

Kardiologie
<https://doi.org/10.1007/s12181-023-00631-2>
Angenommen: 11. Juli 2023

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2023



Atherosklerotische Veränderungen als Teil eines natürlichen Alterungsprozesses?

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) zum Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2023 „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“

Bernhard Rauch^{1,2} · Jana Boer^{3,4,5} · Frank Edelmann^{6,7} · Stephan Gielen⁸ · Manju Guha⁹ · Harry Hahmann¹⁰ · Ulrich Laufs¹¹ · Nikolaus Marx¹² · Renate Schnabel^{13,14} · Christiane Tiefenbacher¹⁵

¹Stiftung Institut für Herzinfarktforschung, IHF, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland; ²Zentrum für Ambulante Rehabilitation (ZAR) Trier, ZAR Trier GmbH, Trier, Deutschland; ³Kardiologische Praxis, Erfurt, Deutschland; ⁴Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Bundesverband niedergelassener Kardiologen (BNK e.V.), München, Deutschland; ⁶Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin, Deutschland; ⁷Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung e.V., Standort Berlin, Berlin, Deutschland; ⁸Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Lippe GmbH, Detmold, Deutschland; ⁹Reha-Klinik am Sendesaal, Bremen, Deutschland; ¹⁰Kardiologie, Oberschwabenklinik-Bodensee, Isny, Deutschland; ¹¹Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ¹²Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland; ¹³Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹⁴Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung e.V., Standort Hamburg/Kiel/Lübeck, Hamburg/Kiel/Lübeck, Deutschland; ¹⁵Klinik für Innere Medizin I, Kardiologie/Angiologie/Pneumologie, Marienhospital Wesel, Wesel, Deutschland

Zusammenfassung

Von Vertretern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurde kürzlich ein aktualisierter Leitfaden zur „Medikamentösen Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ veröffentlicht, der kontrovers diskutiert wird. Im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin (KKK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und des Bundesverbands Niedergelassener Kardiologen (BNK) sowie unter Mitarbeit von Vertretern der präventiven Kardiologie (Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen, DGPR) erfolgt daher eine kritische Stellungnahme mit Ausblicken zur nachhaltigen Verbesserung der kardiovaskulären Prävention.

Schlüsselwörter

Dyslipidämien · Lipidtherapie · Arteriosklerose · Akutes Koronarsyndrom · Chronisches Koronarsyndrom

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.

Literaturverwaltung

Maurizio Grilli, M.L.I.S., „Professional Information Biomedicine and Health Professions“, Karlsruhe



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

„Zu den Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko gehören auch Patienten mit morphologisch nachgewiesener Atherosklerose, die asymptomatisch sind oder bei denen ein Zusammenhang zwischen den atherosklerotischen Gefäßveränderungen und ihrer

Symptomatik nicht plausibel ist (beispielsweise Patienten mit atypischen Brustschmerzen, kardialen Stenosen <50% und fehlendem Nachweis einer Ischämie). Da atherosklerotische Veränderungen Teil des natürlichen Alterungsprozesses sind, können morphologisch

nachgewiesene Veränderungen nicht per se als krankhaft betrachtet werden, sondern stellen vielmehr einen Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung dar ...“ [1]

Dieses Zitat aus dem aktuellen Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ [1] entspricht nicht der aktuellen Datenlage zur Pathophysiologie und Klinik der Atherosklerose als schwerwiegende chronische Erkrankung und der sich daraus ergebenden therapeutischen Maßnahmen. Insbesondere betrifft dies auch die Bedeutung des LDL-Cholesterins als kausale und gut behandelbare Ursache der Erkrankung.

Nach den Daten des Statistischen Bundesamts lagen in Deutschland die „Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems“ im Jahr 2021 mit 33,3% von insgesamt 1.023.687 Todesfällen unverändert an erster Stelle, und dies mit deutlichem Abstand vor den „bösartigen Neubildungen“ [2]. Den Hauptanteil übernimmt hierbei die **Atherosklerose als systemische Gefäßerkrankung** mit spezifischen Folgeerkrankungen wie dem akuten Koronarsyndrom (ACS), der chronischen ischämischen Myokardinsuffizienz, dem plötzlichen Herztod, dem ischämischen zerebralen Insult und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [2–4]. Neben diesen medizinischen Folgen sind auch die sozioökonomischen Konsequenzen erheblich und spielen zudem eine eigene prognostische Rolle [5–7].

