifikant größer: absolute Risikoreduktion -6,9 vs. -2,0 pro 1.000 Personenjahre. Bei älteren Personen (> 70 Jahre) und Personen mit hohen Lipid-Ausgangswerten fanden sich keine sicheren Hinweise, dass sie mehr oder weniger von einer Primärprävention mit Statinen profitieren. Entweder waren die Teilnehmerzahlen zu gering oder die Konfidenzintervalle zu weit.

F: Gibt es bei der Primärprävention Vorteile einer Dosistitration auf bestimmte LDL-C-Zielwerte gegenüber der Strategie einer fixen Statin-Dosis?

A: Das ist unklar. Die Autoren fanden keine RCT, in der die Zielwert-gesteuerte Dosistitration mit der Strategie einer fixen Dosis verglichen wurde. In 3 Studien zur Primärprävention wurden variable Statin-Dosierungen eingesetzt (AFCAPS/TexCAPS, ACAPS, MEGA). Die Ergebnisse sind heterogen bzw. statistisch unpräzise. Die einzige Studie, die bei einer Hochrisikopopulation zwei Behandlungsintensitäten direkt miteinander verglichen hat (EMPATHY; n=5.144), fand nach 37 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Statin-Therapie mit LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl vs. 100-120 mg/dl (HR: 0,84; CI: 0,67-1,07).

Tabelle 1
Empfehlungen der USPSTF zur Primärprävention mit
Statinen (nach 3)

Personengruppe	Empfehlung	Grad
Erwachsene zwischen 40 und 75 Jahren und \geq einem kardiovaskulären Risikofaktor ¹ sowie einem berechneten ² 10-Jahres-Risiko von $\geq 10\%$	Verordnung eines Statins in mittlerer Dosis	B ³
Erwachsene zwischen 40 und 75 Jahren und \geq einem kardiovaskulären Risikofaktor ¹ sowie einem berechneten ² 10-Jahres-Risiko von 7,5-10%	Ausgewählten Personen soll, basierend auf einer professionellen Abwägung und den Patientenpräferenzen, eine Statin-Prävention angeboten werden.	C ⁴
Erwachsene > 75 Jahre	Keine Empfehlung	I ⁵

¹ = Dyslipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Rauchen; ² = nach ASCVD-Risikorechner (4); ³ = Empfehlungsgrad B: hohe Sicherheit, dass ein moderater Nettonutzen besteht bzw. moderate Sicherheit, dass ein moderater oder bedeutsamer Nettonutzen besteht; ⁴ = Empfehlungsgrad C: USPSTF empfiehlt, einzelnen Patienten dies anzubieten nach einer professionellen Abwägung und den Präferenzen des Patienten. Es besteht mindestens eine moderate Sicherheit, dass ein kleiner Nutzen vorliegt; ⁵ = Empfehlungsgrad I: die vorhandene Evidenz ist unzureichend, um eine Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen

F: Wie ist das mit der Behandlung assoziierte Risiko von Statinen bei Erwachsenen ohne vorherige kardiovaskuläre Ereignisse einzuschätzen?

A: Eine Statin-Behandlung führte in den RCT im Vergleich zu Placebo oder keinem Statin nicht zu häufigeren Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (RR: 0,97). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Krebserkrankungen, Myalgien oder Myopathien und Rhabdomyolysen, Transaminasenerhöhungen wurden nicht häufiger berichtet. Es gab auch keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kognitive Schäden durch eine Statin-Behandlung.

F: Ist das Behandlungsrisiko in bestimmten Subgruppen unterschiedlich?

A: Möglicherweise ja. Zwar zeigten studieninterne Analysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit keine Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit von Statinen, jedoch wurde in mindestens einem RCT (JUPITER) bei Personen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Diabetes (Metabolisches Syndrom, erhöhte Nüchtern glukose, Body-Mass-Index $> 30 \text{ kg/m}^2$ und Hämoglobin-A1c-Wert $> 6,0\%$) Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer hochdosierten Statin-Behandlung und dem Auftreten eines Diabetes mellitus gefunden. Bei dieser Subgruppe betrug die HR für einen neu diagnostizierten Diabetes 1,28 (vgl. ^[4]). Die drei Registerstudien, die in das SR eingeschlossen wurden, sind hinsichtlich eines möglichen kausalen Zusammenhangs zwischen einer Langzeitanwendung oder Hochdosistherapie von Statinen und einem Diabetes widersprüchlich.

