



**Künstliche Intelligenz,
Risikoeinschätzungen und Therapie-
Empfehlungen unter Berücksichtigung
der Europäischen Lipid-Richtlinien
vom 30. August 2019**

Einleitung

Die Europäischen Lipid-Richtlinien wurden im August 2019 publiziert ¹ und kontrastieren diametral mit den Empfehlungen des Swiss Medical Boards (SMB). Denn dort wird die Medizin mit den Modell-Annahmen der volkswirtschaftlich dominierten Gesundheitsökonomie von Prof. Felder als ineffizient gebrandmarkt, wie wir beispielhaft am Statinbericht des Swiss Medical Boards (SMB) ² eingehend analysiert haben ³⁻⁵. Die toxische Wirkung falscher Modell-Annahmen der Volkswirte, kristallisiert in Berichten des SMB und direkt unterstützt durch die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften SAMW (die regelmässig die Präsidenten des SMB in Personalunion zur SAMW stellen), hat weitreichende Konsequenzen für das ordentliche Funktionieren der Medizin, insbesondere auch auf die Rezeptierungsschwelle. Wo notwendige Therapien wegen angeblicher durch das SMB festgestellter volkswirtschaftlicher Mängel rationiert werden, wird die Patientensicherheit der Rationierung unterstellt. Doch das SMB legt nach: der erwähnte Bericht des Swiss Medical Boards stellt die Prävention als Verletzung der WZW-Regel dar und droht mit strafrechtlichen Konsequenzen. Dem Bund und den Kantonen sind allerdings wegen Rezepten für Statine im Primary Care keine Strafverfolgungen bekannt geworden, was wir vorsorglich abgeklärt haben. Nichtsdestotrotz haben sich rechtliche und ethische Diskurse aufgrund von Brandmarkungen, welche auf peinlichen Rechenfehler beruhen, derweil unwidersprochen durchgesetzt, obwohl selbst der Präsident der SAMW, Prof. Daniel Scheidegger, diese zugibt.

Gewisse ethische Institutionen in der Schweiz haben kritiklos volkswirtschaftliche Rationierungskonzepte, die die Wertlosigkeit der Menschen in der Schweiz belegen (wir kommen darauf zurück), völlig kritiklos übernommen und sich damit der volkswirtschaftlich diktierten Gesundheitsökonomie nicht nur unterworfen, sondern aus diesen falschen Annahmen weitreichende Konsequenzen zum Unwert des Lebens übernommen. Diese Art von ethischen Diskursen werden wir in weiteren Papieren eingehend analysieren.

Das Narrativ der Ineffizienz der Medizin und der Gefahren, die durch die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen angeblich einher geht, hat in der Folge obsiegt. Zum Leidwesen einer Bevölkerung, welche jährlich Kosten von 10 Mia. Franken wegen manifest erlebter und erlittener kardiovaskulärer Erkrankungen produziert ⁶.

Gerade deswegen muss die kardiovaskuläre Prävention immer mehr an Bedeutung gewinnen, dies auch in Anbetracht der effizienten, aber – im Erkrankungsfall – immer teureren Behandlungsmöglichkeiten.

Der hier präsentierte Rechner gestattet innerhalb weniger Minuten dank einer Desktop-basierten künstliche Intelligenz eine umfassende Prüfung, ob präventive Massnahmen indiziert und kosteneffizient sind, insbesondere betreffend Indikationen für Aspirin, Xarelto Vascular, Statine, Ezetimibe und PCSK9-Inhibitor unter Berücksichtigung der Zielwerte der neuen ESC Leitlinien 2019. Da solche Entscheide häufig für 20 Jahre und mehr gemacht werden, ist klar, wie wichtig solche Einschätzungen und die daraus folgenden Therapieempfehlungen sind. Der Rechner ist im Internet unter <https://www.docfind.ch/AspirinStatinCompass.xlsx> abrufbar.