Gleichzeitig zeigt sich in Deutschland aber auch ein günstiger Trend mit einer Abnahme der KHK-Sterblichkeit von 167.681

Todesfällen im Jahr 2000 auf 121.462 Todesfälle im Jahr 2020. Ebenso hat sich die Herzinfarktsterblichkeit im gleichen Zeitraum von 67.282 auf 44.529 reduziert [8].

Diese erfreuliche Entwicklung ist bei Patienten nach ACS unter anderem durch die konsequente Anwendung folgender therapeutischer Maßnahmen bedingt [9]:

- der akuten Revaskularisierung,
- der dualen Plättchenaggregationshemmung,
- der medikamentösen Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorenblocker),
- der Einführung der Statine zur Senkung des LDL-Cholesterins.

Die klinischen Erfolge dieser Therapiekonzepte – zu denen auch individuell angepasste Lebensstiländerungen und strukturierte Rehabilitationsmaßnahmen gehören [10, 11] – beruhen auf einer an Ursachen orientierten, medizinischen Wissenschaft, nach deren Erkenntnissen das Krankheitsbild „Atherosklerose“ nicht als „normaler Alterungsprozess“ fehlgedeutet [1], sondern vielmehr als schwerwiegende Systemerkrankung mit hohem Risiko einer vorzeitigen Behinderung und eines vorzeitigen Todes verstanden werden muss [12–22].

Zur Verdeutlichung dienen folgende **Fakten**:

1. Als Systemerkrankung betrifft die Atherosklerose – je nach individueller Risikokonstellation und in unterschiedlichem Ausmaß – alle arteriellen Gefäßbereiche.
2. Die Pathophysiologie der Atherosklerose ist komplex und schließt neben der Störung der Endothelfunktion und Ablagerung atherogener Lipide in der Gefäßwand unter anderem auch proinflammatorische und immunologische Prozesse mit ein [12–23].
3. Die Atherosklerose betrifft nicht allein die „älteren Erwachsenen“. Vielmehr beginnen die pathophysiologischen Prozesse und Veränderungen oft bereits im Jugendalter [24, 25]. Auch Frauen jüngeren bis mittleren Alters sind zunehmend betroffen [26, 27].
4. Die subjektive Symptomatik der Atherosklerose wie die KHK-typische „Angina pectoris“ korreliert häufig weder

mit dem Schweregrad noch mit dem aktuellen, individuellen Risiko der Erkrankung. Von besonderer Bedeutung sind der „plötzliche Herztod“ als Folge einer Plaqueruptur sowie die sich langsam entwickelnde, chronisch diffuse KHK mit zunehmender ischämischer Herzinsuffizienz.

Vor dem Hintergrund dieser Kenntnisse ergeben sich folgende **Konsequenzen**:

