

Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:958–962
<https://doi.org/10.1007/s00103-022-03559-2>
Online publiziert: 1. Juli 2022
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
von Springer Nature 2022



Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts

Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG

revidierte Fassung vom 29.04.2022, veröffentlicht und in Kraft getreten am 03.06.2022, ersetzt die Fassung vom 25.11.2016

I. Vorwort

Am 1. Februar 2010 ist in Deutschland das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) in Kraft getreten. Die Aufgabe, Richtlinien im gesetzlichen Rahmen (§ 23 GenDG) für verschiedene Teilbereiche des GenDG zu erarbeiten, wurde der beim Robert Koch-Institut (RKI) eingerichteten Gendiagnostik-Kommission (GEKO) übertragen. Die GEKO ist aus 13 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Medizin und Biologie, 2 Sachverständigen aus den Fachrichtungen Ethik und Recht sowie 3 Vertretern der für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten, der Verbraucherinnen und Verbraucher und der Selbsthilfe behinderter Menschen auf Bundesebene maßgeblichen Organisationen zusammengesetzt.

Die GEKO hat unter anderem den gesetzlichen Auftrag, in Bezug auf den allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft

und Technik eine Richtlinie für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung zu erstellen (§ 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG).

II. Einleitung

Pharmakogenetik beschäftigt sich mit dem Einfluss genetischer Eigenschaften auf die Pharmakodynamik (Wirkqualität und -stärke), die Pharmakokinetik (Geschwindigkeit der Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung) von Arzneimitteln sowie auf das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Bei entsprechender Bedeutung der pharmakogenetischen Eigenschaften kann oder muss eine Arzneimitteltherapie durch spezifische Auswahl von Arzneimitteln oder durch Dosisanpassung individuell angepasst werden. Damit soll eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und -wirksamkeit erreicht werden.

Die Beurteilung der Bedeutung pharmakogenetischer Eigenschaften basiert auf allgemeinen, nach dem derzeitigen und allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik international konsentierten Erkenntnissen über ihren Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels und berücksichtigt auch die klinische Validität und den klinischen Nutzen.

Erste, auf einem wissenschaftlichen Konsens beruhende internationale Leitlinien für die Beurteilung pharmakogenetischer Eigenschaften wurden vom Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [1] des Pharmacogenomics Knowledge Base [2–4] und der Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) [5] entwickelt [6, 7]. Diese Leitlinien sind als Hilfe für Therapieentscheidungen vorgesehen, wenn bereits ein pharmakogenetischer Befund vorliegt.

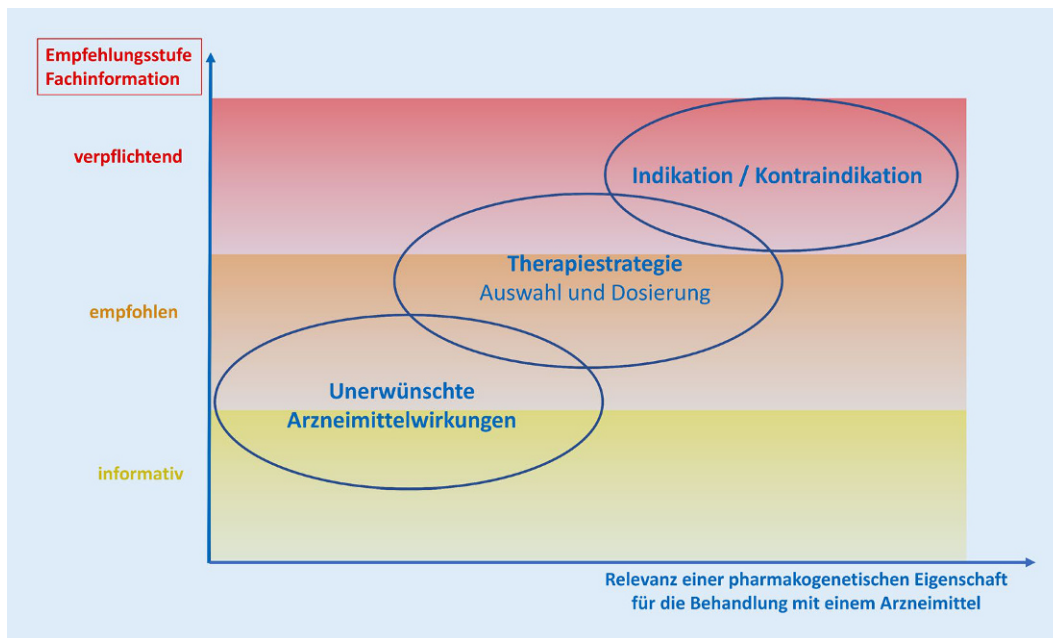


Abb. 1 ◀ Empfehlungsstufen entsprechend der Fachinformationen

III. Anwendungsbereich und Zweck der Richtlinie

Diese Richtlinie betrifft ausschließlich genetische Eigenschaften gemäß § 3 Nr. 4 GenDG, die ererbte oder während der Befruchtung oder bis zur Geburt erworbene, vom Menschen stammende Erbinformationen sind, in Hinblick auf die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung.

