Durchbruch in der Prävention der Atherosklerose

Olten, 31. Oktober 2025

Der VARIFO Bericht Oktober 2025
https://docfind.ch/VarifoPreventionCH.pdf

Autor: Dr. med. Michel Romanens, Präsident des Stiftungsrates der Vascular Risk Foundation (https://varifo.ch)

Inhalt

Der VARIFO Bericht Oktober 2025 1

https://www.prevention.ch/organisation/vascular-risk-foundation ... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Autor: Dr. med. Michel Romanens, Präsident des Stiftungsrates der Vascular Risk Foundation (https://varifo.ch) 1

Inhalt 2

Hintergrund 4

Abbildung 1: Übersichtsdarstellung zum Atherosklerose-Management 4

Forschungsergebnisse 5

1. Teil 5

Erfassung der Atherosklerose mit Bildgebung und Kategorisierung in Primär- oder Sekundärprävention 5

Abbildung 2: Kommunikation des kardiovaskulären Risikos in der Arztpraxis 5

Tabelle 1: Atherosklerose Quantifizierung mit Koronarverkalkungen (CAC) und Karotis-Atheromatose (cTPA), assoziierte diagnostische Genauigkeit (AUC), Test-Sensitivität und -Spezifität sowie assoziiertes Risiko in 5 Jahren. Literatur: ARCO [2] und MESA Studie [3]. 6

Tabelle 2: Auf den Ergebnissen von Kohortenstudien basierte Berechnung des kardiovaskulären Nachtest-Risikos in Abhängigkeit der Plaquemenge im CT (Koronarverkalkungen) und der Karotis-Atheromatose (cTPA, Plaqueflächensumme in mm^2) mittels Bayes Theorem [4]. 7

Abbildung 3: Ultraschall der Halsschlagader detektiert gesunde und kranke Arterien, also die Situation der Primär (links)- und Sekundärprävention (rechts). 7

Forschungsergebnisse 8

2. Teil 8

Frühere Entdeckung der Atherosklerose mit Ultraschall im Vergleich zu Koronarverkalkungen: Varifo Studie und Vergleichsstudien 8

Varifo Studie: 8

Diagnostic and therapeutic differences in cardiovascular risk assessment using SCORE2/-OP, carotid plaques and coronary calcifications [5] 8

Abbildung 4: Direkter Vergleich der Prävalenz von Karotisplaques (cTPA Methode) und Koronarverkalkungen (Computertomographie) nach Altersklasse. 8

Abbildung 5: Direkter Vergleich der Prävalenz von Karotisplaques (cTPA Methode) und Koronarverkalkungen (Computertomographie) nach Geschlecht und Ausprägung der Atherosklerose-Mengen. 9

Vergleichsstudien 9

Abbildung 6: Direkter Vergleich des Alters von Männern und Frauen mit familiärer Hypercholesterinämie, bei welchem Karotisplaques, Koronarplaques (nicht verkalkt) und Koronarverkalkungen erstmals sichtbar werden 10

Prognostische Aussagekraft der Karotis-Atheromatose den Koronarverkalkungen ebenbürtig 10

Varifo Studie: 10
Abbildung 7: Varifo-Studie zur prognostischen Aussagekraft der Karotis-Atheromatose und der Koronarverkalkungen im Langzeitvergleich der Kardiolab kardiologische Praxis 2002-2024: Studiengrundlagen 11
Abbildung 8: Varifo-Studie zur prognostischen Aussagekraft der Karotis-Atheromatose und der Koronarverkalkungen im Langzeitvergleich der Kardiolab kardiologische Praxis 2002-2024: Ergebnisse zu AUC, Kaplan Meier Überlebenskurven 11
Vergleichsstudien 12
Monitoring der Therapieeffekte auf die Entwicklung der Karotis-Atheromatose im Zeitverlauf und die Korrelation mit kardiovaskulären Ereignissen 13
Varifo Studie: 13
Vergleichsstudien 14
Abbildung 10: Originalarbeit von Spence [16] mit Darstellung einer Plaque in der A. Carotis communis (Gesamtflächensumme dieser relativ grossen Plaque von 55 mm^2). 14
Abbildung 11: Originalarbeit von Spence [16] mit Darstellung der Kaplan Meier Überlebenskurven von Erkrankten mit Plaqueregression oder Plaquestabilisierung sowie mit Plaqueprogression 15
Abbildung 12 (aus [18]): Bildgebungsbeispiele von Plaqueprogression und Plaqueregression in den Karotisarterien über 6 Jahre. 16
Fazit: Bereits 2002 hat Spence in einer wegweisenden Arbeit gezeigt, dass eine Regression der Karotisatheromatose mit einem rund 40% niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden ist. Die späteren Beobachtungen zeigen, im Einklang mit unserer praxisbasierten Kohortenstudie, dass eine rund 40% bis 50% Risikoreduktion bei Plaquestabilisierung und Plaqueregression erwartet werden kann. Der Paradigmenwechsel in Richtung intensivierter präventiver Behandlung bei Plaqueprogression («treating arteries instead of risk factors» [21]) wurde in den letzten 20 Jahren durch mehrere Studien bestätigt. 16
Diskussion 17
Ausblick 18
Zusammenfassung 19
Literaturnachweise 20

Hintergrund

Personen mit Atherosklerose werden heute mittels Bildgebung erfasst und erhalten damit die Empfehlungen welche für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen gelten. Damit ist die Bildgebung für das Risikomanagement der Atherosklerose von hoher klinischer Bedeutung.

Dank Schweizerischer Forschung wird die Bedeutung der Bildgebung der Atherosklerose mit einem einfachen Ultraschalltest in der Diagnose und dem Management der Atherosklerose erkannt und zunehmend in die Praxis umgesetzt. Im Vergleich mit den Informationen aus der mit und ohne Kontrastmittel durchgeführten Computertomographie der Koronararterien zeigt die neuere Forschung, dass der Ultraschall der Halsschlagadern – mit einer Bestimmung der gesamten Plaquelast – 1) vulnerable Patientinnen und Patienten früher entdeckt, 2) dem Koronar-CT prognostisch ebenbürtig und 3) in der Beobachtung der Präventionseffekte, der Kosten und der fehlenden Umweltbelastung und Patientenbestrahlung der Koronar-CT deutlich überlegen ist.

Die heutige Evidenz gestattet die Aussage, dass in der Sekundärprävention der Atherosklerose ein Paradigmenwechsel weg vom Computertomogramm und hin zum Ultraschall der Halsschlagadern wissenschaftlich abgesichert und damit das primäre Untersuchungsmodul zur Erfassung der prognostisch relevanten Atherosklerose ist.

Abbildung 1: Übersichtsdarstellung zum Atherosklerose-Management

Forschungsergebnisse

1. Teil

Erfassung der Atherosklerose mit Bildgebung und Kategorisierung in Primär- oder Sekundärprävention

Die Grundvoraussetzung des Atherosklerose-Managements bildet die Abklärung der Arterien mittels Bildgebung mit der Fragestellung, ob die Situation einer Sekundärprävention vorliegt. Das konkrete Vorgehen für die Reklassifizierung einer Person in die Sekundärprävention ist im folgenden Beispiel erläutert.

Abbildung 2: Kommunikation des kardiovaskulären Risikos in der Arztpraxis

Zunächst wird das ASCVD Risiko, also das Risiko für Herz- und Hirnschlag anhand der Risikofaktoren mit einem Risikorechner erfasst (z.B. SCORE2/-OP [1]). Dieses kann z.B. 5% betragen (siehe Abbildung 2). Dieses Risiko wird bei einer 50-jährigen Person als hohes, bei einer 70-jänrigen Person jedoch als niedrig-moderates Risiko bezeichnet. Da somit in den nächsten 10 Jahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% kein Ereignis zu erwarten ist, sind viele Personen verständlicherweise in dieser Situation nicht bereit, lebenslänglich Medikamente einzunehmen.

Mit der Bildgebung wird als Entscheidungshilfe für oder gegen eine medikamentöse Behandlung die Frage beantwortet, ob bereits eine Atherosklerose sichtbar ist (=Sekundärprävention wegen erkrankter Arterien) und wie hoch das assoziierte kardiovaskuläre Risiko ist, wo dann möglicherweise nur Lebensstilverbesserungen alleine nicht mehr genügen. Um diese Fragen korrekt zu beantworten, müssen Ereignisdaten für Herzinfarkt und Hirnschlag sowie die assoziierte diagnostische Genauigkeit der Bildgebungs-Verfahren bekannt sein (Tabelle 1).