1. Die bisherige dichotome Einteilung der präventiv-therapeutischen Maßnahmen in eine sog. „Primär-“ und eine „Sekundärprävention“ – definiert als Prävention vor und nach einem kardiovaskulären Ereignis – ist überholt [11]. Das kardiovaskuläre Risiko stellt vielmehr eine kontinuierliche Größe dar.
2. Aufgrund der klinischen und sozioökonomischen Folgen der Atherosklerose ist es unausweichlich, das gesamte Spektrum präventiver Maßnahmen deutlich früher zu beginnen und konsequenter umzusetzen als bisher, beispielsweise in Form von Screeninguntersuchungen und als verpflichtender Gesundheitsunterricht in der Schule. Es muss verstanden werden, dass ein kontinuierlicher, über Jahrzehnte andauernder Krankheitsprozess mit dem gesamten klinischen Spektrum von „fehlender Klinik“ oder „untypischer Symptomatik“ bis hin zum unerwarteten plötzlichen Herztod oder einer schweren einschränken der Herzinsuffizienz mit zahlreichen kostenträchtigen Eingriffen und mit erheblichen persönlichen, aber auch allgemeinen sozioökonomischen Folgen begleitet ist. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass sich in aktuellen Modellrechnungen eine Statin-Therapie bei jungen Erwachsenen mit LDL-Cholesterinwerten ≥ 130 mg/dl bereits als „deutlich“ kosteneffektiv erwiesen hat [28].
3. Prospektive klinische Studien zur Wirksamkeit präventiver und therapeutischer Maßnahmen bedürfen eines der Krankheitsdynamik angepassten Protokolls mit langen Beobachtungsperioden. Populationsbezogene Register wie der Deutsche Herzbericht sollen deshalb weiterhin fest etabliert und

Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting-enzyme inhibitor
ACS	Acute coronary syndrome
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
CMP	Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
FU	Follow-up
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low density lipoprotein
STEMI	ST-elevation myocardial infarction

konsequent gepflegt und ausgewertet werden.

- 4. Personen mit hohem Langzeitrisiko sollen rechtzeitig identifiziert werden, damit frühzeitig ein angemessener individueller Schutz angeboten werden kann [3].

Der aktuelle Leitfaden der AkdÄ [1] stellt sich den hier kurz geschilderten Fakten und der sich daraus ergebenden Problematik nicht. Dies soll an folgenden Beispielen erläutert werden:

- **Ursachen und Pathophysiologie der Atherosklerose** sowie deren Zusammenhänge mit dem großen Spektrum von Symptomatik und klinischen Erscheinungsbildern werden trotz umfangreich zur Verfügung stehender Erkenntnisse ignoriert [9, 12–22]. Kenntnisse der Ursachen und Pathophysiologie von Erkrankungen sind jedoch zwingende Voraussetzungen für die Entwicklung und klinische Anwendung wirksamer therapeutischer Maßnahmen.
- **LDL-Cholesterin als „Surrogatparameter“?** Nach Meinung der Autoren der AkdÄ ist die „Senkung von Blutfetten kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern ein Surrogatparameter“ [1]. Unter Berücksichtigung der zweifelsfrei nachgewiesenen Kausalität zwischen erhöhtem LDL-Cholesterin und der Entstehung einer Atherosklerose ist die (medizinisch kontrollierte) Senkung des LDL-Cholesterins jedoch ein zentraler, klinisch relevanter Endpunkt. Der kausale Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und der Entstehung einer Atherosklerose ist pathophysiologisch, genetisch und epidemiologisch gesichert, und die isolierte Erhöhung des LDL-Cholesterins, wie bei der „familiären Hypercholesterinämie“, führt zu schwerster Atherosklerose und unbehandelt zum vorzeitigen Tod [15–18, 20, 23]. Umgekehrt ist es nicht nur nachgewiesen, sondern inzwischen auch weitläufig bekannt, dass die Delipidierung von Plaques zu deren Stabilisierung und damit zur Senkung des Risikos einer Plaqueruptur mit konsekutivem Myokardinfarkt oder plötzlichem Herztod führt und damit

ein zentrales Therapieprinzip darstellt [17, 20].