Somatische genetische Veränderungen sind vom Regelungsbereich des GenDG nicht erfasst und daher nicht Gegenstand dieser Richtlinie. Der in der Tumordiagnostik gebräuchliche Begriff „Companion Diagnostics“, der somatische und konstitutionelle genetische Varianten erfasst, wird in dieser Richtlinie zur Vermeidung von Missverständnissen nicht verwendet.

Die Richtlinie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte, die eine genetische Untersuchung mit dem Zweck der Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der individuellen Arzneimitteltherapie vornehmen. Diese schließt auch eine Ursachenabklärung bei Verdacht einer vorhandenen unerwünschten Arzneimittelwirkung oder nicht ausreichendem Ansprechen ein.

Diese Richtlinie dient nicht der Nutzenbewertung im Sinne einer leistungsrechtlichen Bewertung genetischer Diagnostik zum Zweck des Nachweises pharmakogenetischer Eigenschaften.

Maßstab für die leistungsrechtliche Beurteilung der Notwendigkeit einer gendiagnostischen Untersuchung ist die amtliche Fachinformation der betroffenen Arzneimittel nach § 11a AMG.

Voraussetzung für die Durchführung einer pharmakogenetischen Untersuchung ist in jedem Fall, dass die betroffene Person nach § 9 GenDG und unter Berücksichtigung der entsprechenden Richtlinie der GEKO [8] aufgeklärt ist und nach § 8 Abs. 1 GenDG eingewilligt hat.

Vorgeburtliche pharmakogenetische Untersuchungen setzen voraus, dass eine Behandlung des Embryos oder Fötus mit einem Arzneimittel vorgesehen ist, dessen Wirkung durch bestimmte genetische Eigenschaften beeinflusst wird (§ 15 Abs. 1 GenDG).

IV. Pharmakogenetische Untersuchungen im Sinne dieser Richtlinie

Der in dieser Richtlinie verwendete Begriff „pharmakogenetische Untersuchung“ bezieht sich ausschließlich auf die Abklärung, ob genetische Eigenschaften im Sinne des § 3 Nr. 4 GenDG vorliegen, die die Wirkung eines oder mehrerer Arzneimittel in unterschiedlichem Maße beeinflussen können. Pharmakogenetische Untersuchungen stellen im Sinne des Gesetzes diagnostische genetische Unter-

suchungen dar (§ 3 Nr. 7c GenDG). Sie dienen dazu, die Variabilität von Arzneimittelwirkungen bei bereits erfolgter Anwendung besser zu verstehen bzw. die individuelle Wirksamkeit und Sicherheit oder Dosierung vor der Anwendung einzuschätzen.

V. Anforderungen

Voraussetzung für eine pharmakogenetische Untersuchung im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie ist die begründete Annahme, dass die entsprechende genetische Eigenschaft eine Bedeutung für die Indikation, für die individuelle Sicherheit und Wirksamkeit oder für die Dosierung des Arzneimittels hat. Die begründete Annahme kann z. B. aus Angaben in der Fachinformation hervorgehen. Sie setzt das Vorhandensein entsprechender wissenschaftlicher bzw. klinischer Evidenz voraus, aus der die Assoziation der genetischen Eigenschaft mit der Arzneimittelwirksamkeit oder mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung hervorgeht. Diese Evidenz – insbesondere, wenn diese aus Daten der klinischen Arzneimittelentwicklung oder aus klinischen Studien gewonnen wurde – trägt zu regulatorischen Entscheidungen, die Untersuchung einer pharmakogenetischen Eigenschaft als Voraussetzung für die In-

dikationsstellung einer Therapie anzusehen, bei.

Für die betroffene Person können ihre pharmakogenetischen Eigenschaften in unterschiedlicher Weise relevant für die Behandlung mit einem Arzneimittel sein¹ (siehe **Abb. 1**):

1. Indikation oder Kontraindikation gemäß der Arzneimittelzulassung,
2. Therapiestrategie (Auswahl und Dosierung eines Arzneimittels),
3. Ursachenabklärung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Verlauf der Arzneimittelanwendung.