Tabelle 1: Atherosklerose Quantifizierung mit Koronarverkalkungen (CAC) und Karotis-Atheromatose (cTPA), assoziierte diagnostische Genauigkeit (AUC), Test-Sensitivität und -Spezifität sowie assoziiertes Risiko in 5 Jahren. Literatur: ARCO [2] **und MESA Studie** [3]**.**

DIAGNOSTIC ACCURACY OF IMAGING (MESA CAC, ARCO cTPA)								
MESA Coronary Heart Disease								
	CHD	No CHD	ALL	Sens	Spec	AUC1	STANDARD ERROR	5 YEAR RISK
CAC 0	31	2330	2361	0.8072	0.5733	0.738	0.0189	0.7
CAC 1-99	44	1049	1093	0.8072	0.5733			2.1
CAC 100+	90	685	775	0.5422	0.8314			5.8
ALL	165	4064	4229					
MESA MACE						AUC2	STANDARD ERROR	5 YEAR RISK
CAC 0	54	2307	2361	0.7787	0.5788	0.715	0.0161	1.2
CAC 1-99	73	1020	1093	0.7787	0.5788			3.3
CAC 100+	116	659	775	0.54	0.86			7.5
ALL	243	3986	4229					
ARCO MACE						AUC3	STANDARD ERROR	5 YEAR RISK
TPA<22	3	1413	1416	0.9474	0.5074	0.798	0.0214	0.3
TPA 22-61	12	707	719	0.9474	0.5074			1.2
TPA 62+	42	665	707	0.7368	0.7612			6.4
ALL	57	2785	2842					

CHD: coronary heart disease = Risiko für Herzinfarkt
MACE: major adverse cardiac event = Risiko für Herzinfarkt oder Hirnschlag

In einem zweiten Schritt ist es notwendig, das kardiovaskuläre Risiko gemäss SCORE2/-OP von 5% anhand der Bildgebung zu modifizieren, was mit dem Bayes-Theorem berechnet wird [4]. Unserem Beispiel folgend, sinkt das kardiovaskuläre Risiko bei fehlender Atherosklerose in der Bildgebung von 5% auf 2% mit dem Koronar-CT und von 5% auf 0.5% bei keiner oder nur minimer Karotis-Atheromatose von 0-21 mm^2. Zeigt der Test hingegen eine leichte Atherosklerose, steigt das Risiko mit dem Koronar-CT von 5% auf 9% und bei einer Karotis-Atheromatose von 22-61 mm^2 ebenfalls von 5% auf 9%. Liegt hingegen bereits eine mindestens mässige Atherosklerose vor, dann steigt das kardiovaskuläre Risiko im Koronar-CT von 5% auf mindestens 17% und bei einer Karotis-Atheromatose von 62 mm^2 oder mehr von 5% auf mindestens 14%. Das Risiko wird also verdreifacht und dies hat selbstverständlich präventiv-medikamentöse Implikationen.

In der Abbildung 3 wird der Effekt der Bildgebung auf die medikamentös präventive Therapie anhand des LDL Cholesterins erklärt. Bei Personen ohne oder minimer Atherosklerose sinkt das anhand der kardiovaskulären Risikofaktoren bestimmte SCORE2-/OP Risiko von 5% um ca das zehnfache, während mit signifikantem Atherosklerose-Nachweis das Risiko sich rund verdreifacht. Bei Nachweis einer signifikanten Atherosklerose befinden sich die Patientinnen und Patienten in der Sekundärprävention, wo ein Zielbereich für LDL < 1.8 mmol/l angestrebt wird.

Tabelle 2: Auf den Ergebnissen von Kohortenstudien basierte Berechnung des kardiovaskulären Nachtest-Risikos in Abhängigkeit der Plaquemenge im CT (Koronarverkalkungen) und der Karotis-Atheromatose (cTPA, Plaqueflächensumme in mm²) mittels Bayes Theorem [4].

POST TEST RESULTS FOR POSITIVE AND NEGATIVE TESTS (BAYES THEOREM)					
IMAGING TEST NEGATIVE					
	Risk	Sens	Spec	Bayes neg	Risk change
MESA CHD	0.05	0.807	0.5733	0.017	0.033
MESA MACE	0.05	0.779	0.5788	0.020	0.030
ARCO MACE	0.05	0.9474	0.5074	0.005	0.045
IMAGING TEST POSITIVE LOW RISK					
	Risk	Sens	Spec	Bayes pos	
MESA CHD	0.05	0.807	0.5733	0.091	0.041
MESA MACE	0.05	0.779	0.579	0.089	0.039
ARCO MACE	0.05	0.947	0.507	0.092	0.042
IMAGING TEST POSITIVE RELEVANT RISK					
	Risk	Sens	Spec	Bayes pos	
MESA CHD	0.05	0.542	0.8314	0.145	0.095
MESA MACE	0.05	0.540	0.86	0.169	0.119
ARCO MACE	0.05	0.737	0.761	0.140	0.090

Abbildung 3: Ultraschall der Halsschlagader detektiert gesunde und kranke Arterien, also die Situation der Primär (links)- und Sekundärprävention (rechts).

Zusammenfassung: Die Bildgebung gestattet eine Kategorisierung in Primär- und Sekundärprävention, ist damit keine rein risikobasierte Beurteilung, sondern erfasst Personen mit Arterienkrankheit. Das Ergebnis ist besser kommunizierbar und motiviert betroffene Personen, die Zielwerte der effizienten Prävention einzuhalten.

Forschungsergebnisse

2. Teil

Frühere Entdeckung der Atherosklerose mit Ultraschall im Vergleich zu Koronarverkalkungen: Varifo Studie und Vergleichsstudien

Varifo Studie:
Diagnostic and therapeutic differences in cardiovascular risk assessment using SCORE2/-OP, carotid plaques and coronary calcifications [5]

In dieser Varifo-Studie, welche am Kardiologen Kongress in Zürich im Juni 2025 vorgestellt wurde (rapid fire communication), wurde die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz der Gesamtfläche der Karotisplaques (cTPA) und des koronaren Kalzium-Agatston-Scores (CAC) bei 907 Patienten (Alter 59.9 ± 9.4, 34% weiblich) verglichen. Dies ist somit wohl die grösste direkte Vergleichsstudie in der Schweiz.
Die Prävalenz der Atherosklerose (cTPA>21mm^2; CAC>10) nahm mit dem Alter zu. Im Alter zwischen 30 bis 55 Jahren war die Prävalenz von Karotisplaque zwischen 18%-23% höher als die Prävalenz von Koronarverkalkungen (Abbildung 4).

Abbildung 4: Direkter Vergleich der Prävalenz von Karotisplaques (cTPA Methode) und Koronarverkalkungen (Computertomographie) nach Altersklasse.

Prognostic comparison of cTPA with coronary calcium for cardiovascular risk stratification