Tabelle 2

Primäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit Statinen. Unterschiede in den Risikoeinschätzungen und Empfehlungen (zusätzlich zu Lebensstil-Interventionen) dreier Fachgesellschaften an Hand von zwei Beispielen (nach 2, 9, 10)

	USPSTF (2022)	ACC/AHA (2019)	ESC (2019/22, SCORE 2, für D/AUT)
Beispiel 1: 62-jähriger weißer Mann, Nichtraucher, LDL-C: 160 mg/dl, Gesamt-C: 265 mg/dl, HDL-C: 50 mg/dl, TG: 120 mg/dl, Non-HDL-C: 205 mg/dl, RR: 140/90 mm Hg, bislang keine Medikamente			
10-Jahres-Risiko	14,7% („intermediate risk“)	14,7% („intermediate risk“)	11% („very high risk“)
Empfehlung (Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad)	Statin, mittlere Dosis (B)	Risikodiskussion: wenn die Risikoberechnung und „Risk-Enhancer“ ¹ eine Statin-Behandlung favorisieren, Beginn einer „moderate intensity“ Statin-Therapie; Ziel: LDL-C-Reduktion um 30-49% (IA)	Höchste tolerierte Statin-Dosis zum Erreichen des LDL-C-Ziels (A); Ziel: mindestens Halbierung des LDL-C-Ausgangswerts; ultimates Ziel < 55 mg/dl (C)
Beispiel 2: Übergewichtige 58-jährige weiße Frau, BMI: 32 kg/m ² , Nichtraucherin, LDL-C: 156 mg/dl, Ges-C: 240 mg/dl, HDL-C: 48 mg/dl, TG: 180 mg/dl, Non-HDL-C: 192 mg/dl, RR: 150/90 mm Hg, 2 Antihypertensiva			
10-Jahres-Risiko	6,4% („borderline risk“)	6,4% („borderline risk“)	4% („low-moderate risk“)
Empfehlung (Empfehlungsgrad)	Keine Empfehlung	Diskussion: wenn „Risk-Enhancer“ ¹ nachweisbar: moderate Statin-Dosis (IIb)	Behandlungsziel: LDL-C < 100 mg/dl. Wenn dies nicht mit Lebensstil-Maßnahmen erreicht wird, Medikamente, vorzugsweise Statine (IIa)

¹ = „Risk-Enhancer“: positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen; dauerhaft erhöhtes LDL-C (≥ 160 mg/dl) oder Triglyzeride (≥ 175 mg/dl); Lipoprotein(a) ≥ 125 nmol/l; chronische Nierenerkrankung; metabolisches Syndrom; Präeklampsie; frühe Menopause; chronisch-entzündliche Erkrankungen; bestimmte Ethnien, z.B. südasiatische Herkunft

Aus diesen Ergebnissen leitet die USPSTF nun drei pragmatische Empfehlungen zur Primärprävention mit Statinen ab (s. Tab. 1). Als Dyslipidämie wird ein LDL-C-Spiegel > 130 mg/dl oder ein HDL-C-Spiegel < 40 mg/dl angesehen. Die Empfehlungen gelten nicht für Personen mit LDL-C-Werten > 190 mg/dl oder mit familiärer Hyperlipidämie, da diese in den meisten Studien ausgeschlossen waren. Wegen unzureichender Evidenz gibt die USPSTF auch keine Empfehlungen zur Primärprävention für Personen unter 40 und über 76 Jahren, sondern verweist bei diesen jeweils auf die Präventions-Leitlinien anderer Organisationen.