Die Notwendigkeit einer Vornahme der pharmakogenetischen Untersuchung ist in den Fachinformationen festgelegt. Entsprechend der vorhandenen Evidenz werden folgende Stufen unterschieden [9] (siehe **Abb. 1**):

- verpflichtend, d. h. die pharmakogenetische Untersuchung muss aufgrund der vorhandenen Evidenz vorgenommen werden,
- empfohlen, d. h. die pharmakogenetische Untersuchung kann oder soll erfolgen, wenn sich daraus eine Verbesserung der Wirksamkeit des Arzneimittels ergibt oder eine Behandlung überwacht werden muss,
- informativ, d. h. im Einzelfall kann die pharmakogenetische Untersuchung auch auf Basis einer vorläufigen Evidenz sinnvoll sein.

In Folge neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und Studien nach Markteinführung eines Arzneimittels kann sich die Beurteilung der Bedeutung einer pharmakogenetischen Eigenschaft für dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit ändern [10]. Pharmakogenetische Eigenschaften können somit an Bedeutung gewinnen bzw. verlieren – beides führt gegebenenfalls zur Änderung bestehender Leitlinien sowie der, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) evaluierten [9] und in den Produktinformationen enthaltenen Hinweise.

V.1 Indikation oder Kontraindikation gemäß der Arzneimittelzulassung

Wenn eine pharmakogenetische Untersuchung für die Indikationsstellung vor Beginn der Therapie vorgenommen werden muss, so dient die Bestimmung der pharmakogenetischen Eigenschaft gleichzeitig zur Abgrenzung zum *Off-Label*-Gebrauch bzw. der Kontraindikation für die Therapie. Beispiele, in denen die Therapie für bestimmte pharmakogenetische Merkmalsträger indiziert ist oder eine Kontraindikation darstellt, sind im Folgenden genannt:

- Siponimod – Kontraindikation für homozygote Träger der *CYP2C9*3* Allelkombination (*CYP2C9*3/*3* Genotyp, langsame Metabolisierer).²
- Fluoropyrimidine (5-FU, Capecitabine und weitere): Kontraindikation bei bekanntem Dihydropyrimidindehydrogenasemangel (aufgrund spezifischer Dihydropyrimidindehydrogenase-Varianten).³
- *HLA-B*57:01* vor dem Einleiten einer Therapie mit Abacavir bei HIV.⁴ Die Relevanz für die betroffene Person ergibt sich aus dem 48 %igen Risiko für ein Stevens-Johnson-Syndrom, einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktion der Haut [11].
- Entsprechend vorhandener Mutationen des *CFTR*-Gens kann die Therapie von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mittels Ivacaftor oder Kombinationsbehandlungen (Texacaftor/Ivacaftor oder Texacaftor/

Elexacaftor/Ivacaftor) erfolgen.⁵ Hier ist die genetische Eigenschaft sowohl krankheitsrelevant als auch mit der Indikation für die Therapie mit einem Arzneimittel assoziiert.

V.2 Therapiestrategie (Auswahl und Dosierung eines Arzneimittels)

Die im Folgenden genannten Beispiele betreffen pharmakogenetische Eigenschaften, die für die Therapiestaltung zwingend erforderlich sind oder empfohlen werden:

- Siponimod – 50 % Dosierung für heterozygote Träger der *CYP2C9*3* Allelkombination (*CYP2C9*2/*3* oder **1/*3* Genotyp).²
- Fluoropyrimidine (5-FU, Capecitabine und weitere): Reduktion der Initialdosis in Abhängigkeit vom Genotyp spezifischer Dihydropyrimidindehydrogenase-Varianten.³
- Das Phase-II-Enzym Thiopurin-S-methyltransferase (TPMT) ist in die Metabolisierung z. B. von Azathioprin und Mercaptopurin involviert. Diese Purinanaloga haben diverse Nebenwirkungen. Homozygote Träger der nicht aktiven TPMT-Variante (Nichtmetabolisierer) entwickeln bei normaler Dosierung einer Purinanaloga-Therapie regelhaft Leukopenien bis hin zur lebensbedrohlichen Panzytopenie. Die Messung der Enzymaktivität oder Genotypisierung der TPMT ermöglicht eine Anpassung der Dosis zur Vermeidung dieser Nebenwirkung. Jedoch können auch Arzneimittelwechselwirkungen eine TPMT-Hemmung bewirken. Da pharmakogenetische Untersuchungen nicht alle Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einer schweren Toxizität identifizieren können, sollte in jedem Fall eine engmaschige Überwachung betroffener Personen mittels Blutbildkontrolle erfolgen, um diese spezielle Nebenwirkung frühzeitig zu erkennen und somit die Sicherheit der

² Fachinformation der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), Stand vom 18.02.2022: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf (Zugegriffen: 22. April 2022).