varifo
vascular risk foundation

Results (1b): Prevalence by age classes at baseline

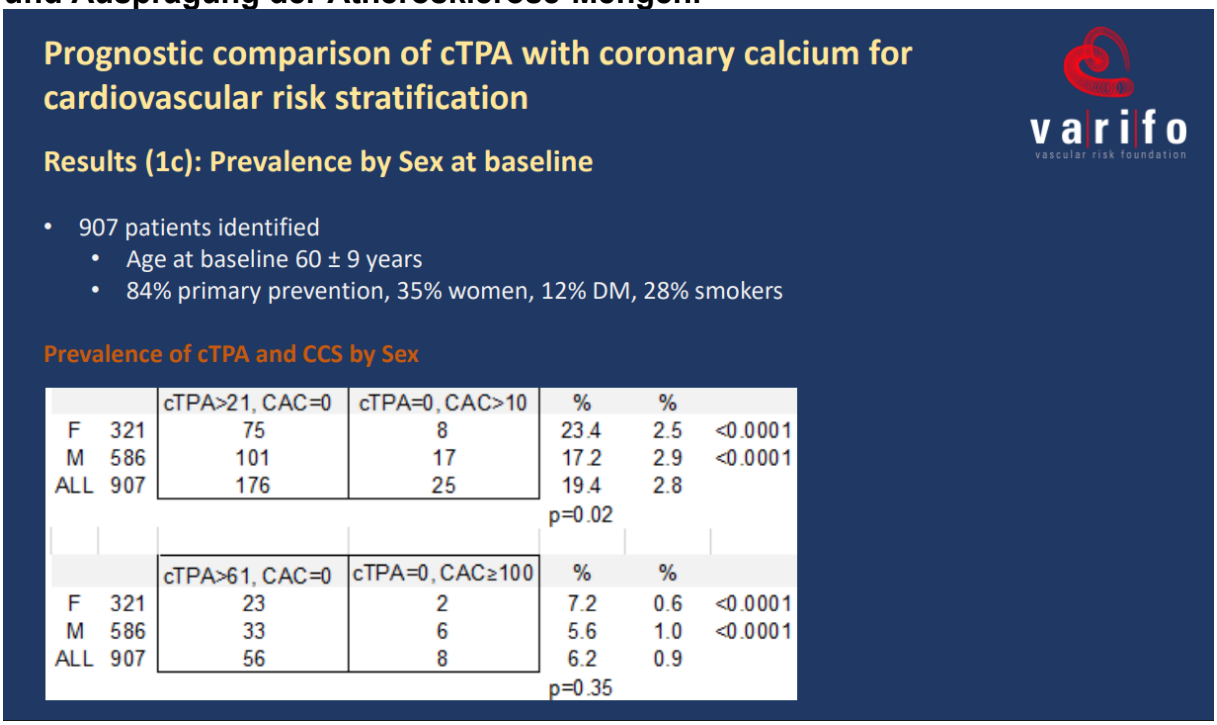
- 907 patients identified
  - Age at baseline 60 ± 9 years
  - 84% primary prevention, 35% women, 12% DM, 28% smokers

Age Class	30-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	75-99
Number of patients per age group	39	90	124	186	181	130	157
Prevalence cTPA ≥ 21 mm^2 (%)	41	66	60	60	76	81	89
Prevalence CAC ≥ 10 (%)	18	40	43	47	64	69	79
Prevalence difference (%)	23	26	18	13	13	12	10

Besonders wichtig ist die Frage, wie häufig eine prognostisch relevante Atherosklerose verpasst wird: die Situation einer cTPA>21 mm^2 / CAC=0 versus cTPA=0 mm^2/ CAC>10 betrug 23.4 % versus 2.5 % bei Frauen (p<0.0001) und 17.2 % versus 2.9 % bei Männern (p<0.0001), und der Unterschied in der Prävalenz war bei Frauen statistisch höher (p=0.02). Beim Vergleich von Plaques mit höherem Risiko (TPA>62 mm^2 + CAC=0 oder CAC100 + TPA=0 mm^2) wurden ähnliche Verteilungen gefunden:

7,2 % versus 0.6 % bei Frauen und 5.6 % versus 1.0 % bei Männern (beide p<0.0001), und der Unterschied zwischen den Geschlechtern betrug p=0.35 (siehe **Abbildung 5**).

Abbildung 5: Direkter Vergleich der Prävalenz von Karotisplaques (cTPA Methode) und Koronarverkalkungen (Computertomographie) nach Geschlecht und Ausprägung der Atherosklerose-Mengen.



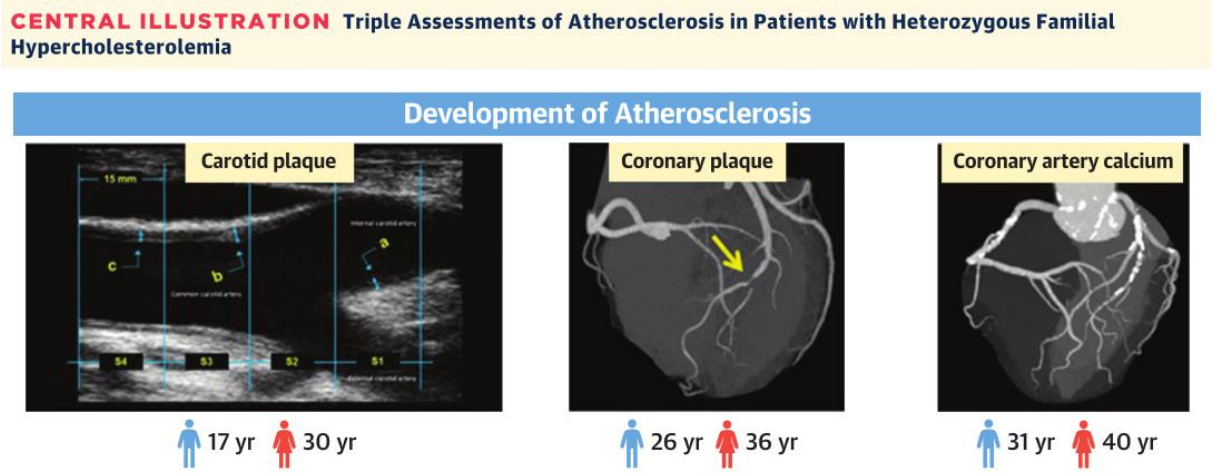
Vergleichsstudien

Ähnlich wie in unserer Studie stratifizierte Gudmundsson in der **REFINE-Reykjavik Studie** weibliche und männliche Probanden nach CAC- und cTPA-Werten. Bei fehlender CAC wurde das Vorhandensein jeglicher Karotisplaque bei 36% der Frauen und 19% der Männer festgestellt (Chi2 = 5.01, p= 0.024 für den Geschlechtsunterschied), während das Fehlen von Karotisplaque mit dem Vorhandensein von CAC>0 bei 5.5 % der Frauen und 4.6 % der Männer festgestellt wurde (p NS für den Geschlechtsunterschied). Ein signifikanter Anteil an CAC (z. B. CAC ≥100) ohne Karotisplaque war bei 1.4 % der Frauen und 1.6 % der Männer vorhanden [6].

In der **PESA-Studie**, in der 4.066 Patienten auf das Vorhandensein von Karotisplaques und Koronarkalk untersucht wurden, ausgewertet nach Geschlecht und mit einem Durchschnittsalter von 45.8±4.3 Jahren, wurde das Vorhandensein von Karotisplaques bei 36% der Männer (24% der Frauen) festgestellt, aber CAC wurde nur bei 25% der Männer und 5% der Frauen gefunden [7].

Bei Personen mit **familiärer Hypercholesterinämie** berechneten die Autoren das Durchschnittsalter für das Auftreten von Karotisplaques, Koronarplaques bzw. Koronarverkalkungen und stellten ein Alter von 17, 26 bzw. 31 Jahren bei männlichen und 30, 36 bzw. 40 Jahren bei weiblichen Patienten fest [8]. Bei familiärer Hypercholesterinämie traten also Koronarverkalkungen bei Männern 14 Jahre später und bei Frauen 10 Jahre später auf als Karotisplaques. Karotisplaques sind auch mit einer höheren Inzidenz der Entwicklung von Koronarkalk in der Zukunft verbunden [9].

Abbildung 6: Direkter Vergleich des Alters von Männern und Frauen mit familiärer Hypercholesterinämie, bei welchem Karotisplaques, Koronarplaques (nicht verkalkt) und Koronarverkalkungen erstmals sichtbar werden



Wir und andere zeigen somit übereinstimmend, dass Koronarverkalkungen weniger häufig bzw. später sichtbar werden als die Karotis-Atherosklerose. Unsere Studie liefert weitere Informationen zu Geschlecht und Alter, wobei der Unterschied in der Prävalenz bei unterdiagnostizierter signifikanter Karotis-Atheromatose durch die Koronarverkalkungs-Messung vor allem for dem 55. Lebensjahr, insbesondere bei Frauen, höher ist.

Fazit: die Atherosklerose wird primär an den Karotiden sichtbar und damit einer frühzeitigen Behandlung zugänglich. Fehlende Koronarverkalkungen sind besonders bei Personen vor dem 55. Lebensjahr keine Garantie für das Vorliegen einer signifikanten Karotis-Atheromatose.