Welche Resultate erzeugt der Rechner

Berechnung der Risiken:

Gemäss ESC Lipid Richtlinien 2019 wird das Risiko in 4 Kategorien eingeteilt: niedrig (<1%); mässig erhöht (1.0-4.9%); schwer erhöht (5.0-9.9%); sehr schwer erhöht (10.0% und mehr). Nach Eingabe der geforderten Patientenmerkmale in den rot markierten Felder werden die Resultate automatisch berechnet. Berechnet werden das Risiko nach FRAMINGHAM für kardiovaskuläre Erkrankungen (mit frei wählbarem Kalibrationsfaktor), das kardiovaskuläre SCORE Risiko in niedrig-risiko Populationen für kardiovaskulären Tod und die Berechnung des Risikos in der Sekundärprävention anhand der Publikation von Dorresteijn ⁷.

Berechnung weiterer Informationen:

Der Rechner berechnet den Body-Mass-Index, die glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft ⁸, gibt eine Empfehlung für die Prävention mit Aspirin cardio in der Primärprävention ab, empfiehlt, ob Xarelto vascular indiziert sein könnte und berechnet die Kosteneffizienz der Statine, von Ezetimibe, von PCSK9-Inhibitoren (mit frei wählbaren Tageskosten als Prüfinstrument) und von Xarelto vascular unter Einschluss der Kosteneffizienz anhand der überarbeiteten QALY Formel des SMB für die nächsten 20 Jahre.

Wie und warum erfolgen die einzelnen Berechnungen

Risikorechner:

Die Risikoberechnungen für FRAMINGHAM und SCORE sind publiziert und somit in einer Excel-Tabelle integrierbar ^{9,10}. Der Kalibrationsfaktor für FRAMINGHAM wurde mit 0.7 gewählt in Analogie zum AGLA-Rechner, dies kann aber direkt im Rechner verändert werden, wir bevorzugen einen Faktor von 1.0. Der AGLA online Rechner bietet Assistenz für die kardiovaskuläre Prävention ¹¹. Der Quellcode des PROCAM-Algorithmus wird der Öffentlichkeit aus nicht deklarierten Gründen

verschwiegen, so dass eine Desktop-Variante für die Arztpraxis nicht verfügbar gemacht werden kann. Der auf www.agla.ch verfügbare Online-Rechner lässt zudem keinen direkten Vergleich mit dem ebenfalls von der AGLA empfohlenen SCORE Rechner zu und ist empirisch für die Schweiz ungenügend validiert; SCORE-CVD wird auf der AGLA-Website nicht elektronisch verfügbar gemacht, was die Praktikabilität der Risikobeurteilung anhand eines direkten Vergleichs verunmöglicht. Ferner wird durch den AGLA-Rechner nur das Herzinfarktisiko, nicht aber das kardiovaskuläre Risiko berechnet und es finden sich weder Kosteneffizienz-Berechnungen zu den Interventionen mit Statinen noch eine Berechnung des Verhältnisses zwischen Wirkung und Nebenwirkung der Aspirin-Prävention. Störend ist ferner, dass im direkten Vergleich die meisten Patientinnen und Patienten, welche mit dem AGLA-Algorithmus ein niedriges Risiko aufweisen, tatsächlich ein mässig erhöhtes oder hohes SCORE-Risiko aufweisen und dass die Übereinstimmung für die Statin-Indikation zwischen AGLA und SCORE bestenfalls mässig ist ¹². Der AGLA Rechner ist deshalb aus unserer Sicht für die Zwecke der kardiovaskulären Prävention nur eingeschränkt tauglich. Wir empfehlen ohne Einschränkung die Vorgaben der ESC Richtlinien 2019.