³ Fachinformation der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), Stand vom 08.10.2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf (Zugegriffen: 22. April 2022).

⁴ Fachinformation der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), Stand vom 21.01.2022: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ziagen-epar-product-information_en.pdf (Zugegriffen: 22. April 2022).

⁵ Fachinformation der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), Stand vom 09.03.2022: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_en.pdf (Zugegriffen: 22. April 2022).

¹ Mehrfachzuordnungen sind möglich und ggf. entscheidet die höhere Kategorie.

Patientinnen und Patienten zu verbessern. Die EMA weist darauf hin, dass vor Therapiebeginn eine Phäno- oder Genotypisierung geeignet sein kann, einen potenziellen TPMT-Mangel festzustellen.⁶

- Ein weiteres Beispiel betrifft die genetischen Eigenschaften der Cytochrom P450 (CYP) Isoenzyme, die bei der Metabolisierung trizyklischer Antidepressiva eine Rolle spielen. Der verminderte Abbau von Amitriptylin aufgrund eines Polymorphismus im *CYP2D6*-Gen kann mit erheblichen, ggf. sogar lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen einhergehen. Umgekehrt sind *CYP2D6*-Gen-Duplikationen bekannt, die den Abbau von Amitriptylin beschleunigen und somit zu einem unzureichenden Ansprechen der Therapie führen können [12]. Unter der Verabreichung des Arzneimittels kann der genetisch bedingte verminderte oder beschleunigte Abbau indirekt durch eine Plasmakonzentrationsbestimmung erkannt werden, die Feststellung einer genetischen Variante durch eine pharmakogenetische Untersuchung könnte das Risiko einer Über- bzw. Unterdosierung von vornherein vermeiden.⁷
- Auch Varianten in Efflux- und insbesondere Aufnahmetransportern beeinflussen die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln und können in der Folge auch das Risiko unerwünschter Wirkungen betreffen. So weisen homozygote Träger spezifischer funktioneller Allele im organischen Anionentransporter OATP1B1 (*SLCO1B1* c.521T>C) ein 15-fach erhöhtes Myopathierisiko unter Verabreichung vom 80 mg Simvastatin auf [9]. Dies hat jedoch klinisch weniger Bedeutung, da einerseits das Phänomen rar und va-

riabel ist und auch Arzneimittelinteraktionen eine wichtige Rolle spielen [13]. Eine Genotypisierung vor Statin-Gabe erscheint somit kaum notwendig. Nur wenn die Information über das Vorliegen einer *SLCO1B1*-Variante bereits vorliegt, kann dies u. U. für die betroffene Person hilfreich sein. Die EMA hat dies zum Anlass genommen, in der Zulassung von Simvastatin-haltigen Arzneimitteln auf diese Assoziation und die Existenz von entsprechenden Genotypisierungstests hinzuweisen [9].

V.3 Ursachenabklärung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Verlauf der Arzneimittelanwendung

Hierzu zählen beispielsweise genetische Eigenschaften, die für die Pharmakokinetik eines Arzneimittels eine Rolle spielen, ohne dass sich aus der Kenntnis dieser pharmakogenetischen Eigenschaften bislang eine direkte Handlungsoption ergibt.

Valide Kenntnisse bestehen insbesondere im Hinblick auf die Beeinflussung der Plasmakonzentration von Arzneimitteln durch Enzyme des Arzneimittelstoffwechsels. Beispiele hierfür sind Arzneimittel, deren Kinetik zwar bei Vorliegen von Varianten in den Phase-I-Enzymen Cytochrom P450 (CYP) verändert werden, was aber keinen nennenswerten Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie hat.

Pharmakogenetisch bedingte Unterschiede im Metabolismus können bei manchen Arzneimitteln zu häufigen Therapieabbrüchen oder zu ungenügender Adhärenz der Patientinnen und Patienten aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Überdosierung führen. Da zahlreiche Arzneimittel aus der Gruppe der Wirkstoffe mit moderat eingestuftem pharmakogenetischen Effekten breit eingesetzt werden, ergibt sich auch hier ein großes Potenzial zur Therapieoptimierung. Die Feststellung dieser pharmakogenetischen Eigenschaften kann im Einzelfall zur Klärung unerwünschter Therapieverläufe beitragen.