Prognostische Aussagekraft der Karotis-Atheromatose den Koronarverkalkungen ebenbürtig

Varifo Studie:
Prognostic comparison of cTPA with coronary calcium for cardiovascular risk stratification

In dieser Varifo-Studie, welche am Kardiologen Kongress in Zürich im Juni 2025 vorgestellt wurde (rapid fire communication) [5], verwendeten wir Standard-Bildgebungsverfahren für die Gesamtfläche der Carotis-Plaques (cTPA) und den koronaren Kalzium-Agatston-Score (CAC), die zwischen 2003 und 2024 gemessen wurden, führten eine Nachuntersuchung bei 472 kardiologischen Patienten (69% männlich, Alter 60 ± 9 Jahre, 12 % in der Sekundärprävention) über 10 ± 7 Jahre durch und beobachteten 63 Ereignisse (15 PTCA, 4 CABG, 11 AMI, 5 STROKE/TIA, 28 Todesfälle). Unter Verwendung einer multivariaten Regressionsanalyse mit 7 klinischen und 3 Laborvariablen betrug die Hazard Ratio für cTPA>62 mm^2 1.42 (95%CI 1.03 – 1.95, p=0,03) und für CAC>100 1.74 (95%CI 1,39 - 2,19, p<0,0001). Bei Verwendung von 3 Kategorien von Risikomarkern (niedrig-mittel, hoch, sehr hoch) in der Cox-Regression ergab sich für das Nachtest-Risiko für cTPA eine Hazard Ratio von 1.56 (95%CI 1.14 – 2.13, p=0.0053) und für CAC eine Hazard Ratio von 2.26 (95%CI 1.61 – 3.16, p<0,0001), während SCORE2/-OP aus dem Modell

ausgeschlossen wurde. Die Verbesserung der Reklassifizierung war statistisch nicht signifikant für cTPA (NRI 3% ± 12%, p=0,76), aber signifikant für CAC (NRI 29% ± 11%, p=0,01). Die Fläche unter der Kurve war für SCORE2/-OP, SCOTPA und SCOCAC statistisch vergleichbar (0.64, 0.63 bzw. 0.69, p=NS für den Unterschied, siehe Abbildungen 7, 8 und Tabelle 3).

Abbildung 7: Varifo-Studie zur prognostischen Aussagekraft der Karotis-Atheromatose und der Koronarverkalkungen im Langzeitvergleich der Kardiolab kardiologische Praxis 2002-2024: Studiengrundlagen

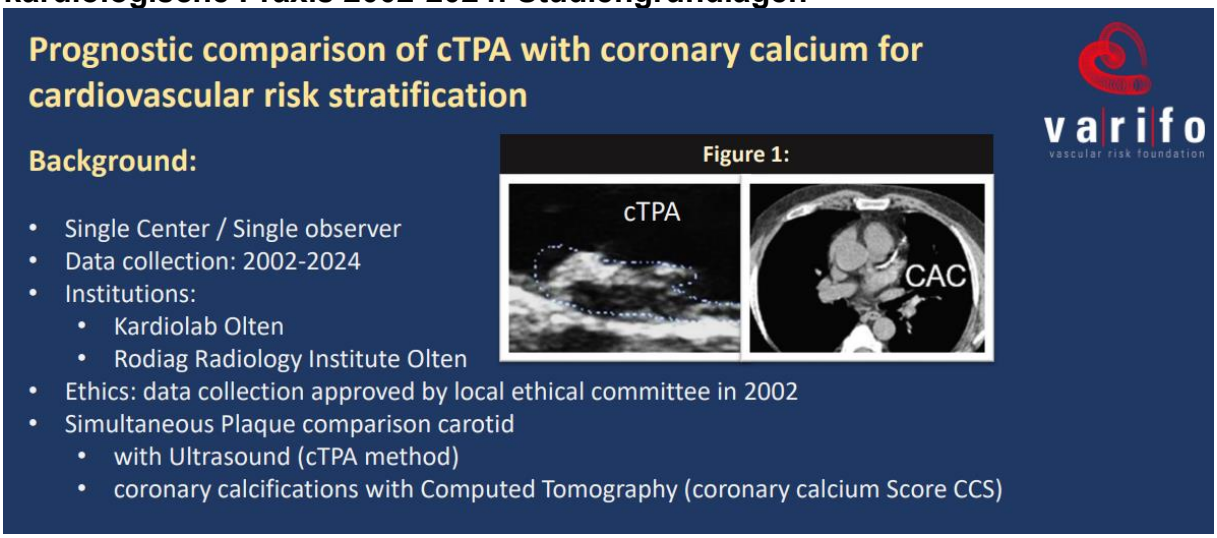


Abbildung 8: Varifo-Studie zur prognostischen Aussagekraft der Karotis-Atheromatose und der Koronarverkalkungen im Langzeitvergleich der Kardiolab kardiologische Praxis 2002-2024: Ergebnisse zu AUC, Kaplan Meier Überlebenskurven

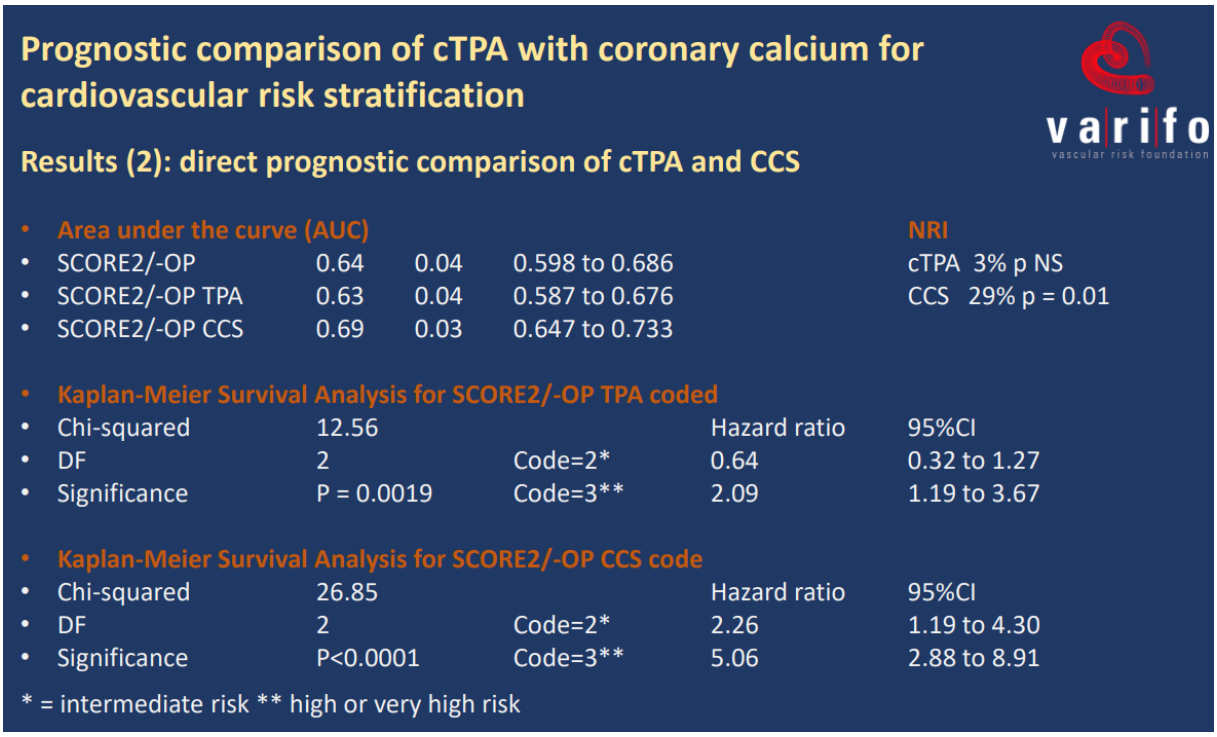


Tabelle 3: multivariate Hazard Ratios, univariate C-Statistiken und Netto-Reklassifikationsverbesserung (NRI) von SCORE2/-OP, SCORE2/-OP plus CACCode und SCORE2/-OP plus cTPACode

N=473	HR (95% 95%-CI)	P value	C-Statistic	P value	NRI ± SE
CVD or DEATH (N=63)					
SCORE2/-OP alone	---	---	0.64	0.0003	---
+ CACCode	2.26 (1.61-3.16)	<0.0001	0.66	<0.0001	29% ± 11%
+ cTPACode	1.38 (1.01-1.89)	0.0427	0.60	0.0082	3% ± 11%

Vergleichsstudien

Koronarverkalkungen wurde ausgiebig auf ihre prognostische Aussagekraft in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse untersucht [10], [11], aber ein direkter Vergleich zur Prognose von Myokardinfarkten, Schlaganfällen oder beidem wurde bisher nur selten durchgeführt.