Die Risiko-Berechnung erfolgt mit dem ASCVD-Rechner des American College of Cardiology^[5]. Dieses Instrument ist für Personen zwischen 20-79 Jahren gedacht und basiert auf epidemiologischen Daten der US-amerikanischen Gesellschaft. Es gehen 13 Parameter ein: Alter, Geschlecht, Ethnie, systolischer RR, diastolischer RR, Gesamt-, LDL- und HDL-C, Vorhandensein von Diabetes mellitus, aktives Rauchen und medikamentöse Behandlung mit ASS, Statin und Antihypertensiva. Angegeben wird das 10-Jahres- und das Lebenszeit-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in Prozent.

Abweichend zu den Empfehlungen aus dem Jahr 2016 empfiehlt die USPSTF nun nicht mehr die Verordnung von Statinen in niedriger Dosis, da in der Mehrzahl der RCT eine mittlere Dosis verwendet wurde.

Die neuen Empfehlungen der USPSTF werden gleich in 4 Editorials in verschiedenen Publikationen der „American Medical Association“ besprochen^[6],^[7],^[8],^[9]. Die Diskussion spiegelt zugleich die Kontroversen rund um das Thema Primärprävention und Statine wider:

- Der Vergleich mit anderen Präventionsleitlinien, z.B. mit der des American College of Cardiology, der American Heart Association (ACC/AHA) von 2018^[10] oder der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2019^[11], zeigt, wie unterschiedlich die Interpretation der

Daten, des individuellen Risikos und die Schlussfolgerungen sein können (s.2). Diese Uneinigkeit und die oft erheblichen Interessenkonflikte von Fachgesellschaften und Leitlinien-Autoren mit den Herstellern von Lipidsenkern (vgl. ^[12]) verunsichert viele Ärzte und Patienten und stehen einer konsequenten Umsetzung in die tägliche Praxis im Wege ^[7].

- Die etablierten Rechenmodelle zur Ermittlung des individuellen Risikos werden kritisch beurteilt ^[6]. Die Anwendung basiert nur auf einem Expertenkonsens und nicht auf wissenschaftlicher Evidenz. Die verschiedenen Risikorechner kommen auch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Der in den USA gebräuchliche ASCVD-Rechner basiert überwiegend auf den Daten weißer Männer, die in den Jahren 1968-1990 untersucht wurden. Mittlerweile haben sich die Verhältnisse jedoch stark gewandelt. Die ethnische Struktur, Raucherquote, Ernährungsgewohnheiten, oder das Bewegungsverhalten sind anders als vor 30 Jahren. Insbesondere werden die Risikoberechnungen für Frauen, Afroamerikaner und „Hispanics“ als sehr unzuverlässig eingeschätzt.
- Risiko-erhöhende Faktoren wie beispielsweise erkennbare Plaques in den Halsschlagadern, ein hohes Lipoprotein(a), eine frühe Menopause oder chronische Entzündungen werden in den Risikoberechnungen nur unzureichend berücksichtigt. Das gilt auch für risikomindernde Faktoren wie eine pflanzenbasierte Ernährung, viel Bewegung oder eine unauffällige Familienanamnese. Die Abschätzung des Risikos dürfe nicht so pauschal erfolgen, sondern müsse präzisiert werden ^[7], ^[8].
- Der von den Risikorechnern üblicherweise verwendete Zeithorizont von 10 Jahren überschätzt das Risiko älterer und unterschätzt das Risiko junger Menschen ^[6]. Bei den Jüngeren mit Dyslipidämie müsse die Biologie der Atherosklerose stärker beachtet werden. Ein hohes LDL-C sei nicht nur ein Risikofaktor, sondern eine modifizierbare Ursache für Atherosklerose. Epidemiologische Langzeitstudien hätten gezeigt, dass die kumulative lebenslange Exposition gegenüber erhöhten LDL-C-Spiegeln das kardiovaskuläre Risiko dosisabhängig erhöht. Daher sei eine frühe Intervention mit Statinen ähnlich wichtig wie das Beenden des Rauchens ^[7].
- Die von den Leitlinienkomitees vorgegebenen Interventionsgrenzen für eine Behandlung mit Statinen (Risiko- bzw. Prozentschwellen) werden angesichts eines linearen Risikokontinuums ebenfalls als unangemessen und auch nicht als evidenzbasiert kritisiert ^[6].
- Eine Statin-Unverträglichkeit ist ein relevantes Problem. Nach Registerstudien tritt sie bei bis zu einem von 10 behandelten Personen auf, also wesentlich häufiger als in den RCT. Dabei sei auch nicht wichtig, ob diese pharmakologisch zu begründen ist oder auf einer Nozebo-Reaktion basiert, da sie oft zum Absetzen oder zu einer Dosisreduktion führt. Während der kleine potenzielle Nutzen von Statinen bei gesunden, asymptomatischen Personen meist in ferner Zukunft liegt, treten die Nebenwirkungen zeitnah auf und beeinträchtigen die Lebensqualität ^[6]. Dieser Aspekt müsse in der Nutzen-Risiko-Kalkulation mehr als bislang berücksichtigt werden, ebenso wie das Geschlecht. Frauen haben nicht nur ein geringeres kardiovaskuläres Risiko als Männer, sondern erleiden auch häufiger Nebenwirkungen von Arzneimitteln.
- Ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt beschäftigt sich mit der Zuverlässigkeit der Daten ^[9]. Da >85% der eingeschlossenen RCT von der Industrie gesponsert wurden, besteht die Möglichkeit, dass der Nutzen von Statinen als zu hoch und die schädlichen Wirkungen als zu