- **Patienten mit Herzinsuffizienz:** Die Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen ist mit einer signifikanten Reduktion von Herzinfarkten assoziiert. Allein hierdurch wird das Risiko einer ischämischen Herzinsuffizienz gesenkt. Bei einer kombinierten Re-Evaluation der „CORONA“- (Anteil ischämische Kardiomyopathie: 100 %) sowie der „GISSI-HF“-Studie (Anteil ischämische Kardiomyopathie: 44,9 %) zeigte sich in der „gepoolten“ Patientengruppe mit ischämischer Kardiomyopathie unter der Therapie mit Rosuvastatin eine signifikante Reduktion der ACS-Rate [29]. Nach den Ergebnissen einer aktuellen Metaanalyse unter Einschluss von 88.100 Patienten mit Herzinsuffizienz war die Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen nach einem mittleren FU von 36 Monaten auch unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität assoziiert [30]. Demgegenüber hatte die Gabe von Alirocumab bei Patienten nach ACS und Herzinsuffizienz in der Anamnese keinen prognostischen Effekt, ein Ergebnis, welches der weiteren Evaluation bedarf [31].
- **Dauer der cholesterinsenkenden Therapie und Subgruppen:** Vor dem Hintergrund der geschilderten Pathophysiologie der Atherosklerose ist die therapeutische Senkung des LDL-Cholesterins auf Langfristigkeit angelegt. Dementsprechend sind auch bei klinischen Studien Langzeitbeobachtungen von hoher Bedeutung. Auf der anderen Seite bedürfen Subgruppen der besonderen Berücksichtigung und einer individuell angepassten medizinischen Betreuung. Hierzu zählen insbesondere auch Patientinnen im gebärfähigen Alter, bei denen die cholesterinsenkende Therapie bei Kinderwunsch ggf. unterbrochen werden muss [27]. Nicht zuletzt begründet unser Wissen über die Pathophysiologie der Atherosklerose und deren Folgen auch bei hochbetagten Patienten (85 und älter) den Neustart einer Therapie zur

Senkung des LDL-Cholesterins, um auf diese Weise den Verlauf einer KHK zu stabilisieren.

Zusammenfassende Bewertung

Aus Sicht der DGK kommt es beim aktuellen Leitfaden der AkdÄ zur „*medikamentösen Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse*“ durch die mangelnde Berücksichtigung bekannter pathophysiologischer Zusammenhänge sowie klinischer Erfahrungen und Kenntnisse zu gravierenden Fehlinterpretationen.

Es ist zu hoffen, dass die durch unsere Stellungnahme entfachte Diskussion zum besseren Schutz betroffener Patienten und zu einer konsequenten Prävention und Therapie der „Volkserkrankung“ Atherosklerose auf medizinischer ebenso wie auf gesellschaftlicher Ebene beiträgt.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Bernhard Rauch

Stiftung Institut für Herzinfarktforschung, IHF
Bremerstr. 79, 67063 Ludwigshafen am Rhein,
Deutschland
Rauch.B@t-online.de

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2023) Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf. Zugriffen: 01.07.2023
2. Statistisches Bundesamt (2022) Anzahl der Todesfälle nach den häufigsten Todesursachen in Deutschland in den Jahren 2019 bis 2021. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/>

158441/umfrage/anzahl-der-todesfaelle-nach-todesursachen/. Zugriffen: 01.07.2023

3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al (2020) Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 141(9):e139–e596
4. Espinola-Klein C, Vosseler M, Abegunewardene N, Himmrich L, Schlosser A, Schuster CJ (2019) Peripheral arterial occlusive disease as predictor of high atherosclerotic burden. *Herz* 44(1):40–44
5. Reibis R, Salzwedel A, Abreu A, Corra U, Davos C, Doehner W et al (2019) The importance of return to work: how to achieve optimal reintegration in ACS patients. *Eur J Prev Cardiol* 26(13):1358–1369
6. Salzwedel A, Koran J, Langheim E, Schlitt A, Nothroff J, Bongarth C et al (2020) Patient-reported outcomes predict return to work and health-related quality of life six months after cardiac rehabilitation: Results from a German multi-centre registry (OutCaRe). *PLoS ONE* 15(5):e232752
7. Anand VV, Zhe ELC, Chin YH, Goh RSJ, Lin C, Kueh MTW et al (2023) Socioeconomic deprivation and prognostic outcomes in acute coronary syndrome: a meta-analysis using multidimensional socioeconomic status indices. *Int J Cardiol* 383:140–150
8. Deutsche Herzstiftung (2022) Deutscher Herzbericht 2021. <https://herzstiftung.de/system/files/2022-09/DHB21-Herzbericht-2021.pdf>. Zugriffen: 01.07.2023
9. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C et al (2017) Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J* 38(41):3056–3065
10. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M et al (2020) Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the cardiac rehabilitation outcome study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol* 27(16):1756–1774
11. Gielen S, Rauch B, Schwaab B (2022) Kardiovaskuläre Rehabilitation. In: Marx N, Erdmann E (Hrsg) *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Springer, Berlin, Heidelberg
12. Hoogeveen RC, Ballantyne CM (2021) Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein(a), and inflammation. *Clin Chem* 67(1):143–153
13. Haghighi A, Zimmermann F, Schumann P, Jasina A, Roessler J, Schmidt D et al (2022) Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *Eur Heart J* 43(6):518–533
14. Fan J, Watanabe T (2022) Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol Int* 72(3):151–160
15. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL et al (2000) The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Copas E et al (Hrsg) *Endotext*
16. Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR (2016) Atherosclerosis: successes, surprises, and future challenges. *Circ Res* 118(4):531–534
17. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al (2017) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from