In der **MESA-Kohorte** [12] wurde bei 6'779 Patienten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 9.5 Jahren die CAC mit der Carotis-Plaque (im Carotis-Bulbus und in der Arteria carotis interna) und der Carotis-Intima-Media-Dicke (cIMT) verglichen. Unter Verwendung der Cox Proportional Hazards Regression betrug die Hazard Ratio für CAC 3.12 (95%CI: 2,44-3,99) und für Karotis-Plaque 1.61 (95%CI:1.17-2.21), während die Ergebnisse für cIMT statistisch nicht signifikant waren (1,20 [95%CI:0,94-1,52]). Leider wurden Plaque innerhalb der A. carotis communis nicht untersucht, was die prognostische Aussagekraft von Karotis-Plaque verringert.

In der **BIOIMAGE-Kohorte** [13] wurde bei 5808 Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von 2.7 Jahren die CAC mit der globalen Karotis-Plaque-Belastung unter Verwendung des gesamten Karotis-Plaque-Volumens (cTPV) verglichen, einem Maß für die Plaque-Belastung mit hoher Korrelation zur cTPA [14]. Unter Verwendung der Cox-Proportional-Hazards-Regression betrug die Hazard Ratio für CAC 2.87 (95%CI: 1.73-4.74) und für cTPA 2.97 (95%CI: 1.92-4.60).

In der **REFINE-Kohort**e [6] wurde CAC mit cTPA bei 948 Patienten (509 Frauen) mit einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 6.5 Jahren verglichen. Sowohl cTPA als auch CAC wiesen unter Verwendung verschiedener Vortestmodelle ähnliche prognostische Informationen auf: cTPA AUC war 0,77 (95%CI: 0.71 – 0.83, p=0,019) und CAC AUC war 0,80 (95%CI: 0.74 – 0.86, p<0.0001). Unsere Studie erweitert das Wissen über die prognostische Fähigkeit von cTPA und CAC im Langzeitverlauf.

Fazit: Unter Verwendung der Gesamtbelastung der Karotiden mit Plaques (Varifo-Kardiolab-Kohorte, Bioimage-Kohorte, Refine-Kohorte) ist die prognostische Information der Karotis-Atheromatose den Koronarverkalkungen ebenbürtig.

Monitoring der Therapieeffekte auf die Entwicklung der Karotis-Atheromatose im Zeitverlauf und die Korrelation mit kardiovaskulären Ereignissen

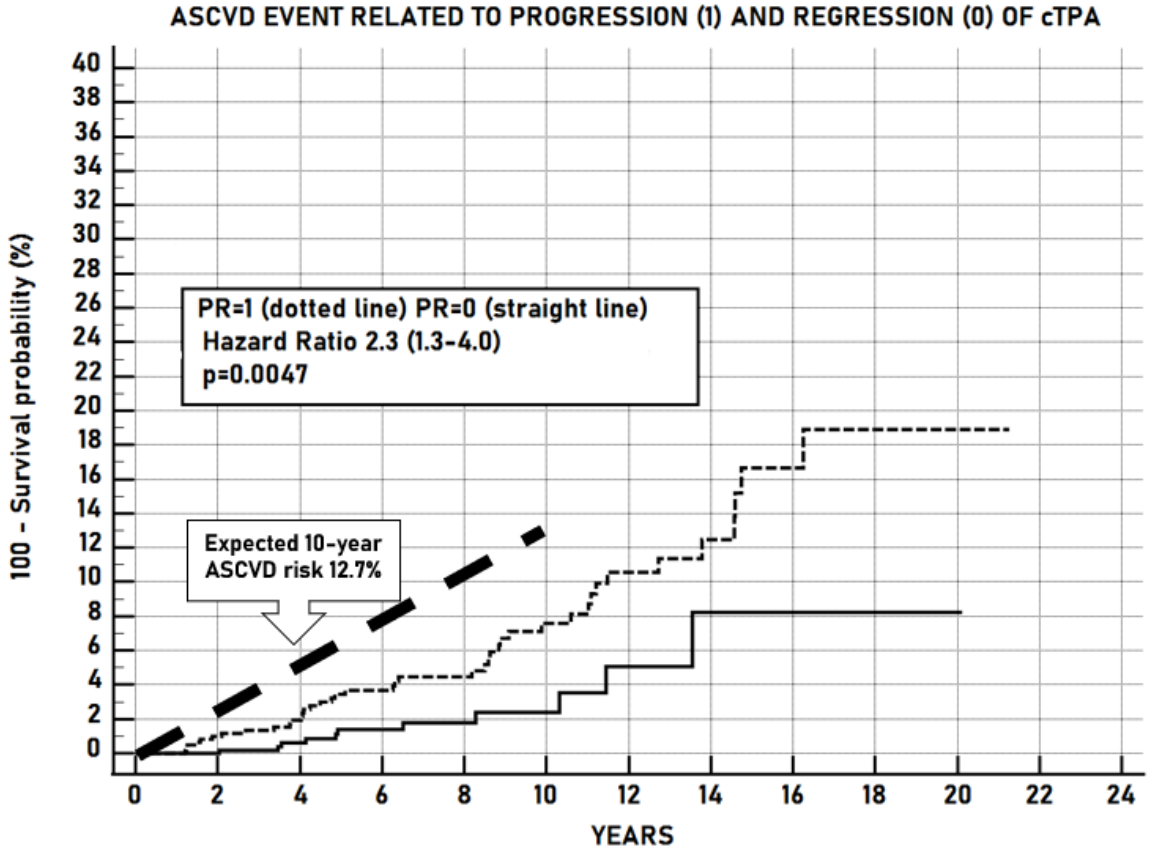
Varifo Studie:
Carotid plaque progression and regression: an observational long-term study on atherosclerosis management

Varifo-Studie [15], welche am Kardiologen Kongress in Lausanne im Juni 2024 vorgestellt wurde (rapid fire communication): die Überwachung der Plaque-Belastung im Laufe der Zeit in einer ambulanten kardiologischen Einrichtung mit regelmässigen Besuchen kann helfen, Patienten zu identifizieren, die eine intensivere präventive Betreuung benötigen. Eine Population von 1'224 Patienten (Durchschnittsalter 57 Jahre, 38% Frauen) unterzog sich im Durchschnitt alle 1.3 Jahre wiederholten vaskulären Ultraschalluntersuchungen zur Quantifizierung der Plaquebelastung in der Halsschlagader (cTPA), mit einem medianen kardiovaskulären Follow-up von 6.5 Jahren. Patienten, die die Behandlungsziele nicht erreichten oder bei denen die Plaquemenge zunahm, wurden zu einer Intensivierung der präventiven Behandlung angehalten. Die erwarteten kardiovaskulären Ereignisse wurden anhand einer früheren, unbehandelten Kohorte [2] berechnet und mit den beobachteten Ereignissen verglichen. Für die Plaqueprogression und die Regression wurden Hazard Ratios berechnet. Wir fanden folgende Ergebnisse: während der Nachbeobachtungszeit wurden in der Progressions- bzw. Regressionsgruppe die folgenden 52 kardiovaskulären Ereignisse registriert: Herzinfarkt 7 versus 1, Schlaganfall/TIA 7 versus 4, aortokoronare Bypass-Operationen 7 versus 1, Koronar-Stenting 14 versus 4, Tod jeglicher Ursache 1 versus 0, koronare Herzkrankheit oder peripher arterielle Verschlusskrankheit 5 versus 1 und Gesamtereignisse 41 versus 11 bzw. 6.7% vs. 1.8% ($p<0.0001$). Das mittlere SCORE2/-OP-Risiko war bei den Regressoren niedriger ($p=0.0009$) und die Hazard Ratio der Erkrankten mit Plaqueprogression versus Plaqueregression betrug 3.54 (95%CI: 1.80 -7.00, $p=0.0003$). Bei der multiplen Regressionsanalyse war das zuletzt gemessene SCORE2/-OP Risiko in der Regressionsanalyse signifikant mit der cTPA Differenz zwischen Erkrankten mit und ohne Plaqueprogression assoziiert (F-Ratio 25.69, $p<0,0001$).