Für die Berechnung des Risikos in der Sekundärprävention verwenden wir den Algorithmus von Dorresteijn ⁷. Dabei haben wir das Risiko auf 10 Jahre extrapoliert und mit 1.25 multipliziert, da Personen mit einem Zweitereignis in rund 25% der Fälle ein drittes Ereignis in 10 Jahren erleben können. Gemäss ESC Richtlinien 2019 gelten die errechneten SCORE Risiken sowohl für die Primär-, als auch für die Sekundärprävention: es wird also nicht mehr prinzipiell zwischen Primär- und Sekundärprävention unterschieden. Der Dorresteijn Rechner basiert auf den TNT Daten und gestattet eine Risikomodifizierung anhand von weiteren Variablen wie Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Zustand nach Bypass-Operation usw.

Statin-Indikation:

Gemäss ESC Richtlinien 2019 gelten die Lipid-Richtlinien für das Risiko, unabhängig von Primär- und Sekundärprävention, was wir nur unterstützen können. Die Statin-Indikation soll bei Personen mit erhöhtem Risiko in der Grundversorgung erwogen werden ¹¹. Der Rechner gibt an, ob die LDL-Zielwerte gemäss Risikokategorie erreicht sind. Die Zielwerte sind für niedriges Risiko < 3.0 mmol/l, für mässig erhöhtes Risiko < 2.6 mmol/l, für hohes Risiko < 1.8 mmol/l und für sehr hohes Risiko < 1.4 mmol/l.

PCSK9-Inhibitor-Indikation:

In Anbetracht der hohen Kosten der PCSK9-Inhibitoren werden diese vom BAG mit einer Limitation versehen. Dies ist illegal. Bei Personen mit hohem Risiko sind diese Medikamente viel häufiger

indiziert als heute praktiziert. Im Rechner können die Tageskosten des PCSK9-Inhibitors eingesetzt und dann die Kosteneffizienz abgelesen werden. Werden die Lipidwerte gemäss ESC Richtlinien 2019 Regel nicht erreicht, sind Ezetrol und PCSK9-Inhibitoren einzusetzen.

Aspirin-Indikation:

Bei Personen mit erhöhtem Risiko in der Primärprävention kann eine Aspirin-Indikation bestehen, sofern das Blutungsrisiko nicht erhöht ist. In unserem Rechner berechnen wir die NNT minus die blutungsbedingten NNH aufgrund einer kürzlich publizierten Metaanalyse¹³. Bei einer NNT-NNH von < 100 kann die Aspirin Indikation gestellt werden. In der Sekundärprävention ist Aspirin immer indiziert. Bei Personen mit einer relevanten Karotis-Atheromatose (Total Plaque Area > 80 mm² entspricht hohem kardiovaskulärem Risiko¹⁴) oder Koronarverkalkungen (Agatston Score > 100) ist ebenfalls von einem hohen Risiko auszugehen. Sind dem Rechner diese Daten bekannt, gibt der Rechner automatisch eine Empfehlung für Aspirin cardio aus, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt (wie auch bei Xarelto Vascular).

Xarelto Vascular-Indikation:

Xarelto vascular wird bei Personen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse empfohlen (SCORE > 5.0%, FRAMINGHAM > 20%, Sekundärprävention, PAVK, Atherosklerose gemäss Koronar-CT oder bei Vorliegen einer relevanten Karotis-Atheromatose) und ist mit 2x2.5 mg pro Tag sogar in der Lage, bei diesen Personen das gesamte Sterberisiko signifikant zu senken¹⁵. Dabei ist zu beachten, dass diese Medikation auch Personen mit hohem Risiko aufgrund von Karotisatheromen¹⁶ oder relevanten Koronarverkalkungen¹⁷ indiziert sein kann. Der Rechner gibt aus, dass bei einem SCORE Risiko von 5% oder TNT-Risiko von 20% oder mehr in 10 Jahren für ein kardiovaskuläres Ereignis Xarelto vascular indiziert ist, falls kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Für das Blutungsrisiko stützen wir uns auf ein Consensus-Dokument von Prof. Urban¹⁸.