Atherosclerotic changes as part of a natural aging process? Statement of the German Cardiac Society (DGK) on the guidelines of the Pharmaceutical Committee of the German Medical Profession (AkdÄ) 2023 on medicinal lowering of cholesterol for prevention of cardiovascular events

Representatives of the Pharmaceutical Committee of the German Medical Profession (AkdÄ) recently published updated guidelines on the medicinal lowering of cholesterol for prevention of cardiovascular events, which are controversially discussed. On behalf of the Committee for Clinical Cardiovascular Medicine (KKK) of the German Cardiac Society (DGK), the National Association of Cardiologists in Private Practice (BNK) and in cooperation with representatives of preventive cardiology (German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiovascular Diseases, DGPR) a critical statement is presented that gives a perspective on sustainable improvement of cardiovascular prevention.

Keywords

Dyslipidemia · Lipid-lowering therapy · Atherosclerosis · Acute coronary syndrome · Chronic coronary syndrome

- the European Atherosclerosis Society consensus panel. *Eur Heart J* 38(32):2459–2472
18. Naylor M, Brown KJ, Vasan RS (2021) The molecular basis of predicting atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Circ Res* 128(2):287–303
19. Lechner K, McKenzie AL, Krankel N, Von Schacky C, Worm N, Nixdorff U et al (2020) High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 18(4):176–185
20. Tomaniak M, Katagiri Y, Modolo R, de Silva R, Khamis RY, Bourantas CV et al (2020) Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *Eur Heart J* 41(31):2997–3004
21. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Paschalioti C, Galiatsatos N et al (2021) Inflammation in coronary microvascular dysfunction. *Int J Mol Sci* 22(24):13471. <https://doi.org/10.3390/ijms222413471>
22. Seidah NG, Garçon D (2022) Expanding biology of PCSK9: roles in atherosclerosis and beyond. *Curr Atheroscler Rep* 24(10):821–830
23. Jensen HK (2002) The molecular genetic basis and diagnosis of familial hypercholesterolemia in Denmark. *Dan Med Bull* 49(4):318–345
24. Libby P (2021) The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 592(7855):524–533
25. Burlutskaya AV, Tril VE, Polischuk LV, Pokrovskii VM (2021) Dyslipidemia in pediatrician's practice. *Rev Cardiovasc Med* 22(3):817–834
26. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A et al (2019) Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 139(8):1047–1056
27. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M et al (2018) 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 39(34):3165–3241
28. Kohli-Lynch CN, Bellows BK, Zhang Y, Spring B, Kazi DS, Pletcher MJ et al (2021) Cost-effectiveness of lipid-lowering treatments in young adults. *J Am Coll Cardiol* 78(20):1954–1964
29. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J et al (2015) Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 17(4):434–441
30. Bielecka-Dabrowa A, Bytyci I, Von Haehling S, Anker S, Jozwiak J, Rysz J et al (2019) Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 18(1):188
31. White HD, Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE et al (2022) Alirocumab after acute coronary syndrome in patients with a history of heart failure. *Eur Heart J* 43(16):1554–1565