VI. Begründung

Die Effizienz von pharmakologischen Wirkstoffen kann teilweise sehr stark schwanken und ist meist abhängig von nicht-erblichen Faktoren (Alter, Ernährungszustand, Erkrankungen, Komedikation etc.). Für den genetischen Anteil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen gibt es derzeit kaum Schätzungen. Die Einschätzung der klinischen Validität und des klinischen Nutzens pharmakogenetischer Untersuchungen basiert auf der jeweils bestmöglichen medizinischen Evidenz. Diese kann aus sorgfältig konzipierten, randomisierten klinischen Studien gewonnen werden, es können unter Umständen jedoch auch Belege mit einem niedrigeren Evidenzlevel (z. B. Beobachtungsstudien) für eine Beurteilung herangezogen werden [10, 14].

Die Bewertung pharmakogenetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit einem Arzneimittel ist Aufgabe der biomedizinischen Wissenschaft und auch der Zulassungsbehörden. Sie findet vermehrt im Rahmen der Zulassung neuer Wirkstoffe für eine individualisierte Medizin statt, indem bereits in den Zulassungsstudien nach pharmakogenetischen Eigenschaften stratifizierte Patientengruppen für eine angepasste Arzneimitteltherapie selektiert werden oder sogar nur für diese eine Zulassung des Arzneimittels erfolgt.

Außerdem erfolgen im Rahmen der Therapiebegleitdiagnostik ggf. (Neu-)Bewertungen pharmakogenetischer Eigenschaften, um die Variabilität von Arzneimittelwirkungen nach dem Inverseffekt bzw. die individuelle Wirksamkeit und Sicherheit oder Dosierung vorhersagen zu können.

Derzeit enthalten in Europa mehr als 70 Fachinformationen für Arzneimittel Warnhinweise oder informative Angaben zu pharmakogenetischen Eigenschaften.⁸

Dabei besteht rechtlich ein großer Unterschied, ob eine pharmakogenetische Untersuchung für die Indikationsstellung vor Beginn der Therapie durchgeführt werden muss oder ob sie therapie-

⁶ Fachinformation der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), Stand vom 14.01.2022: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xaluprine-epar-product-information_de.pdf (Zugegriffen: 22. April 2022).

⁷ Fachinformation der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), Stand vom 16.05.2017: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/saroten-article-30-referral-annex-iii_en.pdf (Zugegriffen: 22. April 2022).

⁸ siehe <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations> [Zugegriffen: 22. April 2022]

begleitend aufgrund einer individuellen Fragestellung oder im klinischen Interesse durchgeführt wird. Im ersten Fall liegt eine größere Verantwortung bei der Therapie-verschreibenden ärztlichen Person, weil die pharmakogenetische Untersuchung für die Abgrenzung zum *Off-Label*-Gebrauch bzw. Kontraindikation für die Therapie erfolgen muss.

Inkrafttreten

Diese Richtlinie wird nach Verabschiedung ihrer endgültigen Form durch die GEKO mit der Veröffentlichung auf der Homepage des RKI wirksam.

Literatur

1. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). <https://cpicpgx.org/>. Zugegriffen: 22. Apr. 2022
2. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM et al (2012) Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther* 92(4):414–417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>
3. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L et al (2021) An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther* 110(3):563–572. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>
4. Gong L, Whirl-Carrillo M, Klein TE (2021) PharmGKB, an Integrated Resource of Pharmacogenomic Knowledge *Curr Protoc* 1(8):e226–e226. <https://doi.org/10.1002/cpz1.226>
5. Dutch Pharmacogenetics Working Group. <http://www.pharmgkb.org/page/dpwg>. Zugegriffen: 22. Apr. 2022
6. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM et al (2014) Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab* 15(2):209–217. <https://doi.org/10.2174/1389200215666140130124910>
7. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A et al (2011) Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 89(5):662–673. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.34>
8. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL_Aufklaerung_med_Zwecke.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 22. Apr. 2022
9. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (2015) Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products (EMA/CHMP/281371/2013). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-key-aspects-use-pharmacogenomics-pharmacovigilance-medicinal-products_en.pdf. Zugegriffen: 22. Apr. 2022
10. European Medicines Agency (2018) Guideline on good pharmacogenomic practice (EMA/CHMP/718998/2016). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacogenomic-practice-first-version_en.pdf. Zugegriffen: 22. Apr. 2022
11. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al (2008) HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 358(6):568–579. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706135>
12. Hicks J, Sangkuhl K, Swen J et al (2017) Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther* 102(1):37–44. <https://doi.org/10.1002/cpt.597>
13. European Society of Cardiology (2021) ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2021-ESC-Guidelines-on-cardiovascular-disease-prevention-in-clinical-practice>. Zugegriffen: 22. Apr. 2022
14. Rawlins M (2008) De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet* 372(9656):2152–2161. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61930-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61930-3)