Wie erfolgen die Berechnungen zur Kosteneffizienz

QALY:

Wir verwenden ein durch uns modifiziertes Grundmodell des SMB für die Berechnung der Kosteneffizienz.

QALY bedeutet «quality adjusted life years» oder übersetzt Lebensqualität pro Lebensjahr. Wenn wegen fehlender Prävention über 5 Jahre einen Todesfall nicht verhindert wird, verliert diese Person im Mittel 2.5 QALY. Bei doppelter Beobachtungszeit verdoppelt sich die Zahl der vermeidbaren Ereignisse von 1 auf 2. Wir gewinnen als $2 \times 5 = 10$ QALY. Dies bedeutet: die QALY vervierfachen sich

bei Verdopplung der präventiven Behandlungsdauer. Verlust von 2.5 QALY-Jahren 1, nach 5 Jahren 4, nach 10 Jahren 16 Jahre QALY Verlust.

Das SMB hat in der Berechnung der Kosteneffizienz der Statine jedoch die QALY nur verdoppelt statt vervierfacht, deswegen sind die Statine in der Grundversorgung nicht kosteneffizient geworden, obwohl sie es sind, erst recht über 20 Jahre Behandlung ².

Der Wert des Lebens

Das SMB setzt für einen Todesfall 8500 Franken ein, Schlander 200'000 € ¹⁹. Bei überlebtem kardiovaskulärem Ereignis verrechnet das SMB 25'000 Fr. im ersten und 8'000 Fr. in den Folgejahren. Nimmt man jedoch die indirekten Kosten dazu, muss man diese Zahlen mit 1.4 multiplizieren⁶. Die Kosteneffizienz, also die Kosten pro QALY werden im Rechner mit diesen Annahmen durchgeführt und zwar statt über 5 Jahre (SMB) über einen Zeitraum von 20 Jahren (Varifo). Die Ergebnisse im Rechner zeigen erwartungsgemäss, dass alle Medikamente ausser den PCSK9-Inhibitoren eine negative Zahl für die Kosten pro QALY ergeben, eine Dominanz der Therapie über die QALY bzw. ein «return on investment». Für Xarelto vascular haben wir die Kosteneffizienzberechnungen in einer separaten Arbeit über 10 Jahre berechnet ²⁰. Auch diese Therapie ist in der Regel über die QALY dominierend.

Risiko, Kosteneffizienz und Ethik

Motivation

Der Hauptgrund für diese Arbeit: wir wollen der Medizin ihr Recht auf Behandlung anhand von Kosteneffizienz-Berechnungen, welche die medizinische Realität wiedergeben, zurückgeben. Die Gesundheitsökonomie hat mit einer Unterbewertung des Lebens und mit Falschberechnungen gerechnet ²¹ und damit den Wert der Medizin zerstört.

Ethik

Füllen wir mit Prävention die Heime mit Pflegefällen? Können wir uns deswegen Prävention überhaupt noch leisten? Solche Fragen kursieren gelegentlich an Fachkongressen. Sie sind Ausdruck der Angst, dass die Medizin immer mehr Kranke erzeugt, was Autor Gruenberg bereits 1997 als «failure of success» bezeichnet hat ²². Neben dieser pessimistischen Sichtweise existiert aber auch eine positivere, optimistische, welche von Fries unter dem Titel «compression of morbidity» publiziert wurde ²³. Die Varifo hat dazu auch ein Newsletter publiziert ²⁴. Zu welchem Lager man sich letztlich zählen mag, spielt sehr wohl eine grosse Rolle, denn diese Haltungen implizieren Handlungen. Auf der objektiven Ebene ist «über den Ausgleich der Asymmetrien zwischen Unterstützungsbedarf und Unterstützungsangebot in der Tat nachzudenken. (...) Der erste Schritt