Die Überwachung der Karotisplaque im Zeitverlauf ist ein zusätzliches Instrument zur Beobachtung der Auswirkungen einer präventiven Therapie in der modernen Kardiologie. Sie scheint zu einer Rückbildung der Karotis-Atherosklerose und einer klinisch relevanten Verringerung der ASCVD-Ereignisraten um rund 50% im Vergleich zu Patienten mit Plaque-Progression zu führen. Das Ausbleiben tödlicher Ereignisse in unserer Studie deutet auf einen klinischen Effekt der präventiven medizinischen Therapie auf die Gesamtmortalität hin. Bei Patienten mit im Laufe der Zeit ansteigenden cTPA-Werten ist möglicherweise eine intensivere präventivmedizinische Bewertung und Intervention gerechtfertigt, die verstärkte präventivmedizinische Maßnahmen oder diagnostische Tests (z. B. Lp(a), Homocystein und Nierenfunktion) nach sich ziehen.

Unserer Ansicht nach ist der serielle Karotis-Ultraschall derzeit der zuverlässigste Test zur Überwachung der Atherosklerose im Zeitverlauf.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei cTPA-Progressoren (gepunktete Linie) und Regressoren (gerade Linie) bei 1'224 Patienten. Dargestellt ist auch das geschätzte 10-Jahres-ASCVD-Risiko, berechnet aus SCORE2/-OP und dem Nachtest-Risiko einer unbehandelten Kohorte [2]**.**



Vergleichsstudien

Bereits 2002 zeigten Spence et al, dass die cTPA Methode (Abbildung 10) bei Erkrankten in seiner Klinik für Atherosklerose-Prävention in Ontario, Canada, ein Instrument zur Erfolgskontrolle der präventiven vaskulären Therapie darstellt [16].

Abbildung 10: Originalarbeit von Spence [16] **mit Darstellung einer Plaque in der A. Carotis communis (Gesamtflächensumme dieser relativ grossen Plaque von 55 mm²).**

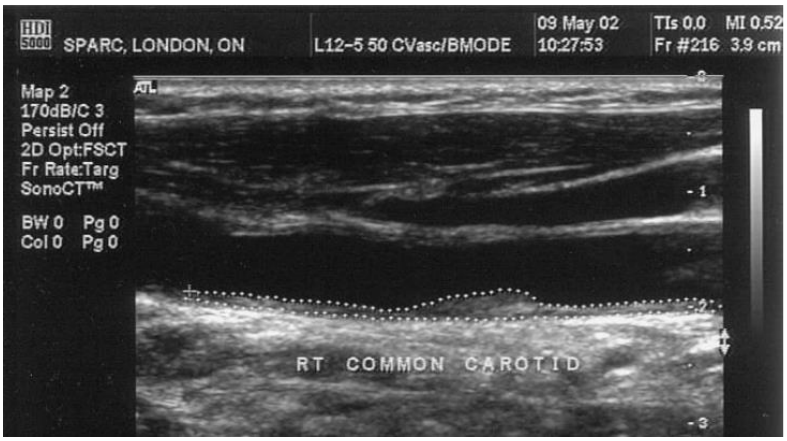
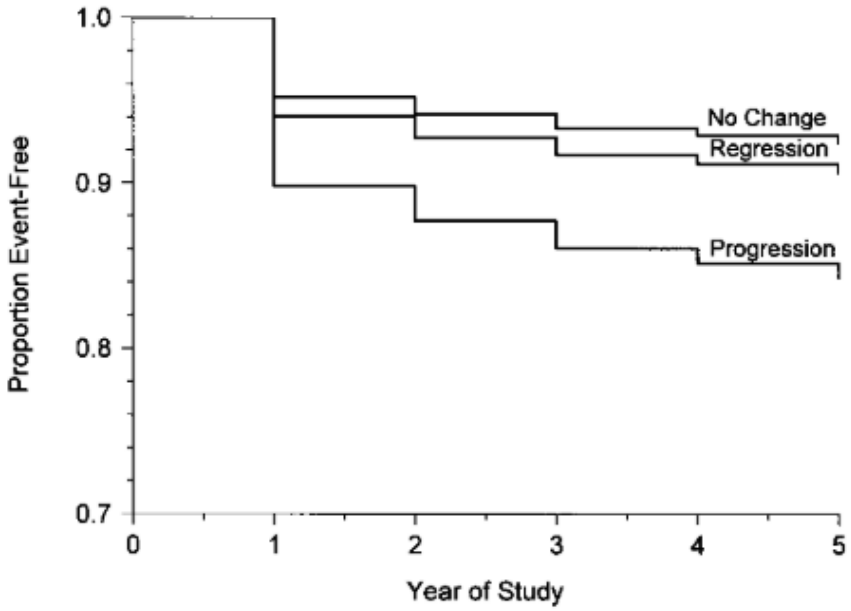


Figure 1. Measurement of carotid plaque area. Each plaque was measured in a longitudinal view in the plane in which the plaque is maximal. Image was frozen and magnified on the screen, and a cursor was traced around the perimeter of the cross section. Microprocessor in the duplex scanner displays cross-sectional area of plaque (cm^2). Plaque shown is in the right common carotid artery and measures 0.55 cm^2.

Bei 1'686 Erkrankten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 2.5 Jahren traten kardiovaskuläre Ereignisse bei 9.4% der Erkrankten mit Plaqueregression und bei 15.7% der Erkrankten mit Plaqueregression auf (Abbildung 11), was einer relativen Risikoreduktion von rund 40% entspricht.

Abbildung 11: Originalarbeit von Spence [16] **mit Darstellung der Kaplan Meier Überlebenskurven von Erkrankten mit Plaqueregression oder Plaquestabilisierung sowie mit Plaqueprogression**

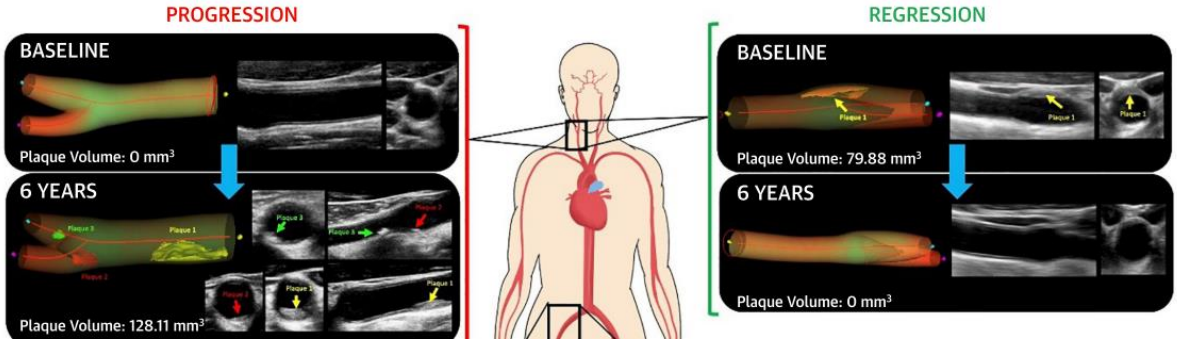


Spence et al. zeigten bei 4'378 Patienten, die über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet wurden, dass eine intensivierte medikamentöse Prophylaxe die cTPA reduzieren konnte, wobei es bei bis zu 50% der Patienten zu einer Plaqueregression und bei 31% der Patienten zu einer Plaquestabilisierung kam, während bei Patienten, die die übliche Behandlung erhielten, bei 62% der Patienten eine Plaquezunahme auftrat [17].

Mendieta et al. massen das globale Karotis-Plaque-Volumen bei 3'471 Patienten über einen Zeitraum von 6 Jahren und stellten bei 8% der Erkrankten eine Plaque-Rückbildung fest, wobei das Ausmaß der Rückbildung beim globalen Plaque-Volumen im Laufe der Zeit 100% betragen musste [18]. Die Autoren erklärten: «Im Laufe von 6 Jahren schritt die subklinische Atherosklerose bei einem Drittel der asymptomatischen Probanden im mittleren Lebensalter voran. Eine Rückbildung der Atherosklerose ist in frühen Stadien der Erkrankung möglich. Der Einfluss von LDL-C und SBP auf das Fortschreiten der subklinischen Atherosklerose war bei jüngeren Teilnehmern stärker ausgeprägt, was darauf hindeutet, dass die Vorbeugung von Atherosklerose und deren Fortschreiten durch eine strengere Kontrolle der Risikofaktoren in jüngeren Jahren verbessert werden könnte, was sich wahrscheinlich langfristig auf die Verringerung des Risikos klinischer Ereignisse auswirken würde.»