gering dargestellt werden. Dieses Misstrauen wird dadurch genährt, dass unabhängigen Forschern nach wie vor bei der Mehrzahl der RCT kein Zugang zu den Rohdaten gewährt wird, weil diese als Eigentum der Sponsoren angesehen werden^[13].

Die Herausgeber des JAMA sehen die Zeit gekommen, den Enthusiasmus hinsichtlich einer Primärprävention mit Statinen zu bremsen^[9]. Dass Statine wirksam sind, sei unstrittig. Es gebe aber einen Unterschied zwischen statistisch signifikantem und klinisch bedeutsamem Nutzen. Das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sei das Ergebnis unzähliger Faktoren. Anstatt immer wieder den allenfalls marginalen absoluten Nutzen von Statinen in der Primärprävention zu preisen, sollte viel mehr in eine gesunde Umwelt, mehr Bewegung und eine vernünftige Ernährung investiert werden. Die USPSTF-Empfehlungen seien eine Gelegenheit, die Bemühungen in der kardiovaskulären Primärprävention neu auszurichten.

Literatur

1. <https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf> (Zugriff am 29.8.2022). ([Link zur Quelle](#))
2. Bibbins-Domingo, K., et al.: JAMA 2016, 316, 1997. ([Link zur Quelle](#))
3. Chou, R., et al.: JAMA 2022, 328, 754. ([Link zur Quelle](#))
4. AMB 2010, 44, 31. ([Link zur Quelle](#))
5. <https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/> (Zugriff 2.9.2022). ([Link zur Quelle](#))
6. Navar, A.M., und Peterson, E.D.: JAMA 2022, 328, 716. ([Link zur Quelle](#))
7. Virani, S.S.: JAMA Netw. Open 2022, 5, e2228538. ([Link zur Quelle](#))
8. Stone, N.J., et al.: JAMA Cardiol. Published online August 23, 2022. ([Link zur Quelle](#))
9. Habib, A.R., et al. JAMA Intern. Med. Published online August 23, 2022. ([Link zur Quelle](#))
10. Arnett, D.K., et al.: Circulation 2019, 140, e596. ([Link zur Quelle](#))
11. Visseren, F.L.J., et al.: Eur. Heart J. 2021, 42, 3227. ([Link zur Quelle](#))
12. AMB 2019, 53, 08DB01. ([Link zur Quelle](#))
13. <https://www.bmj.com/campaign/statins-open-data> ([Link zur Quelle](#))