hierfür ist offenbar der Aufbau eines objektivem und qualitätsgesicherten Gesundheitsinformationssystems - auch unter Beteiligung der Gesundheitswissenschaften. ²⁵» Zentral muss zudem die Frage des Patientenauftrags sein. Will dieser gesund bleiben, sollten wir ihn darin mit unserem ärztlichen Wissen unterstützen. Und wir sollten ihm nicht mit (meist reversiblen) Nebenwirkungen so Angst machen, dass er auf die wirksame Therapie verzichten will. Ein weiteres ethisches Dilemma ist das «primum nil nocere», welches von der SAMW bei der Erstellung der Sterbehilferichtlinien dahingehend interpretiert wurde, dass man durch eine medizinische Handlung NIE schaden darf (Literatur). In der Konsequenz hebt sich damit die Medizin selber aus, denn Nebenwirkungen gehören zur Therapie. Der Imperativ des «primum nil nocere» kann aber auch durch Unterlassung einer präventiven Massnahme erzeugt werden, indem der Patient einen vermeidbaren Hirnschlag erleidet. Das Abwägen von Wirkung (nicht Nutzen!) und Risiken ist unsere alltägliche Bürde.

Kosteneffizienz

Die Berechnungen des SMB im Statinbericht sind nachweislich falsch, weil für eine doppelte Behandlungsdauer viermal mehr QALY entstehen. Kostet die Vermeidung eines Todesfalls 500'000 Fr zu 2.5 QALY (siehe oben), kostet die Vermeidung des Todesfalls 200'000 Fr, was sehr teuer ist. Nach Verdopplung der Behandlungszeit bezahlen wir 1 Mio. Franken, gewinnen aber 10 QALY, wodurch die Kosten pro QALY auf 100'000 Fr. sinken, also Halbierung der Kosten pro QALY. Bei nochmaliger Verdopplung der Behandlungsdauer zahlen wir 2 Mio Fr. und gewinnen 40 QALY, bezahlen somit 50'000 Fr pro QALY. Im Statinbericht des SMB werden diese Vervierfachungen mit Verdopplungen der QALY eingesetzt, das heisst, die Kosten von initial 200'000 Fr. pro QALY bleiben gleich hoch, unabhängig von der Behandlungsdauer. Dabei verhalten sich die QALY ähnlich wie der «numbers needed to treat», NNT. Im gleichen Beispiel würden also 100 Personen behandelt, um einen Todesfall zu verhindern, NNT=100. Nach Verdopplung der Behandlungsdauer werden zwei von 100 gerettet, also 50, nach nochmaliger Verdopplung 4 von 100, also NNT=25. Auch hier zeigt sich, wie mit zunehmender Behandlungsdauer die NNT deutlich reduziert werden. Deshalb sollte man bei den NNT die Angaben immer pro Zeitraum machen, also NNT=25 in 10 Jahren.

Implikationen

Wenn Ethik und Kosteneffizienz sich auf falsche Grundberechnungen des SMB berufen, entsteht, wie der Bericht des SMB zu den Statinen zeigt ², eine komplette Verwirrung. Es ist deswegen notwendig, dass sich z.B. die Fachgesellschaften die Disziplin einer medizinischen Gesundheitsökonomie beherrschen. Wird diese Disziplin den Volkswirten überlassen, können komplett falsche Berechnungen den Wert der Medizin in ihr Gegenteil verkehren.

Schlussfolgerungen

Künstliche Intelligenz, gepaart mit gesundheitsökonomischem Sachverstand und medizinischem Grundwissen gestattet zeiteffizientere Beurteilungen für die Indikationsstellung wirksamer Therapien bei gleichzeitiger Erhöhung der Patientensicherheit. Man lässt sozusagen die eigene (subjektive) Behandlungsempfehlung objektivieren und kann sich so selber rasch überprüfen. Das ist der Auftrag an den Varifo-Rechner. Dieser wird laufend optimiert und jeweils online gestellt. Wir gehen nicht davon aus, dass der Varifo-Rechner in der jetzigen Form definitiv ist. Im Gegenteil erwarten wir Kritik – wie auch Bertolt Brecht dies für sich reklamierte²⁶ – an den Berechnungen, damit wir das Projekt laufend verbessern können.