Abbildung 12 (aus [18]**): Bildgebungsbeispiele von Plaqueprogression und Plaqueregression in den Karotisarterien über 6 Jahre.**

FIGURE 4 **The 6-Year Subclinical Atherosclerosis Dynamics by 3-Dimensional Vascular Ultrasound: Individual PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Participant Examples**



Fuster et al. fanden bei 732 Patienten im Alter von 68 Jahren und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8.9 Jahren eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität, wenn eine Plaqueregression beobachtet wurde (log-rank p=0.04) [19]. Sie zeigten außerdem, dass der Ultraschall der Halsschlagader bei der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse besser abschneidet als Koronarverkalkungen.

In einer koreanischen Kohortenstudie mit 650 Patienten (47% mit Plaque-Progression) war die Inzidenz von Herzinfarkt oder Hirnschlag über 4 Jahre in der Gruppe mit Karotis-Plaque-Progression signifikant höher (26,6%) als in der Gruppe ohne Progression (13.0%, HR 2.19, (95% 95%CI: 1.52-3.15; p<0,001), was erneut einem rund 50% niedrigeren Risiko bei Plaqueregression entspricht [20].

Fazit: Bereits 2002 hat Spence in einer wegweisenden Arbeit gezeigt, dass eine Regression der Karotisatheromatose mit einem rund 40% niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden ist. Die späteren Beobachtungen zeigen, im Einklang mit unserer praxisbasierten Kohortenstudie, dass eine rund 40% bis 50% Risikoreduktion bei Plaquestabilisierung und Plaqueregression erwartet werden kann. Der Paradigmenwechsel in Richtung intensivierter präventiver Behandlung bei Plaqueprogression («treating arteries instead of risk factors» [21]**) wurde in den letzten 20 Jahren durch mehrere Studien bestätigt.**

Diskussion

Die Forschungsergebnisse der Stiftung Vaskuläres Risiko (Vascular Risk Foundation) der letzten 23 Jahre basieren auf einer konsequenten Datensammlung im Studien- und Kardiologiezentrum in Olten und unserem Partnerzentrum in Koblenz (Dr. med. Ansgar Adams):

1. Wir haben nachgewiesen, dass die prognostische Aussagekraft der Plaquelast in den Karotiden (cTPA Methode) im indirekten Vergleich mit den Ergebnissen von Koronarverkalkungen mit unserer Kohortenstudie ebenbürtig ist [2]. Der direkte Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Karotis-Atheromatose und von Koronarverkalkungen zeigte in unserer und weiteren Studien ebenfalls vergleichbare Ergebnisse.
2. Der direkte Vergleich der Bildgebung der Atherosklerose in den Halsschlagadern (Karotiden) mit Ultraschall und in den Koronararterien mit Computertomographie hat übereinstimmend mit unseren [5], [15] und weiteren Studien gezeigt, dass die Atherosklerose zuerst in den Karotiden auftritt, womit die Atherosklerose früher identifiziert und behandelt werden kann.
3. Innovativ sind ferner die Studien zur Regression der Atherosklerose im Bereich der Karotiden, wo wir in Übereinstimmung mit der Literatur ein rund 50% niedrigeres kardiovaskuläres Risiko bei Erkrankten mit Plaqueregression feststellen konnten [15].

Im Einklang mit dem vorherrschenden Paradigma, welches für den frühestmöglichen Beginn präventiver Behandlungen plädiert [22], bietet das Vorhandensein von Karotisplaques bei fehlenden Koronarverkalkungen eine wertvolle Gelegenheit, die Behandlung früher einzuleiten. In Bezug auf die kardiovaskulären Folgen beträgt die langfristige Hazard Ratio (HR) für Patienten mit Karotisplaque, aber ohne Koronarverkalkungen, 1.66 (95% CI: 1.04-2.66) und ist damit prognostisch relevant [9].

Nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 16 Jahren wiesen Personen mit Karotisplaque eine höhere Inzidenz für die Entwicklung von Koronarkalk bei Nachuntersuchungen auf [23]. In der langfristigen Nachbeobachtung der Nixdorf-Recall-Studie wiesen Frauen mit einem Ausgangswert von CAC=0 eine Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen von 21% auf (Männer: 9%) [24].

Die cTPA-Ultraschallmethode ist als primäres bildgebendes Verfahren zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos den Koronarverkalkungen prognostisch ebenbürtig und diagnostisch überlegen (frühere Entdeckung einer kardiovaskulären Gefahrensituation).

Mit der Bestimmung des kardiovaskulären Risikos anhand des AGLA-Scores oder SCORE2/-OP Rechner entsteht im klinischen Alltag häufig ein Motivationsproblem, ist doch in der Regel für die nächsten 10 Jahre meist zu rund 95% kein Herzinfarkt oder Hirnschlag zu erwarten. Der cTPA Test gestattet in dieser Situation bei fehlendem Nachweis einer prognostisch relevanten Karotis-Atheromatose (cTPA < 22 mm^2) ein niedriges kardiovaskuläres Risiko zu dokumentieren und damit die Präventionsempfehlungen auf die Primärprävention zu beschränken. Zeigt andererseits der cTPA Test eine prognostisch relevante Karotis-Atheromatose, befindet sich der Erkrankte in der Sekundärprävention mit entsprechend notwendiger

Anpassung der Präventionsempfehlungen. Insbesondere bei der Lipidbehandlung ist der cTPA Test als Zusatzinformation kosteneffektiv [25] und erhöht die korrekte Allokation der medikamentösen Lipidsenkung.

Entscheidende Vorteile der cTPA Methode im Vergleich zu Koronarverkalk-Messungen sind folgende:

1. **Keine Kosten:** es entstehen nur Konsultationskosten (der Test dauert meistens unter 2 Minuten und ist in jeder Arztpraxis mit einer linearen Ultraschallsonde durchführbar).
2. **Zweiklassenmedizin:** Der Koronarkalktest muss selber bezahlt werden, dies erzeugt eine Zweiklassen-Medizin
3. **Keine Strahlungenbelastung:** Koronarverkalkungen sind mit einer Strahlenbelastung von knapp einem mSv verbunden
4. **cTPA Gatekeeper für das Herz-CT:** Die Messung von Koronarverkalkungen mit Computertomographie sollte erst nach der cTPA Messung erfolgen, das heisst, wenn relevante Koronarverkalkungen trotz normaler cTPA Messung vermutet werden.
5. **Keine Umweltbelastung:** im Vergleich zum Computertomogramm benötigt der cTPA Test praktisch keine Ressourcen (minimaler Stromverbrauch, keine Umweltschäden).
6. **Verlaufskontrollen:** Die Feststellung der Atherosklerose Progression oder Regression ist mit cTPA bereits nach 3 Monaten möglich [21], stellt damit einen starken Motivator zur Einhaltung präventiver Massnahmen dar und kann nach kurzer Schulung problemlos in der «point-of-care» Situation, also in der Hausarztpraxis, durchgeführt werden (wie Blutdruck- oder Blutzuckerverlaufskontrollen), während solche Beobachtungen mit Computertomographie wegen den Kosten und der Strahlenbelastung (mindestens 4 mSv pro Computertomographie bei der Konstrastmittel gestützten Untersuchung der nicht verkalkten Plaquelast pro Untersuchung) prohibitiv sind und zudem die Koronarverkalkungen unter präventiver Behandlung zunehmen [26].
7. **Falsche Sicherheit:** vor allem bei Frauen liegen bei rund 25% relevante Karotisplaques ohne Koronarverkalkungen vor und diese erleiden auch häufiger als Männer (25% versus 9%) im Verlauf kardiovaskuläre Ereignisse (Nixdorf-Recall-Studie [24]).

Ausblick

Behörden und Gesundheitseinrichtungen sollten die Erlernung der cTPA Methode fördern und unterstützen. Die Stiftung Varifo arbeitet an entsprechenden Konzepten und stellt ihr Wissen gerne zur Verfügung.

Zusammenfassung

Die Notwendigkeit für das kardiovaskuläre Risiko-Assessment mit der Detektierung von Erkrankten mit Atherosklerose mittels Bildgebung zwecks frühzeitiger Erfassung von Personen welche bereits in der Sekundärprävention sind, ist ein Durchbruch im Management der Volkskrankheit Nr. 1, der Atherosklerose.

Das im Jahr 2025 in der Kardiologie angestrebte Paradigma einer Risiko-Stratifizierung für intermediäres Risiko gemäss SCORE2/-OP unter Verwendung der Computertomographie als primärer Test bei gesunden Personen ist aufgrund der wissenschaftlichen Daten und den 7 Hauptargumenten im Diskussionsteil offensichtlich nicht sinnvoll.

Die Karotis-Atheromatose, gemessen mit dem cTPA Test sollte als primäre Untersuchungsmethode favorisiert und breit implementiert werden. Bei unklaren Situationen kann die Computertomographie allenfalls als ergänzender Test eingesetzt werden.

Damit lassen sich massive Kosten bei der Erfassung der prognostisch relevanten Atherosklerose einsparen und die diagnostische Bestrahlung der Bevölkerung (auch mit dem Risiko der Überdiagnostik wegen Inzidentaliomen) auf ein notwendiges Minimum beschränken.

Der cTPA Test gestattet, bereits nach rund 3 Monaten präventiver Intervention den Effekt der getroffenen Massnahmen bis hin zu Longevity- und Verjüngungsangeboten auf die biologischen Effekte einer Atherosklerose zu überprüfen [27].

Literaturnachweise

[1] AGLA, “SCORE2-/OP Calculator.” Accessed: Oct. 16, 2025. [Online]. Available: https://agla.ch/de/rechner-und-tools/esc-score2-rechner

[2] M. Romanens *et al.*, “Prediction of cardiovascular events with traditional risk equations and total plaque area of carotid atherosclerosis,” *Prev Med (Baltim)*, vol. 147, p. 106525, 2021, doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106525.

[3] M. J. Budoff *et al.*, “When Does a Calcium Score Equates to Secondary Prevention?: Insights From the Multinational CONFIRM Registry,” *JACC Cardiovasc Imaging*, May 2023, doi: 10.1016/J.JCMG.2023.03.008.

[4] M. Romanens *et al.*, “Improvement of cardiovascular risk prediction: time to review current knowledge, debates, and fundamentals on how to assess test characteristics.,” *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*, vol. 17, no. 1, pp. 18–23, 2010.

[5] M. Romanens, A. Adams, T. Szucs, N. Arenja, M. Wenger, and I. Sudano, “Diagnostic and therapeutic differences in cardiovascular risk assessment using SCORE2/-OP, carotid plaques and coronary calcifications ,” 2025. Accessed: Oct. 17, 2025. [Online]. Available: https://docfind.ch/VarifoSGK2025.pdf

[6] E. F. Gudmundsson *et al.*, “Carotid plaque is strongly associated with coronary artery calcium and predicts incident coronary heart disease in a population-based cohort,” *Atherosclerosis*, vol. 346, pp. 117–123, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.018.

[7] L. Fernandez-Friera *et al.*, “Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study,” *Circulation*, vol. 131, no. 24, pp. 2104–2113, 2015.

[8] H. Tada *et al.*, “Triple Assessments of Atherosclerosis in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia,” *JACC: Asia*, Jul. 2025, doi: 10.1016/J.JACASI.2025.04.011.

[9] A. Mehta *et al.*, “Association of Carotid Artery Plaque with Cardiovascular Events and Incident Coronary Artery Calcium in Individuals with Absent Coronary Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA),” *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 14, no. 4, p. CIRCIMAGING120011701, Apr. 2021, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011701.

[10] K. Krasieva, G. Tzimas, and D. Nanchen, “[Cardiovascular risk evaluation using the coronary artery calcium score].,” *Rev Med Suisse*, vol. 20, no. 864, pp. 500–504, 2024, doi: 10.53738/REVMED.2024.20.864.500.

[11] P. Greenland, L. LaBree, S. P. Azen, T. M. Doherty, and R. C. Detrano, “Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals,” *JAMA*, vol. 291, no. 2, pp. 210–215, Jan. 2004, doi: 10.1001/jama.291.2.210.

[12] A. D. Gepner *et al.*, “A Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA),” *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 8, no. 1, pp. 1–8, 2015, doi: 10.1016/j.ajo.2009.07.014.Aqueous.

[13] U. Baber *et al.*, “Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: The

bioimage study," *J Am Coll Cardiol*, vol. 65, no. 11, pp. 1065–1074, 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.017.

[14] M. Romanens, I. Sudano, A. Adams, and E. A. Schober, "Sonographic assessment of carotid atherosclerosis: preferred risk indicator for future cardiovascular events?," *Swiss Med Wkly*, vol. 149, p. w20142, 2019.

[15] M. Romanens, A. Adams, and I. Sudano, "Carotid plaque progression and regression: an observational long-term study on atherosclerosis management," Jun. 2024. Accessed: Oct. 18, 2025. [Online]. Available: https://docfind.ch/SGK2024.pdf

[16] J. D. Spence, M. Eliasziw, M. Dicicco, D. G. Hackam, R. Galil, and T. Lohmann, "Carotid Plaque Area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy," *Stroke*, vol. 33, no. 12, pp. 2916–2922, 2002, doi: 10.1161/01.STR.0000042207.16156.B9.

[17] J. D. Spence and D. G. Hackam, "Treating Arteries Instead of Risk Factors," *Stroke*, vol. 41, no. 6, pp. 1193–1199, Jun. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.577973.

[18] G. Mendieta *et al.*, "Determinants of Progression and Regression of Subclinical Atherosclerosis Over 6 Years," *J Am Coll Cardiol*, vol. 82, no. 22, pp. 2069–2083, 2023, doi: 10.1016/J.JACC.2023.09.814.

[19] V. Fuster *et al.*, "Influence of Subclinical Atherosclerosis Burden and Progression on Mortality," *J Am Coll Cardiol*, vol. 84, no. 15, pp. 1391–1403, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.045.

[20] J.-I. Park *et al.*, "Contributing factors to the short-term progression of carotid plaque and its relation to cardiovascular outcomes," *J Clin Lipidol*, Apr. 2025, doi: 10.1016/j.jacl.2025.04.191.

[21] J. D. Spence and D. G. Hackam, "Treating Arteries Instead of Risk Factors," *Stroke*, vol. 41, no. 6, pp. 1193–1199, Jun. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.577973.

[22] M. I. Lassenius, I. Toppila, S. Bergius, J. Perttilä, K. E. J. Airaksinen, and M. Pietilä, "Cardiovascular event rates increase after each recurrence and associate with poor statin adherence," *Eur J Prev Cardiol*, vol. 28, no. 8, pp. 884–892, Aug. 2021, doi: 10.1177/2047487320904334.

[23] A. Mehta *et al.*, "Association of Carotid Artery Plaque with Cardiovascular Events and Incident Coronary Artery Calcium in Individuals with Absent Coronary Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)," *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 14, no. 4, p. CIRCIMAGING120011701, Apr. 2021, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011701.

[24] R. Erbel *et al.*, "Diagnostic cardiac CT for the improvement of cardiovascular event prediction," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 120, no. 3, pp. 25–32, Jan. 2023, doi: 10.3238/arztebl.m2022.0360.

[25] M. Romanens, A. Adams, W. Bojara, S. Balint, and W. Warmuth, "Cost-effectiveness analysis of statins in primary care: results from the Arteris cohort study," *Swiss Med Wkly*, vol. 151, no. 1516, 2021, doi: 10.4414/smw.2021.20498.

[26] R. Puri *et al.*, "Impact of Statins on Serial Coronary Calcification During Atheroma Progression and Regression," *J Am Coll Cardiol*, vol. 65, no. 13, pp. 1273–1282, 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.036.

[27] Bischof Heike, "SCHWERPUNKT WELLBEING & LONGEVITY 2," Sep. 2025. Accessed: Oct. 18, 2025. [Online]. Available: https://docfind.ch/UnsereGeneBischofStudieNZZAS28092025.pdf