In Anbetracht der zunehmend komplexer werdenden Medizin und den sehr hohen Kosten im Behandlungsfall, insbesondere der kardiovaskulären Erkrankungen, können wir uns Fehlbeurteilungen bei der Indikation präventiver Massnahmen nicht mehr leisten.

Mit dem Rechner können wir auch rasch eine Einschätzung zur Kosteneffizienz unserer Entscheide erhalten, was den Spardruck in der Medizin reduziert und hilft, weniger zu rationieren, weil «es» angeblich zu teuer ist.

Die neuen ESC Lipid Richtlinien befürworten eine intensive Senkung des LDL Cholesterins sogar bei «Gesunden». Mit Widerstand ist zu rechnen. Betrachten wir die Kosteneffizienz der Lipidsenkung über längere Zeiträume, sind jedoch selbst teure Therapien mit Tageskosten von über 10 Franken immer noch kosteneffizient. Diese neue Erkenntnis will der Rechner vermitteln und damit falsche Einschätzungen bei der Kosteneffizienz eliminieren.

Literatur

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O, Mueller C, Drexel H, Aboyans V, Corsini A, Doehner W, Farnier M, Gigante B, Kayikcioglu M, Krstacic G, Lambrinou E, Lewis BS, Masip J, Moulin P, Petersen S, Petronio AS, Piepoli MF, Pintó X, Räber L, Ray KK, Reiner Ž, Riesen WF, Roffi M, Schmid J-P, Shlyakhto E, Simpson IA, Stroes E, Sudano I, Tselepis AD, Viigimaa M, Vindis C, Vonbank A, Vrablik M, Vrsalovic M, Zamorano JL, Collet J-P, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, John Chapman M, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O, Windecker S, Aboyans V, Baigent C, Collet J-P, Dean V, Delgado V, Fitzsimons D, Gale CP, Grobbee D, Halvorsen S, Hindricks G, Jung B, Jüni P, Katus HA, Landmesser U, Leclercq C, Lettino M, Lewis BS, Merkely B, Mueller C, Petersen S, Petronio AS, Richter DJ, Roffi M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 1]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>
2. Felder S, Jüni P, Meier CA, et al. SMB Statin Recommendation [Internet]. 2014. Available from: https://www.swissmedicalboard.ch/fileadmin/public/news/2013/bericht_smb_statine_primaerpraevention_lang_2013.pdf
3. Romanens M, Sudano I, Szucs T, Adams A. Medical costs per QALY of statins based on Swiss Medical Board assumptions. *Cardiovasc Med*. 2017;17:96–100.
4. Romanens M, Adams A, Ackermann F, Hofmeier B, Kurth F, Warmuth W. Ökonomie erhebt sich über Medizin. *Schweizerische Aerztezeitung* [Internet]. 2015;96:795–797. Available from: <https://saez.ch/de/article/doi/saez.2015.03514/>
5. Romanens M, Warmuth W. Varifo-Gutachten: Die Effekte der Swiss Medical Board Empfehlung 2014 zu den Statinen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in der medizinischen Grundversorgung [Internet]. 2019. Available from: <https://www.docfind.ch/VarifoGutachten2019.pdf>
6. Wieser S, Tomonaga Y, Riguzzi M, Fischer B, Telser H, Pletscher M, Eichler K, Trost M, Schwenkglenks M. Die Kosten der nicht übertragbaren Krankheiten in der Schweiz [Internet]. 2014. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/103453/>
7. Dorresteyn JAN, Visseren FLJ, Ridker PM, Wassink AMJ, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of

- randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d5888.
8. Ackermann F, Romanens M. Kalkulator mit 10 diversen Formeln zur Schätzung der Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate, GFR) [Internet]. Kardiolab Publ. 2006; Available from: https://www.kardiolab.ch/GFR_Levey.html
 9. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Witheimsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
 10. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB, Agostino RBD. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–753.
 11. Eckardstein A. AGLA Guidelines [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug 1]; Available from: www.agla.ch
 12. Romanens M, Szucs T, Sudano I, Adams A. Agreement of PROCAM and SCORE to assess cardiovascular risk in two different low risk European populations. *Prev Med Reports*. 2019;13:113–117.
 13. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321:277–287.
 14. Romanens M, Sudano I, Adams A, Schober T. Sonographic assessment of carotid atherosclerosis: preferable risk indicator for future cardiovascular events? *Swiss med wkly* [Internet]. 2019; Available from: in press
 15. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P, Avezum AA, Probstfield J, Cook Bruns N, Fox KAA, Bhatt DL, Connolly SJ, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 24];73:3271–3280. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/73/25/3271>
 16. Zomer E, Si S, Hird TR, Liew D, Owen AJ, Tonkin A, Reid CM, Ademi Z. Cost-effectiveness of low-dose rivaroxaban and aspirin versus aspirin alone in people with peripheral or carotid artery disease: An Australian healthcare perspective [Internet]. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2018 [cited 2019 May 29];26:858–868. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30526023>
 17. Arps K, Rifai M Al, Blaha MJ, Michos ED, Nasir K, Yeboah J, Budoff MJ, Blumenthal RS, Bittencourt MS, McEvoy JW. Usefulness of Coronary Artery Calcium to Identify Adults of Sufficiently High Risk for Atherothrombotic Cardiovascular Events to Consider Low-Dose Rivaroxaban Thromboprophylaxis (From MESA). *Am J Cardiol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul

31]; Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002914919308136>

18. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson CM, Gregson J, Haude M, James SK, Kim H-S, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon MB, Magee PFA, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price MJ, Rao S V., Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh RW, Krucoff MW, Morice M-C. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Consensus Document From the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Circulation* [Internet]. 2019;CIRCULATIONAHA.119.040167. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167>
19. Schlander M, Schwarz O, Schaefer R. Value of a Statistical Life Year (VSLY) in Europe: Update 1 [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 11]. Available from: <https://www.dkfz.de/de/gesundheitsoekonomie/Download/Schlander-et-al-VSLY-Europe-HTAi-Rome-170620-FVc-HO.pdf>
20. Romanens M, Warmuth W. SWISS TWO-MODEL COST EFFICIENCY OF RIVAROXABAN IN SECONDARY PREVENTION AND IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS BASED UPON EFFICIENCY FINDINGS OBSERVED IN THE COMPASS TRIAL. *VARIFO Calc* [Internet]. 2019; Available from: <https://docfind.ch/CompassPEP.pdf>
21. Romanens M. Kosten pro QALY, Effekt auf die Beobachtung über 10 statt 5 Jahre, Kommentare von Prof. S. Felder vom 07.12.2014 [Internet]. 2014. Available from: www.docfind.ch/QALYFelder122014.pdf
22. Gruenberg EM. The Failures of Success. *Milbank Mem Fund Q*. 1977;55:3–24.
23. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med*. 1980;303:245–250.
24. Romanens, Michel V. Das Paradox der Risiko-Kompression [Internet]. 2018. Available from: <http://www.docfind.ch/VarifoNewsletterParadoxRisikoKompression.pdf>
25. Degenkolbe B, Gette E, Höpfner T, Warmuth W. Auf Leben und Tod - Spezifische Implikationen eines vermeintlich längeren Lebens für die Versicherungswirtschaft (1+2). *Zeitschrift für Versicherungswes* [Internet]. 2011;23. Available from: https://docfind.ch/Warmuth_AufLebenUndTod_2011.pdf
26. Kaemper. Bertolt Brecht , der Nationalsozialismus und die Sprachkritik. 1991;191–198. Available from: https://d/Kaemper_Bertolt_Brecht_2000.pdf